

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kadir KAYMAK

138544

AMİKASİN OTOTOKSİSİTESİNDE MAGNEZYUM'UN
KORUYUCU ETKİSİNİN DENEY HAYVANLARINDA
ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Erdoğan BULUT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
EDİRNE BİLİM VE TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ

EDİRNE-2003

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kadir KAYMAK

AMİKASİN OTOTOKSİSİTESİNDE MAGNEZYUM'UN
KORUYUCU ETKİSİNİN DENEY HAYVANLARINDA
ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Erdoğan BULUT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez No: 83

EDİRNE-2003

T.C.
Trakya Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

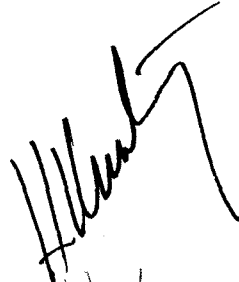
Fizyoloji Anabilim Dalı'nın Fizyoloji Yüksek Lisans Programı çerçevesinde hazırlanmış olan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 22.12.2003/23 tarih ve sayılı toplantısının 2 nolu kararı ile belirlenen aşağıdaki jüri üyeleri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09.01.2004


Prof. Dr. Kadir KAYMAK


Doç. Dr. Cem UZUN


Yrd. Doç. Dr. Gülizar ATMACA


Prof. Dr. Halim KARADAĞ
Müdür Yekili

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında büyük destek ve ilgisini gördüğüm tez danışmanım ve sayın hocam Sayın Prof.Dr. Kadir Kaymak'a;

Fizyolojik bilimler alanında bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yeni bir adım atmamı sağlayan değerli hocalarım Yrd.Doç.Dr. Gülizar Atmaca ve Yrd.Doç.Dr. Mevlüt Yaprak'a;

Tez çalışmam süresince destek ve bilgilerini paylaştığım hocalarım Doç.Dr. Cem Uzun, Yrd.Doç.Dr. Recep Yağız, Yrd.Doç.Dr. Abdullah Taş'a;

Fizyoloji Anabilim Dalı'nda dostluk ve bilgilerini esirgemeyen Öğr.Gör. Selva Mert, Yrd.Doç.Dr. Arzu Vardar, Uzm.Dr. Nurettin Aydoğdu'ya;

Eğitim kariyerim boyunca sürekli olarak maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Odym. Aygün Aykul Dığın ve Odym. Nagehan Gümüşel'e;

Bilgi ve dostluklarını paylaşmaktan mutluluk duyduğum Uzm.Dr. Çetin Yıldırım'a, Uzm.Biyolog Bilal Balkan'a;

İstatistiksel değerlendirmelerde sürekli bilgisine başvurduğum Araş.Gör. Ebru Yavuz'a;

Her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

SİMGE ve KISALTMALAR

ABR	İşitsel beyin sapı cevapları
AC	Alternatif akım
ADPs	Akustik çarpılma ürünü emisyonlar
ATP	Adenozin trifosfat
BERA	Brain evoked response auditory
BOS	Beyin omurilik sıvısı
Ca	Kalsiyum
CM	Koklear mikrofonik
CNV	Raslantısal negatif varyant
dB	Desibel
DC	Doğru akım
ECochG	Elektrokokleagrafi
EDP	Enerjiye bağlı faz
EOAEs	Evoked otoakustik emisyonlar
FFR	Cevabı takip eden frekans
HL	İşitme düzeyi
Hz	Hertz
I/O	İnput/Output
i.m	İntramüsküler
i.v	İntravenöz
Mg	Magnezyum
MgCl ₂	Magnezyum klorür
MİK	Minumum inhibitör konsantrasyon
OAEs	Otoakustik emisyonlar
Ort.	Ortalama
PhIP ₂	Fosfatidil inositol bifosfat
SCP	Devam eden kortikal potansiyel

S.D	Standart sapma
SFEs	Stimulus frekans otoakustik emisyonlar
SOAEs	Spontan otoakustik emisyonlar
SP	Summasyon potansiyeli
SPL	Ses basınç düzeyi
TEOAEs	Geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kulak Anatomisi.....	3
2.1.1. Dış Kulak.....	3
2.1.2. Orta Kulak.....	4
2.1.3. İç Kulak.....	6
2.1.4. Santral İşitme Yolları.....	8
2.2. İşitme Fizyolojisi.....	9
2.2.1. Dış Kulak Fizyolojisi.....	10
2.2.2. Orta Kulak Fizyolojisi.....	11
2.2.3. İç Kulak Fizyolojisi.....	12
2.3. Otoakustik Emisyonlar (OAEs).....	13
2.3.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar.....	15
2.3.2. Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar.....	16
2.4. İşitsel Beyin Sapı Cevapları (ABR).....	19
2.5. Ototoksisite.....	26
2.6. Aminoglikozid Antibiyotikler.....	27
2.7. Magnezyum.....	35
2.7.1. İnsanda Plazma Mg Azlığını İlgilendiren Durumlar.....	36
2.7.2. Magnezyum Eksikliği Belirtileri.....	37
2.7.3. Magnezyum Fazlalığı Nedenleri.....	37
2.7.4. Magnezyum Fazlalığı Belirtileri.....	38
2.8. Ototoksisitenin Odyolojik Monitorizasyonu.....	39
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	41
3.1. İşitsel Beyinsapı Yanıt Odyometrisi Ölçümü.....	42
3.2. Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon Ölçümü.....	43

4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ.....	63
7. ÖZET.....	64
8. SUMMARY.....	65
9. KAYNAKLAR.....	67
10. RESİMLEMELER LİSTESİ.....	73
11. ÖZGEÇMİŞ.....	75
12. EKLER.....	76
12.1. Etik Kurul Kararı	76



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde aminoglikozidler ile aynı antibakteriyel etki profiline sahip ilaçlar olmakla birlikte; aminoglikozidler maliyetlerinin düşük olması nedeniyle hala yaygın olarak kullanılmaktadır. Aminoglikozid grubu antibiyotikler birçok bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aminoglikozidler ile tedaviye ototoksisite ve nefrotoksisite gibi major yan etkiler sıklıkla eşlik eder. Aminoglikozid antibiyotiklerin ototoksik etkileri ilk aminoglikozid antibiyotik olan streptomisin keşfinden bu yana bilinmektedir. Bu grupta yer alan bütün ilaçlar değişik oranlarda ototoksik etkiye sahiptirler. Aminoglikozidlerin ortalama ototoksisite oranı %5-10 arasında bildirilmektedir.¹ Nefrotoksisite, ototoksisite gibi toksik yan etki insidansının yüksekliği hekim için sürekli bir endişedir. Bu etkilerin erken tespit edilmesi ile tedavi planı değiştirilebilir. Aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisite, tedavi süresi ve plazma seviyeleri ile paralellik gösterse de ototoksisite için bilinen böyle bir belirleyici yoktur. Klinik olarak ototoksisite, plazma ilaç seviyeleri ile paralellik göstermez. Dengesizlik, tinnitus ve işitme kaybı gibi subjektif semptomlarla karakterizedir. Bu semptomlar arasında en sık ve çoğu zaman da ilk olarak karşılaşılan yakınma tinnitusdur. Olgularda tinnitus ve işitme kaybı genellikle bilateral ve simetriktir. Ancak, tek taraflı bulgular ile nadir de olsa karşılaşıldığı bildirilmektedir.¹ Vestibüler belirtiler, orta derece dengesizlikten bulantı-kusma ile seyreden ciddi vertigo hatta ossilopsiyeye kadar giden değişken bir klinik tablo ortaya çıkartabilir ve genellikle kompensasyon mekanizmaları ile zaman içinde hafifler. Ancak, toksik maddelerin cinsine, alım şekli ve süresine bağlı olarak total vestibüler kayıp da söz konusu olabilir.^{1,2}

Ototoksik etkinin en belirgin olarak ortaya çıktığı hasta grupları; böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan olgular, bağışıklık sistemi baskılanmış olgular, yaşlı hastalar, daha önce ototoksisite ortaya çıkan olgular, birden fazla ototoksik ilacın birarada kullanıldığı hastalar, daha önceden sensoröral işitme kaybı olan olgular, koklear implantlı çocuklar, kollajen damar hastalığı olan olgular olarak sıralanabilir. Bu olgulara ototoksik olarak bilinen ilaçlar dikkatli bir biçimde ve kontrollü olarak verilmelidir. Bu olguların büyük risk altında

olduğu bilinmesine rağmen, ototoksik ilaçların kontrolsüz kullanımı medikolegal sorunlara yol açmaktadır. Bu tip ilaçların kullanıldığı hallerde ilacın etkilerinin monitorize edilmesi yolu ile hastada meydana gelebilecek toksik etkiler çok erken dönemde tespit edilebilir.¹

Morfolojik olarak aminoglikozidler öncelikle kokleanın bazal parçasındaki duysal epitelini tahrip eder. Özellikle hassas olan dış tüylü hücrelerdir. Hayvan çalışmalarında bu etki için belirli bir geri dönüşüm tarif edilmemiş ise de insanlarda aminoglikozidlere bağlı ototoksisitede kalıcı iç kulak fonksiyon kaybı ile sonuçlanır. Bu nedenle ototoksik etkilerin erken saptanması önemlidir. İdeal olarak, koklear hasarı saptamada kullanılan metodlar sensitif olduğu kadar spesifik de olmalıdır. Otoakustik emisyonlar bu kriteri sağlamakta olup, koklear fonksiyonu non-invaziv ve objektif bir şekilde test etmede bir araç olarak önerilir.¹⁻³

Transient evoked otoakustik emisyonların (TEOAE) oluşum mekanizması ve yeri hala bir çok araştırmanın konusu olmasına rağmen, dış tüylü hücrelerin durumunu yansıttığı kabul edilir.⁴ Beyinsapı yanıt odyometrisi (ABR) koklear fonksiyonu değerlendirmeden ziyade VII. ve VIII. sinir aktivasyonu, oluşan sinirsel ark senkronizasyonunu gösteren objektif bir test yöntemi olmakla beraber işitsel uyarılı potansiyeller ile eşik yanıtlar alınabilir.

TEOAE'ların, dış tüylü hücre fonksiyon değerlikleri monitorizasyonunda elektrokokleagrafi (ECochG) ve beyinsapı odyometrisi gibi diğer metodlarla karşılaştırıldığında en sensitif araçlardan olduğu gösterilmiştir. TEOAE'lar ile monitorizasyon aminoglikozidlere bağlı ototoksisitenin erken saptanması ve önlenmesi için bir metod olarak önerilmektedir.⁵

Bu çalışmanın amacı, aminoglikozid grubu antibiyotiklerden olan amikasinin majör yan etkilerinden biri olan ototoksisitede magnezyumun olası koruyucu etkinliğinin TEOAE-ABR ile monitorizasyonunu sağlamak ve araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kulak Anatomisi

Kulak, her biri farklı yapısal ve fonksiyonel özelliklere sahip üç kısımdan; dış kulak, orta kulak ve iç kulaktan oluşur. ⁶

2.1.1. Dış Kulak (Auris externa)

Kulak kepçesi (Auricula) ve dış kulak yolu (Meatus acusticus externus) olmak üzere iki kısımdan oluşur. ¹

Kulak kepçesi; başın yan tarafında yaprak şeklinde bir çıkıntıdan ibarettir. Deri ve perikondrium ile örtülü ince elastik bir kıkırdaktan meydana gelmiştir. Kulak kepçesi başa, deri, dış kulak yolu kıkırdağı, kas ve bağlarla yapışır. ⁶⁻⁸ Kulak kepçesine kan a. temporalis superficialis ve a. occipitalis posteriordan gelir, venler arterleri izler. Lenfatikler preauricular, retroauricular ve infraauricular lenf düğümlerine dökülür. ^{1,6,7} Kulak kepçesinin ön yüzünün duyarlılığını V. kranial sinirin aurikulotemporal dalı sağlar. Ayrıca VII. kranial sinirden kavum konka, konka, heliksin bir bölümü ve kulak arkasının alt kısmına duysal dallar gelir. Servikal II. ve III. sinirler ise kulak kepçesinin büyük bir bölgesinin duyarlılığını verirler. ⁷

Dış kulak yolu; konkadan kulak zarına kadar olan uzunluğu içine alır. ^{7,8} Hafif "S" şeklinde oblik yerleşim gösteren dış kulak yolunun arka-üst duvar uzunluğu 25 mm iken, ön-alt duvar 31 mm'dir. ^{6,7} Dış kulak yolunun 1/3 dış kısmını fibroelastik bir yapı oluşturur; 2/3 iç kısmı ise kemiksel yapıdadır. Kıkırdak parça dış yanda ve arkada kemik kısım iç yanda ve önde bulunur. ^{1,6,9} Dış kulak yolu kıkırdak kısmını örten deride ter, yağ ve plazmaen bezler

vardır. Kemik kısmı örten deri ise oldukça ince olup hemen periosteumun üzerini örter; kıl, yağ ve plazmaen bezler içermez. ^{1,7,9-11} Çocuklarda temporal kemik gelişimi henüz tamamlanmadığı için kıkırdak kısmı daha uzundur. ^{6,7} Dış kulak yolu kıkırdağı arka-üst duvarı, açık bir boru şeklindedir. Kıkırdak bölümün ön duvarında iki adet Santorini fissür bulunur. Kemik kısmın antero-inferior bölümünde Huschke deliği yer alır. ^{1,6,8}

Dış kulak yolu arterleri; a. carotis externanın dalı olan a. auricularis posterior, a. temporalis superficialis ve a. auricularis profunda'dır. Venöz drenaj, maksiller ve eksternal juguler venler ile plexus pterygoideus'a olur. Lenfatikler, anterior, posterior ve inferior aurikuler lenf nodlarıdır. Inferior ve posterior bölümlerin duysal innervasyonu n. vagusun aurikuler dalı (Arnold); anterior ve süperior bölümlerin ise n. mandibularisin aurikulo-temporal dalı ile olur. ⁶

2.1.2. Orta Kulak (Auris media)

Kulak zarı ile kemik labirent arasında bulunan ve müköz membranla örtülü bir alandır. Vertikal ve anterosuperior çapları 15 mm, mediolateral derinliği üstte 6 mm iken, umbo seviyesinde 2 mm'ye iner. ⁶

Orta kulak boşluğu (cavum tympani), önde östaki (tuba auditiva) ile nazofarenkse açılmakta, arkada aditus antrum yolu ile mastoid antrum ve hücreleriyle devam etmektedir. ¹ Orta kulak boşluğu topografik olarak kulak zarına göre üç kısma ayrılır: Kulak zarı düzeyine rastlayan mezotimpanum, kulak zarının üstünde kalan epitimpanum ve kulak zarının altında kalan hipotimpanum bölümü. ⁷

Orta kulak boşluğu bir dörtgen prizmaya benzer ve 6 duvarı vardır:

- 1- **Üst duvar:** Tegmen tympani adını alır. Bu duvar epitimpanumun tavanını oluşturur. Timpanik kaviteyi orta kranial fossadan ayırır.
- 2- **Alt duvar:** Hipotimpanumun döşemesini oluşturur. Bulbus vena juguli ve a. carotis interna ile komşudur.
- 3- **Ön duvar:** Posteroinferior'da canalis caroticus'un dikine parçası, üstte tensor timpani kasını içinde bulunduran yarım kemik kanal ve hemen altında ise östaki borusunun timpanik orifisi bulunur.
- 4- **Arka duvar:** Orta kulak ile mastoid arasındaki duvardır. Üst parçasını aditus ad antrum yapar. Eminentia pyramidalis burada yer alır. Eminentia pyramidalis içinde m. stapedius

bulunur. Bu fasyal sinirin ikinci parçası ile çok yakın komşuluk gösterir. Eminentia pyramidalis lateralinde corda tympani orta kulak boşluğuna girer. Eminentia pyramidalis ile corda tympani arasında "recessus facialis" vardır. Eminentia pyramidalis medialinde sinüs tympani bulunur. Recessus facialis'in arka üstünü sınırlayan fossa incudis içerisinde incusun kısa kolu yer alır.⁸⁻¹⁰

5- **İç duvar:** Orta kulağı iç kulaktan ayırır. Epiteympanum kısmında horizontal ve vertikal semisirküler kanal ile fasyal sinirin geçtiği Fallop kanalı vardır. Mezoympanumdaki iç duvarda ise fasyal sinirin hemen altından başlayan ve kokleanın birinci turuna rastlayan promontorium ve labirent pencereleri bulunur. Promontoriumun arka-üst tarafında yuvarlak pencere (fossula fenestra cochlea) bulunur. Oval pencere stapes kemiği tabanı ile yuvarlak pencere ise ikinci kulak zarı (membrana tympani secundaria) adını alan bir zarla örtülüdür. Promontoriumun orta kısmının yüzeyinde damar ve sinirden oluşmuş bir ağ (plexus tympanicus) bulunur.^{1,6,7,11,12}

6- **Dış duvar:** Bu duvarı kulak zarı ile scutum yapar. Scutum epiteympanumda insiusura timpanikusu üstten kapatan skuamöz kemiğin uzantısıdır. Kulak zarı timpanik kemiğin sulcus timpanikusu içine Gerlach halkası adı verilen anulus fibrozis ile tespit edilmiştir.^{6,7,11,12} Anulus üstte tam değildir. Anterior ve posterior malleolar ligamentlerle devam eder. Kulak zarının bu ligamentler üzerinde kalan gevşek kısmına pars flaccida (Schrapnell zarı), alttaki gergin kısma da pars tensa adı verilir. Kulak zarı oval, yarı geçirgen ve sedef renklidir. Vertikal uzunluğu 9-10 mm, horizontal uzunluğu 8-9 mm, kalınlığı 0.1 mm'dir.^{1,6-8,10,13} Kulak zarının pars tensa parçasında ortada yukardan aşağı doğru uzanan malleusun kulak zarı içerisinde yer alan parçası olan manibrium mallei bulunur. Manibrium mallei'nin bitimindeki nokta şeklindeki görüntüye umbo denir.^{7,11} Umbodan başlayarak öne ve aşağıya doğru membrana timpaninin kenarına kadar ilerleyen üçgen görünüşündeki aydınlık alana Politzer üçgeni adı verilir.^{1,3} Kulak zarının pars tensa bölümü üç tabakadan yapılmıştır. Dışta dış kulak yolu derisi, iç yüzde orta kulak mukozası ve bunların arasında fibröz tabaka vardır.^{1,6,7,11} Kulak zarının pars flaccida bölümünde fibröz tabaka yoktur.¹

Orta kulak boşluğunda kulak zarı ile oval pencere arasında yer alan üç hareketli kemikçik vardır. Malleus, incus ve stapes kemikçikler manibrium mallei aracılığıyla kulak zarına ve ligamentum annulare ile oval pencereye bağlanmışlardır.^{1,6-8,11} Kemikçikler arasında incudo-malleolar ve incudo-stapedial olmak üzere iki eklem vardır. Ayrıca kemikçikleri orta kulak duvarına bağlayan iki kas ve dört ligament bulunur. Dört ligamentin üçü malleusa, biri incusa aittir. Kemikçiklere yapışan kaslar m. tensor tympani ve m. stapediusdur.^{7,11,13}

Orta kulağın kanlanması hem internal hem de eksternal karotisten sağlanır. Kulak zarı malleus, incus ve kavitenin ön bölümüne internal maksiller arterin dalı olan anterior timpanik

arter, arka bölgeye ve mastoid boşluklara posterior auricular arterden çıkan stylomastoid arter gelir. İnternal karotis arterin bir dalı olan caroticotympanik dal ön duvarın, a. meningia media'dan ayrılan superficial petrosal arterde, fasyal sinirin kanlanmasını sağlar. Superficial temporal arter stylomastoid temporal arter ile bir pleksus oluşturarak incudo-stapedial ekleme gider. (Venöz drenaj superior petrozal sinus n. glossofaringeus'un dalı n. tympanicus ve n. carotympanicus'dur).^{1,6,13}

2.1.3. İç Kulak (Auris interna)

İç kulak, işitme ve denge ile ilgili reseptörlerin bulunduğu kısımdır ve temporal kemiğin petröz bölümünde yerleşmiştir.^{1,6,7} Yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulakla, koklear ve vestibüler akuaduktus yolu ile kafa içine bağlantılıdır.^{1,7} İç kulak, kemik (periotik) ve zar (otik) labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur.^{1,12}

Kemik labirent; vestibül, semisirküler kanallar ve kokleadan oluşur. Vestibül 4 mm çapında irregüler oval bir boşluktur. Timpanik kavitenin medialinde yer alır. Fossula fenestra koklea ve fossula fenestra vestibüli aracılığı ile timpanik kaviteyle iletişim kurar.^{1,6,7,11,12}

Vestibülün arka ve yukarısında üç semisirküler kanal (superior, posterior, lateral) yerleşmiştir. Her biri yaklaşık 2/3'lük bir daire oluşturur. Her bir kanalın bir ucunda ampulla olarak adlandırılan ve vestibüler duyu epiteli içeren genişlemeler vardır.¹²

Kemik koklea, vestibülün antero-inferiorunda bulunur. Koklea, taban çapı 9 mm, yüksekliği 5 mm olan koniye benzer bir yapıdır. Koklea, modiulus olarak bilinen santral bir aks etrafında yaklaşık 2.5 dönüş yapar. Modiulus içerisinde koklear damarlar ve VIII. kranial sinirin koklear dalı yer alır. Koklear kanal modiulus etrafında dönen kemik spiral lamina ile bölünerek scala tympani ve scala vestibüli oluşur.⁶ Scala vestibüli oval pencere membranında başlar ve koklealar apekse uzanır. Scala tympani bazalde uzanır ve yuvarlak pencere membranında sonlanır. Bu iki bölüm perilenf içerir ve kokleanın apeksinde helicotrema aracılığı ile birleşir.^{12,14,15}

Membranöz labirent; pars superior (vestibüler labirent), endolenfatik sakkulus ve duktus, pars inferior (koklea)'dan oluşur.^{1,14} Zar labirent, şekil bakımından kendisini her taraftan saran kemik labirenti aynen taklit eder. Yalnız kemik labirente oranla daha küçüktür. Onun ancak 1/3 kısmını işgal eder, zar ve kemik labirent arasında kalan aralıklar perilenf ile dolmuştur.^{1,7}

Pars superior (Vestibüler labirent): Sakkulus, utrikulus ve semisirküler kanalları kapsar. ^{1,14} Utrikulus ve sakkulus kemik labirentin vestibül kısmı içinde bulunan ve her biri makula adıyla anılan nöro-epitelyal plağa sahip organlardır. ^{1,6,11,14}

Utrikul ve sakkül'den çıkan kanallar (duktus utricularis ve duktus sakkularis) Y harfi şeklinde birbirleriyle birleşip duktus endolenfaticus'u oluştururlar. Bu kanal da sakkulus endolenfaticus'da sonlanır. ^{1,11,14}

Pars inferior (Koklea): Kemik kokleanın transvers kesitinde üç kompartman vardır. Bu bölmeler yukarıdan aşağıya doğru sırasıyla scala vestibuli, scala media ve scala tympani'dir. ^{1,14}

Ductus cochlearis (Scala media): Membranöz labirentin bu parçası kemik kokleanın spiral kanalını tüm uzunluğunca takip eder. Vestibülün koklear recess'inden koklea apeksine kadar uzanır. ⁶ Duktus koklearis üçgen biçimindedir. Duktusun tabanını kemik spiral lamina ve baziler membran, lateral duvarını spiral ligament üzerinde bulunan stria vascularis, üst duvarını Reissner membranı oluşturur. ^{11,12,15} Reissner membranı içte spiral limbusun modiolar tarafına, dışta ise stria vaskularis'in üst köşesindeki spiral ligamana bağlıdır. Scala media ve scala vestibüli'yi birbirinden ayırır. Baziler membran, kemik spiral laminanın lateral kenarından spiral ligaman içine kadar uzanır. İnsanda spiral uzunluğu yaklaşık 31.5 mm'dir. Genişliği bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Kalınlığı pars arcuata ve pars pectinata olmak üzere iki tabakadan oluşur. Baziler membranın uzunluğu boyunca, kalınlığı ve genişliğindeki değişiklikler membranın frekans spesifik maksimum vibrasyonlar ve "yayılan dalga" oluşumundan sorumludur. ^{7,15} Baziler membranın dış tarafında Cladius ve Boettcher hücreleri bulunur. Bundan sonra Corti organı başlar. ⁷

Corti Organı: Baziler membran üzerinde yerleşmiş ses titreşimlerine hassas duysal reseptörler ve destek hücreleri Corti organını oluşturur. ⁶ Corti organı birçok yapıdan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru; Hensen hücreleri, Corti tüneli, dış tüylü hücre dizisi, Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, dış sütun (Pillar) hücreleri, iç tüylü hücreler, iç parmaklı hücreler ve iç sinir hücreleri şeklinde sıralanır. Retiküler lamina denilen sert tabaka Corti organı destek hücreleri içinde Hensen hücreleri, Deiters hücreleri ve Pillar hücreler bulunur. ^{12,15} Corti organı'nın duyu hücreleri tek sıra iç tüylü hücreler ve 3-5 sıra halindeki dış tüylü hücrelerden meydana gelir. Hem iç hem de dış tüylü hücrelerin apikal kısmında stereosilyalar bulunur. ^{6,14,15} Stereosilya aktinden yapılmış bir borudur ve kutikular tabaka içine girmiştir. Stereosilyaların uzunlukları bazal turdan apikal tura doğru artar. Ayrıca içten dışa doğru da uzunlukları artar. Dış tüylü hücre stereosilyaları V ya da W şeklinde dizili olup, her bir hücrede 6 ya da 7 dizi stereosilya vardır. Dış tüylü hücrelerin en uzun stereosilyaları tektorial membranın

alt yüzüne bağlanır. İç tüylü hücre stereosilyaları, 3 ya da 4 stereosilya dizisiyle hafifçe eğilmiş bir demet oluştururlar; tektorial membranla doğrudan ilişki kurmazlar. ^{7,12,15}

Dış tüylü hücreler, silindirik yapıdadır. İnsanda yaklaşık 13400 dış tüylü hücre vardır. ^{7,12} İç tüylü hücreler 3500 kadardır. ^{6,11,12} Dış ve iç tüylü hücreler mekanik (akustik) enerjinin, elektriksel (nöral) enerjiye dönüşümünde major rol oynar. Her iki hücre morfolojik olarak ve innervasyon yönünden belirgin farklılık gösterir. ^{7,9} İç ve dış tüylü hücreler hem afferent hem de efferent sinir lifi alırlar. Afferent sinir liflerinin %90-95'i iç tüylü hücrelerle sinaps yapar. Bunlar Tip I nöron olarak adlandırılır. Her bir iç tüylü hücre yaklaşık 15-20 Tip I nöron tarafından innerve edilir. Dış tüylü hücreler geri kalan %5-10'u tarafından innerve edilir. Bunlara Tip II nöron denir. Her bir Tip II nöron yaklaşık 10 dış tüylü hücreyi innerve eder. Tip I'ler miyelinli liflerdir. Tip II nöronlar ise miyelinsizdirler. Tip I miyelinli lifler bipolardır. Spiral gangliondaki hücrelerden çıkan dendritleri, iç tüylü hücrelere giderken aksonlar superior olivar komplekse ulaşırlar. Tip II nöronlar ise monopolar liflerdir. ^{6,7,9,15} Kokleanın afferent innervasyon paternine ek olarak ipsi ve kontralateral superior olivar kompleksden kaynaklanan yaklaşık 1800 efferent lif kokleaya ulaşır. ^{7,9} İç ve dış tüylü hücreleri innerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmiştir. Miyelinli afferent ve efferent sinir lifleri lamina spiralis ossea'yi radial biçimde geçerler ve spiral laminayı terk ederken miyelin kılıflarını kaybederler. Kemikteki habenula perforata denilen deliklerden çıkarak Corti organına giderler. ^{6,7,15}

İç kulağın kan akımını a. auditiva interna sağlar. A. auditiva interna genellikle a. cerebelli antero-inferiordan kaynaklanır. Ancak, direkt olarak baziler arterden hatta vertebral arterden kaynaklanabilir. ^{1,10,12,14} İç kulak yoluna girdikten sonra a. vestibularis anterior ve a. cochlearis communis'a ayrılır. A. cochlearis communis, koklear ve vestibülokoklear dallara ayrılır. Anterior vestibüler arter, vestibüler sinir, utrikul ve semisirküler kanalların bir kısmını besler. A. vestibularis anterior; sakkul, semisirküler kanalların büyük kısmı ve kokleanın bazal kıvrımını besler. A. cochlearis ise, kokleanın kalan kısmını besler. ¹²

2.1.4. Santral İşitme Yolları

VIII. kranial sinir; superior ve posterior vestibüler sinir, sakküler sinir ve koklear sinir dallarından oluşur. Bu sinirler otik kapsülü değişik kanallardan geçerek iç kulak yoluna girerler ve burada n. facialis ve n. intermedius ile birlikte seyrederek. ^{9,16}

VIII. kranial sinir beyinsapına girmeden hemen önce iki parçaya ayrılır ve daha sonra ponto-medüller kavşaktan içeri girer. Koklear siniri vestibüler sinirden serebellar pedikül ayırır. Her bir lif inen ve çıkan olmak üzere ikiye ayrılır. İnen dallar postero-ventral ve dorsal koklear çekirdeklere, çıkan lifler ise antero-ventral çekirdeğe dal verir.^{3,16}

Koklear nükleuslar, tüm işitme sinir lifleri için ilk sinapsı oluştururlar. Koklear nükleustaki liflerin dağılımı tonotopiktir. Yani yüksek frekansla uyarılan, kokleanın bazal bölgesinden gelen lifler dorsal, düşük frekansla uyarılan apeksten gelen lifler ise ventral dağılım gösterir.⁹

Koklear nükleusları oluşturan değişik tipteki hücrelerin hassas oldukları tek bir frekans vardır ve buna karakteristik frekans denir.⁹

Akustik sinir ile koklear nükleuslar arasındaki bağlantı sadece ipsilateral olmasına karşın, nükleuslar ile daha üst seviyedeki nöral yapılar arası bağlantı ipsi ve kontralateraldir.⁹

Superior olivar kompleks, ponsun gri cevherinin hemen altında ve ponsun alt kısmında yerleşmiştir. Superior olivar kompleks, lateral lemniskus ve inferior kollikulusa çıkan lifler gönderir. İnci lifleri ise Corti organıtüylü hücrelerine gider.^{9,16}

Lateral lemniskus, en önemli çıkan yoldur. Koklear nükleusları ve superior olivar kompleksi inferior kollikulusa bağlar. Kokleadan gelen düşük frekanslar lateral lemniskusun dorsal çekirdeğine, yüksek frekanslar ise ventral çekirdeğine gider.⁹

İnferior kollikulus, mezensefalonda bulunur. Çıkan işitme lifleri için belli başlı durağı oluşturur ve akustik bilgiyi hazırlar.⁹

Medial genikulat cisim, talamusta bulunur. İnfierior kollikus ile işitme korteksi arasındaki ara istasyondur.⁹

İşitme korteksi, primer işitme korteksi ve ilişkili sahalar olmak üzere iki kısma ayrılır. Primer işitme korteksi Brodmann alanı adını alır, temporal lobun üst kısmında yerleşmiştir; spesifik, non-spesifik ilişkili alanlarla çevrelenmiştir.⁹

2.2. İşitme Fizyolojisi

Aurikulanın topladığı ses enerjisinin, kulağın çeşitli bölümlerinde değişikliklere uğradıktan sonra, aksiyon potansiyelleri halinde beyine gönderilip burada ses halinde algılanması olayına işitme denir.¹⁷ İşitme, işitme sistemi adı verilen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin

parçalarıdır. ¹⁸ İşitme organı fonksiyonel bakımdan iki kısımda incelenir: İletim aygıtı, persepsion (algı) aygıtı.

İletim aygıtı, dış kulak ve orta kulak; **persepsion aygıtı** ise iç kulak, işitme siniri ve onun santral bağlantıları ile işitme merkezinden oluşur. ¹⁷

Ses dalgasının Corti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici; kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın ise yönlendirici etkileri vardır.

İşitme fonksiyonu ses dalgalarının dış kulak yoluna girmesi ile başlar. Dış kulak yolu ses dalgalarını sıkıştırır ve gergin olan kulak zarına iletir. Hava yolu denilen bu sisteme karşılık kafa kemikleri de titreşimleri iç kulağa kadar ulaştırabilmektedir. Buna kemik yolu denilmektedir. Normal bir kulakta hava yolu ile işitme, kemik yolu ile işitmeden ortalama iki kat fazladır. ¹⁸

İşitmenin olabilmesi için, ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Corti organına iletilmesi gerekir (iletim, kondüksiyon). Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. İkinci olarak Corti organında, ses enerjisi biyokimyasal olaylar ile elektrik enerjisi haline dönüştürülür (dönüşüm, transdüksiyon). Üçüncü olarak iç ve dış tüylü hücrelerde meydana gelen elektrik akım kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Son olarak da tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözümlenir. ⁷

2.2.1. Dış Kulak Fizyolojisi

Kulak kepçesi, konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplamaya, yönlendirmeye yarar. Konka ise megafon görevi yapar ve ses dalgalarını dış kulak yolunda yoğunlaştırır. Bu şekilde ses dalgalarının şiddetini 6 dB arttırdığı sanılmaktadır. Dış kulak yolu ses dalgalarını sadece yönlendirmez, aynı zamanda şiddetlendirir. Dış kulak yolunun girişi ve kanalın kendisi akustik rezonatör gibi rol oynar ve sonuçta kulak zarındaki ses basıncını etkiler. Ses dalgalarının atmosferde yayılması ile dış kulak yolundaki yayılması karşılaştırıldığında yetişkin bir insanda sesin şiddetinin arttığı ve bu artışın 1000-8000 Hz frekansları arasında olduğu saptanmıştır. Normal yetişkinlerde bu şiddet artışı 3500-4000 Hz frekansındaki en yüksek değerine erişmektedir. 3500 Hz frekansındaki ses dalgası dış kulak yolunda yaklaşık 15-20 dB kuvvetlenmektedir. ^{7,9,16,17} Dış kulak yolunun işitmedeki bir görevi de havayı vücut ısısına getirmektir. ⁷

2.2.2. Orta Kulak Fizyolojisi

Orta kulak ses enerjisini dış kulak yolundaki hava ortamından kokleadaki sıvıya iletim rolünü üstlenir. ^{18,19} Ses dalgaları ortam değiştirirken hava ve perilemf arasındaki direnç farkından dolayı yaklaşık 30 dB kayba uğrar. Orta kulağın görevi ortam değişiminden meydana gelen bu kaybı karşılamak, yani sesin şiddetini 30 dB artırmaktır. ²⁰ Orta kulak burada transduser gibi rol oynayarak impedans adaptasyonu sağlar ve koklear sıvılara geçen akustik enerjiyi artırır. ^{16,20}

Orta kulak sesin şiddetini üç mekanizma ile artırır: ⁷

- 1- Kulak zarının kaldıraç yükseltici etkisi,
- 2- Kemikçik sisteminin yükseltici etkisi,
- 3- Kulak zarı ve stapes taban yüzeyleri arasındaki büyüklük farkı.

Kulak zarı ses alıcısı ve transformatördür. Kulak zarının titreşim bakımından kemik annulus ve manibrium mallei olmak üzere iki sabit noktası vardır. Kulak zarı kemiğe sıkıca yapıştığı için annulusda titreşmez, ancak ince olan orta kısımda titreşir. Bu şekilde ses enerjisi kısmen hareketli manubriumu büyüterek geçer. Sonuçta dış kulak yolundan kulak zarına gelen ses enerjisi kemikçik sistemine amplifiye edilerek ulaştırılır. ⁷ Kemik zincirinin manivelası malleus başı ile lentiküler çıkıntı arasındadır. Bu sistemin yükseltici etkisi umbo ve processus brevis arasındaki doğru ile incusun uzun kolunun birbirine oranından ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde kemikçik sisteminin yükseltici etkisi 1.3/1 olarak hesaplanmıştır. Bu yaklaşık 2.5 dB'lik artış sağlar. ^{1,7,9} Orta kulağın artırıcı etkisinde en önemli rol hidrolik mekanizmaya aittir. Bu mekanizma kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki yüzey alan farkından kaynaklanmaktadır. Kulak zarının titreşime katılan bölümü 55 mm², oval pencere membranının alanı 3.2-3.5 mm² 'dir. Bunun ikisinin arasındaki oran 17/1'dir. Bu iki etki yaklaşık 22.1 dB'lik bir artışa neden olur. ¹

Orta kulak kaslarının ses iletimini etkilediği aşıkardır, ancak hala bu etkinin derecesi ve ayrıntıları tam olarak bilinmemektedir. ⁹ M. stapedius ve m. tensor tympani'nin kontraksiyonları şiddetli sesleri söndürme etkisi ile iç kulak yapılarını koruyucu etkiye sahiptir. ²⁰

Orta kulak, genel olarak bakıldığında, sesleri iç kulağa ileten pasif bir mekanik sistemdir. Orta kulak mekanik bakımdan lineer özelliklere sahiptir. Yani sesin şiddeti yükselince iç kulağa iletilen enerji miktarı da yükselir. Orta kulağın bu görevine ileti

fonksiyonu adı verilir. Düşük frekanslar için lineer özellikler değişmese bile yüksek frekanslarda kulak zarı titreşimleri düzensiz bir hal alır ve şiddet yükselmesi ile paralel olmayan bir enerji iç kulağa iletilir.²⁰

2.2.3. İç Kulak Fizyolojisi

Kemik zinciri ile iletilen ses, kokleadaki iç kulak sıvısına oval pencere yoluyla girer. Normal koşullarda kulak zarı ve kemikçik sistemi ile oval pencereye ulaşan ses enerjisi hem hızlı hem de yukarıda bahsedilen üç sistemin yükseltici etkisinden dolayı, hava yoluyla yuvarlak pencereye ulaşan ses enerjisinden fazladır. Pencerele ulaşan iki ayrı ses dalgası arasında iletim hızının farklı olması yüzünden faz farkı ortaya çıkar. Bu faz farkı sonucu, ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziler membranda titreşimler meydana gelir.^{1,7} Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy, bu harekete gezinen dalga adını vermiştir.⁷

Bazal turda baziler membran daha gergindir ve baziler membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeniyle ses dalgası bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da, baziler membran amplitüdlерinin her yerde aynı olmadığıdır. Baziler membran salınım genliği sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde baziler membran salınımları bazal turda en yüksek seviyededir. Buna karşılık düşük frekanslarda baziler membran salınımı apikal turda en yüksek seviyeye erişir.^{1,7,9,10} Bu yüzden yüksek frekanslı seslerde gezinen dalga bazal turda kalır, fakat düşük frekanslı seslerde bazal turdan başlayarak apikal tura kadar devam eder.^{7,9} Orta kulaktaki lineer özelliklerin aksine baziler membrandaki titreşim salınımları non-lineerdir. Yani şiddetin artması ile salınım aynı oranda artmaz ve bu özellik yüksek frekanslarda daha belirgindir.¹⁸

Corti organının iç ve dış tüylü hücreleri mekanik (akustik) enerjinin elektriksel enerjiye dönüşümünde major bir rol oynar. Dönüşüm olayının meydana gelişinde tüylü hücrelerin ve sterosilya kompleksinin rolü olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. Sterosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları vardır. Bu kanallar sterosilyaların hareketleri ile açılır veya kapanırlar. Baziler membran hareketleri ile sterosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanırlar.^{9,16}

Endolenfde +80 mV'luk bir endolenfatik potansiyel vardır. Buna karşılık tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektrik yük bulunur. Bu yük iç tüylü hücrelerde -45 mV, dıştüylü hücrelerde ise -70 mV'tur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K⁺ iyonları akımı ortaya çıkar ve bir takım kimyasal transmitterlerin salgılanması için elektriksel potansiyel ortaya çıkarır. Sonuçta, baziler membran hareketleri elektriki akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan afferent sinir liflerine bu elektriki potansiyel transmitter aracılığı ile aktarılır. Sinir lifleri ile hücreler arasındaki nörotransmitterin glutamat olduğu düşünülmektedir.¹⁰ Sinir lifleri ilgili oldukları tüylü hücrelerin özelliklerini aynen yansıtırlar. Karakteristik frekansı ve non-lineer özellikler, aynen sinir liflerinde de görülür. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre Corti organında kodlanmış olur.^{9,16} Bu enerji de sinir impulsları doğurarak sesin VIII. sinir lifleriyle merkeze iletilmesine sebep olur. Uyarıları taşıyan lifler ses frekanslarına göre beyinde değişik yerlerde sonlanır. Yüksek tonlarla uyarılan lifler işitme merkezinin derinliklerinde, düşük tonlarla uyarılanlar ise yüzeyde sonlanır.¹ İşitme merkezi temporal lobdaki Sylvian yarığında yerleşmiştir.⁹

2.3. Otoakustik Emisyonlar (OAEs)

Otoakustik emisyonlar (OAEs) normal kokleanın ürettiği seslerdir, kendiliğinden ya da akustik uyarıya yanıt olarak oluşabilir; bu durum pekçok kişi için şaşırtıcı olur. Bununla beraber bildiğimiz kadarıyla göz ışık yaymaz; öyle ise kulak neden ses üretiyor? 1978 yılında David Kemp ilk kez OAEs ölçümü yapmıştır. OAEs aktif biyolojik mekanizmaların etkinliğini yansıttığı ve böylece normal işitsel ince duyarlılığı, hassas frekans seçiciliği ve geniş dinamik alan sağladığı düşünülmektedir. Elde edilen kanıtlar bu mekanizmanın (en azından memelilerde) dış tüylü hücreler ile olduğunu göstermektedir.^{4,5,21} Dış tüylü hücreler yok olduğunda ya da yıkıma uğradığında; işitsel duyarlılık 40-60 dB azalmakta, frekans seçicilik eğrisinin çentiği yükselmekte ya da kaybolmakta, işitsel uyarana yanıtta, uyarı seviyesi artışı ile yanıtta olağan dışı artış olmaktadır.²²

1978'de Kemp'in bulduğu gibi, neredeyse tümüyle koklea kökenli olan sesler dış kulak yolundan kaydedilebilir. Bazen bu emisyonlar kendisine neden olan uyarıdan daha fazla enerji içerirler. Bu bulgular koklear yükselteç teorisine yol açar.²¹

Koklear yükseltecin yapısı kesin olarak bilinmemektedir. Her durumda, genel olarak birleşilen şudur ki; bazı aktif mekanizma yürüyen dalganın kendi karakteristik frekans yerinde

ya da yakınında çok abartılı pik'e ulaşmasını sağlar. Memelilerin kulaklarının duyarlılığının hassasiyetini açıklayan şey pik'in kesinliğidir. Kaynak olarak, yükselteç bazal membranda sekonder salınım yaratır. Bu, membran boyunca daha düşük amplitüdü bir diğer dalganın üretilmesine ve orta kulağa yayılmasına yol açar. Dış kulakta OAEs olarak ortaya çıkan dalga budur. ²³⁻²⁷

Kemp önceki çalışmaların sonucunda OAEs'lerin normal erişkin kulaklarından kayıt edilebildiğini, fakat işitme bozukluğu olanlarda kayıt edilemediğini buldu. ²¹ Her yaştaki yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalar, işitme eşiği 30 dB'in üstünde olanlarda ölçülemezken, normal kulakların hemen daima emisyonlar ürettiğini doğrulamaktadır. ^{22,28,29}

OAEs kolay ölçülebilir. Tüm gereken duyarlı bir mikrofon içeren ve bir prob sağlayan hopörlerden ibarettir. OAEs içeren zayıf akustik yanıtlar bir bilgisayar tarafından toplanır ve görüntülenir. Teknisyenler donanımı birkaç günde öğrenebilir. ^{30,31}

OAEs'in koklear kaynaklı olduğunu düşündüren pekçok neden vardır. Bunlar:

- 1- OAEs prenöraldır ve sinaptik bağlantılardan bağımsızdır; eğer VIII. sinir kimyasal olarak bloke edilir ya da kesilirse işitsel uyarana yanıt olarak OAEs alınırken nöral yanıt henüz kaybolur.
- 2- OAEs nöral yanıtlardan farklı olarak uyarı hızından etkilenmez.
- 3- Uyarılmış OAEs frekans dağılımına eğilimlidir ve uyarı seviyesi artışı ile amplitüd doğrusal olmayan bir ilişki gösterir.
- 4- OAEs, kokleayı etkilediği bilinen zararlı ajanlar, ototoksik ilaçlar, yoğun gürültü ve hipoksiye hassasdırlar. ^{26,32-34}

Son olarak işitme kaybının 40-50 dB'den fazla olduğu frekanslarda yoktur; ama işitme seviyesi normal frekanslarda saptanabilir. ²² Koklear işlevle ilgili pekçok yanıtlanmamış soru olmakla birlikte, non-invaziv özelliği ile OAEs giderek artan oranda ilgi toplamaktadır. Ticari cihazların sağlanması bu yöntemi odyolojide bir tanı aracı haline getirmiştir. Her geçen gün yeni bir alanda kullanımı ile ilgili bilgiler sunulmaktadır. Kanımızca henüz klinik uygulamalarının tümü ortaya konmuş değildir. OAEs henüz temel bir değerlendirme değildir, ama ilerlemesini sürdürmektedir.

Orta kulak ve kokleanın fizik mekanizması, ses enerjisini tüylü hücrelere doğru toplamak ve yoğunlaştırma hizmetini verir. Fakat tıpkı eski tip boynuza benzeyen bir işitme cihazını ters çevirip trompet tarzında üflediğimiz gibi, kulak da tersine çalışabilir. Koklea içinde üretilen vibrasyonlar orta kulak tarafından büyütülür ve havaya ses olarak iletilir.

OAEs, dış tüylü hücrelerin kokleadaki vibrasyona aktif katılmasının bir ürünü olarak görünmektedir. Koklear mikrofonik [Corti organındaki dış tüylü hücrelerden kaynaklanan

alternatif akım (A.C)] gibi OAEs prenöral sinyal olarak kabul edilmektedir; bu sinyal gelen stimulus dalgası ile evreden evreye ilişkili, ancak elektrot yerine mikrofonla kaydedilen bir veridir. Fakat OAEs koklear mikrofonikten daha çok frekans alanına spesifiktir ve normal eşik işitme süreciyle çok yakından ilişkilidir.^{21,22,31}

Koklear mikrofonik (C.M) yoğunluğu işitme eşiği büyüdükçe dereceli olarak geriler, buna karşılık EOAEs hızla geriler, işitme eşiği 10-15 dB aştığında saptanamaz olur. Gürültü ya da distal tübül diüretikleri ve hatta aspirin geçici eşik değişikliği oluştuğunda EOAEs yoğunluğu da geriler.^{24,26} Eşikler eski yerine döndüğünde EOAEs de eski yerine döner. Pekçok sensoröral patalojinin erken evresinde, işitme kaybının kokleanın ses enerjisine gerilemiş mekanik yanıtı ile bağlantılı olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Bu EOAs ile ortaya çıkarılabilecek odyoloji için önemli bir kavramdır. İşitme sinirini etkili biçimde yönlendiren iç tüylü hücrelerin duyarlılığını kaybetmesinden ayırt etmek için bu tür kayıpları “koklear mekanik kayıplar” olarak isimlendirmeliyiz.^{24,26,33,34} Kemp’in buluşundan sonra çeşitli OAEs tipleri geliştirildi.

Emisyonların sınıflandırılması, ortaya çıkarılmaları için kullanılan stimulus cinsine göre yapılmıştır. Spontan ve uyarılmış olmak üzere iki temel OAE tipi vardır:^{35,36}

2.3.1. Spontan Otoakustik Emisyonlar

Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAEs) dışarıdan bir uyarı olmaksızın ortaya çıkarlar. SOAEs’ler insan kulağında, dışarıdan bir uyarı olmaksızın %40-60 oranında elde edilebilmektedir. İlk kez 1948’de Gold tarafından ortaya atılmış, ilk kapsamlı ölçüm Kemp tarafından 1978’de yayınlanmıştır.²¹ SOAEs’ler nisbeten basit ölçümlerdir. Dış kulağa hassas bir mikrofon taşıyan prob yerleştirilir; elde edilen sesleri yükseltecek bir yükselteç ve çevre-vücut gürültülerini süzecek bir filtre sistemi tamamlar.^{21,22}

SOAEs insanda 1-3 kHz alanında yoğunlaştığına ilişkin yaygın bir fikir birliği vardır, ancak 0.5-9 kHz arasında gözlenmiştir. Amplitüdüleri 25 dB ses basınç düzeyi (SPL) ile 20 dB SPL arasında yer almakta, çoğunluğu -10 dB SPL ile 10 dB SPL arasında kalmaktadır. Bu durumun orta kulağın filtreleme seviyesinden mi yoksa SOAEs üreten mekanizmanın iç kısıtlamalarından mı kaynaklandığı açık değildir.²¹

SOAEs yeni doğanlar da dahil olmak üzere %50 oranında ortaya çıkmaktadır. Genellikle 30 dB’i aşan sensoröral işitme kayıplı frekanslarda görülmemektedir. Erişkinde

2000 Hz frekans bölgesinde ortaya çıkar. Yeni doğanda ise 2500-5000 Hz arasında gözlenme olasılığı yüksektir. Kemp'in ilk bildirisinden sonra pekçok klinisyen SOAEs'in tinnitusun objektif dayanağı olabileceğini ummuştur. Ne yazık ki, çeşitli çalışmalarda tinnitusla ilişkili SOAEs kayıtları yaklaşık %4 gibi saptanmıştır.^{21,31}

2.3.2. Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar

Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar (Evoked Otoacoustic Emissions: EOAEs) dışarıdan bir uyarı sırasında ya da sonrasında ortaya çıkarlar. EOAEs'in birkaç altgrubu vardır:^{4,21,22} Geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar (Transient Evoked Otoacoustic Emissions: TEOAEs), akustik çarpılma ürünü emisyonlar (Acoustic Distortion Products: ADPs), uyarı frekansı emisyonlar (Stimulus Frekans Emissions: SFEs).

Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar: TEOAEs ile sinonim olarak kullanılan çeşitli isimlere rastlanmaktadır (Click evoked OAEs, Evoked OAEs, Kemp echoes, Cochlear echoes, Delayed evoked OAEs). Kısa bir klik ya da ton burst uyarıyı izleyerek ortaya çıkan frekans dağılımına eğilimli yanıtları vardır. TEOAEs, işitsel uyaranlı potansiyellerin ölçümünde kullanılan benzer, zamana bağımlı senkronize ortalama teknikleri kullanılarak elde edilir. Propta SOAEs'deki gibi biraz hassas mikrofونun yanı sıra uyarı vermek için küçük bir ses kaynağı bulunmaktadır.³⁷⁻³⁹

Sinyal/gürültü oranını elde etmek için, çeşitli uyarılara alınan yanıtların ortalaması hesaplanır. Yanıtın ilk 2.5 msn'si uyarıdan ayırmak için dışlanır. Frekans dağılım eğilimi en önemli özelliklerinden biridir; yüksek frekanslar erken düşük frekanslar geç belirir. Bu durum baziler membrandaki frekans kodlarıyla ilişkilidir; yüksek frekanslar bazalde, düşük frekanslar apikalde kodludur. Emisyon komponentlerinin latent süreleri verilen frekansa göre ileri gidiş sürelerinin yaklaşık 2 katıdır. Bu da emisyonun, ilgili frekansın koklear yerleşim yerinden kaynaklandığı hipotezini doğrulamaktadır. Böylece, ölçülen yanıt, periferik işitsel sistem kadar uyaran ve kayıp değişkenlerine de bağlıdır.^{26,37,40,}

TEOAEs, temel olarak normal orta kulak ve kokleaya sahip, normal işiten kişilerde ölçülebilir. Genel olarak, TEOAEs'in frekans içeriğini uyaranın spektrumu belirliyorsada; SOAEs'in TEOAEs ile senkronize olmasıyla güçlü komponentler görülebilir. TEOAEs'in frekansa özgü olduğu tartışmalıdır. Bununla birlikte, uyaranın frekans band genişliği,

emisyona frekans band genişliğini belirleyebilmektedir. Bir diğere önemli özelliğı ise uyarı seviyesindeki artışa bağılı olarak, amplitüdlerin non-lineer artmasıdır.^{38,39}

Klinik çalışmaların çoğıu klik uyarılı emisyonlara odaklanmıştır. Bunun temel nedeni, koklea genişliğinde geniş band sağlanmasıdır. Klinikte bunun önemi kısa sürede en çok bilgi demektir. İşitme kaybında, işitme eşiğı yükseldikçe OAEs insidansı düşmektedir. İşitme kaybı 40-50 dB'e ilerlerse, genellikle geçici uyarı ile emisyon uyarılamaz. Kemp üst sınırı 30 dB olarak bildirmiştir.²¹ Uyarı arttırılırsa bu limit 50 dB'e yükselir. Koklea tarafından üretilen emisyon yanıtları kulak kanalındaki hassas mikrofonla ölçülür ve arka plandaki gürültüden ayrılarak averajlanır. Sinyallerin incelenmesinden sonra non-lineer yanıtlar dikkate alınır ve akustik prob dış kulak yolunun lineer cevabı iptal edilir. Non-lineer uyarı dörtlü bir gruptan oluşur. Bu grup içersindeki ilk üç stimulus aynı fazda sunulurken, dördüncüsü ters fazda ve ilk üçünün amplitüdlerinin 3 katı olarak sunulur. Dolayısıyla her bir hafıza bankasında $260 \times 4 = 1040$ geçici yanıt toplanır. Averajlanan yanıtlar 2 ayrı hafıza bankasında depolanır ($1040 \times 2 = 2080$) ve iki ayrı dalga formu ortaya çıkar. İki ayrı dalga formu arasındaki çapraz korelasyon "reproduktibilite" yüzdesini verir. Bu dalga formlarının elde edilebilmesi için depolanan toplam stimulus sayısı 2080'dir. Klinik pratikte reproduktibilitenin %50 veya %60'ın üzerinde olması yanıt var anlamına gelir. TEOAEs'lerin yorumlanmasından reproduktibilite değeri, emisyon amplitüdüleri ve sinyal/noise oranları incelenebilir. Yanıt düzeyi TEOAEs amplitüdünün dB cinsinden ifadesidir. Düzeltilmiş yanıt düzeyi 2.4 dB ve üzeri ise yanıt var anlamına gelir.^{4,5,38,39} Dar band emisyonlar incelendiğinde normal kulaklarda "yanıt var" yüzdeleri şu şekilde bulunmuştur.

1 kHz.....	%96
2 kHz.....	%94
3 kHz.....	%89
4 kHz.....	%76
5 kHz.....	%50

Bir TEOAEs değerlendirme kriteri olarak:

- Pik şiddeti 82-88 dB SPL, 2 msn veya daha fazla süren, temiz ve net uyarı sağlanmış olmalı.

- Gürültü dışlama düzeyi 50 dB SPL'nin altında olmalı.

- Bu seviyenin altında 260 yanıt saptanmış olmalı.

Elde edilen kayıtlar 5 ayrı değişken parametre ya da ölçüt tabanında değerlendirilebilir. Bu değişkenlerin tümü ILO88 biriminden saptanabilmektedir.⁴¹

TEOAE amplitüdleri, normal işiten kişilerde bile yaş ile gerilemektedir. Klinik uygulamaya en uygun uyarı değişkeni henüz netleşmemiştir. İstenilen bir koklear rezervin var olup olmadığını saptamakta ise tek ve yüksek bir uyarı ile çalışmak yeterlidir. Oysa işitme eşliğini belirlemek istiyorsak farklı seviyelerde uyarılarla çalışmamız gerekecektir. Bugünkü veriler, TEOAEs'in normal ve riskli yenidoğanlarda işitme kaybının saptanmasında hızlı ve duyarlı bir yöntem olduğu yolundadır. ABR gibi özel bir hazırlık gerektirmemekte 10-20 dakikada her iki kulakta test edilebilmekte, özel bir kooperasyon gerektirmemektedir. Ancak nörolojik risk gruplarında EOAEs'in prenatal olduğu unutulmamalıdır. Akustik nörinoma, multiple skleroz gibi hastalıklarda retrokoklear-koklear ayırımına yardımcı olur. Orta kulak patolojilerinde ise orta kulaktan yeterli bir biçimde iletilemeyeceği için ölçülemeyebilir. Genellikle hava yolu-kemik yolu aralığı 50-35 dB'e ulaşmışsa EOAEs ölçülemez.⁴²⁻⁴⁵

EOAEs'in elde edilmesinde dikkate alınması gereken iki özellik vardır: Kokleadaki jenaratör ortamın özelliği; uyarının kokleaya ulaşmasını ve kokleada oluşan yanıtın dış kulak yolundaki mikrofonu ulaşmasını sağlayan kemik zincir ve kulak zarı.

EOAEs açık ventilasyon tüplü kulaklardan, orta kulak sağlıklı ve hava yolu-kemik yolu aralığı az ise ölçülebilir. Dış kulak yolundaki buşon vb. oluşumlar EOAEs'i engelleyebilir, dış kulak yolu kollapsı emisyon ölçümlerini etkileyebilir.⁴⁵⁻⁴⁷

Acoustic Distortion Products: Akustik çarpılma ürünü emisyonlar (ADPs), eş zamanlı iki pür tonun (primerler-primeries) etkileşiminin ortaya çıktığı emisyonlardır. Dışarıdan verilen iki frekans tonu ile içeride üçüncü bir frekans oluşturulur. Emisyon uyarıcı iki ton f_1 ve f_2 primerleri olarak isimlendirilir. İnsanda en belirgin emisyon yanıtları f_2/f_1 oranı 1.2'ye eşit olduğunda elde edilir. En geniş yanıt komponenti ise $2f_1-f_2$ 'ye eşit bir frekansda elde edilir.²¹ Bu f_1 ve f_2 'nin yayılan dalgalarının maksimum olarak üst üste bindiği koklear bölgeye işaret eden bir frekans alanına denk gelir. Bu özel frekans bölgesi iki primer frekansın geometrik ortalamasıdır. ADPs teknolojik olarak ölçümü en kolay emisyonlardır; nispeten parazitsizdir ve ölçüm sonrası işlem gerektirmez. Diğer emisyon ölçümlerinde olduğu gibi bir mikrofon içeren bir prop gerekmektedir. Ancak iki farklı frekansda uyarıyı vermek için iki kanal gerekmektedir. Uyarılar kulak yolunda karışmaktadır. Gürültü eşliğini azaltmak primerlerin seviyelerini ve distortion ürününün analizini yapmak için kulak yolu ses basıncı ortalamaları alınır. ADPs'in gürültüden ayırt edilmesini sağlayan en düşük primerler seviyesi, eşik seviyesini verir. ADPs 50-60 dB'e ulaşan sensoröral işitme kayıplarında genellikle yoktur. Ölçümde primerler iki şekilde maniple edilir; seviye sabit tutulurken frekans değişir, frekans sabit tutulurken seviye değişir. Birincinin sonucuna "distortion ürünü odyogram" adı verilir. İkinci input/output (I/O) işlevini verir. Distortion ürünü odyogram,

pürton odyogram gibi işitme eşiklerini göstermez. ADPs eşiklerini I/O işlevi verir. Klinik uygulamalarda en uygun uyarı değişkeni henüz kesinleşmemiştir. Uyarı değişkenlerindeki çeşitlilik nedeniyle de ADPs'in tanısallık anlamlılığı berraklık kazanmamıştır. ADP "odyogramları" geniş bir frekans alanında, ancak genellikle sadece 1-2 seviyede bilgi sağlar. 21,39,48,49

Uyarı Frekansı Emisyonlar: Uyarı frekansı emisyonlar (SFEs) en spesifik ve olası klinik uygulaması en az emisyonlardır. Kokleanın pürton uyarıya, uyarıyla aynı frekansa kendiliğinden oluşan yanıtlardır. Kulak yoluna ses verildiğinde, verilen ses ve koklear yükseltecin verdiği çıktının toplamı ölçülür. Şimdiye kadar anlatılan OAEs'in geçici ya da spektral olmalarından kaynaklanan eksikliklerini kapatacak daha üst düzeyde donanım ve uygulamalar gerekmekte olduğundan klinik kullanım için pratik değildir. OAEs'in diğer tipleri gibi SFEs de 40-50 dB'e ulaşan koklear işitme kayıplarında bulunmamaktadır. 38,39

OAEs non-invaziv oluşları, koklear duruma duyarlılıkları ile klinik odyolojide potansiyel değer taşımaktadırlar. 26,38,39 Olası klinik kullanımları:

- 1- Yenidoğan ve bebeklerde periferik işitme sistemi bozukluklarını izlemek,
- 2- Senzonöral işitme kayıplarında koklear ve retrokoklear komponentlerini ayırma,
- 3- Ototoksik ilaçlar ve şiddetli gürültü gibi kokleaya zararlı etkilerin izlenmesi,
- 4- Fluktuan işitme kayıplarının belirlenmesidir.

OAEs'den en fazla klinik yararlılığı elde etmek için OAEs üreticisinin duyarlılığı ve sağlamlılığı hakkında yeterli bilgi sağlayacak en uygun yöntem karar vermek gerekir.

2.4. İşitsel Beyinsapı Cevapları

İşitsel beyinsapı yanıtları (ABR), işitme sinirinin başlangıcından ponsun en üst bölümüne kadar olan anatomik bölgede işitme yollarındaki elektriksel akımın senkronize aktivitesini kaydedebilen elektrofizyolojik bir test yöntemidir. 50 İşitsel uyarılma potansiyellerinin kayıt tekniği; temelde işitme sistemi ve beynin bir ses uyarısına verdiği yanıtın elde edilmesi olduğundan; yapılan kayıtlarda ses uyarısı ve bu uyarının özellikleri önemli bir rol oynar. İşitsel uyarılma potansiyellerinin elde edilmesinde kullanılan uyarılar frekans bandlarına göre üç sınıfa ayrılırlar: 51

- 1- Bütün frekans bandlarını içeren klik uyarılar,
- 2- Dar bir frekans bandını içeren ton burst uyarılar,

3- Özel şartlar için oluşturulmuş uyarılar.

ABR kayıtlarında en çok tercih edilen klik uyarı tipidir ve amplitüdü dB olarak ölçülür. Dikdörtgen dalga biçimindeki elektrik pulsu tüm frekansların toplamından oluşur. Buna göre kokleayı tüm frekanslarda uyarması beklenir. Ancak bazı faktörlerin etkisiyle klik uyarı kokleanın daha çok 2-4 kHz ile ilgili bölgesini etkilemektedir. Bu dezavantajına rağmen en çok tercih edilen uyarı çeşididir.^{52,53}

Klik uyarının; aralıklı, yoğun ve değişen türleri vardır. Normal işiten kulaklarda bu üç tip klik uyarı ile birbirine çok benzeyen yanıtlar elde edilir. Ancak eğimi yüksek olan işitme kayıplarında elde edilen yanıtlar farklıdır. Klik uyarılarla kokleanın bütün frekans alanlarının aynı anda uyarıldığı kabul edilir. Bu yüzden frekansa özgü ABR kayıtları yapabilmek için kısa süreli tonal uyarılar kullanılır ki bu tip ses uyarılarına tone-burst veya tone-bip denir. İşitsel cevap oluşturacak ideal bir tone-burst uyarı, yalnızca bir frekansdan oluşmalı ve her amplitüdde enerjisini korumalıdır. Ancak bu sayede kokleanın sadece istenen bölgesi uyarılmış olur. Bu amaçla tone-burst uyarılar değişik zarflar kullanılarak frekansa daha spesifik hale getirilebilirler. En uygun zarflar; uyarının frekansını sabit tutan ve istenmeyen frekansları mümkün olduğu kadar ortadan kaldıran zarflardır. Uyarılmış işitme potansiyellerinin kaydı sırasında elektrotların konumları; kaydedilen cevabın varlığını ve kalitesini doğrudan etkiler. Kullanılan elektrot yerleştirme noktalarının çoğunda uluslararası 10-20 elektrot standardı uygulanmaktadır. Elektrotlar işitme potansiyellerinin üretildiği alanlara en yakın noktalara konur. Aktif elektrot için verteks sık olarak seçilen bir elektrot yerleştirme noktasıdır. Referans elektrotlar ise auricula lobülü veya mastoid proces'e koyularak horizontal yerleşim tamamlanır.^{51,54,55}

İşitme uyarısına; çoğu santral sinir sisteminden, bazıları kokleadan ve bir kısmı da kaslardan refleks olarak çok çeşitli cevaplar oluşur. ABR'nin tartışılmasında terminoloji önemlidir. Bu nedenle 1975 yılında Londra sempozyumunda Uluslararası Elektriksel Cevap Odyometrisi Çalışma Grubu'nda kabul gören tanımlamalardan kısaca söz edilecektir.

- Potansiyeller uyarılmış olduğundan "uyarılmış potansiyel" ve "elektriksel cevap" tan bahsedilir.

- Uyarılmış potansiyeller arasında ikinci ayırım fizyolojiktir ve potansiyelin kesikli (alternatif akım "AC") veya sürekli (doğru akım "DC") olmasına dayanır.

Ses uyarısından sonra meydana gelen elektriksel aktiviteler koklea içinde meydana gelen ve işitme siniri, beyinsapı ve kortikal merkezlerde meydana gelen elektriksel aktiviteler olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenir.⁵¹⁻⁵³

Koklear mikrofonik (CM): Korti organındaki dış tüylü hücrelerden kaynaklanan AC cevabıdır.

Summasyon potansiyeli (SP): Hem iç hem dış tüylü hücrelerde oluşan DC cevabıdır.

Cevabı takip eden frekans (FFR): Beyinsapındaki çeşitli çekirdeklerden kaynaklanan AC cevaptır.

Devam eden kortikal potansiyel (SCP): İşitme korteksinden kaynaklanan DC cevaptır.

Rastlantısal Negatif Varyant (CNV): Bazı durumlarda oluşan çok geç bir DC kaymasıdır.

İşitsel uyarılma potansiyellerine alınan cevaplar; latensleri esas alınarak erken, hızlı, orta ve geç olarak altgruplara ayrılır.^{51,52,55}

-Erken: Uyarıdan sonra ilk 5 msn içinde görülür. Buradaki aksiyon potansiyeli, VIII. sinir yoluyla iletilen koklear aktiviteyi gösterir.

-Hızlı: Uyarıdan sonra 2-12 msn arasında görülür. İşitsel beyinsapı cevabı potansiyeli en sık bu zaman aralığında kayıt edilir. Jewett sınıflamasına göre dalgalar Roma rakamlarıyla isimlendirilir. Bunlar içinde en belirgin olanı Dalga V, eşiküstü şiddette ve yaklaşık 6 msn'de görülür. Cevaplar VIII. sinir ve beyinsapı aktivitesini yansıtır. Pratikte BERA ya da ABR adı ile anılan uygulamanın konusu bu dalgalardır.

-Orta: Uyarıdan sonra 12-50 msn arasında görülür. Bu cevapların korteksten kaynaklanan sonomotor ve nörojenik tepkiler olduğu düşünülmektedir. Bunların içinde en dikkate değer olanı. P35 olup, 30-35 msn'de görülür.

-Geç: Uyarıdan sonra 250-600 msn arasında görülür. Bu kortikal cevaplar işitme ve dinlemenin nöropsikolojik verileri ile ilgilidir. Bunların içinde klinikte kullanılan dalga P300'dür. Çünkü eşiküstü uyarım sonrasında en belirgin tepe 300 msn'de ortaya çıkar. Geç latens cevapları psikiyatri alanında kullanılabilir.

Elektrofizyolojik testlerin uygulanması için gerekli temel araç ve gereçler şunlardır:⁵²

1- İşitsel uyarıları (ses sinyallerini) verecek bölüm: Bu bölüm istenen şiddet ve frekansda ses üretebilir. Bu uyarı kulaklıkla hastanın kulaklarına iletilir.

2- Tüylü deriye veya transtimpanik olarak kokleaya takılan elektrotlarla elde edilen fizyolojik elektriksel gerilimlerin voltajını yükseltecek aygıt.

3- Tepkileri arıtıcı bilgisayar: Yükselteçten gelen büyültülmüş potansiyellerin bileşenlerini artırır.

4- Yanıtları göstermek için bir monitör ve yazdırıcı aygıt.

Uygun elektrotlarla alınan elektriksel yanıtın belirli bir büyüklüğün üzerinde olanları, ayırt edilmelerini sağlayan ve yükselten yükselteçten geçtikten sonra, digital dönüştürücüye ve sonra da artefakt temizleyicisine giderler. Buradan çıkan stimulusa karşılık oluşan potansiyel formu “averagar” aracılığıyla toplanıp üst üste çakıştırılır ve istenilen dalga formu elde edilir. Sonra da bu dalga formu monitörde görülür ve istenildiği zaman kayıt edilebilir. 51,52,56

BERA, akustik sinir ile birlikte beyinsapındaki nükleusların biyoelektriksel aktivite gösteren dalga serilerinden oluşur. Bu seri insanda 7 pozitif tepeden ibarettir; bu tepelerin orijinleri 1970’den bu yana değişik şekillerde isimlendirilmiş, son yıllarda yapılan çalışmalara göre her ABR dalgasının birden fazla beyinsapı işitme nükleusundan ve işitme yollarını meydana getiren sinir liflerinden oluştuğu sonucuna varılmıştır. 51-54 Son görüşe göre; I. dalga işitme siniri distalinden, II. dalga işitme siniri proksimalinden, III. dalga koklear nükleusdan, IV. dalga superior olivar kompleksden, V. dalga lateral lemniscusdan, VI. ve VII. dalgalar inferior colliculus’dan orijin almaktadır.

Eşikaltındaki uyarı düzeylerinde cevap trasesi neredeyse düz bir formda iken, eşığın hemen üzerinde V. dalga latensi ortaya çıkmaktadır. Orta düzeydeki ses şiddetlerinde III. dalga belirginleşirken; I., II. ve IV. dalgalar ancak yüksek şiddetlerde belirginleşmektedir. Bunlardan II. ve IV. dalgalar değişkendir ve herkesde elde edilmeyebilir. Aynı şekilde VI ve VII. dalgalar da bu değişkenlik özelliğine sahiptir. Bu nedenle klinik uygulamalarda I., III. ve V. dalgalar tanı aracı olarak kullanılırlar. BERA dalgalarının oluşumunda nükleuslardaki hücrelerle sinir liflerinin ne ölçüde rol oynadığı, yani bu dalgaların aksiyon potansiyelleri ile postsinaptik potansiyellerin hangisinden kaynaklandığı konusu halen tartışmalıdır. 52

BERA’yı hem nörootolojik, hem de odyolojik değerlendirmelerde uygulama olanağı vardır. Alınan cevaplar; mevcut patolojinin türü ve işitme kaybının derecesine göre (normal bir kişininkinden) farklı olurlar. Bu cevaplara ait uygulamalar iki anagrupta ele alınır. Birincisi; nörodiagnostik değerlendirmenin bir bölümü olarak lezyon yeri tespitinde ve ikinci olarak işitme eşiği tayininde kullanılırlar. ABR ne lezyon yerini tespit etmeye yarayan standart yöntemlerin ne de davranış odyometrisinin yerini alabilir. Daha çok nörootolojik hastalığı olan kişinin şikayetini değerlendirmede, tanıya yönelik olarak izlenecek bireysel plan içinde yardımcı bir rol alır. Lezyon yeri tanımlaması işitme fonksiyonunu dolaylı olarak etkileyebilecek dış travmalar veya daha yaygın patolojileri içerecek şekilde genişletilebilir. Özellikle Cerebello-Pontin açığı, VIII. sinir veya temporal kemik lezyonları normal işitme fonksiyonunu değiştirecek etkiler oluşturabilir. 51,52 Ayrıca beyinsapı işitme yollarındaki etkileri nedeniyle demiyelinizan hastalıklar, neoplaziler veya vasküler lezyonlar objektif

olarak ortaya konulabilir. Cevabın anatomik kaynağı ne olursa olsun, dalga V'in en az değişken ve klinik olarak en fazla yararlı olduğu ortaya konmuştur. ABR'de değerlendirilebilen esas veri dalga V'in latensi ve bunun diğer dalgalarla olan ilişkisidir. ABR odyogramı ve dalga V'in latensini belirleyen unsurlar; uyarı parametreleri, koklear fonksiyon, VIII. sinir ve beyinsapı işitme yollarından geçen nöral iletimdir. Cevap objektiftir, uyanıklık durumu, dikkat ya da dikkatsizlikten etkilenmez. Böylece bu objektif yöntemle koklear endorgandan beyinsapının işitme merkezlerine kadar olan bölgeyi içeren işitme fonksiyonu doğrudan değerlendirilebilir. İşitsel patolojinin koklea, VIII. sinir ya da santral iletim yollarında olduğunun belirlenebilmesi ile koklear ya da retrokoklear lezyon tanısının konmasına çalışılır. Lezyon yerinin belirlenmesi hem nöroloji, hem de otonöroloji pratiğinde önemlidir.⁵⁶⁻⁵⁸

ABR ikinci olarak periferik eşik hassasiyetinin ölçülmesinde işitme fonksiyonunun objektif bir değerlendirme yöntemidir.⁵¹

ABR test edilmesi güç durumlarda işitme fonksiyonunun değerlendirilmesi ile ilgili davranış ölçümlerini destekleyecek objektif göstergeler arayışına cevap vermiştir. Eşiğin tanımlanmasında en doğru işitsel potansiyeller ECoChG ile ölçülür, ancak zahmetlidir. ABR ise sadece yüzey elektrotları gerektirmesi ve genellikle sedasyonsuz gerçekleştirilebilmesi nedeniyle daha güvenli görünmektedir. Buna ek olarak periferik kaybın derecesi yüksek bir doğrulukla değerlendirilebilir. Bu konuda yapılan çalışmalar sonucunda pek çok araştırmacı normal ve lezyonu olan kişilerdeki ABR ile elde edilen eşiklerin, davranış odyometrisi ölçümleri ile 5-15 dB arasında uyum gösterdiğini bildirmişlerdir. Hiçbir objektif otonörolojik test standart pürton ve konuşma testleri ile elde edilen bilginin yerini alamaz. ABR'nin sadece beyinsapındaki işitme merkezlerine kadar olan periferik sistemin işlevsel bütünlüğünü gösterdiğini unutmamalıyız. Kortikal işlevleri değerlendiremez. Buna rağmen ABR hangi periferik işitme organının akustik enerjiyi alıp ilettiğini çok doğru bir şekilde verir. Hasta tarafından bu akustik bilginin merkezde ne şekilde algılandığı ancak standart davranış ölçümleri ile değerlendirilebilir.⁵⁸⁻⁶⁰

ABR ile eşik tayini adayları; davranış odyometrisi tekniklerinin uygulanmasının mümkün olmadığı olgulardır.^{51,52} Bunların çoğunluğunu yenidoğanlar, küçük çocuklar, zihinsel özürülüler, deneysel kobay çalışmaları ve simülasyonla kendini hasta göstermeye çalışanlar oluşturur. İşitme kaybı az veya dalgalanmalar gösteren şekillerde de olsa önemli konuşma ve öğrenme güçlüğüne neden olabilir. Bu amaçla ABR, yenidoğanların özellikle yüksek riskli olanların taranmasında uygulanabilir. Bu çalışmalarda küçük çocuklarda ve yenidoğanlarda ABR'nin doğruluğu ispatlanmıştır. Bu olgularda, diğer davranış tekniklerinin

uygulamadaki zorlukları nedeniyle ABR üstünlüğünü ortaya koyar. Yoğun bakım ünitelerine yatırılan yüksek riskli yenidoğanlarda uygulanabilecek en doğru test yöntemidir. İşitme kaybı yönünden yüksek risk taşıyan gruplarda ABR ile yapılan rutin tarama çalışması; hafif derecede de olsa işitme kaybını ortaya çıkarma ve ciddi işitme kaybı olanlara dikkati çekme amacıyla 30-40 dB ve 60-70 dB'i içeren iki aşama halinde yapılır.^{51,52} Deneysel kobay çalışmaları da subjektif bir yöntem olan konvansiyonel odyometri uygulamasının mümkün olmadığı olgulardır. ABR'nin objektif oluşu eşik tayini açısından deneysel modelde araştırmacı için büyük kolaylık sağlamaktadır.

Çeşitli araştırmacılar ABR'de I. dalganın davranış eşığının yaklaşık 40-50 dB üzerinde izlenebilir amplitüdde elde edildiğine işaret ederler. Yine izlenebilir amplitüdde olmak üzere V. dalga davranış eşığının 5-15 dB üzerinde ve III. dalga 20-30 dB üzerinde elde edilebilmektedir. Test edilen kişinin elektrofizyolojik eşığının saptanmasında davranış eşığının çok yakınlarına kadar izlenebilir amplitüdde olması sebebiyle V. dalganın esas alınması alışılmalıdır. Davranış eşığı ile elektrofizyolojik eşik arasındaki fark çeşitli araştırmalara göre değişiktir, ancak ortalama olarak 10 dB civarındadır. Bozulmayı retrokoklear lezyona yormamak gerekir.^{51,52}

BERA'yı etkileyen faktörler: BERA kaydı esnasında hasta, ses ve elektromanyetik yalıtımı gerçekleştirilmiş loş bir odada gevşemesi sağlanmış, sessiz, boyun ve skalp adaleleri gevşemiş olarak sırt üstü yatar pozisyonda olmalıdır. Eğer ajite ise diazepam ile sedasyon ve kas gevşemesi sağlanır. Hasta bebek ise kaydın beslenme sonrasına denk düşürülmesi yeterli olur. Küçük yaş çocuklarında hafif bir sedatif verilebilir. Cevap latensları; uyku derinliği, sedasyon, anestezi veya toksik düzeyde olmayan diğer ilaçlardan etkilenmez. Bazı ilaç intoksikasyonlarında bile başarılı kayıt alınabilmektedir. Antikonvülsanlar, steroidler, antibiyotikler, fenotiazinler, benzodiazepinler, kısa etkili barbitüratları içeren trankilizanlar kaydı etkilemez. Sedasyon için sekobarbital, diazepam veya kloralhidrat seçilebilir. Nöromüsküler patolojili hastalarda özellikle sedasyon gerekir.⁵¹

Özet olarak; çoğu hastada özel yöntemler gerekmeden iyi cevaplar elde edilebilir. Bazen sedasyon veya anesteziye ihtiyaç duyulabilir. İşitsel cevap hastanın durumundan etkilenmez.

ABR'nin klinikte tanı aracı olarak kullanılmasında üç temel uygulama alanı vardır.⁵² Bunlar; neonatal tarama, büyük bebek ve çocukların işitsel değerlendirilmesi, retrokoklear patolojilerin koklear patolojilerden ayırıcı tanısıdır.

Spesifik BERA yöntemiyle yapılan bu çalışmalardan amaç periferik seviyenin ve santral fonksiyonun durumunu ortaya koymak, işitme kaybının şekli hakkında özel frekans

bilgisi sağlamak, ayırıcı tanı için ise dalga formunun tam morfolojisini ortaya çıkarmaktır.
51,52

BERA ile intraoperatif monitorizasyon: Sensoral yolun periferiden santrala kadar olan fonksiyonel çizgisini izlemek için uyarılmış sensoral potansiyellerin kaydı ve bunun önemli bir komponenti olan uyarılmış işitme potansiyellerinin kaydı yararlı olur. Bu kaydın operasyon sırasında alınması hastada cerrahi işlem veya anestezi kaynaklı etkilenmeleri anında tespit edebilmektedir. İşitsel potansiyellerin bu amaçlı kullanımına "intraoperatif monitorizasyon" adı verilir. Çeşitli sebeplere bağlı olarak komaya giren hastaların nörolojik durumlarının takibi ve değerlendirilmesi için, objektif bir yöntem olarak monitorizasyon ile BERA kaydı izlenir. Bu özelliği ile BERA yoğun bakım ünitelerinde tercih edilen bir yöntemdir. Ancak, bu esnada test tekniği ile ilgili kayıt parametrelerinin yanı sıra ABR'yi etkileyen komanın derecesi, hastaya ait özellikler, çevresel kontaminasyon, otolojik problemler, farmosötik ajanlar gibi faktörler gözönünde bulundurulmalıdır. Nörolojik monitorizasyon yapıldığı gibi, beyin ölümü tespiti de ABR ile ortaya konur.^{51,52,54}

BERA'nın ABR ve OAEs ile başlıca kullanım alanları şunlardır:

I - Tanısal amaçla:

- 1- İşitme kaybının koklear lokalizasyonunu objektif olarak doğrulamak amacıyla;
 - a) Gürültüye bağlı işitme kaybı
 - b) Presbiakuzi
 - c) Ailesel işitme kaybı
 - d) İdyopatik işitme
- 2- İşitme kaybının koklear komponentinin belirlenmesi amacıyla;
 - a) Meniere hastalığı
 - b) Ani idyopatik sensoral işitme kaybı
 - c) Akustik nörinoma

II - Tarama amacıyla:

- 1- Yenidoğan taraması
- 2- Oyun çocuğu taraması
- 3- Mesleki işitme kaybı riski olanlarda tarama

III - Monitorizasyon amacıyla:

- 1- Ototoksik ilaç kullanımı
- 2- Gürültüye bağlı işitme kaybı
- 3- Progressif işitme kayıpları (ailesel, Meniere hastalığı, Akustik nörinoma)
- 4- İntraoperatif monitorizasyon (Akustik nörinoma cerrahisi).⁶¹⁻⁶⁵

2.5. Ototoksisite

İç kulak çeşitli eksternal faktörlere bağlı olarak zarar görebilir. Bunlar gürültü, ilaç ve enfeksiyonlardır.⁶⁶

Ototoksisite, herhangi bir teratöpic ajan ya da kimyasal maddenin, iç kulak dokularında özellikle VIII. kranial sinir ve son organlarında hücresel hasar ve fonksiyonel bozukluğa neden olması şeklinde tarif edilmiştir.^{66,67} İç kulağın çeşitli kimyasal maddelere karşı duyarlılığı yüzyıllardan beri bilinmektedir.⁵⁶ Günümüzde de ototoksisite, işitme kaybı ve denge bozukluğuna yol açan önemli bir nedendir. Ototoksisite semptomları, yeni gelişen tedavi ajanlarının uzun klinik kullanımları sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bu yeni klinik kullanımdaki ajanların da ototoksik etkilerinin olabileceği gözönünde bulundurularak, bu konuyla ilgili her türlü bilgiye ulaşmaya çalışılmalıdır.^{10,56,64}

Günümüzde, ototoksisiteye neden olduğu bilinen ajanlar ana başlıklar halinde antibiyotikler, antineoplastik ilaçlar, diüretikler, antiinflamatuvarlar, şelat yapıcı ajanlar, antimalaryal ilaçlar, ototoksik ilaçlar ve diğerleri şeklinde sıralanabilir.^{66,68}

Antibiyotiklere bağlı ototoksisitenin en fazla görülen semptomları tinnitus, işitme kaybı ve vertigodur. Çoğunlukla tinnitus en sık görülen semptomdur ve ardından oluşabilecek pekçok toksik etkinin erken habercisidir. Tinnitus, genellikle yüksek perdeli ve 4-6 kHz arasında değişen frekansdadır. Sıklıkla işitme kaybından önce ortaya çıkar ve onun yerini alır. Tinnitusun tam olarak kaybolması nadirdir. Ancak, zamanla nöral elemanların dejenere olması ile tinnitusun şiddetinde azalma olabilmektedir. Geri dönüşümlü tinnitus ve işitme kaybı salisilatlar ve kinin ile oluşur. Lup diüretikler akut işitme kaybına yol açarlar ancak tedavinin kesilmesiyle düzelme olur. Ayrıca geçici işitme kaybı, aminoglikozid grubu antibiyotiklere bağlı olarak da görülür. Ancak kayıp genellikle kalıcı olur. Antibiyotik kullanımına bağlı işitme kaybı genellikle 3-4 gün sonra oluşur, ancak ilk doz sonrası da ortaya çıkabilir. Hatta kalıcı ototoksik işitme kaybı tedavinin bitiminden günler, haftalar ya da aylar sonra bile oluşabilir. İşitme kaybı ve tinnitus genellikle bilateral ve hemen hemen simetriktir, bununla birlikte bu semptomlar unilateral olduğunda ototoksisite yoktur denemez. Ototoksik işitme kaybı nörosensoryeldir. Antibiyotikler yüksek frekanslarda dik eğimli bir kayıp oluştururken, diüretikler genellikle düz veya hafif eğimli odyometrik kayba neden olur.^{66,68,69} Bazı hastalar ototoksisite için daha yüksek risk taşıyor. Odituar toksisite için böbrek, karaciğer ve bağışıklık yetersizliği durumları; ileri yaş, ototoksisite olma öyküsü, bilinen ototoksik

ajanların aynı zamanda kullanılması, gürültüye maruz kalma, önceden sensoröral işitme kaybı olması ve kollajen-vasküler hastalıklar potansiyel olarak daha yüksek risk durumları sayılır. 66,68

2.6. Aminoglikozid Antibiyotikler

Aminoglikozid antibiyotikler streptomisin, dihidrostreptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, netilmisin, tobramisin ve amikasindir. ⁶⁹

Aminoglikozid antibiyotiklerin ototoksik etkileri ilk aminoglikozid antibiyotik olan streptomisinin keşfinden bu yana bilinmektedir. ⁷⁰ Bu grupta yer alan bütün ilaçlar değişik oranlarda da olsa ototoksik etkiye sahiptirler. Aminoglikozidlerin ortalama ototoksisite oranı %5-10 arasında bildirilmektedir. ⁷⁰ Bütün dünyada yılda yaklaşık 2 milyon kişinin aminoglikozid ilaçlar kullandığı düşünüldüğünde önemli sayıda insanın aminoglikozidlere bağlı ototoksisite riski ile karşı karşıya olduğu ortaya çıkmaktadır. ⁶⁴ İçlerinde en az ototoksik olanı netilmisindir. Kahlmeter ve Dahlager (1982) 10.000 hasta üzerinde aminoglikozid antibiyotiklerin kokleaya yaptıkları etkiyi araştırmışlar ve gentamisinin %8.6, tobramisinin %6.1, amikasinin %13.9 ve netilmisinin %2.4 oranında toksik olduğunu bulmuşlardır. ¹⁰ Bu etki bazılarında hem koklea hem de vestibül üzerinde ortaya çıkarken bazı aminoglikozid antibiyotikler sadece kokleatoksik ya da vestibülotoksiktirler (streptomisin, dihidrostreptomisin ve gentamisin primer olarak vestibülotoksiktir; amikasin, kanamisin, neomisin primer olarak kokleatoksiktir). ^{64,70,71} Bütün aminoglikozid antibiyotiklerin farmakolojik ve biyokimyasal özellikleri birbirine benzemektedir. Aminoglikozid antibiyotiklerin hepsi bir glikozid zinciri ile aminosiklitol halkasına bağlanmış aminoşekerlerdir. Güçlü bazik ve polar özelliğe sahiptirler. Aerobik gram-negatif mikroplar tarafından meydana getirilen enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bakteri ribozomlarının 30s altünitelerine irreversibl bir şekilde bağlanarak, ribozomlarda protein sentezini inhibe ederler ve mRNA'nın taşıdığı genetik kodun yanlış okunmasına ve sentezin durmasına neden olurlar. Streptomisin sadece 30s altbirimlerine bağlandığı halde, diğerleri ilave olarak 50s altbirimlerine de bağlanırlar. Protein sentezini bloke ederek antibakteriyel etkinlik gösteren diğer antibiyotikler bakteriyostatik oldukları halde, aynı genel mekanizma ile etki yapan aminoglikozidler bakterisitiktirler. ^{70,72} Aminoglikozidler, penisilin veya sefalospirosinler ile birlikte verilirlse kimyasal olarak birleşerek birbirlerini inaktive

ederler. Bu iki grup ilacın kimyasal birlikteliği olmasına karşın, antibakteriyel etkileri (özellikle penisilin ve gentamisin kombinasyonu) birbirlerini tamamlayıcıdır. Aminoglikozidlerin etki spektrumuna; Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Shigella, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa, Brucella, Yersinia tularensis, Yersinia pestis ve Haemophilus influenzae bakterileri girer.^{70,73,74}

Günümüzde Salmonella, Shigella ve H. influenzae enfeksiyonlarında, aminoglikozidlerden ziyade diğer antibiyotikler tercih edilmektedir. Ancak, Brucella ve Yersinia enfeksiyonlarında streptomisin, P. aeruginosa enfeksiyonlarında ise gentamisin, amikasin ve tobramisin diğer aminoglikozidlere tercih edilmektedirler.⁷⁰ Aminoglikozidler duvar geçirgenliğini bozarak P. aeruginosa'yı beta laktam ilaçlara karşı daha hassas hale getirdiği için, özellikle bu patojenler ile meydana gelen enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.^{69,70} Özellikle streptomisin hali hazırda yaygın olarak kullanıldığı bir hastalık da M. tuberculosis enfeksiyonlarıdır. Aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç gelişmesi aminoglikozid metabolik enzimlere karşı kodlanan genlerdeki plazmidlerin ortaya çıkması ile olmaktadır. Polar özellikte olmaları nedeni ile, ağızdan alındıklarında ancak %3'ü absorbe edilebilir. Bu yüzden aminoglikozidler parenteral ya da lokal olarak kullanılmaktadırlar; BOS'a (Beyin Omurilik Sıvısı) geçemezler. Menenjit sırasında bile BOS'a geçişlerinde bariz bir artış olmaz. Bununla birlikte yenidoğanlarda kan-BOS bariyeri gelişmemiştir. Bu yüzden çocuklarda erişkinlere göre beyin dokusunda yüksek seviyelere erişebilirler.^{75,76} İç kulağın endolenf ve perilenfde tedavi boyunca artan miktarlarda toplanırlar; bu durum sözü edilen sıvılara penetrasyonların hızlı, fakat oradan kana geçişlerinin yavaş olması ile ilgilidir. Bu özellik ototoksik etkilerin oluşmasında rol oynar. Tek dozdan sonra endolenf ve perilenfte kalma süreleri plazmadakinden yaklaşık 5 kez daha uzundur. Sinoviyal sıvı ve plevral sıvıya teratopik konsantrasyon oluşturacak şekilde geçerler. Böbrek korteksinde, medullasındakinin 10-50 katı bir konsantrasyonda birikirler. Bu eğilimlerinin derecesi ile nefrotoksik etki güçleri arasında genellikle bir korelasyon bulunur.^{71,75,77,78} En fazla biriken neomisin, en az biriken ise streptomisindir. Bu ilaçlar diğer vücut dokularında plazmadaki konsantrasyonlarının ancak 1/3'üne erişebilirler. Vücuttaki yağ dokusuna giremezler. Bu nedenle doz, vücudun yağsız ağırlığına göre hesaplanmalıdır. Fetal dolaşıma ise nispeten düşük bir oranda geçerler. Kanamisin fetal kan dolaşımına anne kanındaki seviyesinin %7'si oranında geçmesine rağmen, transplasental ototoksisiteye sahip olduğu kobaylar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^{64,66,71} Ancak çok yüksek dozlarda kanamisin verilmesine rağmen kobay fetuslarının Corti organında ortaya çıkan hasar çok fazla değildir. Kanamisine maruz kalan kobay fetusları doğumdan sonra incelendiğinde

Corti organındaki tüylü hücrelerde dejenerasyon ve subkutikuler bölgede yoğun cisimlerin toplandığı görülmüştür.⁶⁴ Streptomisin fetal dolaşıma %50 oranında geçmektedir. Ancak, streptomisin kullanan annelerin çocuklarında yapılan bir çalışmada çocukların yarısından azında minör kokleavestibüler fonksiyonel anormallikler bildirilmiştir ve işitme kaybı çocukların sadece %8'inde saptanmıştır.⁶⁴ Bu çocukların annelerinde streptomisine bağlı ciddi işitme kayıpları gelişmiş olması nedeniyle, bu ailelerde genetik geçişli aminoglikozid hassasiyeti olduğu düşünülmüştür. Aynı yıllarda yapılan bir prospektif çalışmada ise, 40 çocuktan sadece bir tanesinde 30 dB'i geçen sensoröral işitme kaybı saptanmıştır.⁷¹ Daha sonra yapılan prospektif çalışmalar da benzer sonuçlar vermiştir.

Aminoglikozid antibiyotiklerin duyarlı bakterilere etki ettikleri minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), aminoglikozid türlerine göre değişiklik göstermektedir. Gentamisin, tobramisin ve netilmisin çok daha düşük MİK'de etki ederken (0.1-1 mg/ml), streptomisin, kanamisin, amikasin ve neomisin daha yüksek MİK'lerde etkilidir (1-16 mg/ml). Aminoglikozidler intramüsküler (i.m) enjeksiyondan 1 saat sonra, intravenöz (i.v) infüzyon sırasında ise 30 dakikada maksimum değerlere ulaşmaktadırlar.^{70,79} Bu bilgiler plazma konsantrasyonlarının ototoksik etkilerinin monitorize edilmesi için önemlidir. Aminoglikozidler tamamen idrar yoluyla (glomerüler filtrasyonla) atılırlar ve idrardaki seviyeleri plazmadakinin 10 katına ulaşır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan kişilerde plazmada birikirler ve bu gibi kişilerde toksik etkileri daha da artar. Aminoglikozid antibiyotiklerin organizmada metabolize edilmedikleri kabul edilmektedir. Ancak yeni çalışmalar aminoglikozidlerin ototoksik metabolitlerinin üretilebildiğini göstermiştir. En önemli yan etkileri ototoksisite olmakla birlikte, nefrotoksik ve nöromusküler blokaj etkileri de vardır. Ancak, nefrotoksik etki, böbrekteki rejenerasyon faaliyeti ile düzeltilirken; iç kulakta rejenerasyon söz konusu olmadığı için, hücre ölümüne kadar giden ototoksik etkinin geri dönmesi söz konusu değildir.^{75,80}

Aminoglikozidlerin ototoksik etkisi, antibiyotik etkilerinden bağımsızdır. Bu ilaçların mide-bağırsak sisteminden absorpsiyonu son derece düşük olduğu için ototoksik etki hemen hemen daima parenteral kullanım sırasında karşımıza çıkmaktadır. Ancak, bağırsaklara, mesaneye, periton içine, plevraya ya da geniş yara sahalarına lokal uygulanması sırasında, hızla absorbe oldukları ve plazmada yüksek konsantrasyonlara eriştikleri için, ototoksisite ile karşılaştığı bildirilmiştir. Oral alım ile ototoksik etkinin ortaya çıktığı tek aminoglikozid neomisindir. Aminoglikozid antibiyotikler birçok bakımdan benzerliklere sahip olsalar da, her birinin etki spektrumu ve ototoksik etkisi farklıdır.⁸⁰⁻⁸⁴ Kullanılan ajana göre değişik derecelerde hem kokleatoksik etki hem de vestibulotoksik etki gösterirler.

Dihidrostreptomisin, ilacın kesilmesinden 2 ay kadar sonra bile tahmin edilemeyen oldukça ciddi bir işitme kaybına neden olabilmektedir. Bu kayıp doza bağımlı değildir. Aşırı ototoksisitesinden ve streptomisine belirgin bir üstünlüğü olmadığından bugün artık kullanılmamaktadır.^{70,72}

Streptomisin primer olarak vestibülotoksiktir ve bu yüzden tinnitus ve işitme kaybı başlamadan önce baş dönmesine neden olmaktadır. Bu ciddi toksisite, ilacın tüberküloz tedavisinde klinik kullanımını sınırlamıştır. Bununla birlikte bu etkisi, timpanik membran yoluyla enjekte edildiğinde, endolenfatik kompartımana perfüze edildiğinde veya bilateral olgularda intramüsküler yolla kullanıldığında kontrol altına alınamayan Meniere hastalarının tedavisinde etkili olmasına neden olmuştur. Bu amaçla kalorik uyararla yanıt alınamaz oluncaya kadar ortalama 2 gr/gün dozda verilir. On gün süreyle günde 1 gr'lık doz kullanımı vestibüler semptomları oluşturmaz. Ancak, hastaların %60-70'inde vestibüler semptomlar 14 gün boyunca günde 2 gr kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. İlacın %50-60'ı ilk 24 saatte hiç değişikliğe uğramadan; daha yüksek dozlarda ise daha hızlı bir şekilde böbrekten atılır. Bu herhangi bir böbrek yetersizliği durumunda ilacın plazma düzeyinin yüksek olması anlamına gelmektedir. Yalnızca ufak bir fraksiyon gastrointestinal yolla karaciğerden atılır. Plazma doruk seviyesi intramüsküler enjeksiyondan 1-2 saat sonra belirlenebilir ve 5 saat içinde yaklaşık %50'ye düşer. Antibiyotik alındıktan en az 8-12 saat sonra plazmada saptanır. Çocuklar için önerilen doz 15-30 mg/kg/gündür.⁷⁰

Gentamisin, genellikle streptomisinden daha az olmakla birlikte, vestibüler sistemi odituar sistemden daha fazla etkilemektedir. Gentamisin alan hastaların %2'sinde işitme kaybı bildirilmiştir.⁷⁰ Plazma konsantrasyonu 10-12 µg/ml olduğunda genellikle ototoksisiteye neden olmaz. Böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. İdiyosenkrazik reaksiyonlar oluşabilir ve bu durum doz/düzyeyle ilişkili değildir.⁸⁵

Kanamisin, neomisin kadar ototoksik olmasa da neomisin gibi primer olarak kokleayı etkilemektedir. Vestibüler sistemi etkilemeden karakteristik eğilimli bir sensoröral işitme kaybına neden olur. Aminoglikozidler arasında kanamisin, ünilateral işitme kaybına neden olma olasılığı en yüksek ilaçtır. Tüm aminoglikozidlerde olduğu gibi böbrek yetersizliği olan hastalara dikkatle verilmeli ve minimum efektif doz kullanılmalıdır. Böbrek fonksiyonu iyi olan erişkinlerde, 15 mg/kg/gün kanamisin dozu işitme kaybına neden olmayabilir veya hafif derecede işitme kaybına yol açabilir. Tekrarlanan dozlar ilacın birikimine neden olmamalıdır.

Tobramisinin ototoksik etkisi kanamisine benzemektedir. Primer olarak kokleatoksiktir. Yüksek frekanslı keskin inişli bir odyogram örneği sergiler. Vestibüler semptomlar çok nadirdir.⁷⁰

Amikasin, aminoglikozidler arasında yarı sentetik olarak yapılan ilk türevdir. Doğal bir ilaç olarak kullanılan kanamisin A'dan asilleme suretiyle elde edilir. Yapısı ile ilgili özelliği nedeniyle; gentamisin, kanamisin ve tobramisin gibi doğal aminoglikozidleri inaktive eden bakteriyel enzimlere dayanıklıdır ve bundan dolayı en geniş spektrumlu aminoglikoziddir. Özellikle gentamisin tedavisinin başarısız kaldığı gram-negatif aerob hastane patojenlerinde önerilmektedir. Bu üstünlüğünü koruyabilmesi için hastanelerde kullanılması ve ancak gentamisin tarafından etkilenmeyen dirençli bakterilerin yaptığı enfeksiyonlar için rezerv antibiyotik olarak saklanması tavsiye edilir.⁷⁰

Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri yönünden kanamisin ile amikasin arasında yakın bir benzerlik vardır. Amikasin de kanamisin gibi iç kulakta özellikle işitme fonksiyonunu bozar; gentamisin derecesinde nefrotoksik ve ototoksik etki gösterir. Gentamisin ve tobramisinden farklı olarak, böbrek yetersizliği olgularında kanda penisilinlerle birleşmek suretiyle inaktive edilemez.⁷⁶

Histopatoloji: Aminoglikozid ototoksitesinin histopatolojisi streptomisin kliniğe girmesinden kısa bir süre sonra araştırılmış ve ayrıntılı olarak tarif edilmiştir. Streptomisin tedavisi alan hastalar ve hayvanlar üzerinde yapılan ilk çalışmalarda ototoksik hedef bölgeler olarak beyinsapı veya serebellar alanlar iddia edilmiştir. Takip eden deneysel insan ve hayvan temporal kemik çalışmaları santral nervöz sistemin tersine, hasarın periferik alanını net olarak tespit ederek, koklear ve vestibüler nöroepitelyumun yıkımını açıkça ortaya koymuştur. Benzer periferik toksisite tüm aminoglikozidler için saptanmıştır.⁷⁵

Aminoglikozid ototoksitesi ile ilişkili vestibüler apparatusdaki yapısal değişiklikler, esas olarak, utrikulus ve sakkulusun makulası ile crista ampularisin kupulası tüylü hücrelerinde görülür. Tip 1 tüylü hücreler daha büyük hassasiyet göstermelerine rağmen, hem tip 1 hem de tip 2 duyu hücreleri hasardan etkilenir.^{75,76}

Kokleada ise aminoglikozidlerin ototoksik etkileri genellikle ilk önce bazal kıvrımın dış tüylü hücrelerinde görülür.³² Dış tüylü hücrelerin de öncelikle en içteki sırası hasar görür. Hasarın şiddeti arttıkça, dejeneratif değişiklikler üst koklear kıvrımlara ve dış tüylü hücrelerin dış sırasına doğru ilerler. Bu durum başlangıçtaki yüksek frekans işitme kaybına, daha düşük frekansların da etkilemesi paralellik gösterir. Ayrıca iç tüylü hücreler de etkilenir. Ancak iç tüylü hücreler genellikle çevresindeki tüm dış tüylü hücreler kaybolana kadar canlı görünürler.^{32,68} Olay bazal turdan başlamakta apikal tura doğru ilerlemektedir. Ek olarak

tüylü hücrelerdeki değişiklikler ile birlikte stria vaskularisde de farklı derecelerde atrofiler gözlemlenir. Nispi olarak hafif hasarlarda iç tüylü hücreler normal kalabilir ya da sadece minör sitoplazmik değişiklikler gösterirler. Ancak toksisite şiddetli olduğunda, iç tüylü hücreler ve destek yapılar yıkılır. Sonuçta Corti organı kollabe olur ve kaybolur. Nöroepitelyum yıkımını, spiral ganglionun atrofisi ve kemik spiral laminadaki sinir liflerinin dejenerasyonu takip eder. Koklear hasarın daha az şiddetli olduğu olgularda, çok sayıda tüylü hücre kaybolur, ancak Corti organının destek hücreleri yaşamlarını sürdürürler. Böyle durumlarda sensoriyel hücre dejenerasyonu sonucu oluşan retiküler laminadaki defektler, deiters hücrelerinin falangeal plate'lerinin yayılımıyla tamir edilir. Striada onun normal hacminin yarısına inmesiyle sonuçlanan atrofik değişiklikler, özellikle güçlü nefrotoksik potansiyele sahip gentamisin ve neomisin gibi aminoglikozidlerle de görülmüştür. ^{76,86-88} Ek olarak, streptomisin ya da gentamisin tedavisi sonrası deney hayvanlarında crista ampularisin dark hücrelerinde dejeneratif değişiklikler bildirilmiştir. ⁷⁰

Etki mekanizması: Aminoglikozid ototoksitesinin mekanizması ile ilgili birçok öneri vardır. ⁷⁵ Aminoglikozidlerin keşfinden kısa bir süre sonra, ototoksik etkinin periferde yerleştiği netlik kazanmıştır. ^{72,75} İlk farmakokinetik çalışmalarda, perilenfin koklear dokulara bir giriş yolunu temsil ettiği fikri ile bu sıvının elde edilme ve analiz etme kolaylığı nedeniyle, perilenfteki aminoglikozid seviyeleri üzerinde durulmuştur. ⁷⁵

Bu çalışmalarda iç kulak sıvılarına ilacın penetrasyonu yavaş olduğu ve eliminasyonun plazmadan daha küçük hızda olduğu gözlenmiştir. İlaçların perilenfteki yarıömürlerinin plazmadakinden daha fazla olduğu görülmüştür. ^{89,90} Bu gözlemlere dayanarak, birçok aminoglikozidin perilenfatik yarıömür uzunluğunun intrinsek ototoksik özelliklerini yansıttığı düşünülmüştür. Aminoglikozidlerin perilenfe yavaş penetrasyonu ve eliminasyonu diğer araştırmacılar tarafından yapılan daha detaylı araştırmalarla da kanıtlanmıştır. ⁹⁰ Neticede aminoglikozidlerin koklear sıvılarda akümülyasyonuna dayalı ototoksisite teorileri daha makul ve savunabilir görülmüştür. ⁹⁰ Gerçekte, iç kulaktaki aminoglikozid konsantrasyonu kesinlikle plazma düzeylerinin üzerine çıkmamaktadır. ⁷⁵ Bununla birlikte, deneysel hayvan çalışmalarında aminoglikozidlerin perilenfde birikmediği ve perilenf konsantrasyonlarının toksisite gelişimiyle paralel seyretmediği gösterilmiştir. ⁷⁵ Yine, farklı aminoglikozidlerin koklea ve vestibüldeki doku yüzeylerinin, kokleatoksisite ve vestibülotoksisite potansiyelleri ile paralellik göstermediği bulunmuştur. ^{74,75}

Bugüne kadar aminoglikozidlerin ototoksitesini açıklamaya yönelik en kapsamlı hipotez, özel bir hücre membran fosfolipidi olan fosfatidil inositol 4',5' bifosfat (PhIP₂) ile ilacın irreversible etkileşim varsayımıdır. Bu fosfolipid hücre içi kalsiyum seviyeleri dahil,

hücre fizyolojisinin çeşitli yönlerini kontrol eden, hücre içi biyokimyasal yolları aktive eden ikinci haberci moleküldür. Bu fosfolipid birçok hücre membranında bulunmasına rağmen, nöral doku, kulak ve böbrekte diğer dokulara göre daha aktif fosfoinositid metabolizması gösterir. PhIP₂'in dış tüylü hücrelerin aktif motil cevaplarını etkilediği ileri sürülmüş olup, dış tüylü hücrelerde iç tüylü hücrelerden daha yüksek düzeylerde olduğu kabul edilir.^{67,72,90} Aminoglikozid antibiyotikler kendileri artı yüklü oldukları için eksi elektrik yüküne sahip hücre ve mitokondri membranlarına kolayca bağlanmaktadır. Bu bağlanma sözü edilen hücre ve mitokondri membranında yer alan fosfaditil inositol ile reaksiyona girerek olmaktadır. Bu da membranın permeabilitesini arttırmakta ve sonuçta hücre magnezyum kaybetmektedir. Normal olarak tüylü hücrelerde, özellikle mitokondrilerinde, yüksek konsantrasyonda magnezyum vardır. Magnezyum kaybı magnezyumun ko-faktör olarak görev aldığı oksidatif enzimatik reaksiyonları durdurmakta ve hücre ölümü ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hücre zarındaki permeabilitenin artması aminoglikozidin hücre içine girmesini de sağlar (artan permeabilite, ayrıca, diğer toksik maddelerin hücre içine geçişini kolaylaştırır). Bu bağlamda aminoglikozidin hücre içine girmesi enerjiye bağımlı bir süreçtir ve aminoglikozid lokal metabolizmayı da olumsuz yönde etkilemektedir.⁷⁵ Aminoglikozidler, ayrıca, kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını da, reversibl olarak, bloke ederler. Hutchin ve Cortopussi (1994) aminoglikozid ototoksisitesinde, mitokondrilerde var olan genetik metaryeldeki özelliklerin (12s mitokondriyal rRNA'nın 1555. noktasında mutasyon) önemli olduğunu ve bu nedenle bazı bireylerin genetik olarak aminoglikozidlere daha hassas olduğunu bildirmişlerdir.⁹¹ Özellikle Asya kökenli ırklarda aminoglikozid hassasiyeti olan aileler bildirilmiştir.⁹¹

Lup Diüretikler: Etakrinik asit, furosemid ve bumetanid güçlü natriüretik ajanlar olup, henle kulpunun çıkan kolunda su ve-elektrolitlerin geri emilimini inhibe ettiklerinden dolayı lup diüretikleri olarak adlandırılır. Bu ajanların birçok yan etkileri olsada, özellikle renal yetmezlikli hastalarda intravenöz olarak verildiğinde ototoksik etkileri görülür. Etakrinik asit ve furosemid daha çok geçici işitme kaybına neden olur. Ancak her iki ajanın kalıcı işitme kaybı oluşturabildiği rapor edilmiştir. Daha yeni lup diüretik olan bumetanidin etakrinik asit ve furosemidden daha az ototoksik olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Etki mekanizması: Lup diüretiklerin ototoksisitesini açıklamaya yönelik birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Renal diüretik etkiler için önerilen mekanizmalar; Na-K ATPaz'ın inhibisyonu, proteine bağlı sülfidril grupları ile reaksiyon ve mitokondrideki enerji metabolizması üzerine direkt etkiyi kapsar. Diüretik etkiye neden olan biyokimyasal

mekanizmaların, strial patoloji ve sonuçta ototoksisite oluşturan mekanizmalar ile aynı olduğu sanılmaktadır.¹⁰

Histapolojik çalışmalar tüylü hücre değişikliklerini takiben hasarın esas olarak stria vaskülaris ile sınırlı olduğunu gösterir. Strial hasarın çoğunluğu flat sensoröral işitme kaybı ile korelasyon gösterir.⁷²

Cisplatin: Cisplatin ototoksisitesi ile ilişkili en sık olarak görülen semptomlar sübjektif işitme kaybı, tinnitus ve otaljidir. Ancak, vestibüler bozukluklar nadir vakalarda görülür. Tinnitus, cisplatin ototoksisitesinin erken klinik özelliklerinden birisidir. Tinnitus geçici ve kalıcı olabilir. İşitme kaybı tipik olarak bilateraldir. Öncelikle 6 ve 8 kHz frekanslarda ortaya çıkar ve daha sonra düşük frekansları içerecek şekilde ilerleme gösterir. Cisplatine bağlı işitme kaybı insidansı %11-91 arasında değişen geniş bir dağılıma sahiptir.^{10,79}

Etki mekanizması: Cisplatin oldukça nefrotoksik ve ototoksik bir ajandır. Progresif tüylü hücre kaybına neden olur. Hasarın boyutu uygulanan ilaç dozu ile paralellik gösterir.⁸⁰ Kokleadaki tüylü hücre hasarı, aminoglikozidlere bağlı gelişen hasara benzer ve öncelikle bazal kıvrımdaki dış tüylü hücreler etkilenir. Ancak henüz cisplatin ototoksisitesinin temelinde ortak görüş yoktur. Cisplatin ayrıca stria fonksiyonunun bir göstergesi olan endokoklear potansiyelde azalmaya neden olur. Halihazırda, ne ilacın etki yeri, ne de hücre ölümüne neden olan mekanizmaları bilinmemekle birlikte, cisplatine bağlı ototoksisite mekanizmalarının farklı bölgelerdeki etkilerine bağlı olduğu görülmektedir.^{10,79}

Salisilatlar: Salisilat ototoksisitesi ilk defa 1877'de Müller tarafından rapor edilmiştir. Genellikle salisilat ototoksisitesinin geri dönüşümlü olduğu düşünülür. Salisilatlarla bağlı temel ototoksik etkiler işitme kaybı ve tinnitustur. Ancak, vestibüler etkiler de nadiren bildirilmiştir. İşitme kaybı genellikle hafif ve orta düzeydedir. İşitme kaybı değişkenlik gösterse de sıklıkla düz kayıp şeklindedir. İşitme kaybı aspirin tedavisinden 24-72 saat sonra iyileşme gösterir. Salisilatlarla bağlı tinnitus tonal ve yüksek frekans niteliklidir. Tinnitus başlangıcı genellikle ototoksisitenin inisyel bulgusu olarak kabul edilir. İlk deneysel çalışmalar, salisilatların koklear kan akımı üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Sistemik ilaç uygulanmasından sonra kokleanın histolojik incelenmesinde spesifik olarak dış tüylü hücrelerde anormallikler olduğu görülmüştür. Ayrıca dış tüylü hücrelerin aktif cevaplarından meydana gelen otoakustik emisyonların aspirin alımı sonrası insanlarda geçici olarak süprese olduğu bildirilmiştir.⁷⁰ Ayrıca in vitro izole dış tüylü hücrelerden normal olarak elektriksel stimülasyonla elde edilen hızlı motil cevapların salisilatlarla reversibilitenin

inhibe edildiği gözlemlenmiştir. Bu gözlem salisilatların dış tüylü hücreleri direkt olarak etkilediğini ifade eder.¹⁰

Eritromisin: Eritromisin makrolid grubu antibiyotiklerden olup, ototoksik yan etkileri ilk defa 1973 yılında bildirilmiştir. Ototoksik etkileri nadir ve çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Ancak kalıcı işitme kaybı da bildirilmiştir.¹⁰

Kinin: Kinin deriveleri malarya tedavisinde antiprotozoal ajanlar olarak ve romatoid artrit gibi hastalıklarda uzun süre kullanılmaktadır. Toksisiteleri salisilatlarla benzer. Temel semptomlar reversible tinnitus ve sensoröral işitme kaybıdır. Bazı hastalarda yüksek dozda kalıcı işitme kaybı ve vertigo görülmüştür. Son zamanlarda kininin dış tüylü hücreler üzerine direkt olarak etki ettiği ve koklear mekanikleri etkilediği, ancak etki mekanizmasının salisilatlardan farklı olduğu iddia edilmektedir.¹⁰

2.7. Magnezyum

Magnezyum hücre içi kompartmanda yer alan en önemli ikinci katyondur. Total vücut Mg konsantrasyonu infantta yaklaşık olarak 22, erişkinlerde 28 mEq/L'dir. Kemik ve kas hücreleri Mg'un temel intrasellüler havuzlarıdır. Vücut Mg'unun %60'ı kemiktedir ve bunun da 1/3'ü serbestçe değiştirilebilir. Geri kalan %40'ın çoğu intrasellülerdir; %50'den fazlası kaslarda ve geri kalanın çoğu karaciğerde bulunur. İntrasellüler Mg'un sadece %20-30'u değiştirilebilir, geri kalanlar proteinlere, RNA'ya ve adozin trifosfata bağlanabilir.³⁹

Ekstrasellüler Mg, vücut Mg'unun sadece %1'ni oluşturur. Kemiklerdeki ve hücrelerdeki geniş değiştirilebilir havuzlarla etkileşim içinde olsa da, ekstrasellüler konsantrasyonlar dar sınırlardaki normal oranlarda, düşük seviyelerde tutulabilir. Her ne kadar plazma Mg'un normal değerleri 1.5-1.8 mEq/L arasında olsa da daha geniş sınırlarda da normal oranlar belirtilmiştir. Aşağı yukarı %80'i ultrafiltrat özelliğindedir ve bu da %55 iyonize ve %25 kompleks Mg'dan oluşur. Geri kalan %20 ise proteine bağlıdır. Total vücut magnezyumunun sadece %1'i kanda bulunmaktadır. Düşük plazma Mg konsantrasyonunun tüm vücut Mg düzeyi düşüklüğünü göstermediği ifade edilmektedir. Bu nedenle eritrositlerde, mononükleer hücrelerde ve granüositlerde Mg düzeyleri ölçülerek total Mg deposunun ölçülmesine yönelik pekçok çalışma yapılmıştır.

Magnezyum kuru yemişler, soya fasulyesi, hububat ve yeşil sebzelerde bol miktarda bulunur. Yenidoğan dönemi dışında eksikliğine uzun süren kusmalar ve ishaller dışında pek

rastlanmaz. Besinlerle alınan magnezyumun %24-85'i emilir. Vücuttaki magnezyum dengesine paratiroid hormon, tiroid hormonları ve aldosteronun etkili olduğu düşünülmektedir. Deneysel olarak kalsiyumun bağırsaklardan emilen magnezyum oranını azalttığı gösterilmiştir. Diyetle Ca miktarı azaldıkça, Mg emilimi artar. Yani; renal geri emilim kalsiyumun geri emilimi ile ters orantılıdır. Magnezyumun vücuttan atılımı böbrekler yoluyla olur. Yeşil sebzelere ya da hububata mide asidi etki ederek magnezyumu erir hale getirir (MgCl₂). Barsaktan Mg emilimi, vücuttaki Mg depolarının durumu ile ilgili görünmektedir. Ayrıca plazma Mg düzeyi de, hücre içi Mg konsantrasyonu ile ilgili değildir. İzotop deneylerinin sonucuna göre, emilen magnezyumun ancak %10'u 48 saatte vücudu terk eder.

Günlük gereksinim miktarı 0.2-0.35 gr kadardır. Günlük karma bir besinde 0.4 gr bulunabildiğinden normal koşullarda eksikliği görülmez.^{39,29}

2.7.1. İnsanda Plazma Mg Azlığını İlgilendiren Durumlar

- 1- Primer alım azlığı
 - a) Alım azlığı
 - b) Total parenteral beslenme
- 2- Gastrointestinal bozukluklar
 - a) Enterik fistül
 - b) Non-tropikal sprue
 - c) Whipple hastalığı
 - d) İntestinal lenfoma
 - e) Kronik pankreas yetmezliği
 - f) Uzamış diareler
 - g) Pankreatit
 - h) Giardiazis
 - i) Uzamış nazo-gastrik uygulaması
- 3- Endokrin bozukluklar
 - a) Hiperparatiroidizm
 - b) Hipoparatiroidizm
 - c) Hipertiroidizm

- d) Primer hiperaldosteronizm
 - e) Diabetik ketoasidoz
 - f) Bartters sendromu
 - g) Gitelmans sendromu
- 4- Kronik alkolizm
- 5- Epinefrin uygulanması
- 6- Akut pankreatit
- 7- Renal atılım artışı
- a) Etanol alımı
 - b) İdiopatik
 - c) Renal transplantasyon sonrası
 - d) Siklosporin, cisplatin, aminoglikozid, amfoterin-B, diüretik tedavisi
 - e) Uygunsu ADH salınımı sendromu (SIADH)
- 8- Akut tübüler nekrozun iyileşme fazı sırasında
- 9- Osteolitik kemik hastalıkları
- 10- Teofilin toksisitesi
- 11- Maligniteler
- 12- Çeşitli hastalıklar (epilepsi, lupus eritematosus, pankreatit, eklampsi).^{92,94}

2.7.2. Magnezyum Eksikliği Belirtileri

- 1- Durdurulamayan konvulsiyonlar görülebilir,
- 2- Kalp kasının ve iletim sisteminin iritabilitesi artar. Dolayısıyla magnezyum eksikliği tremor ve kaslarda koreiform hareketler kendini gösterir,
- 3- Koma,
- 4- Adenozin trifostat (ATP)'ın aktivasyonu bozulur ve buna bağlı olarak karbohidrat ve protein metabolizması bozulabilir,
- 5- Azalmış akciğer fonksiyonları ve bronşial hiperaktivite.^{92,94}

2.7.3. Magnezyum Fazlalığı Nedenleri

- 1- Kronik böbrek hastalıklarında ileri derecede böbrek fonksiyonlarının bozulması neticesi Mg atım eşiğinin yükselmesi, atımın azalması ve retansiyon.
- 2- Magnezyum tuzlarının fazla alınması, intravenöz Mg tedavisi (Eklampsi-Preeklampsi).
- 3- Hemokonsantrasyon sonucu artma.
- 4- Oksalik asitle zehirlenme.⁹²

2.7.4. Magnezyum Fazlalığı Belirtileri

Kanda Mg miktarı 6 mEq/L'nin üstüne çıkınca görülür. Özellikle intravenöz olarak fazla miktarda MgSO₄ verilmesi ve böbrek yetmezliğinde görülür.

- 1- Derin tendon reflekslerinin kaybı,
- 2- Solunum depresyonu,
- 3- Apati,
- 4- Kardiyak fonksiyon ve nöromusküler aktivitenin inhibisyonu.⁹²

Kas kasılmasında kalsiyum uyarıcı, magnezyum gevşeticidir. Fazla miktarda Ca ise Mg yetersizliğinde görülen belirtileri verebilir. Mg özellikle hücre içi ortamda önemli bir elementtir. Kalsiyumun hücre membranının bütünlüğünün korunmasında yüklendiği görevi, magnezyum hücre içinde mitokondriyal membranın bütünlüğünün sağlanmasında üstlenir.⁹³

Magnezyum oksidatif fosforilasyonda önemli bir rol oynamakta ve oluşan ATP pekçok metabolik olay için enerji kaynağı olmaktadır. Bu nedenle özellikle hücre mitokondrisinde yüksek oranda bulunan Mg'un ATP gerektiren olayların ko-faktörü olduğu bilinmektedir. Kokleadaki tüylü hücrelerin oksijen ve enerji ihtiyacı için Mg gerektiği öne sürülmüştür. Vücut Mg düzeyi düşüklüğünün işitme kayıpları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.⁹⁴

Hücrede hem anaerobik glikoliz, hem de oksidatif fosforilasyon gibi metabolik süreçler Mg iyonlarının varlığını gerektirir. Hücre içi çeşitli enzim sistemleri (başta adenil-siklaz olmak üzere) Mg iyonlarına bağımlı çalışır. Hücre çekirdeğinde DNA'nın hem yapım hem de stabilitesi için Mg iyonlarına gereksinim vardır. Sinir sistemi ve nöromusküler plakta uyarı iletimini Ca iyonları yanında Mg iyonları da etkiler.⁹³

Ekstraselüler ortamdaki Mg, trombosit adhezyonunu ve agregasyonunu, in vivo trombüs oluşumunu, serotonin serbestlenmesini, endotelde PGI₂ oluşumunu, tromboksan sentezini, fibrinojen oluşumu ve reseptör aktivitesini engellediği bildirilmiştir.⁹⁵

Plazma Mg konsantrasyonunun aterojenik lipid fraksiyonları ve kan glukoz düzeyi ile ters ilişki içinde olduğu bildirilmektedir. İnsanlarda yapılan bazı çalışmalarda oral Mg desteğinin lipoprotein dengesini koruduğu gösterilmiştir.^{96,97}

Ayrıca Mg eksikliğine bağlı fokal nekroz ve fibrosisle karakterize kardiomyopati oluşturduğu bilinmektedir. Akut Mg eksikliğinde dolaşımdaki peroksidazların ve mitojenik faktörlerin seviyeleri kardiyovasküler olayların patogenezinde rol oynamaktadır. Doğada daha çok dolomit (CaMg(CO₃)₂) şeklinde bulunur. Bazı maden alaşımlarında, metalürji ve elektronik sanayisinde ve benzeri endüstri kollarında kullanıldığı gibi tıpta anti-asit, pürгатif, antidepresan ya da zehirlenmelerde antidot olarak çeşitli bileşiklerinden yararlanır.^{92,98,99}

Magnezyum iyonunun glutamat reseptör antagonistik etkisinden dolayı otonöröprotektif olarak rol alarak otolojik çalışmaların dışındaki patolojilerde görüldüğü gibi iç kulakta oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunabilir.¹⁰⁰

2.8. Ototoksisitenin Odyolojik Monitorizasyonu

Ototoksisitenin odyolojik monitorizasyonu oldukça kompleks bir konu halini almıştır. Bilinen ototoksik ajanların sayısı ve sinerjistik faktörler giderek artmaktadır. Ototoksik tedavi alan hastada risk derecesini tespit için çeşitli faktörlerin de dikkate alınması gerekir. Bu faktörler sadece ototoksik ajanın dozu ve uygulama süresi değildir. Ayrıca, hastanın yaşı, birlikte kullanılan ilaçlar, daha önce ototoksik ilaç kullanıp kullanılmadığı dikkate alınmalıdır. Ototoksisite monitorizasyonu için mevcut odyolojik metotların sayısı artmıştır. Ancak sensitivite spesifiteleri iyi tespit edilememiştir. Ototoksik ilaç alan populasyon sıklıkla ciddi hastadır ve uzamış test süresi çok stresli olabilir. Bu nedenle ototoksisite monitorizasyonunda kesin kılavuzlar yoktur.⁹⁰

Aminoglikozid kullanan olgularda hastanın işitme kaybından yakınmasını beklemek, en etkisiz monitorizasyon yöntemidir. Çünkü, bilindiği gibi, işitme kaybının birey tarafından fark edilebilmesi için en az 30 dB olması gereklidir. Bu nedenle ototoksik ilaç kullanan yüksek riskli hastalarda işitmenin monitorizasyonu için belli periyotlar ile Kulak Burun

Boğaz kliniklerinde konvansiyonal odyometri, konuşmayı ayırt etme skoru ve ABR ile izlenmesi gerekmektedir.^{10,90}

Konvansiyonel odyometri veya ABR ile ototoksisitenin monitorizasyonunda belkide en önemli tartışma konusu belirgin değişiklik kriterinin seçimi noktasıdır. Ototoksisite üzerine yapılan ilk yayınlarda, bir veya daha fazla frekansda 15 dB'i aşan ya da tek frekansda 20 dB'i aşan eşik değişiklikleri belirgin değişiklik göstergesi kabul edilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda bu kriterlerin ototoksik ilaç almayan kişilerde bile aşılabileceği ileri sürülmüştür.⁹⁰

Otoakustik emisyonlar spontan ya da akustik stimulusa cevap olarak kulak tarafından üretilen sinyallerdir. Son bilgilere göre OAE'ların koklea, muhtemelen de dış tüylü hücreler tarafından üretildiğine inanılmaktadır. Çoğu ototoksinin iç kulakta dış tüylü hücreleri etkilemesi nedeniyle, teorik olarak OAE'ların ototoksisite tespitinde faydası olması gerekir. Ototoksisite monitorizasyonunda OAE'nun avantajları; hızlı, non-invaziv olması ve hastanın aktif katılımını gerektirmemesidir. Ancak hastada daha önceden var olan işitme kaybı OAE'ların monitorizasyon amaçlı kullanımında sınırlayıcı bir faktördür. Yine, OAE ölçümlerinde, orta kulak fonksiyonu dikkatlice monitorize edilmelidir. Ayrıca, OAE'daki bir değişiklik ototoksisiteye atfedilmeden önce normal orta kulak fonksiyonu tespit edilmelidir.⁹⁰

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma için, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde üretilen, 4-8 aylık ve ağırlıkları 400-800 gr. arasında değişen 33 adet (66 kulak) auroopalpebral refleksi albino ve/veya pigmente hartley cinsi erişkin kobay kullanıldı. Kobaylar %50 nem, 16-21 °C ısı, Telet yem+VitC (Mevsimsel taze sebze ve meyve şeklinde) koşullarında barındırıldı. Kobaylarda, ototoksik etkiyi meydana getirebilmek için Amikasin (Amikozit-Rosche-flokan antibiyotik) intramüsküler olarak günde 15 mg/kg tek doz ve 2×7.5 mg/kg çift doz olmak üzere 7 gün süre ile uygulandı. Magnezyum alan gruplara oral yoldan 39 mmol/L magnezyum klorür (MgCl₂), amikasin verildikten 1 saat sonra 7 gün süre ile uygulandı. MgCl₂ saşe halinde toplam 9 cc %5 dekstroz solüsyonu içinde çözünmesi sağlandıktan sonra 10 cc'lik enjektöre alındı. Enjektör ucuna yaklaşık 2 cm'lik kauçuk sonda takıldı ve kobayın ağzı dik pozisyona getirilerek ağız içine enjekte edildi.

Ketamin 40 mg/kg (i.m) + xylazine 5 mg/kg (i.m) kullanılarak anestezi uygulandı. Tekrarlayan anestezi dozu gerektiğinde, ilk dozun 1/3'ü kadar ketamin i.m olarak uygulandı. Anestezi sonrasında, toplam 33 kobaya otomikroskopik bakı yapıldı, dış kulak yolundaki debris ve/veya buşonlar temizlendi. Bütün kobaylarda normal timpanik görünüm saptandı. Normal timpanik görünüm saptanmayan kulaklar çalışma dışı bırakıldı. Tüm kobaylara otomikroskopik muayene sonrası; işitsel beyinsapı cevap eşikleri (ABR) ölçülerek normal işitmenin varlığı araştırıldı ve tüm kobayların kulakları üzerinde Transient evoked otoakustik emisyon ölçümleri yapılarak varlığı araştırıldı. ABR ve TEOAE ölçümleri sonucunda; ABR'de normal işitme eşiği ve Transient evoked otoakustik emisyonda emisyon varlığı tespit edilen toplam 33 kobay (66 kulak) çalışma kapsamına alındı. 33 kobay randomize olarak beş gruba ayrıldı. Bu çalışma sırasında Helsinki bildirgesindeki kurallara uyuldu.

1. grup (Kontrol grubu): 6 kobay (12 kulak) olarak planlandı. Bu gruba herhangi bir doz uygulaması yapılmadı.

2. grup (Deney grubu): Bu gruptaki kobaylara (6 kobay=12 kulak) günde 15 mg/kg intramüsküler tek doz amikasin 7 gün süre ile uygulandı.

3. grup (Deney Grubu): Bu gruptaki kobaylara (7 kobay=14 kulak) günde 2x7.5 mg/kg intramüsküler çift doz amikasin 12 saat aralıklarla 7 gün boyunca uygulandı.

4. grup (Deney Grubu): Bu gruptaki (7 kobay=14 kulak) kobaylara günde 15 mg/kg intramüsküler tek doz amikasin+oral yoldan 39 mmol/L MgCl₂ (amikasin verildikten 1 saat sonra) 7 gün süre ile uygulandı.

5. grup (Deney Grubu): Bu gruptaki (7 kobay=14 kulak) kobaylara günde 2x7.5 mg/kg intramüsküler çift doz amikasin+oral yoldan 39 mmol/L MgCl₂ (amikasin verildikten 1 saat sonra) 7 gün süre ile uygulandı.

Deney süresi içerisinde 4. ve 5. gruptan 1'er kobay (4 kulak) MgCl₂ enjeksiyonu sırasında telef oldu; bu nedenle çalışmaya 31 kobay (62 kulak) ile devam edildi. İlk olarak işitsel beyinsapı cevapları (ABR) ile normal işitme saptanan ve TEOAE yanıtları alınan kobaylarda ototoksik etkinin monitorizasyonu iki hafta süresince takip edildi. Kobaylarda ABR eşikleri ve TEOAE yanıtları amikasin ve amikasin+MgCl₂ alan deney gruplarında çalışmanın 3., 5. ve 7. günlerinde değerlendirildi ve koklear toksisite araştırıldı. Deney gruplarında yer alan toplam 25 kobay (50 kulak) için yapılan ABR ve TEOAE ölçümlerinde; ABR eşiklerinde yükselme ve/veya TEOAE cevabında azalma ve negatiflik görülen kulaklarda, olası orta kulak patolojisi olup olmadığını araştırabilmek için timpanometrik ölçümler yapıldı. Timpanometrik ölçüm yapılan kulakların tümünde "A" tipi timpanogram elde edildi.

3.1. İşitsel Beyinsapı Yanıt Odyometrisi Ölçümü

ABR ölçümleri sırasında, BRA2-05/95 versiyon 5.XX Danplex marka beyinsapı analizör kullanıldı. Kobayın dış kulak kanallarına uygun 1 cm'lik plastik tüp adaptörleri, E-A-R Tone 3 A kanal içi kulaklıkların ses tüplerine bağlandı. Gümüş iğne elektrotların negatif olanı test edilen kulağın mastoidine, pozitif olanı alına, toprak olanı da karşı ayağa yerleştirildi. Elektrotların uygun bağlanıp bağlanmadıkları cihaz üzerindeki elektrot testi ile kontrol edildi. Saniyede 10 klik uyarı verildi ve 300 cevabın ortalaması alındı. 80 dB HL'den başlanıp 10'ar dB azaltılarak eşik belirlendi ve 10 dB HL'de normal ABR konfigürasyonu saptandığında bu normal işitme olarak değerlendirildi.

3.2. Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon Ölçümü

TEOAE ölçümü için, ILO88 OAE Analyser V4-20B (ILO88-OAELAB araştırma fonksiyon ayarlı) kullanılarak ölçüm yapıldı. UZUN ve arkadaşlarının²⁵ tanımladığı kobaylarda TEOAE ölçüm yöntemi kullanılarak TEOAE ölçümleri yapıldı. Ölçümler standart sessiz odalarda ve ısıyı koruyan battaniye üzerinde gerçekleştirildi. Kobayın dış kulak kanallarına uygun 1 cm'lik plastik tüp adaptörlerinin ucuna timpanometri plastik prob uçlarından yenidoğan için kullanılan küçük boy bir uç (no:1-2) takıldı. Bunun kalın kısmına da ILO88 yenidoğan probu (SNS-Type OAE probu) yerleştirildi. Prob uygun pozisyonda iken ölçümlere başlandı. Ölçümler sırasında stimulus şiddeti 80 ± 3 dB SPL idi. Test stabilitesinin %80'in üzerinde olmasına dikkat edildi (birçok ölçüm %90 stabilitenin üzerinde gerçekleştirildi). Non-linear klikler 260 kez averajlandı ve stimulus başlangıcından itibaren ilk 20 msn'de analiz yapılacak şekilde ayarlandı. Time Window'un (ölçüm zaman aralığı) ilk 20 msn'de ölçüm yapacak şekilde ayarlanması dışında cihazın diğer ayarlarında değişiklik yapılmadı. TEOAE ölçümünde ilk 1 msn'de oluşan dalga formu, stimulusun ölçüm yapılan kulak kanalındaki ses yansımasıdır. Ses yansıması, stimulus başlangıcından sonra 1-2 msn aralığına uzayabilir ve sıklıkla da bu 1-2 msn aralığında, TEOAE'ler görsel olarak ses yansımasından ayırt edilebilir. Kobaylarda, TEOAE dalgaları erken latenslidir ve 7 msn'den sonra kaydedilmez. Bu nedenle "time window" stimulus başlangıcından sonra 1 msn ile 7 msn arasında ayarlanarak, orijinal dalga formu rekonstrükte edildi. TEOAE ölçümleri; kliniğimizde geliştirilen kobaylarda TEOAE ölçüm yöntemi (UZUN ve arkadaşları) ile yapıldı. TEOAE varlığı, normal TEOAE ölçüm yöntemi standardında olduğu takdirde; rekonstrükte formdaki Wave reproductibility'nin %70'in üstünde olması halinde kabul edildi.

Çalışmanın istatistiksel analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki Minitab paket programı (S0064 Minitab Release 13, lisans no: wep 1331, 00197) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde, normal dağılıma uygunluğu araştırıldıktan sonra, non-parametrik ölçümlerden grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon-T testi, gruplararası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

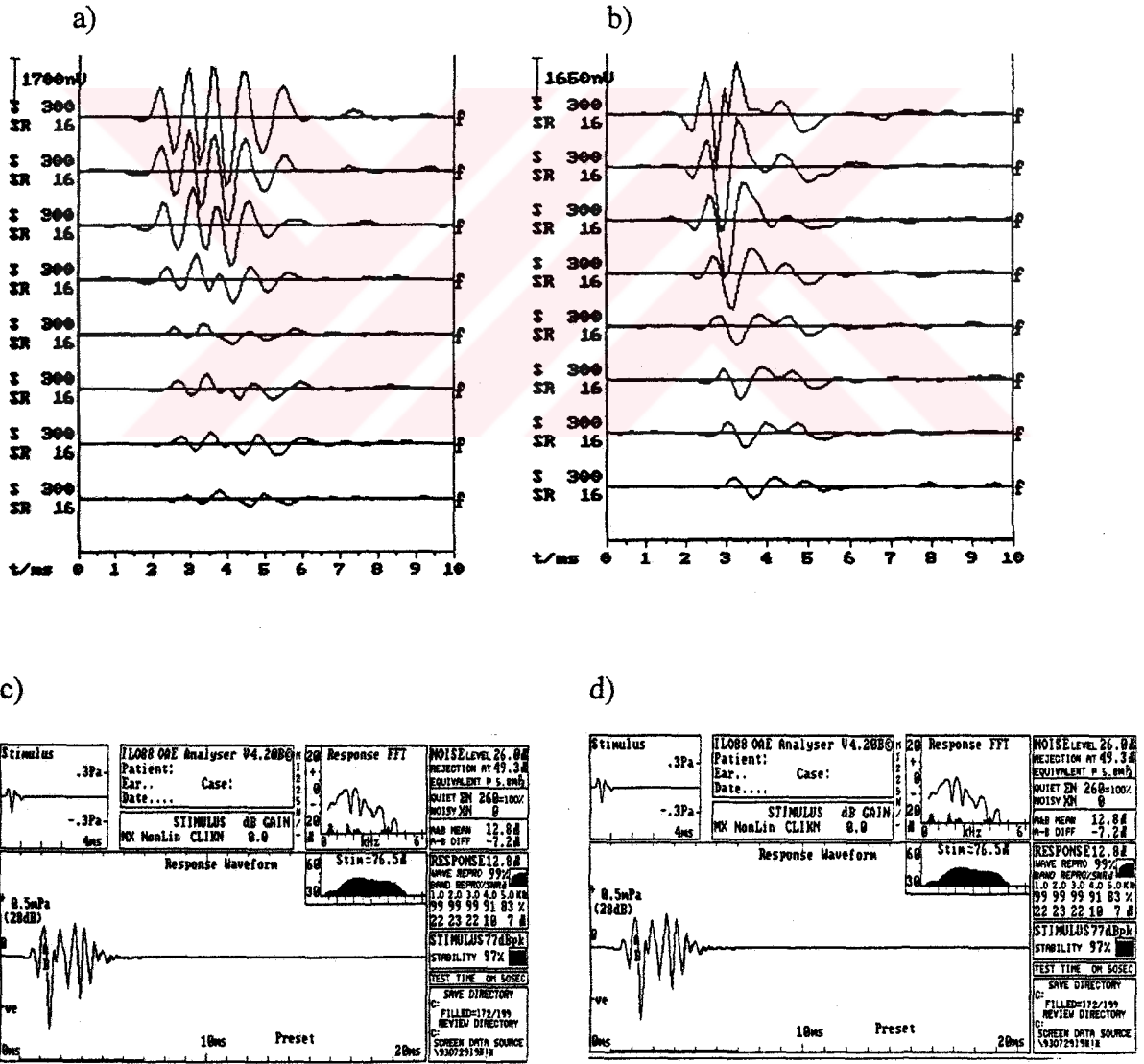
4. BULGULAR

1. grup (kontrol grubu) 6 kobaydan (12 kulak) oluşmaktadır. Bu grubumuza herhangi bir doz uygulaması (amikasin ve/veya magnezyum enjeksiyonu) yapılmamıştır. Bu grup, sadece ABR eşikleri ve TEOAE yanıtları (Wave Reproductibility-Response değerleri) açısından diğer gruplar ile karşılaştırmak üzere kullanılmıştır. Kontrol grubunda ilk ölçüm ABR eşikleri değerlendirildiğinde minimum (min): 10 dB HL, maksimum (max): 10 dB HL olarak; TEOAE amplitüdüleri min: 10.10 dB SPL, max: 13.10 dB SPL, ortalaması 12.00 ± 0.99 dB SPL olarak; reprodüktibilite oranları min: %97 max: %99, ortalaması $\%98.5 \pm 0.69$ olarak bulundu. Son ölçüm ABR eşikleri değerlendirildiğinde min: 10 dB HL, max: 10 dB HL olarak; TEOAE amplitüdüleri min: 10.00 dB SPL, max: 13.20 dB SPL, ortalaması 11.99 ± 0.91 dB SPL olarak; reprodüktibilite oranları min: %97, max: %99, ortalaması $\%98.17 \pm 0.58$ olarak bulundu. Tablo 1’de kontrol grubuna ait ilk ve son ölçüm ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri, reprodüktibilite oranları; Şekil 1’de ise örnek bir kobaya ait rekonstrükte formunda ilk ve son ölçüm ABR eşik ve TEOAE amplitüd kayıtları gösterilmiştir.

2. grup 7 gün süre ile 15 mg/kg/gün (i.m) tek doz amikasin uygulanan 6 kobaydan (12 kulak) oluşmaktadır. Bu grubun ilk ölçüm ABR eşikleri değerlendirildiğinde minimumu da maksimumu da 10 dB HL; TEOAE amplitüdüleri min: 5.40 dB SPL, max: 13.50 dB SPL, ortalaması 10.8 ± 2.55 dB SPL; reprodüktibilite oranları min: %92, max: %99, ortalaması $\%96.60 \pm 2.72$ olarak bulundu. Üçüncü gün ABR eşikleri değerlendirildiğinde minimumu da maksimumu da 10 dB HL; TEOAE amplitüdüleri min: 3.60 dB SPL, max: 13.90 dB SPL, ortalaması 7.95 ± 3.47 dB SPL; reprodüktibilite oranları min: %87, max: %99, ortalaması $\%96.24 \pm 3.47$ olarak bulundu. Beşinci gün ABR eşikleri değerlendirildiğinde min: 10 dB HL, max: 40 dB HL, ortalaması 15.83 ± 4.79 ; TEOAE amplitüdüleri min: -9.10 dB SPL, max: 6.40 dB SPL ortalaması -3.29 ± 5.29 dB SPL; reprodüktibilite oranları min: %17, max: %96, ortalaması $\%58.66 \pm 14.04$ olarak bulundu. Yedinci gün ABR eşikleri değerlendirildiğinde min: 10 dB HL, max: 50 dB HL, ortalaması 29.90 ± 14.00 ; TEOAE amplitüdüleri min: -7.70 dB SPL, max: 5.50

dB SPL, ortalaması -3.62 ± 4.47 dB SPL; reproduktibilite oranları min: %3, max: %96, ortalaması $\%43.66 \pm 34.98$ olarak bulundu.

2. grup bulguları istatistiksel olarak analiz edildiğinde grup içi karşılaştırmada ototoksiste riski açısından ABR eşiklerinin 3. ve 5. günlerinde ve reproduktibilite oranlarının 3. gününde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$). 7. gün ABR eşiği, 5. ve 7. gün reproduktibilite oranları, 3., 5. ve 7. gün TEOAE amplitüd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p < 0.05$). 1. grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlendi ($p < 0.05$). 2. grubun ABR eşikleri, TEOAE amplitüdü ve reproduktibilite oranları Tablo 2’de; gruba ait örnek bir kobayın ilk, 3., 5. ve 7. gün ölçümlerinin ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları ise Şekil 2-5’te gösterildi.



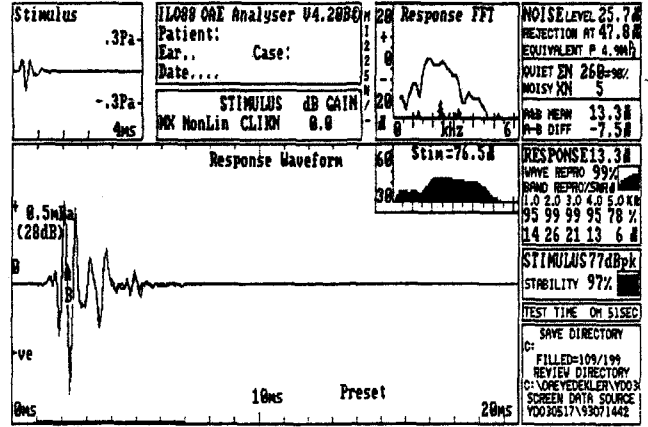
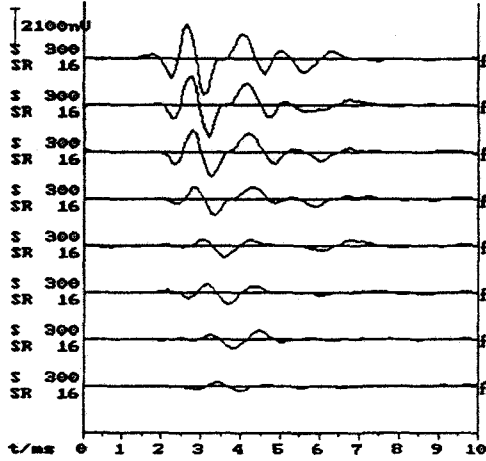
Şekil 1. Kontrol grubu örnek bir kobaya ait ABR eşik ve TEOAE amplitüd kayıtları. ABR eşik a) ilk, b) son; TEOAE amplitüd c) ilk, d) son.

Tablo 1. Kontrol grubu ilk ve son ölçüm ABR eşikleri, TEOAE amplitüdleri ve reprodüktibilite oranları.

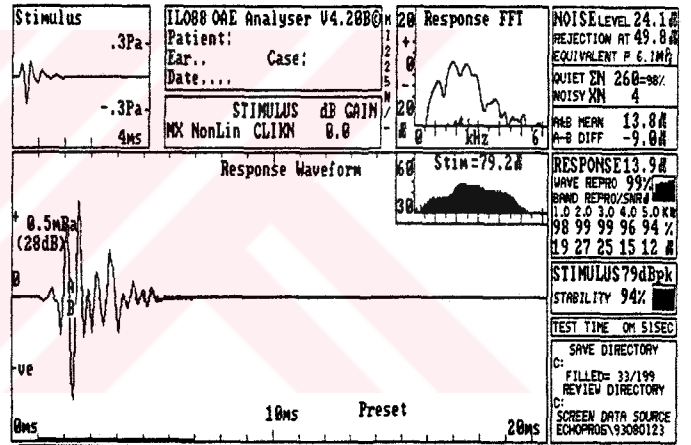
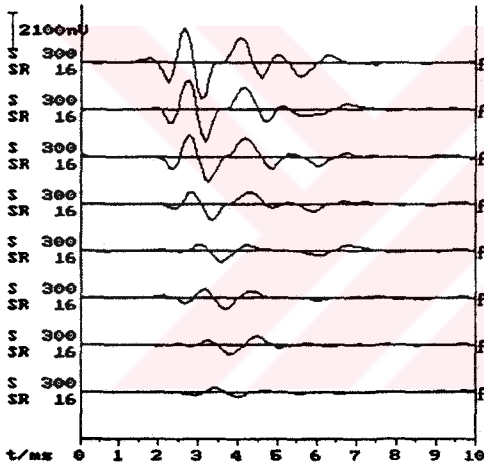
KOBAYLAR		ABR (dB HL)		TEOAE (dB SPL)		Reprodüktibilite (%)	
		İlk Ölçüm	Son Ölçüm	İlk Ölçüm	Son Ölçüm	İlk Ölçüm	Son Ölçüm
1	Sağ Kulak	10	10	11.10	11.00	98	98
	Sol Kulak	10	10	10.10	11.00	97	98
2	Sağ Kulak	10	10	11.90	11.50	98	98
	Sol Kulak	10	10	12.50	12.80	99	98
3	Sağ Kulak	10	10	12.50	13.00	99	99
	Sol Kulak	10	10	12.70	13.20	98	99
4	Sağ Kulak	10	10	12.80	12.00	98	97
	Sol Kulak	10	10	12.80	12.40	99	98
5	Sağ Kulak	10	10	10.70	10.00	99	98
	Sol Kulak	10	10	12.90	13.00	99	98
6	Sağ Kulak	10	10	11.00	11.00	99	99
	Sol Kulak	10	10	13.10	13.00	99	99
Ort.±S.D		10	10	12.00 ±0.99	11.99 ±0.91	98.50 ±0.69	98.17 ±0.58
p (2. ve 3. grup)		>.05	<.05	>.05	<.05	>.05	<.05
p (4. ve 5. grup)		>.05	>.05	>.05	>.05	>.05	>.05

Tablo 2. 2. grup (15 mg/kg/gün amikasin) ilk, 3., 5. ve 7. gün ABR eşikleri, TEOAE amplitüdleri ve reprodüktibilite oranları.

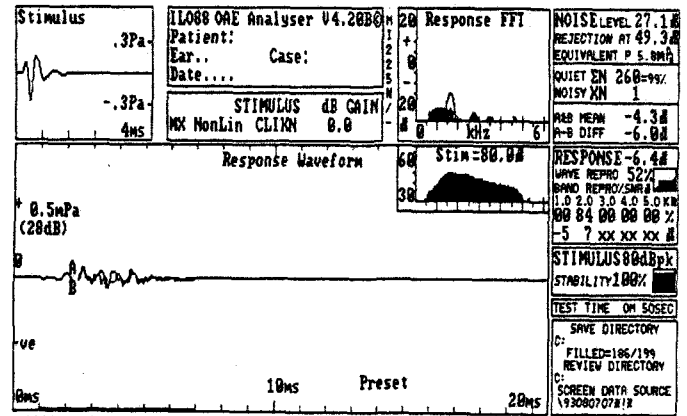
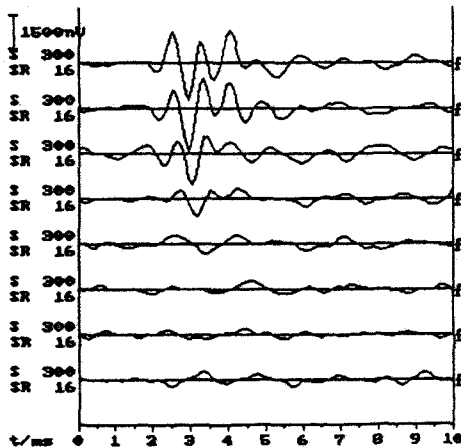
KOBAYLAR		ABR (dB HL)				TEOAE (dB SPL)				Reprodüktibilite (%)			
		İlk	3.	5.	7.	İlk	3.	5.	7.	İlk	3.	5.	7.
1	Sağ Kulak	10	10	20	20	5.40	4.00	-4.80	-6.20	97	93	44	28
	Sol Kulak	10	10	20	20	10.40	3.60	-6.30	-4.80	98	87	17	7
2	Sağ Kulak	10	10	10	40	13.40	12.0	-0.30	-5.90	99	95	59	28
	Sol Kulak	10	10	10	40	12.60	9.20	-6.40	-5.50	98	97	64	46
3	Sağ Kulak	10	10	10	30	10.70	4.40	-1.10	-0.70	93	98	78	74
	Sol Kulak	10	10	10	20	10.00	10.40	-9.10	-6.30	98	98	39	36
4	Sağ Kulak	10	10	40	40	13.30	13.20	-7.20	-6.00	99	99	52	11
	Sol Kulak	10	10	20	40	13.50	13.90	-7.20	-7.70	99	99	45	3
5	Sağ Kulak	10	10	10	10	9.70	8.00	6.00	3.50	96	98	94	91
	Sol Kulak	10	10	10	10	13.00	8.00	6.40	5.50	97	99	96	96
6	Sağ Kulak	10	10	10	10	9.70	4.60	-6.80	-7.00	94	98	33	23
	Sol Kulak	10	10	10	50	7.90	4.10	-2.80	-2.40	92	94	83	81
Ort.±S.D		10	10	15.83 ±4.79	29.90 ±14.00	10.80 ±2.55	7.95 ±3.47	-3.29 ±5.29	-3.62 ±4.47	96.60 ±2.72	96.24 ±3.47	58.66 ±14.04	43.66 ±34.98
p		>.05	>.05	<.05		<.05	<.05	<.05	<.05	>.05	<.05	<.05	



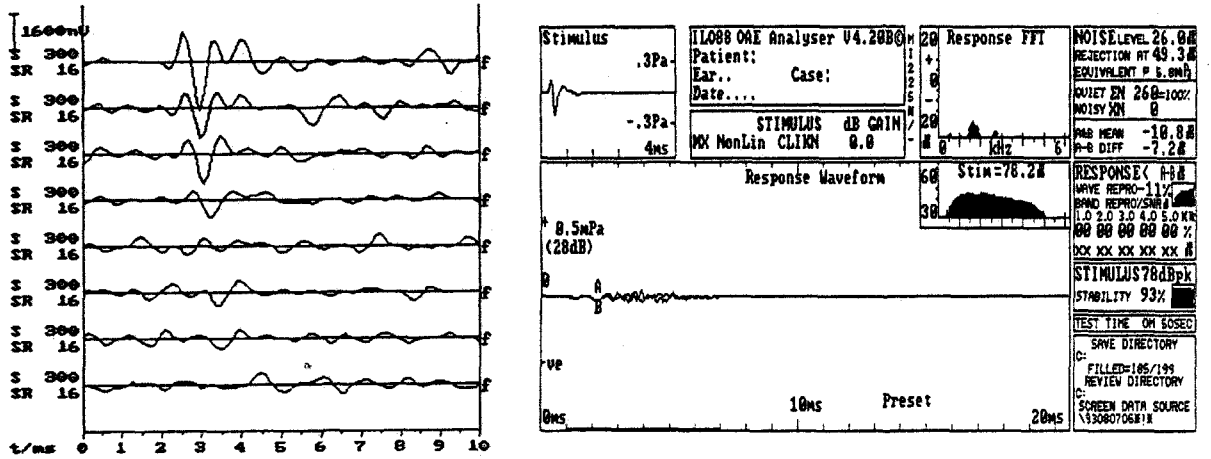
Şekil 2. 2. grup örnek bir kobaya ait ilk ölçüm ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.



Şekil 3. 2. grup örnek bir kobaya ait 3. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.



Şekil 4. 2. grup örnek bir kobaya ait 5. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.



Şekil 5. 2. grup örnek bir kobaya ait 7. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.

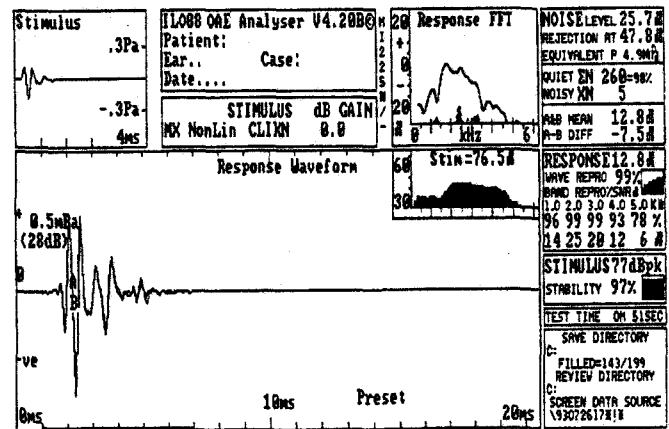
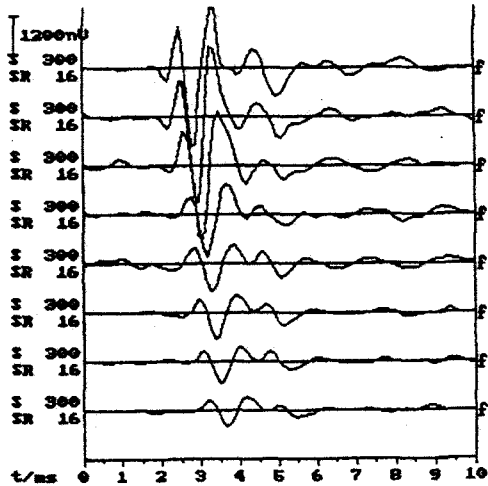
3. grup 7 gün boyunca 12 saat aralıklar ile 2×7.5 mg/kg/gün çift doz amikasin uygulanan (i.m) 7 kobaydan (14 kulak) oluşmaktadır. Bu grubun ilk ölçüm ABR eşikleri değerlendirildiğinde min: 10 dB HL, max: 20 dB HL, ortalaması 11.42 ± 3.77 ; TEOAE amplitüdüleri min: 6.20 dB SPL, max: 13.10 dB SPL, ortalaması 10.66 ± 2.38 dB SPL; reprodüktibilite oranları min: %93, max: %99, ortalaması $\%97.56 \pm 1.74$ olarak bulundu. Üçüncü gün ABR eşikleri değerlendirildiğinde min: 10 dB HL, max: 50 dB HL, ortalaması 28.57 ± 10.98 ; TEOAE amplitüdüleri min: -7.30 dB SPL, max: 9.70 dB SPL, ortalaması 2.34 ± 6.28 dB SPL; reprodüktibilite oranları min: %7, max: %98, ortalaması $\%50.49 \pm 34.68$ olarak bulundu. Beşinci gün ABR eşikleri değerlendirildiğinde min: 20 dB HL, max: 50 dB HL, ortalaması 42.14 ± 9.70 dB HL; TEOAE amplitüdüleri min: -7.50 dB SPL, max: -4.20 dB SPL, ortalaması -6.32 ± 0.97 dB SPL; reprodüktibilite oranları min: %5, max: %55, ortalaması $\%24.57 \pm 14.09$ olarak bulundu. Yedinci gün ABR eşikleri değerlendirildiğinde min: 30 dB HL, max: 60 dB HL, ortalaması 47.14 ± 7.50 ; TEOAE amplitüdüleri min: -7.50 dB SPL, max: -3.80 dB SPL, ortalaması -5.67 ± 1.23 dB SPL; reprodüktibilite oranları min: %1, max: %27, ortalaması $\%15.85 \pm 8.43$ olarak bulundu.

3. grup bulguları istatistiksel olarak analiz edildiğinde grup içi karşılaştırmalarda ototoksikite riski açısından ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri ve reprodüktibilite oranlarında 3., 5. ve 7. günlerde istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p < 0.05$). 1. grup ile karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlendi ($p < 0.05$). Meydana gelen ototoksik etkinin 2. gruba göre ABR eşikleri, reprodüktibilite oranları ve TEOAE amplitüdüleri üzerinde 3. günden itibaren toksisite gösterdiği gözlemlendi ve istatistiksel açıdan

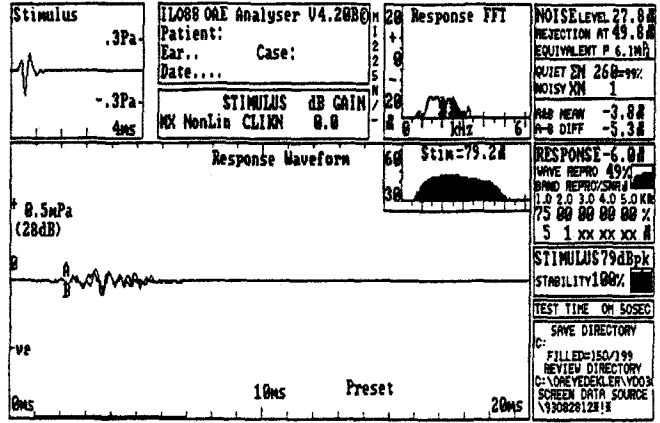
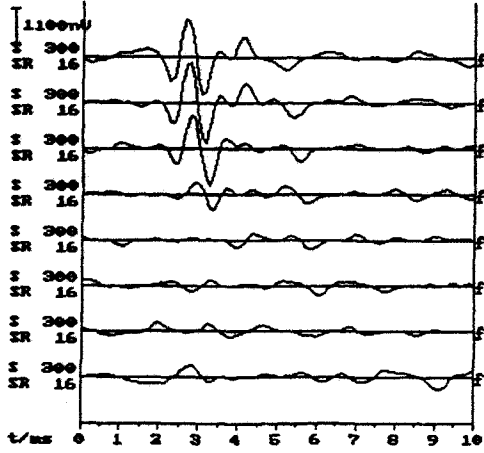
anlamlılık saptandı ($p < 0.05$). Bu sonuç çalışmamızda bölünen dozların tek dozlara göre daha fazla toksik etki oluşturduğunu gösterdi. 3. grubun ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri, reproduktibilite oranları Tablo 3'te; gruba ait örnek bir kobayın ilk, 3., 5. ve 7. gün ölçümlerinin ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları ise Şekil 6-9'da gösterildi.

Tablo 3. 3. grup (2×7.5 mg/kg/gün amikasin) ilk, 3., 5. ve 7. gün ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri ve reproduktibilite oranları.

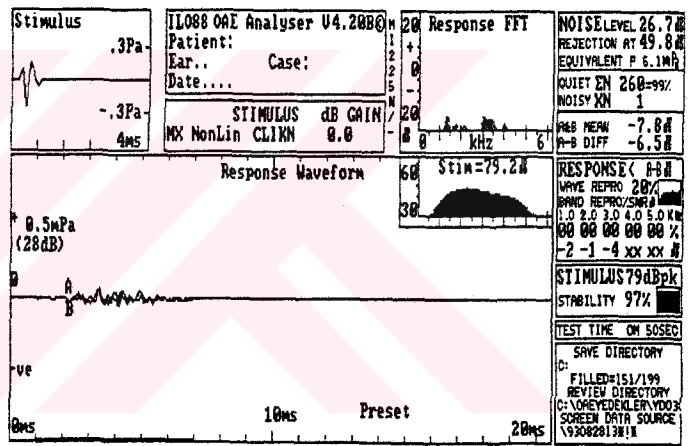
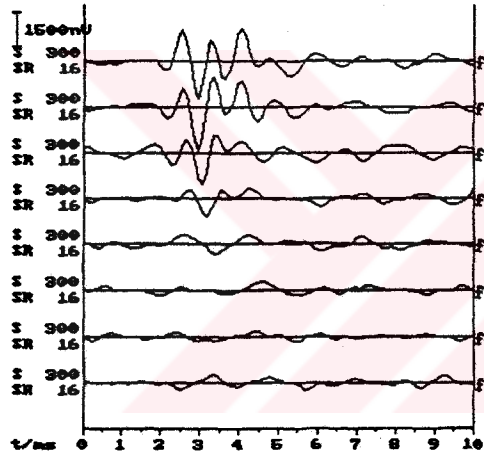
KOBAYLAR		ABR (dB HL)				TEOAE (dB SPL)				Reproduktibilite (%)			
		İlk	3.	5.	7.	İlk	3.	5.	7.	İlk	3.	5.	7.
1	Sağ Kulak	20	20	20	40	11.70	2.40	-5.10	-5.10	99	96	19	19
	Sol Kulak	20	20	20	30	9.70	3.90	-6.50	-4.00	93	98	49	25
2	Sağ Kulak	10	40	40	50	12.40	9.70	-4.50	-6.50	98	98	20	1
	Sol Kulak	10	40	30	30	9.80	9.50	-7.20	-6.50	98	97	30	20
3	Sağ Kulak	10	30	50	50	12.80	-4.50	-4.20	-3.80	99	41	55	26
	Sol Kulak	10	50	40	50	13.10	-6.00	-6.50	-4.00	99	49	20	27
4	Sağ Kulak	10	40	40	50	12.80	-6.50	-4.50	-6.00	99	49	20	1
	Sol Kulak	10	30	30	50	12.40	-6.00	-5.10	-4.20	98	49	26	19
5	Sağ Kulak	10	30	50	50	7.60	-6.50	-5.10	-5.60	97	28	20	19
	Sol Kulak	10	20	40	50	13.10	-5.50	-6.50	-6.20	99	35	28	20
6	Sağ Kulak	10	20	30	50	6.20	-7.30	-6.00	-7.30	95	13	5	7
	Sol Kulak	10	10	40	60	7.80	-4.70	-5.90	-6.30	97	16	28	17
7	Sağ Kulak	10	30	50	50	8.70	-6.50	-7.50	-6.50	97	31	19	20
	Sol Kulak	10	20	40	50	11.30	-4.80	-7.50	-7.50	98	7	15	15
Ort±S.D		11.42 ±3.77	28.57 ±10.98	42.14 ±9.70	47.14 ±7.50	10.66 ±2.38	2.34 ±6.28	-6.32 ±0.97	-5.67 ±1.23	97.56 ±1.74	50.49 ±34.6	24.57 ±14.0	15.85 ±8.43
p			<.05	<.05	<.05		<.05	<.05	<.05		<.05	<.05	<.05



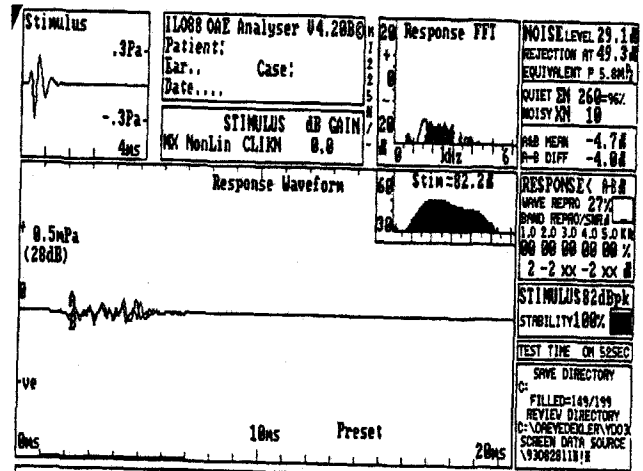
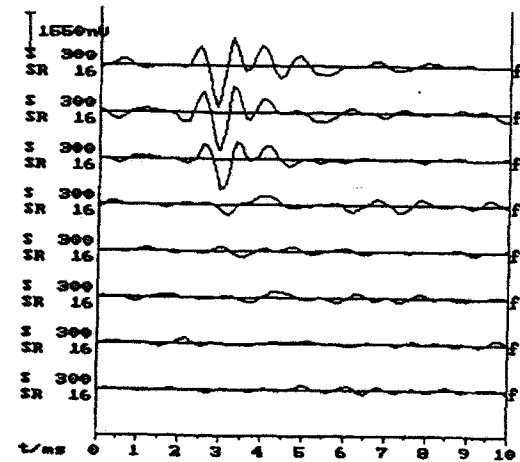
Şekil 6. 3. grup örnek bir kobaya ait ilk ölçüm ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.



Şekil 7. 3. grup örnek bir kobaya ait 3. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.



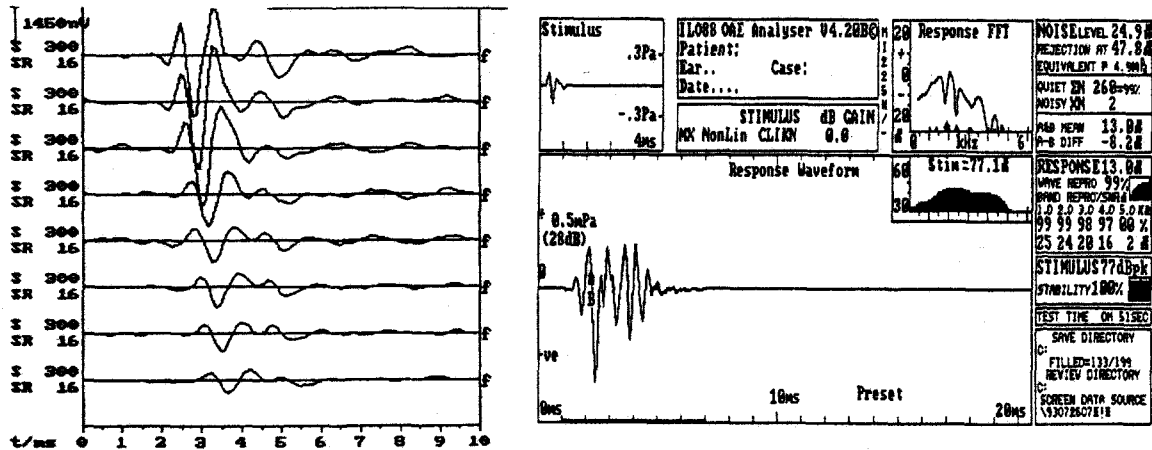
Şekil 8. 3. grup örnek bir kobaya ait 5. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.



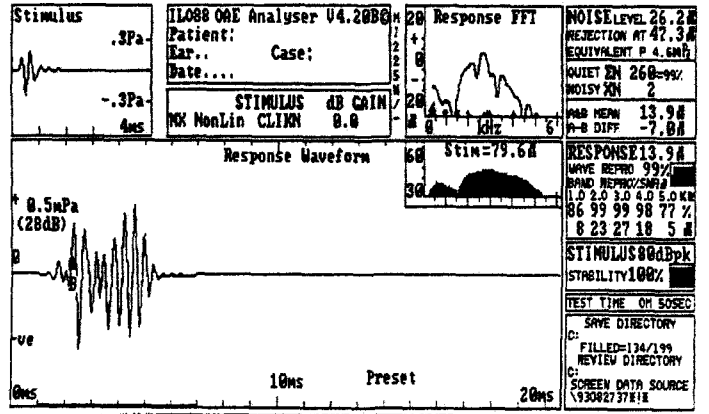
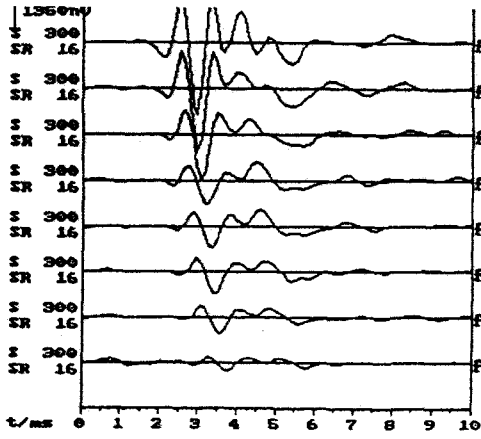
Şekil 9. 3. grup örnek bir kobaya ait 7. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.

4. grup 7 gün süre ile 15 mg/kg/gün (i.m) tek doz amikasin+MgCl₂ (oral yoldan 39 mmol/L, amikasin verildikten 1 saat sonra) uygulanan 6 kobaydan (12 kulak) oluşmaktadır. Bu grubun ilk ölçüm ABR eşikleri değerlendirildiğinde minimum da maksimum da 10 dB HL; TEOAE amplitüdüleri min: 7.10 dB SPL, max: 13.20 dB SPL, ortalaması 11.64±1.94 dB SPL; reproduktibilite oranları min: %94, max: %99, ortalaması %97.9±1.34 olarak bulundu. Üçüncü gün ABR eşikleri değerlendirildiğinde min: 10 dB HL, max: 20 dB HL, ortalaması 10.83±2.04 dB HL; TEOAE amplitüdüleri min: 8.20 dB SPL, max: 17.90 dB SPL, ortalaması 14.81±2.56 dB SPL; reproduktibilite oranları min: %95, max: %99, ortalaması %98.66±0.815 olarak bulundu. Beşinci gün ABR eşikleri değerlendirildiğinde min: 10 dB HL, max: 20 dB HL, ortalaması 10.83±2.04 dB HL; TEOAE amplitüdüleri min: 8.20 dB SPL, max: 18.20 dB SPL, ortalaması 15.95±2.52 dB SPL; reproduktibilite oranları min: %95, max: %99, ortalaması %98.66±0.815 olarak bulundu. Yedinci gün ABR eşikleri değerlendirildiğinde min: 10 dB HL, max: 30 dB HL, ortalaması 12.5±4.18 dB HL; TEOAE amplitüdüleri min: 12.00 dB SPL, max: 21.40 dB SPL, ortalaması 18.48±3.48 dB SPL; reproduktibilite oranları min: %97, max: %99, ortalaması %98.83±0.40 olarak bulundu.

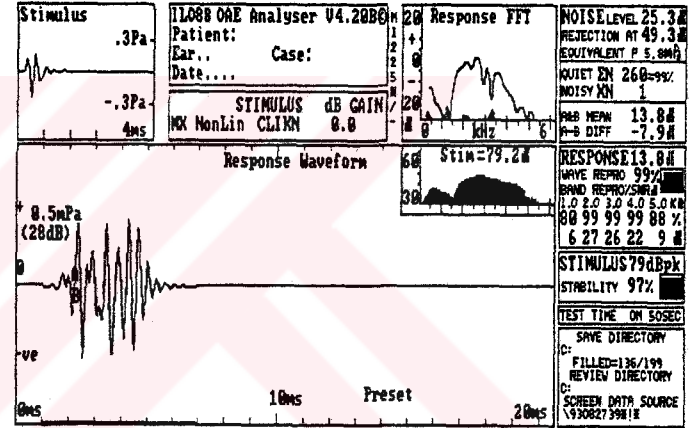
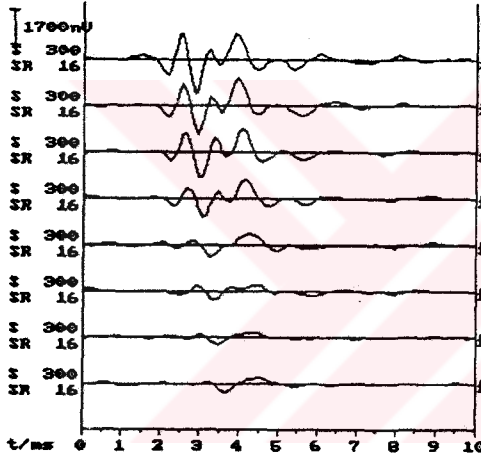
4. grup bulguları istatistiksel olarak analiz edildiğinde grup içi karşılaştırmada ototoksiste riski açısından ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri ve reproduktibilite oranlarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p>0.05). 1. grup ile bu grup verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi (p>0.05). 2. grup ile karşılaştırıldığında meydana gelen ototoksik etkinin ABR eşikleri, reproduktibilite oranları ve TEOAE amplitüdüleri üzerinde magnezyumun koruyucu etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (p<0.001). 4. grubun ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri, reproduktibilite oranları Tablo 4'te; gruba ait örnek bir kobayın ilk, 3., 5. ve 7. gün ölçümlerinin ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları ise Şekil 10-13'te gösterildi.



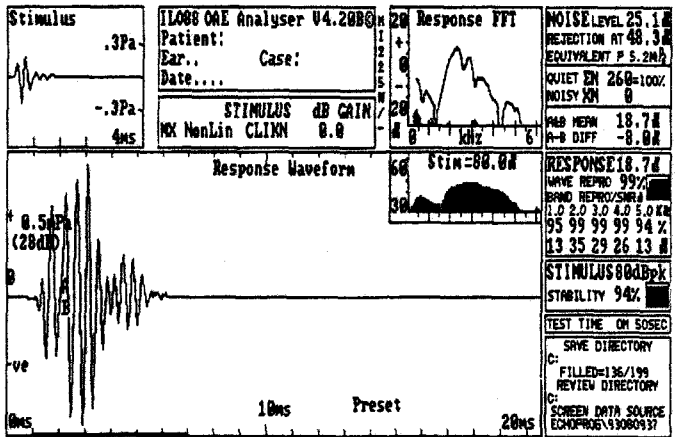
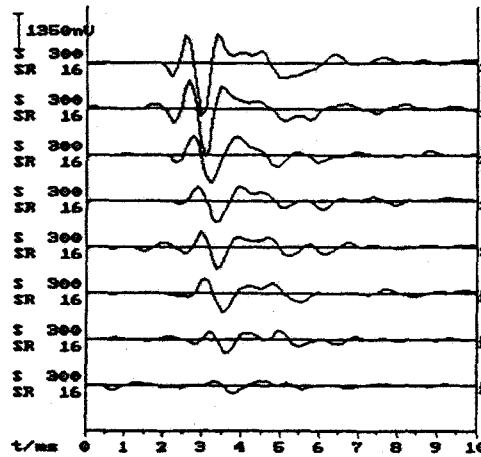
Şekil 10. 4. grup örnek bir kobaya ait ilk ölçüm ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.



Şekil 11. 4. grup örnek bir kobaya ait 3. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.



Şekil 12. 4. grup örnek bir kobaya ait 5. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.



Şekil 13. 4. grup örnek bir kobaya ait 7. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.

Tablo 4. 4. grup (15 mg/kg/gün amikasin+MgCl₂) ilk, 3., 5. ve 7. gün ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri ve reprodüktübilite oranları.

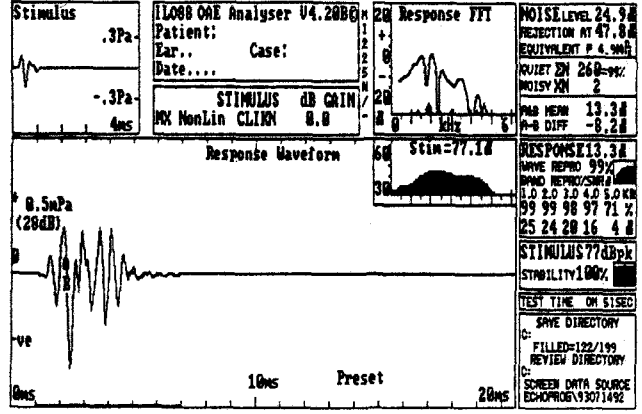
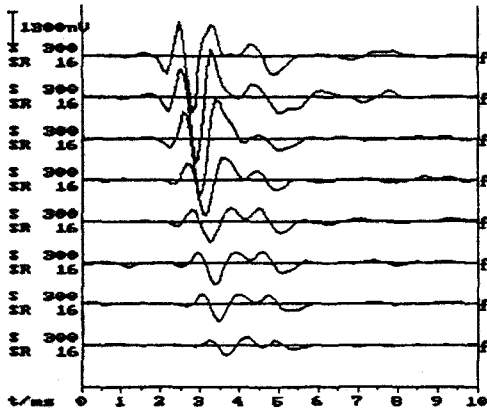
KOBAYLAR		ABR (dB HL)				TEOAE (dB SPL)				Reprodüktübilite (%)			
		İlk	3.	5.	7.	İlk	3.	5.	7.	İlk	3.	5.	7.
1	Sağ Kulak	10	10	10	10	9.10	14.80	17.80	16.60	97	99	99	99
	Sol Kulak	10	10	10	20	7.10	17.80	15.80	20.00	94	99	99	99
2	Sağ Kulak	10	10	10	10	11.40	13.20	8.20	14.20	98	95	95	97
	Sol Kulak	10	20	20	30	10.40	8.20	14.20	12.00	98	99	99	99
3	Sağ Kulak	10	10	10	10	12.20	16.60	16.60	21.40	98	99	99	99
	Sol Kulak	10	10	10	10	11.40	17.90	17.90	20.90	98	99	99	99
4	Sağ Kulak	10	10	10	10	12.80	15.20	18.20	18.60	98	99	99	99
	Sol Kulak	10	10	10	10	12.80	15.70	15.70	19.10	99	99	99	99
5	Sağ Kulak	10	10	10	10	13.00	13.00	15.80	18.90	99	99	99	99
	Sol Kulak	10	10	10	10	13.10	13.10	16.50	19.40	99	99	99	99
6	Sağ Kulak	10	10	10	10	13.20	15.80	17.60	20.80	99	99	99	99
	Sol Kulak	10	10	10	10	13.20	16.70	17.10	20.00	99	99	99	99
Ort.±S.D		10	10.83 ±2.04	10.83 ±2.04	12.50 ±4.18	11.64 ±1.94	14.81 ±2.56	15.95 ±2.52	18.48 ±3.48	97.90 ±1.34	98.66 ±0.81	98.66 ±0.81	98.83 ±0.40
p (grupiçi, 1 ve 4. gruplar)			>.05	>.05	>.05		>.05	>.05	>.05		>.05	>.05	>.05
p (2. grup)			<.001	<.001	<.001		<.001	<.001	<.001		<.001	<.001	<.001

5. grup 7 gün süre ile 2x7.5 mg/kg/gün (i.m) çift doz amikasin+MgCl₂ (oral yoldan 39 mmol/L, amikasin verildikten 1 saat sonra) uygulanan 6 kobaydan (12 kulak) oluşmaktadır. İlk ölçüm ABR eşikleri değerlendirildiğinde min: 10 dB HL, max: 10 dB HL; TEOAE amplitüdüleri min: 5.20 dB SPL, max: 13.40 dB SPL, ortalaması 12.39±1.68 dB SPL; reprodüktübilite oranları min: %97, max: %99, ortalaması %98.58±0.37 olarak bulundu. Üçüncü gün ABR eşikleri değerlendirildiğinde minimum da maksimum da 10 dB HL; TEOAE amplitüdüleri değerlendirildiğinde min: 13.00 dB SPL, max: 19.80 dB SPL ortalaması 15.30±1.76 dB SPL; reprodüktübilite oranları minimum ve maksimum %99 olarak bulundu. Beşinci gün ABR eşikleri değerlendirildiğinde minimum da maksimum da 10 dB HL; TEOAE amplitüdüleri min:10.40 dB SPL, max: 17.10 dB SPL, ortalaması 14.27±1.75 dB SPL; reprodüktübilite oranları min: %98, max: %99 ortalaması %98.86±0.64 olarak bulundu. Yedinci gün ABR eşikleri değerlendirildiğinde min: 10 dB HL, max: 20 dB HL ortalaması 10.83±2.04; TEOAE amplitüdüleri min: 16.20 dB SPL, max: 17.80 dB SPL ortalaması 16.97±0.53 dB SPL; reprodüktübilite oranları min: %98, max: %99 ortalaması %98.68 ±0.54 olarak bulundu.

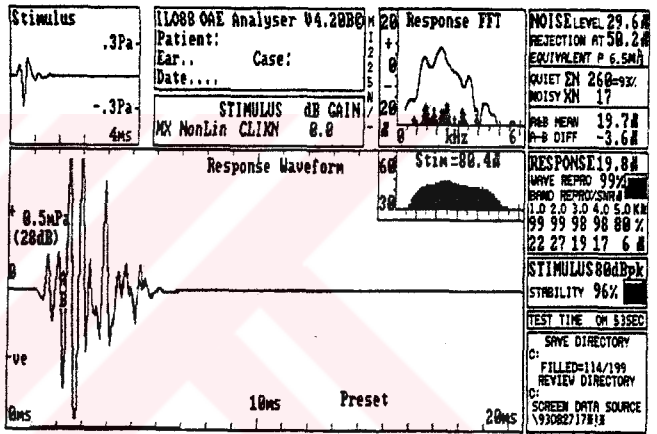
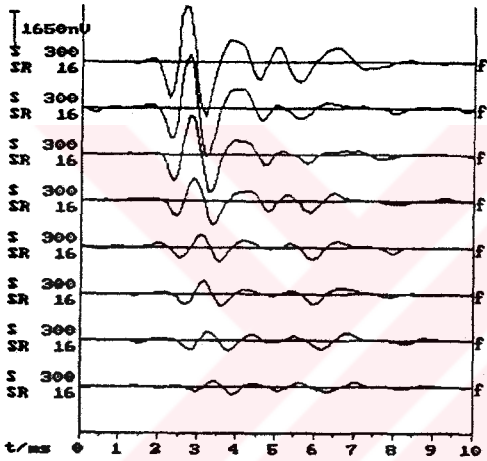
5. grup bulguları istatistiksel olarak analiz edildiğinde grup içi karşılaştırmada ototoksiste riski açısından ABR eşikleri TEOAE amplitüdüleri ve reprodüktübilite oranlarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). 1. grup ile bu grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$). 3. grup ile karşılaştırıldığında 5. grupta meydana gelen ototoksik etkinin ABR eşikleri, reprodüktübilite oranları ve TEOAE amplitüdüleri üzerinde magnezyumun koruyucu etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulundu ($p<0.001$). 4. grup ile karşılaştırıldığında magnezyumun koruyucu etkinliğinde herhangi bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). 5. grup ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri, reprodüktübilite oranları Tablo 5'te; gruba ait örnek bir kobayın ilk, 3., 5. ve 7. gün ölçümlerinin ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları ise Şekil 14-17'de gösterildi.

Tablo 5. 5. grup (2×7.5 mg/kg/gün amikasin+MgCl₂) ilk, 3., 5. ve 7. gün ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri ve reprodüktübilite oranları.

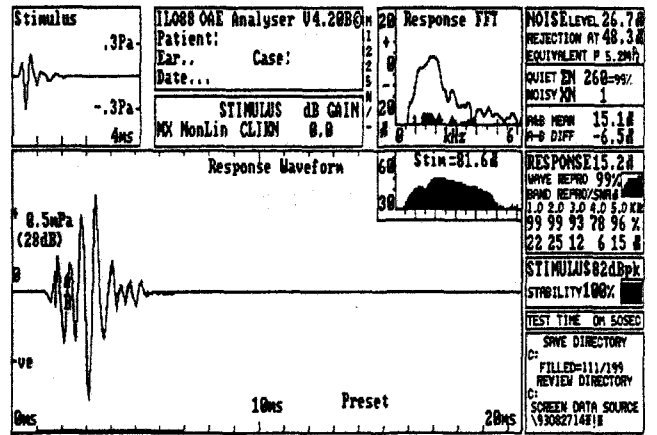
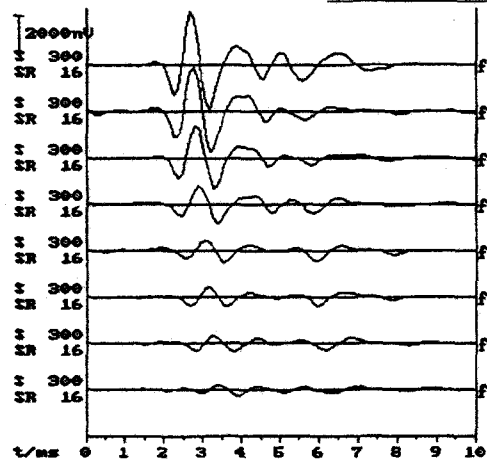
KOBAYLAR		ABR (dB HL)				TEOAE (dB SPL)				Reprodüktübilite (%)			
		İlk	3.	5.	7.	İlk	3.	5.	7.	İlk	3.	5.	7.
1	Sağ Kulak	10	10	10	10	13.40	14.90	15.20	16.60	99	99	99	99
	Sol Kulak	10	10	10	10	13.30	19.80	16.00	17.30	99	99	99	99
2	Sağ Kulak	10	10	10	10	13.40	14.30	15.60	17.20	99	99	99	99
	Sol Kulak	10	10	10	10	13.30	17.10	16.00	17.20	99	99	99	99
3	Sağ Kulak	10	10	10	10	13.10	15.50	15.50	16.90	99	99	99	99
	Sol Kulak	10	10	10	10	13.10	14.50	16.00	16.90	99	99	99	99
4	Sağ Kulak	10	10	10	20	13.10	15.90	13.70	16.20	99	99	99	99
	Sol Kulak	10	10	10	10	12.40	14.50	10.40	16.30	98	99	99	98
5	Sağ Kulak	10	10	10	10	13.10	14.10	15.50	16.50	99	99	99	99
	Sol Kulak	10	10	10	10	5.20	13.00	17.10	17.00	97	99	99	99
6	Sağ Kulak	10	10	10	10	13.00	13.90	14.00	17.50	99	99	99	98
	Sol Kulak	10	10	10	10	12.90	14.10	13.80	17.80	99	99	98	99
Ort.±S.D		10	10	10	10.83 ±2.04	12.39 ±1.68	15.30 ±1.76	14.27 ±1.75	16.97 ±0.53	98.58 ±0.37	99	98.86 ±0.64	98.68 ±0.54
p (grup içi)			>.05	>.05	>.05		>.05	>.05	>.05		>.05	>.05	>.05
p (3. grup)			<.001	<.001	<.001		<.001	<.001	<.001		<.001	<.001	<.001
p (4. grup)			>.05	>.05	>.05		>.05	>.05	>.05		>.05	>.05	>.05



Şekil 14. 5. grup örnek bir kobaya ait ilk ölçüm ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.



Şekil 15. 5. grup örnek bir kobaya ait 3. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.



Şekil 16. 5. grup örnek bir kobaya ait 5. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları.

5. TARTIŞMA

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasinin major yan etkilerinden biri olan ototoksitenin magnezyumun koruyucu etkinliği altında önlenmesine yönelik planlanan bu çalışmamızda, oluşturulan kontrol ve deney gruplarının monitorizasyonunda TEOAE ve ABR odyometrik tekniklerini kullandık.

Aminoglikozid antibiyotiklerin ilk etki yaptığı yer, dış tüylü (tip I) hücrelerdir. Histopatolojik çalışmalara göre, ilk önce dış tüylü hücreler ve daha sonra iç tüylü hücreler tutulmaktadır. Olay bazal turdan başlamakta, apikal tura doğru ilerlemekte, stria vaskülaris de etkilenebilmektedir; ancak gangliyon hücreleri sağlam kalmaktadır. Sinir lifleri ancak tüylü hücreler kaybolduktan sonra tutulmaktadır ve burada görülen lezyonlar tüylü hücre lezyonlarına sekonder olarak gelişen lezyonlardır. Aminoglikozid antibiyotikler artı elektrik yüklü oldukları için eksi elektrik yüküne sahip hücre ve mitokondri membranlarına kolayca bağlanmaktadır. Bu bağlanma membranının permeabilitesini arttırmakta ve sonuçta hücre magnezyum kaybetmektedir. Normal olarak tüylü hücrelerde, özellikle mitokondrilerde, yüksek konsantrasyonda magnezyum vardır. Magnezyum kaybı magnezyumun ko-faktör olarak görev aldığı oksidatif enzimatik reaksiyonları durdurmakta ve bu yüzden hücre ölümü ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hücre zarındaki permeabilitenin artması aminoglikozidin hücre içine girmesini de sağlar.^{70,76,87}

Aminoglikozid grubu antibiyotikler, gram- negatif bakteriler üzerinde dış membranlarındaki porin kanallarından periplazmik aralığa difüzyonla girerler. Ancak sitoplazmik membranı aşarak hücre içine girmeleri içte negatif membran potansiyeli için gerekli elektron transportuna bağlıdır. Diğer bir deyişle aminoglikozidlerin bakteri sitoplazmik membranını geçebilmeleri enerji ve oksijene bağımlı aktif transport mekanizma ile olmaktadır. Bu transport kademesi enerjiye bağımlı faz (EDP-1) olarak adlandırılır. EDP-1; Ca ve Mg gibi divalent katyonlarla, hiperosmolarite ile, düşük pH'da, anaerop ortamda inhibe olabilir, durabilir ya da dolayısıyla çeşitli durumlarda (apselerin anaerop ortamında, idrarın hiperozmolar asidik olması gibi) aminoglikozidlerin sitoplazmik membranı geçtikten

sonra polizomlara bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Bu olay daha sonraki antibiyotik transportunu hızlandırır, bu kademeye enerjiye bağımlı faz (EDP-2) denir ve mekanizması çok az anlaşılmıştır. Ancak EDP-2'nin herhangi bir şekilde sitoplazmik membranın yapısının bozulması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu düşüncenin dayandığı gözlem; aminoglikozidlere bağlı bakteri ölümünden önce ilk önce küçük iyonların, bunu izleyerek daha büyük moleküllerin, en sonunda da proteinlerin bakteri hücresinden sızmasıdır. Hücre membranının bu progresif bozulması aminoglikozidlerin letal etkisini açıklayabilir. ⁶⁹ Biz çalışmamızda amikasin sülfatın magnezyum ile etkileşiminden dolayı plazma konsantrasyon düzeyi 30 veya 60 dakika olduğu için 1 saat sonra magnezyum kullanmaya başladık.

Çalışmamızda 33 adet (66 kulak) erişkin kobay kullandık. İşitsel beyinsapı cevap eşiklerini (ABR) ölçerek normal işitmenin varlığını araştırdık ve tüm kobayların kulaklarında transient evoked otoakustik emisyon ölçümleri yaparak, varlığını tespit ettik. Toplam 31 kobayla (62 kulak) çalışmaya devam edildi. Kobaylar beş gruba ayrıldı. Kontrol grubuna (1.grup) herhangi bir doz uygulanmadı. Deney grupları ise amikasin ve amikasin+MgCl₂ verilen olmak üzere dörde ayrıldı. Grupların ilk ölçümleri alındıktan sonra çalışmamızın 3., 5. ve 7. günlerinde ABR eşikleri ve TEOAE ölçümleri değerlendirildi ve koklear toksisite araştırıldı. Deney gruplarında yer alan toplam 25 kobay (50 kulak) için yapılan ABR ve TEOAE ölçümlerinde; ABR, TEOAE amplitüdüleri ve reproduktibilite değerleri arasında anlamlı bir fark saptandı. Deney gruplarını incelediğimizde, 2. grupta ABR'nin 10 kulakta 10 dB SPL'nin üzerine çıktığı, 2 kulakta değişmediği gözlenmiştir (%84). TEOAE amplitüdülerinde 2 kulakta anlamlı bir düşüş olmasına rağmen diğer 10 kulakta korunmadığı ve ototoksik etkinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (%84). Reproduktibilite değerlerinin ise 8 kulakta %70'in altına düştüğü, 4 kulakta ise korunduğu ortaya çıkmıştır (%66). 3. grupta ABR 14 kulakta 10 dB SPL'nin üzerinde gözlenmiştir (%100). TEOAE amplitüdülerinin ve reproduktibilite değerlerinin 14 kulakta korunmadığı ve ototoksik etkinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (%100). 4. grupta ABR 2 kulakta 10 dB SPL'nin üzerinde gözlenmiştir (%84). TEOAE amplitüdülerinin ve reproduktibilite değerlerinin 12 kulakta korunmadığı ve ototoksik etkinin ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (%100). 5. grupta ABR 1 kulakta 10 dB SPL'nin üzerinde gözlenmiştir (%96). TEOAE amplitüdülerinin ve reproduktibilite değerlerinin 12 kulakta korunmadığı ve ototoksik etkinin ortaya çıkmadığı görülmüştür (%100).

Aminoglikozidlerin ototoksik etkilerini azaltmak veya önlemek amacıyla çeşitli ajanlar önerilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda, glutatyon verilmesi ile aminoglikozidlerin tüylü hücreler üzerindeki toksik etkileri sınırlandırılmış ve işitme kaybı önlenmiştir.

Glutasyon ve glutatyona bağlı enzimatik reaksiyonların organizmayı serbest radikallerin hasarından koruduğunun bilinmesi ve serbest radikal formasyonunun bir diğer ototoksik mekanizma olması nedeniyle bu varsayım ileri sürülmüştür. ¹⁰¹⁻¹⁰³

Yapılan bir diğer çalışmada, kanamisinle birlikte tiroksin verilen hayvanlarda, ABR eşiklerinde daha az artış ve daha az tüylü hücre hasarı olduğu ileri sürülmüş ve bu durum, tiroksinin hücre oksidasyon mekanizmaları üzerindeki düzenleyici etkisine bağlanmıştır. ¹⁰⁴ Biz de çalışmamızda amikasin+MgCl₂ alan grupların ABR eşiklerinde sadece üç kulakta (%12,5) değişme gözledik.

Hotz ve ark. ²⁸ 9 olguluk amikasin sülfat tedavisi uygulanan çalışmalarında; uzun süreli amikasin tedavisi alan olgularda (5 olgu) 10 kulağın sekizinde TEOAE amplitüdlerinde düşüş, ikisinde artış tespit etmişlerdir. Bu olgularda tedavi öncesine göre tedavi sonunda ortalama -3.2 dB'lik anlamlı amplitüd değişikliği saptamışlar. Yine bu olguların frekans spesifik band reprodüktibilite analizinde 3-4 kHz'de anlamlı bir düşüş bulmuşlar. Amikasin tedavisinin kesilmesinden 3-6 gün sonra 7 kulakta TEOAE amplitüdlerinde anlamlı artış, 2 kulakta düşüş ve bir kulakta değişiklik olmadığını bulmuşlar. Bu bulguların, aminoglikozid tedavisinin ototoksik yan etkilerinin monitorizasyonunda, TEOAE'in faydalı bir metod olduğunu bildirmişler. ⁸⁴ çalışmamızda amikasin alan grupların hem TEOAE amplitüdlerinde hem de reprodüktibilite oranlarında anlamlı düşüşler gözledik.

Scheibe ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda ^{96,97,100}, 3 gruba ayırdıkları kobaylara düşük doz (%5 Mg katkılı besin) ve yüksek doz magnezyum (39 mmol/L) verilerek, serebrospinal sıvı, perilenf, kan, plazma ve eritrositlerdeki total magnezyum konsantrasyonlarını ölçerek, magnezyum düzeyinin en alt ve en üst sınırlarını ortaya koymuşlar.

44 adet Guinea pig üzerinde çalışarak ferromanyetik tromboz oluşturup koklear kan akımında azalmayı, kan viskozitesindeki değişiklikleri ve oral magnezyum desteğinin koklear kan akımı ile kan viskozitesi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. ¹⁰⁰ Bu çalışmada koklear kan damarlarında tek taraflı ferromanyetik trombozla oluşturulan iskemi kaynaklı işitme kaybının kobaylarda oral magnezyum desteği ile önemli derecede azaldığını göstermişlerdir. Magnezyumun damarlarda vazodilatasyon sağlayan, adhezyonu engelleyici ve anti-agregan özellikleri sayesinde, kan viskozitesi üzerine etkileri ile koklear kan akımı ve hipoksiyi düzenleyerek gürültüye bağlı işitme kaybını önlediğini bildirmişlerdir. ^{97,98,100}

Gawaz ⁹⁸ ekstrasellüler ortamdaki magnezyumun, trombosit adhezyon ve agregasyonunu, in vivo trombüs oluşumunu, serotonin serbestleşmesini, endotelde PGI₂

oluşumunu, tromboksan sentezini, fibrinojen oluşumunu ve reseptör aktivitesini engellediğini bildirmişlerdir.

Haenni ve arkadaşları⁹⁵ plazma Mg konsantrasyonlarının aterojenik lipid fraksiyonları ve kan glukoz düzeyi ile ters ilişki içinde olduğunu bildirmektedir. İnsanlarda yapılan bazı çalışmalarda oral Mg desteğinin lipoprotein dengesini koruduğu gösterilmiştir.

Kumaran ve arkadaşları⁸³ Mg eksikliğinin fokal nekroz ve fibrosisle karakterize kardiyomiyopati oluşturduğunu bildirmektedir. Akut Mg eksikliğinde dolaşımdaki peroksidazların ve mitojenik faktörlerin seviyeleri kardiyovasküler olayların patogeneğinde rol oynamaktadır.

Miecevic ve arkadaşları,⁹⁴ yaptıkları bir çalışmada astımlı çocuk hastaları normal sağlıklı çocuklarla karşılaştırmış; bronkokonstriksiyonun birinci ve beşinci gününde plazma, lökosit ve idrardaki Mg konsantrasyonlarını değerlendirmişlerdir. Birinci günde astımlı hastalarda plazma, lökosit magnezyumu ve idrarla magnezyum atılımı azalmışken, beşinci günde iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Azalmış Mg alımının, azalmış akciğer fonksiyonları, bronşial hiperaktivite, artmış wheezing riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Poli L-aspartik asit de hayvanlarda antimikrobik etkiyi azaltmadan aminoglikozidlerin hücrel ototoksik etkisini azalttığı gösterilmiş bir diğer ajandır.¹⁰⁵

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada fosfomisin koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. Fosfomisin verilen grupta, histopatolojik olarak iç kulaktaki hasarda azalma gözlenmiştir.¹⁰⁶

Aminoglikozidlerin serbest radikaller oluşturdukları için ototoksik oldukları ileri sürülmüştür. Serbest radikalleri yok eden maddelerin (a-lipoik asit gibi) aminoglikozidlerin ototoksik etkilerini azalttığı gösterilmiştir.¹⁰⁷

Aminoglikozidlerin ototoksitesinin aminoglikozid-demir kompleksi oluşturduğu, bunun da serbest radikallerin meydana gelmesinde ilk basamak olduğu düşünülmüştür. Burada aminoglikozid ototoksitesinin azaltılması için Fe şelatörlerinin yararlı etkisi vurgulanmıştır.¹⁰⁸

Belirli büyüme faktörleri aminoglikozidlerle uyarılmış ototoksiteyi en azından kısmen önleyebilmektedir. Bununla birlikte bu faktörlerin sistematik uygulamaları, oduuar olmayan hücrelerdeki önemli miktarda hücre siklusu düzenlenmesi nedeniyle sınırlandırılmıştır. Nörotrofin-3, kanamisin/etakrinik asidin akut toksitesini azaltmak için kullanılmış spesifik bir hücre siklusu mediyatörüdür.¹⁰⁹

Perilenfteki beyin kökenli nörotrofik faktör, 15. ve 60. günde koruyucu değilken 30. günde koruyucu olmuştur; buna karşılık nörotrofin-3, 30. ve 60. günde koruyucu olmuştur.¹¹⁰

Bir başka çalışmada, gentamisin vestibül toksisitesi değerlendirilmiştir. Deneklere yalnızca gentamisin, gentamisinle birlikte ve gentamisinden 1 hafta sonra beyin kökenli nörotrofik faktör verilmiş ve karşılaştırılmıştır. Aynı seansta verilen beyin kökenli nörotrofik faktörünün tamamen tip 2 tüylü hücreleri koruduğu ve tip 1 tüylü hücreleri kısmen ve geçici olarak ancak anlamlı derecede koruduğu gözlenmiştir. Gecikmiş beyin kökenli nörotrofik faktör kullanımı tam olarak tip 1 ve tip 2 tüylü hücreleri korumamakta, fakat hızlı bir iyileşme sağlamaktadır. Eşzamanlı beyin kökenli nörotrofik faktör destek hücrelerinin sayısını geçici olarak azaltmakta ancak daha sonra tamamen normale dönmektedir.¹¹¹

Güçlü bir sinir büyüme faktörü sentezi indükleyicisi olan 4-metilkatekolün sinir büyüme faktörü sentezini harekete geçirdiği ve spiral gangliyon hücrelerini koruduğu gözlenmiştir. 4-metilkatekol spiral gangliyon hücre sağ kalımını %300 oranında arttırmıştır. Bununla birlikte her iki grupta koklear tüylü hücreler bütünüyle tahrip olmuştur.¹¹²

Neonatal sıçanların koklear tüylü hücrelerinde olası otokoruyuculuğu belirlemek için büyüme faktöründen retionik asit, insülin ve epidermal büyüme faktörü ve dönüştürücü büyüme faktörü-ALFA test edilmiştir. En iyi koruyuculuk birlikte kullanılan insülin ve dönüştürücü büyüme faktörü-ALFA tarafından sağlanmıştır, buna karşılık retionik asit ve insülin tek başlarına anlamlı olmayan çok az koruma sağlamıştır. Kullanılan bu ajanların hiçbiri tüylü hücrelerde rejenerasyonu harekete geçirmemiştir.¹¹³

N-metil-D-aspartat, oksitotoksik yolu potansiyalize edici bir sistemdir ve bu sistem olasılıkla peroksidasyonu artırması ile aminoglikozid sitotoksitesini artırdığı için üzerinde oldukça yoğun çalışılmıştır. Bir N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti olan dizosilpin kullanılarak dizosilpin ile tedavi edilmiş sıçanların damla testine yanıtları incelenmiş ve fizyolojik serum kullanılan grupla karşılaştırılmıştır. Histolojik incelemede krista ampullarisde vestibüler tüylü hücrelerin korunduğu, periferal stereosilyanın korunduğu ve yalnızca apikal sensöriyel tüylü hücrelerde kısmi kayıp olduğu doğrulanmıştır.¹¹⁴ Başka bir çalışmada N-metil-D-aspartatın altgrup etkileşim mekanizmaları ortaya konmaya çalışılmıştır. Hem glisin bağımlı hem de glisin bağımsız N-metil-D-aspartat reseptör altgrup bağımlı aktivite farklılıkları tanımlanmıştır.¹¹⁵

Yakın zamanda salisilatların gentamisine bağlı ototoksisiteyi önlediği bildirilmiştir. Bu koruyucu etkiyi sağlayan salisilatların hem antioksidanlar hem de demir bağlayıcı ajanlar gibi hizmet ettikleri sanılmaktadır. Salisilatlar, 19 gün boyunca, gentamisin de kullanıldığı kobaylarda tek başına gentamisin verilen kontrol grubuna göre işitme kaybını 40 dB'den daha fazla azaltmıştır. Salisilatlar aynı zamanda bazal kıvrımda dış tüylü hücre kaybını %20'ye düşürmüş ve apikal kıvrımda dış tüylü hücreleri bütünüyle korumuştur. Yüksek doz

kullanılmasına rağmen ilaçların plazma konsantrasyonları insandaki terapötik dozlarla karşılaştırılabilir düzeydedir. ¹¹⁶ Spesifik mekanizma açıklanamamıştır ve sonuçlar henüz insanlarda doğrulanamamıştır. Diğer bağlayıcı ajanlar saptanmış olmakla birlikte bugün için hiçbiri kolay ve güvenilir kullanım sağlamamaktadır.

Netilmisinin günde tek doz kullanımı ile klasik kullanımı karşılaştırılınca etkinlik ve nefrotoksisite açısından fark bulunamamış, fakat günde tek doz kullanımı ile ototoksik etkinin daha az geliştiği gösterilmiştir. ⁸²

Amikasinin günde tek doz kullanımı ile klasik kullanımı karşılaştırılınca sistemik gram-negatif enfeksiyonlarda nefrotoksisite ve ototoksisite açısından herhangi bir fark bulunamamıştır. ⁸²

Aminoglikozid grubu antibiyotiklere bağlı işitme kaybının oluşumunda altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemesine rağmen, amikasinin major yan etkilerinden biri olan ototoksisite de magnezyumun koklear hasar üzerinde koruyucu etkisinin olabileceğini ve magnezyumun yeni, etkin ve güvenli bir tedavi alternatifi olarak düşünülebileceğini önermekteyiz.

6. SONUÇ

Bu çalışmada amikasinin ototoksik etkisinde magnezyumun olası koruyucu etkinliğini göstermek amacıyla araştırma kapsamına alınan 31 adet Guinea pig üzerinde elde ettiğimiz sonuçlara göre şunları sıralayabiliriz:

1- Aminoglikozid grubu antibiyotik alan pediatrik veya yetişkin hastalarda oluşabilecek koklear hasarın izlenmesinde ve erken tanımlanmasında TEOAE güvenilir bir metod olarak önerilebilir.

2- Antibiyotik kullanımı sırasında tek dozluk uygulamalarda meydana gelen risk faktörlerinin bölünen dozlara göre daha az oluşabileceği önerilebilir.

3- Aminoglikozid grubu antibiyotiklere bağlı koklear hasarın oluşumunda altta yatan mekanizmalar tam olarak saptanmamış olmakla birlikte, bu konu üzerindeki gelişmeler sonucunda oluşan koklear hasardan yeni tedavi protokolleri uygulanarak korunmak ve bunun önüne geçebilmek olası görülmektedir.

4- Literatürde bir çok çalışmada da gösterildiği üzere çeşitli ajanların kullanımı ile aminoglikozid grubu antibiyotiklere bağlı oluşan koklear hasarın önüne geçebilmek olası görülmektedir.

Sonuç olarak; yaptığımız bu çalışmada aminoglikozidlere bağlı koklear hasar üzerinde magnezyumun koruyucu etkisinin olduğunu ve magnezyumun aminoglikozidlere bağlı ototoksisitede yeni, etkin bir tedavi alternatifini olarak düşünülebileceği kanısındayız.

7. ÖZET

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasin gram-negatif aerobik bakterilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu antibiyotiğin major yan etkilerinden birisi ototoksisitedir ve çoğu zaman kalıcı işitme kaybıyla sonuçlanır. Aminoglikozidler, morfolojik olarak kokleanın bazal parçasındaki duysal hücrelerde hasara neden olurlar. Literatür çalışmalarında çeşitli ajanların oluşan hasarı önleyebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada, amikasin ototoksisitesinde magnezyumun olası koruyucu etkinliği elektrofizyolojik tetkikler (Auditory Brain Evoked Response ve Transient Evoked Otoakustik Emisyon) ile deneysel olarak araştırıldı.

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde üretilen, ağırlıkları 400-800 gr arasında değişen 4-8 aylık 33 adet erişkin kobay (Guinea pig) kullandık. Tüm kobayların kulakları üzerinde işitsel beyinsapı cevap eşikleri ve geçici uyarılmış otoakustik emisyon ölçümleri yaparak, normal işitmenin varlığını saptadık. Çalışma sırasında 4. ve 5. gruptan 1'er kobay $MgCl_2$ enjeksiyonu sırasında telef oldu; bu nedenle çalışmaya 31 kobay ile devam edildi. Beş grup oluşturuldu. Kontrol grubuna (1. grup) herhangi bir doz uygulanmadı. Deney gruplarında ise amikasin ve amikasin+ $MgCl_2$ verilen olmak üzere 4 grup oluşturuldu. İşitsel beyinsapı cevap eşikleri ve geçici uyarılmış otoakustik emisyon yanıtlarının ilk ölçümleri alındıktan sonra çalışmamızın 3., 5. ve 7. günlerindeki ölçümleri değerlendirildi ve koklear toksisite araştırıldı.

İstatistiksel analizlerde, gruplarda normal dağılıma uygunluk araştırıldıktan sonra grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon-T testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kontrol ve deney gruplarından elde edilen ölçümlerde; amikasin verilen gruplarda anlamlı bir fark saptanırken ($p < 0.05$), amikasin+ $MgCl_2$ verilen gruplarda anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak; magnezyumun amikasine bağlı koklear hasar üzerinde koruyucu etkisinin olduğunu ve güvenli bir tedavi alternatifi olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ototoksisite, otoakustik emisyonlar, amikasin, magnezyum, Guinea pig.

8. SUMMARY

Amikacin gram-negative that from aminoglycoside group antibiotics has been used in the treatment of aerobic bacterium. One of the major side effects of this antibiotics is ototoxicity and mostly results with permanent hearing loss. Aminoglycosides, as a morphologic, damages the sensory cell in the basal piece of cochlea. The various agents that can prevent forming damage have been seen in the literature studies. In this study, magnesium's probably protective effects of by electrophysiology studies (Auditory Brain Evoked Response and Transient Evoked Otoacoustic Emissions) in the amikacin ototoxicity have been researched experimentally.

In our study, we used 4-8 months old 33 young-adult cavy (Guinea pigs)- its weights changes between 400-800 gram-that has been breeding in the Trakya University, Experimental Research Center of Medicine Faculty. We found normal hearing existence by making Auditory Brain Evoked Response and Transient Evoked Otoacoustic Emissions measures on the whole cavies ears. While we were studying, one each cavy from 4th and 5th groups killed during MgCl₂ injection, for the reason it was continued to the study with 31 cavy (62 ears). Five groups were formed. Whatever a doze wasn't injected to the control group (1th group). Four groups were formed in the experiment groups that were the groups taking amikacin and amikacin+MgCl₂. After taking the first evaluation's of Auditory Brain Evoked Response and Transient Evoked Otoacoustic Emissions responses, it was evaluated of our research's measurements in 3rd, 5th and 7th days, and was researched cochlear toxicity.

In statistical analyses, after researching the appropriateness to the normal dispersion groups, Wilcoxon-T test in inner-group comparisons, and Mann-Whitney U test among the groups were used. In measurements that obtained from control and experiment groups; a meaningful difference was determined in taking amikacin groups ($p < 0.05$), on the contrary it wasn't determined a meaningful difference in taking amikacin+MgCl₂ groups ($p > 0.05$).

As a result; we think about that magnesium has a protective effects on the cochlear damage that bound the amikacin and it can be an alternative trustable treatment.

Key words: Ototoxicity, otoacoustic emissions, amikacin, magnesium, Guinea pigs.



9. KAYNAKLAR

- 1- Ballenger JJ, Snow JB (Editör: Şenocak D. Çeviri: Saatçi M.). Otorinolaringoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000;1087-109.
- 2- Parker FL, James GW. The Effect of Various Topical Antibiotic and Antibacterial Agents on the Middle and Inner Ear of the Guinea-pig. J Pharmacol 1978;30: 236.
- 3- Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Dinopoulou D, Vossinakis I, Tsakanikos M, Douniadakis D. Otoacoustic Emissions an Approach for Monitoring Aminoglycoside Ototoxicity in Children. Int J Pediatr. Otorhinolaryngol 1999;50: 177.
- 4- Bright KE. Spontaneous otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatteke TJ, eds. Otoacoustic emissions. 2nd ed.,New York: Thieme Medical Publishers Inc., 2002; 74-94.
- 5- Glatteke TJ, Robinette MS. on Transiently Evoked Otoacoustic Emissions. In: Robinette MS, Glatteke TJ, eds. Otoacoustic emissions. 2nd ed.,New York: Thieme Medical Publishers Inc., 2002; 95-115.
- 6- Karasalihoğlu AR. Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi (3.Baskı). Ankara: Güneş Kitabevi, 2002; 3-14.
- 7- Donaldson JA, Duckert LG. Anatomy of the ears. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, eds. Otolaryngology. 3th ed. Vol.1, Philadelphia: WB Saunders Co., 1991; 23-58.
- 8- Karasalihoğlu AR. Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi (2.Baskı). Ankara: Güneş Kitabevi, 1992; 3-16, 17-45.
- 9- Duckert LG. Anatomy of the skull base, temporal bone, external and middle ear. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3th ed. Vol.4, St.Louis Missouri: Mosby Year Book Inc.,1998; 2533-46.
- 10- Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt.1-2, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998-2002; 1-71, 77-102, 143-98.
- 11- John HM, Waren YA. Anatomy and physiology of hearing. In: Bailey BJ, eds. Head and Neck Surgery Otolaryngol Vol.2, Philadelphia: JB Lippincott Co., 1993; 1441-61.
- 12- Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi. Cilt 1, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996; 181-213.
- 13- Wright A. Anatomy and ultrastructure of the human ear. In: Keer AG, Gleeson M, eds. Scott-Brown's Otolaryngology. 6th ed. Vol.1, London: Butterworth-Heinemann Reed Educational and Professional Publishing 1997; ch 1, 1-50.
- 14- Lee KJ. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. Newyork: Medical Examination Publishing Co., 1991; 1-24.
- 15- Kuran O. Sistemik Anatomi. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1983; 759-88.
- 16- Austin FA. Anatomy of the ear. In: Ballenger JJ, Snow JB, eds. Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. 15th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1996; 838-57.
- 17- Pickles JO. Physiology of hearing. In: Kerr AG, Gleeson M, eds. Scott-Brown's Otolaryngology. 6th ed. Vol.1, London: Butterworth-Heinemann Reed Educational and Professional Publishing Ltd, 1997; ch 2, 1-34.

- 18- Abbas PJ, Miller CA. Physiology of the auditory system. In: Cummings CW, Fredrickson LM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. *Otolaryngology and Neck Surgery*. 3th ed. Vol.4, St. Louis Missouri: Mosby Year Book Inc.,1993; 2566-603.
- 19- Santi PA, Mancini P. Cochlear anatomy and central auditory pathways. In: Cummings CW, Fredrickson LM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 3th ed. Vol.4, St. Louis Missouri: Mosby Year Book Inc., 1998; 2803-30.
- 20- Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Luebke AE. Physiology of the auditory and vestibular systems. In; Ballenger JJ, Snow JB, eds. *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 15th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1996; 879-929.
- 21- Kemp DT. Exploring cochlear status with otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatteke TJ, eds. *Otoacoustic emissions*. 2nd ed., New York: Thieme Medical Publishers Inc., 2002; 1-47.
- 22- Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978; 64:1386-91.
- 23- Uzun C, Koten M, Adalı MK, Yorulmaz F, Yağız R, Karasalihoğlu AR. Reversible Ototoxic Effect of Azithromycin and Clarithromycin on Transiently Evoked Otoacoustic Emission in Guinea pigs. *Journal of Laryngology & Otology*. 2001 August; 115(8):622-8.
- 24- Yağız R, Taş A, Uzun C, Adalı MK, Koten M, Karasalihoğlu AR. TEOAE in Guinea pigs: Assessment of Cochlear Ototoxicity of Topically Applied Povidone-Iodine. *Seminar on Otology and Neuro Otology Third Videoseminar, Cadaver Dissection 2001*; 24-26 May; Stara Zagora, Bulgaria.
- 25- Uzun C, Yağız R, Koten M, Adalı MK, Karasalihoğlu AR. Kobaylarda Transient Evoked Otoakustik Emisyon Ölçümü. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi*. 2000; 7(2):97-105.
- 26- Bray PJ. Click evoked otoacoustic emissions and the development of a clinical otoacoustic test instrument [thesis]. London, doctorate of philosophy: University of London, 1989.
- 27- Brownell WE. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1990; 11:82-92.
- 28- Hotz MA, Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions: an approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope* 1994; 104:1130-4.
- 29- Probst R, Harris FP, Hauser R. Clinical monitoring using otoacoustic emissions. *Br J Audiol* 1993; 27:85-90.
- 30- Lonsbury-Martin BL, Whitehead ML, Martin GK. Clinical applications of otoacoustic emissions. *J Sp Hear Res* 1991; 34:964-81.
- 31- Lonsbury-Martin BL. Introduction to otoacoustic emissions. *Am J Otol*. 1994; 15 (suppl.1):1-3.
- 32- Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. A Review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 1991; 112:50-63.
- 33- Johnsen NJ, Bagi P, Elberling C. Evoked acoustic emissions from the human ear III. Findings in neonates. *Scand Audiol* 1983; 12:17-24.
- 34- Kemp DT. Otoacoustic emissions. Basic facts and applications. *Audiology in practice* 1989; VI/3:1-3.
- 35- Morgan DE, Canalis RF. Auditory screening of infants. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24:277-84.
- 36- Martin GK, Probst R, Lonsbury-Martin BL. Otoacoustic emissions in human ears. Normative findings. *Ear Hear* 1990; 11:106-20.
- 37- Balkany T, Telischi FF, McCoy MJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Otoacoustic emissions in otologic practice. *Am J Otol* 1994; 15(Suppl 1):29-38.

- 38- Hall JW, Baer JE, Chase PA, Schwaber MK. Clinical application of otoacoustic emissions: What do we know about factors influencing measurement and analysis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:22-8.
- 39- Ueda H, Hattori T, Sawaki M, Niwa H, Yanagita N. The effect of furosemide on evoked otoacoustic emissions in guinea pigs. *Hear Res* 1992; 62:199-205.
- 40- Ross UH, Rogowski M, Reiss G, Gloddek B. Detection of cochlear dysfunction by the measurement of transiently evoked otoacoustic emissions in Guinea pigs with autoimmune-induced labyrinthitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994; 251:80-3.
- 41- ILO88: otoacoustic emission analyser software [computer program]. Version 4.20B. Herts: Otodynamics; 1993.
- 42- Perez R, Freeman S, Sohmer H, Sichel JY. Vestibular and cochlear ototoxicity of topical antiseptics assessed by evoked potentials. *Laryngoscope* 2000; 110:1552-7.
- 43- Meyerhoff WL, Yellin W, Maale GE, Roland PS. Audiologic Threshold Monitoring of patients receiving ototoxic drugs. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98:950-4.
- 44- Lonsbury-Martin BL, Martin GK, McCoy M, Whitehead ML. New approaches to the evaluation of the auditory system and a current analysis of otoacoustic emissions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112:50-63.
- 45- Ueda H, Yamamoto Y, Arai M, Saito I, Nakata S. Evoked otoacoustic emissions: a comparison between responses from humans and Guinea pigs. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1993; 96:2065-72.
- 46- Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P. Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatin therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; 25:73-80.
- 47- Balkany T, Telischi FF, McCoy MJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Otoacoustic emissions in otologic practice. *Am J Otol* 1994; 15 (suppl 1):29-38.
- 48- Karasalihoğlu A, Adalı MK, Karasalihoğlu S, Koten M, Acunaş B, Uzun C, ve ark. Normal ve riskli yeni doğanlarda transient evoked otoakustik emisyon (TEOAE) ile işitme taraması. In: Altuğ T, eds. *Cerrahpaşa Tıp Fak. XIV. Akademik Hafta Pediatrik Otolarengoloji Simpozyomu* 1996; 1-4 Eylül İstanbul Türkiye. İstanbul: 1996; 48-53.
- 49- Salata JA, Jacobsen JT, Strasnick B. Distortion-product otoacoustic emissions hearing screening in high risk newborn. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:37-43.
- 50- Özdamar Ö. İşitsel uyarılma potansiyellerinin tarihçesi. In: Muş N, Özdamar Ö, eds. *İşitsel Beyin Sapı Cevapları 'Temel Bilgiler ve Klinik Uygulamaları*, Ankara: 1996; 31-3.
- 51- Özdamar Ö. İşitsel uyarılma potansiyellerinin sınıflandırılması. In: Muş N, Özdamar Ö, eds. *İşitsel Beyin Sapı Cevapları 'Temel Bilgiler ve Klinik Uygulamaları*, Ankara: 1996; 35-55.
- 52- Spelman R. *Evoked potential primer*. Stoneham MA. Butterworth 1985; 194-232.
- 53- Northern JL, Roush J. Differential audiometry in otologic diagnosis. In: *English Otolaryngology*. Vol 1. PA, JB, Lipincott company 1998; 1-28.
- 54- Saydam L, Özlüoğlu L, Gürsel B. Serebellopontin köşe tümörlerinin tanısında beyin sapı odyometrisinin kullanımı. *Türk Otolaringoloji Arşivi* 1994; 32:69-73.
- 55- Muş N, Yenişehir S, Özkaptan Y. Retrokoklear ABR anormalliklerinin nörofizyolojik temeli. *KBB İhtisas Dergisi* 1991; 1:65-70.
- 56- Ömür M, Dadaş B. *Klinik Baş ve Boyun Anatomisi Cilt 1*, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi. 1996; 181-213.
- 57- Moore EJ, Semela JJM, Rakerd B. The I potential of the brainstem auditory evoked potential. *Scand Audiol* 1992; 21:153-6.
- 58- Muş N, Özdamar Ö. İşitsel beyin sapı cevaplarının normal değişimleri. In: Muş N, Özdamar Ö, eds. *İşitsel Beyin Sapı Cevapları 'Temel Bilgiler ve klinik Uygulamaları'* Ankara: 1996; 69-96.

- 59- Hyde ML, Matsumoto N, Alberti PW. The normative basis for click and frequency-specific BERA in high-risk infants. *Acta Otolaryngol* 1987; 103:602-11.
- 60- Arman F, Soyuer A. Beyin sapı işitsel uyarılma potansiyelleri: Metodoloji ve değerlendirme kriterleri. *ORL Stomatoloji Dergisi* 1987; 1:73-8.
- 61- Özturan O, Lew H, Jerger J. Otoakustik emisyonlar ve klinik uygulamaları. *KBB İhtisas Dergisi* 1994; 2:193-205.
- 62- Uzun C, Yağız R, Adalı MK, Koten M, Taş A, Küçükuşurluoğlu M, ve ark. Streptomisin Ototoksisitesinin Monitörizasyonunda Transient Evoked Otoakustik Emisyon (TEOAE). *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000 Aralık; 17(3): 18-22.
- 63- Kunt T, Tekeş T. Otoakustik emisyonlar ve klinik uygulamaları. *PAÜ Tıp Fak Dergisi* 1996; 2:74-8.
- 64- Henley CM, Rybak LP. Developmental ototoxicity. *Otolaryngologic Clin N Am* 1993; 26(5):857-71.
- 65- Dehan CP, Jerger J. Analysis of gender differences in the auditory brainstem response. *Laryngoscope* 1990; 100:18-24.
- 66- Riggs LC, Matz GJ, Rybak RP. Ototoxicity. In: Bailey BJ, Calhoun KH, eds. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998; 2165-70.
- 67- Scott PMJ, Griffiths MV. A clinical review of ototoxicity. *Clin Otolaryngol* 1994; 19:3-8
- 68- Wackym PA, Storper IS, Newman AN. Cochlear and vestibular ototoxicity. In: Canalis RF, Lambert PR, eds. *The Ear Comprehensive Otology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 571-85.
- 69- Roland JT, Cohen NL. Vestibular and auditory ototoxicity. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 2nd ed. St.Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1998; 3186-97.
- 70- Akalın HE. Aminoglikozidler. *Antibiyotik Bülteni* 1992; 2:3-9.
- 71- Bernard PA. Freedom From Ototoxicity in Aminoglycoside treated Neonates: A Mistaken Notion. *Laryngoscope* 1991; 1981-5.
- 72- Rhon GN, Meyerhoff WL, Wright CG. Ototoxicity of topical agents. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26:747-58.
- 73- Willke A. Aminoglikozid grubu antibiyotikler. *Antibiyotikler*, Akalın HE (Editör). TTB Yayınları, Ankara: 1989; 84-7.
- 74- Koitchev K, Aran JM, Ivanov E, Cazals Y. Different dose/effects of amikacin ototoxicity on the organ of Corti and the stria vascularis in the guinea pig. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1984; 105(2 Suppl): 199-203.
- 75- Hutchin T, Cortopussi G. Proposed molecular and Cellular Mechanism for Aminoglycoside Ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2517.
- 76- Schweitzer. Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngologic Clin N Am* 1993; 26(5):760-89.
- 77- Morizono T, Sikoro MA. The Ototoxicity of topically applied povidone-iodine preparations. *Arch Otolaryngol* 1982; 108:210-3.
- 78- Dolev E, Tamir A, Leventon G, Sheba C. "Is Magnesium depletion the reason ototoxicity caused by aminoglycosides?" *Medical Hypotheses* 1983; 10:353-8.
- 79- Khon S, Fradis M, Podoshin L, David YB, Zidan J, Robinson E, et al. Toxic effects of cisplatin alone and in combination with gentamicin in stria vascularis of guinea pigs. *Laryngoscope* 1991; 101:710-5.
- 80- Matz GJ. Aminoglycoside Cochlear toxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26:705.
- 81- Gilbert DN. Once-daily aminoglycoside therapy. *J Antimicrob Chemother* 1991; 35:399-405.
- 82- Forge A, Schacht J. Aminoglycoside Antibiotics. *Audiol Neurootol* 2000; 5:3-22.

- 83- Kumaran C, Shivakumar K. Superoxide-mediated activation of cardiac fibroblasts by serum factors in hypomagnesemia. *Free Radic Biol Med* 2001; 31:882-6.
- 84- Govaerts PJ, Claes J, Van De Heyning PH, Jorens PhG, Marquet J, De Broe ME. Aminoglycoside-induced Ototoxicity. *Toxicol Lett* 1990; 52:227-51.
- 85- Warkentin D, Ippoliti C, Bruton J. Toxicity of single daily dose gentamicin in stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:57-61.
- 86- Hangfu M, Zhao J, Din D. The prophylactic effect of thyroxin or kanamycin ototoxicity in Guinea pigs. *Hear Res* 1992; 61:132-7.
- 87- Priuska EM, Schacht J. Mechanism and prevention of aminoglycosides ototoxicity: Outer Hair cells as targets and tolls. *Ear Nose Throat J* 1997; 76:164-72.
- 88- Garcia LA, Dejong SC, Martin SM, Smith RS, Büttner GR, Kerber RE. Magnesium Reduces Free Radicals in an in Vivo Coronary Occlusion Reperfusion Model. *J Am Otol* 1989 Jan; 10(1):36-41.
- 89- Finitzo-Heiber T. Prospective Controlled Evaluation of Auditory Function in neonates given Netilmycin or Amikacin. *J Pediatr* 1985; 106:129.
- 90- Kathleen CM, Campbell, Durrant J. Audiologic monitoring for ototoxicity 1983; 26:5.
- 91- Torroni A, Cruciani F, Rengo C. The A1555g mutation in the 128rRNA gene of human mtDNA: recurrent origins and founder events in families affected by sensorineural deafness. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1349-58.
- 92- Knochel JP. Disorders of magnesium metabolism. In: Fauci Braunwald Isselbacher, Wilson Martin, Kasper Hauser Longo, Eds. *Harrison's Principles Internal Medicine*. 14th ed. Vol.2, New York: Mc Graw-Hill comp, 1998; 2263-9.
- 93- Lee KJ. Pharmacology and therapeutics. In: Lee KJ, ed. *Essential Otolaryngology Head Neck Surgery*. Stamford: Appleton&Lange 1999; 1067-96.
- 94- Miecevic RN, Dodig S, Raos M, Petres B, Cepelak I. Magnesium concentration in plasma, leukocytes and urine of children with intermittent asthma. *Clinica Chimica Acta* 2001; 312:197-203.
- 95- Haenni A, Öhrvall M, Lithell H. Serum magnesium status during lipid-lowering drug treatment in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism*. 2001; 50:1147-51.
- 96- Scheibe F, Haupt H, Ising H. Effect of Magnesium on Blood Flow and Oxygenation of the Inner Ear During Noise Exposure. *Eur Arch. Otorhinolaryngol* 2001; 258:10-6.
- 97- Scheibe F, Haupt H, Ising H. Total magnesium concentrations of perilymph, cerebrospinal fluid and blood in guinea pigs fed different magnesium-containing diets. *Otology*. 1999; 256:215-9.
- 98- Gawaz M. Antithrombozyare Wirksamkeit Von Magnesium. Mögliche Konsequenzen für Die Akut Ischemische Herzerkrankung. *Fortschr Med* 1994; 114:332-92.
- 99- Brain EW, Lynn WH. The Role of Magnesium in the Susceptibility of Soldiers to Noise Induced Hearing Loss. *J Accous Soc Am*. 2000 July; 108(1):453-6.
- 100- Schiebe F, Haupt H. Preventive magnesium supplement protects the inner ear against noise-induced impairment of blood flow and oxygenation in the guinea pig. *Magnesium Research* 2002; 15 (1/2):17-25.
- 101- Sone M, Schachern PA, Paparella MM. Loss of spiral ganglion cells as primary manifestation of aminoglycoside ototoxicity. *Hear Res* 1998; 115:217-23.
- 102- Nakashima T, Teranishi M, Hibi T. Vestibular and cochlear toxicity of aminoglycosides-a review. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2000; 120:904-11.
- 103- Lauterman J, McLaren J, Schacht J. Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status. *Hear Res* 1995; 86:15-20.
- 104- Schacht J. Biochemical basis of aminoglycoside ototoxicity. *Otolaryngologic Clin N Am* 1993; 26(5):845-56.

- 105-Hulka GF, Prazma J, Brownlee RE. Use of poly-L aspartic acid to inhibit aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otol* 1993; 14:325-9.
- 106-Ohtani I Okitsu K, Aikawa T. Protective effect of fosfomycin against aminoglycoside ototoxicity. *ORL* 1985; 47:42-8.
- 107-Conlon BJ, Aran JM, Erre JP. Attenuation of aminoglycoside-induced cochlear damage with the metabolic antioxidant α -lipoic acid. *Hear Res* 1999; 128:40-4.
- 108-Conlon BJ, Perry BP, Smith DW. Attenuation of neomycin ototoxicity by iron chelation. *Laryngoscope* 1998; 108:284-7.
- 109-Yagi M, Magal E, Sheng Z. Hair cell protection from aminoglycoside ototoxicity by adenovirus-mediated overexpression of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Hum Gene Ther* 1999; 10:813-23.
- 110-Ruan RS, Leong SK, Mark I. Effect of BDNF and NT-3 on hair cell survival in Guinea pig cochlea damaged by kanamycin treatment. *Neuroreport* 1999; 10:2067-71.
- 111-Lopez I, Honrubia V, Lee S. The protective effect of brain-derived neurotrophic factor after gentamicin ototoxicity. *Am J Otol* 1999; 20:317-24.
- 112-Kimura N, Nishizaki K, Orita Y. 4-Methylcatechol, a potent inducer of nerve growth factor synthesis, protects spiral ganglion neurons from aminoglycoside ototoxicity: Preliminary report. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; 540(Suppl):12-5.
- 113-Romand R, Chardin S. Effect of growth factors on the hair cells after ototoxic treatment of the neonatal mammalian cochlea in vitro. *Brain Res* 1999; 825:46-58.
- 114-Basile AS, Brichta AM, Harris BD. Dizocilpine attenuates streptomycin-induced vestibulotoxicity in rats. *Neurosci Lett* 1999; 265:71-4.
- 115-Harvey SC. Skolnick Polyamine-like actions of aminoglycosides N-methyl-D-aspartate receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291:285-91.
- 116-Sha S, Schacht J. Salicylate Attenuates Gentamicin-Induced Ototoxicity. *Lab Invest* 1999; 79:807-13.

10. RESİMLEMELER LİSTESİ

10.1. Tablolar

Tablo 1. Kontrol grubu ilk ve son ölçüm ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri ve reprodktubilitte oranları	46
Tablo 2. 2. grup (15mg/kg/gün amikasin) ilk, 3., 5. ve 7. gün ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri ve reprodktubilitte oranları	46
Tablo 3. 3. grup (2×7.5mg/kg/gün amikasin) ilk, 3., 5. ve 7. gün ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri ve reprodktubilitte oranları	49
Tablo 4. 4. grup (15mg/kg/gün amikasin+MgCl ₂) ilk, 3., 5. ve 7. gün ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri ve reprodktubilitte oranları	53
Tablo 5. 5. grup (2×7.5mg/kg/gün amikasin+MgCl ₂) ilk, 3., 5. ve 7. gün ABR eşikleri, TEOAE amplitüdüleri ve reprodktubilitte oranları	54

10.2. Şekiller

Şekil 1. Kontrol grubu örnek bir kobaya ait ABR eşik ve TEOAE amplitüd kayıtları	45
Şekil 2. 2. grup örnek bir kobaya ait ilk ölçüm ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	47
Şekil 3. 2. grup örnek bir kobaya ait 3. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	47
Şekil 4. 2. grup örnek bir kobaya ait 5. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	47
Şekil 5. 2. grup örnek bir kobaya ait 7. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	48
Şekil 6. 3. grup örnek bir kobaya ait ilk ölçüm ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	49
Şekil 7. 3. grup örnek bir kobaya ait 3.gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	50
Şekil 8. 3. grup örnek bir kobaya ait 5. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	50

Şekil 9.	3.grup örnek bir kobaya ait 7.gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	50
Şekil 10.	4. grup örnek bir kobaya ait ilk ölçüm ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	51
Şekil 11.	4. grup örnek bir kobaya ait 3. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	52
Şekil 12.	4. grup örnek bir kobaya ait 5. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	52
Şekil 13.	4. grup örnek bir kobaya ait 7. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	52
Şekil 14.	5. grup örnek bir kobaya ait ilk ölçüm ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	55
Şekil 15.	5. grup örnek bir kobaya ait 3. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	55
Şekil 16.	5. grup örnek bir kobaya ait 5. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	55
Şekil 17.	5. grup örnek bir kobaya ait 7. gün ABR eşikleri ve TEOAE kayıtları	56



11. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Edirne’de doğdum. 1994 yılında I. Murat Lisesi’nden mezun oldum. 1995 yılında Trakya Üniversitesi S.H.M.Y.O Odyometri programını kazandım ve 1997 yılında mezun oldum; aynı yıl Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat FAKÜLTESİ Biyoloji Bölümü’ne başladım ve 2001 yılında Biyoloji Bölümü’nden mezun oldum. 1998 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi’nin yapmış olduğu DMS sınavını kazanarak Kulak Burun Boğaz A.B.D’da Odyometrist olarak göreve başladım. 2001 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji A.B.D’da yüksek lisansına başladım. Halen K.B.B A.B.D’da Odyometrist olarak görev yapmaktayım. E. BULUT.

12. EKLER

12.1. Etik Kurul Kararı



T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : 09

Karar Tarihi : 22.05.2003

3- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 22.05.2003 tarihinde "Amikasin Ototoksitesinde Magnezyum'un Olası Koruyucu Etkinliğinin Deneysel Hayvanlarında Elektrofizyolojik Testler (OAE-ABR) ile Değerlendirilmesi" adlı TUTFEK-2003/089 protokol no.lu Yüksek Lisans Öğrencisi Erdoğan BULUT'un tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya Prof.Dr.Ahmet TEZEL izinli olması nedeniyle katılmadı. Diğer üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın, Fakültemiz Fizyoloji ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dallarında yapılacağı ve sorumlusunun Prof. Dr.Kadir KAYMAK olduğu, araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Ahmet ULUGÖL
BAŞKAN
(Farmakolog)

Prof.Dr.Ahmet TEZEL Yrd.Doç.Dr.Ümit N.BAŞARAN Yrd.Doç.Dr.Sevgi EŞKİOĞLU
Klinisyen Üye Klinisyen Üye Üye
KATILMADI
İç Hastalıkları Uzmanı Çocuk Cerrahisi Uzmanı Biyokimya Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Şemsi ALTANER Yrd.Doç.Dr.Cengiz TUĞLU Uzm.Ecz.İmran OĞUZ
Üye Klinisyen Üye Üye
Patalog Psikiyatri Uzmanı Eczacı