

**T.C. TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ODYOLOJİ VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI
ANABİLİM DALI**

**GENTAMİSİN OTOTOKSİSİTESİNDE KAPSAİSİN' İN
KORUYUCU ROLÜ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Hazırlayan
Alper AKÇADAĞ**

**Tez Danışmanı
Ody. Yrd. Doç. Dr. Asuman ERDOĞAN**

Ankara-2015

**T.C. TURGUT ÖZAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ODYOLOJİ VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI
ANABİLİM DALI**

**GENTAMİSİN OTOTOKSİSİTESİNDE KAPSAİSİN' İN
KORUYUCU ROLÜ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Hazırlayan
Alper AKÇADAĞ**

**Tez Danışmanı
Ody. Yrd. Doç. Dr. Asuman ERDOĞAN**

Ankara-2015

Bilimsel Etik Bildirim Sayfası

Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

29.06.2015

Alper AKÇADAĞ

ONAY

Alper Akçadağ tarafından hazırlanan “*Gentamisin Ototoksisitesinde Kapsaisin’ in Koruyucu Rolü*” başlıklı bu çalışmada, *29.06.2015* tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda *oybirliği* ile başarılı bulunarak jürimiz tarafından *Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Ana Bilim* Dalında *Yüksek Lisans tezi* olarak kabul edilmiştir.

Ody. Yrd. Doç. Dr. Asuman Erdoğan

Prof. Dr. Mehmet Gündüz

Doç. Dr. Hayriye Karabulut

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimime başlamama olanak sağlayan, bilgi ve desteklerini benden esirgemeyen, tanımaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Gündüz' e,

Gerek eğitimim gerekse tez çalışmam boyunca her sıkıntıda yanımda olan, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, benden emek, sabır ve güler yüzünü esirgemeyen, odyolojiye karşı sevdalı bakış açısı ve vizyonunu bizlere de kazandıran çok değerli hocam ve tez danışmanım Ody. Yrd. Doç. Dr. Asuman Erdoğan' a,

Eğitimim de ve çalışma hayatımda destek ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. İbrahim Özcan' a ve Doç. Dr. M. Akif Somdaş' a,

Eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tez çalışmamın her aşamasında desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Mustafa Sağıt' a,

Yüksek lisans eğitimim sürecinde her türlü yardımını esirgemeyen Uzm. Ody. Selim Ünsal' a, iyi ve kötü günlerde hiçbir zaman ayrılmadığımız arkadaşlarım Ahmet Kale ve Orhan Ilıpınar' a,

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışmaktan gurur duyduğum ve bana her zaman destek olan odyometrist arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca benden dualarını esirgemeyen, hiçbir zaman emeklerini ve fedakârlıklarını ödeyemeceğim anneme-babama, en sıkıntılı zamanlarımda bana karşı daima anlayışlı olan, bu tezin oluşmasında büyük katkısı olan biricik eşim Melek Akçadağ' a, bu süreçte kendilerine doyasıya vakit ayıramadığım, mutluluk kaynaklarım olan canım kızlarım Gülce ile Beyza'ya en içten teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

Alper Akçadağ

ÖZET

Akçadağ, Alper. Gentamisin Ototoksisitesinde Kapsaisin' in Koruyucu Rolü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2015.

Amaç: Bu çalışmanın amacı gentamisinin sebep olduğu ototoksisitede kapsaisin' in olası koruyuculuğunu işitsel beyin sapı cevapları (ABR) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testleriyle araştırılması.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada 48 adet yetişkin Sprague-Dawley cinsi sıçanlar randomize olarak 4 gruba ayrıldı. 1. gruba 1 cc'lik, tween 80(%10), etilalkol (%10) ve NaCL(%80) çözeltisini intraperitoanel olarak, 2. gruba intraperitoanel gentamisin 120mg/kg, 3. gruba intraperitoanel gentamisin 120 mg/kg ve kapsaisin 800 µg/kg, 4. gruba ise intraperitoneal kapsaisin 800µg/kg verildi. Tüm gruptaki hayvanların tedavi öncesinde her iki kulağında ABR ve DPOAE ölçümleri yapıldı. Bazal ölçümler sonrasında yukarıda bahsedilen protokole göre günde bir kez olmak üzere bütün gruplar 15 gün boyunca ilaçlar verildi. 21.günde DPOAE ve ABR ölçümleri tekrarlandı.

Bulgular: Bütün grupların bazal DPOAR ve ABR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.1. ve 4 grubun tedavi öncesi ve sonrası DPOAE cevapları ile ABR eşikleri arasında istatistiksel açıdan farklılık yoktu. Gentamisin alan grubun tedavi önce ve sonrası DPOAE cevapları ve ABR eşiklerindeki değişiklikler anlamlıydı. Gentamisin ve kapsaisin alan grubun ABR eşikleri sadece gentamisin alan gruba göre korunmuştur. Gentamsin ve kapsaisin alan grupta tedavi öncesi ve sonrası DPOAE (12000, 17000, 25000, 35000 Hz hariç) cevapları istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Sonuç: DPOAE cevapları ve ABR eşikleri gentamisin–kapsaisin alan grupta yalnız gentamisin alan gruba göre korunmuştur. Bu sonuçlara göre Sıçanlarda gentamisin ototoksisitesinde kapsaisinin kullanımı koruyucu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kapsaisin, Gentamisin, Ototoksisite, İşitsel beyinsapı cevapları, Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon.

ABSTRACT

Akçadağ, Alper. The Protective Role of Capsaicin the Prevention of Gentamicin Ototoxicity, Master Thesis, Ankara, 2015.

Objective: To investigate the potential protective effect of capsaicin in gentamicin-induced ototoxicity through auditory brain stem responses (ABR) and distortion product otoacoustic emissions (DPOAE).

Materials and Methods: This study was conducted on 48 adult Sprague-Dawley rats that were randomized into 4 groups. Group 1 received intraperitoneal 1cc tween 80 (10%), ethanol (10%) and saline (80%) solution; group 2 received intraperitoneal gentamicin 120 mg/kg; group 3 received intraperitoneal gentamicin 120 mg/kg plus capsaicin 800 µg/kg; group 4 received intraperitoneal capsaicin 800 µg/kg. Pretreatment DPOAE and ABR testing from both ears were obtained from the animals in all groups. After the baseline measurements, all groups received the drugs (once daily) in the above-mentioned protocols over 15 days. At 21th day, DPOAE and ABR measurements were repeated.

Results: No statistically significant difference found between all group's basal DPOAE and ABR measurements. There was no statistically significant difference between pre and post-treatment DPOAE responses and ABR thresholds group 1 and 4. There was statistically significant difference between pre and post-treatment DPOAE responses and ABR thresholds group 2 and 3. However, ABR thresholds were preserved in the gentamicin plus capsaicin group when compared with the group receiving gentamicin alone. Additionally, there were no statistically significant difference between pre and post-treatment DPOAE values except 12000, 17000, 25000 and 35000 Hz in the gentamicin plus capsaicin group.

Conclusion: Our results suggest that DPOAE responses and ABR thresholds were preserved in the gentamicin plus capsaicin treated group when compared with the group receiving gentamicin alone. According to these results, gentamicin induced ototoxicity may be prevented by capsaicin use in rats.

Key words: Capsaicin, Gentamicin, Ototoxicity, Auditory brain stem responses, Distortion product otoacoustic emissions.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.PERİFERİK İŞİTME SİSTEMİ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ	4
2.1.1.Dış Kulak	4
2.1.2.Orta Kulak.....	6
2.1.3.İç Kulak.....	8
2.1.3.1.İç Kulağın Damarları	13
2.1.3.2.Kokleannın Elektriki Potansiyelleri	14
2.1.3.3.İşitme Siniri.....	16
2.1.3.4.Mekanoelektriksel Duyum.....	17
2.2.SANTRAL İŞİTME SİSTEMİ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ.....	17
2.2.1.Koklear Nükleus Kompleks	19
2.2.2.Süperior Olivary Kompleks	20
2.2.3.Lateral Lemniskus.....	20
2.2.4.İnferior Kollikulus.....	21
2.2.5.Medial Genikulate Body	21

2.2.6.Auditory Korteks.....	21
2.3.SIÇANLAR HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	22
2.4.SIÇAN KULAĞI' NIN ANATOMİSİ	23
2.5.OTOTOKSİSİTE	24
2.5.1.Aminoglikozit Grubu Antibiyotikler ve Ototoksiste	27
2.5.2.Aminoglikozidlerin Farmakolojik Özellikleri.....	27
2.5.3. Aminoglikozid Ototoksitesinin Histopatolojisi.....	28
2.5.4.Aminoglikozidlerin Toksisitesinin Etki Mekanizması.....	29
2.6.DİĞER OTOTOKSİK İLAÇLAR	31
2.6.1.Loop Diüretikler (Distal Diüretikler).....	31
2.6.2.Sisplatin.....	31
2.6.3.Salisilatlar	32
2.6.4.Eritromisin	32
2.6.5.Kinin	32
2.7.SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ	33
2.8.APOPTOZİS	36
2.8.1.Apoptozisin Görüldüğü Hücre Çeşitleri.....	37
2.8.2.Apoptozisin Morfolojisi.....	37
2.8.3.Apoptozisin İndüklenmesi	38
2.9.KAPSAİSİN.....	38
2.10.OTOTOKSİSİTENİN ODYOLOJİK MONİTÖRİZASYONU	40
2.10.1.Konvansiyonel Odyometri	41
2.10.2.Yüksek Frekans Odyometri	42
2.10.3.Elektrokokleografi	42
2.10.4.Otoakustik Emisyonlar (OAE).....	43
2.10.5.İşitsel beyin sapı cevapları (ABR)	43
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	46

3.1.DENEY HAYVANLARI	46
3.2.HAYVANLARIN HAZIRLANMASI VE DENEYSEL İŞLEM.....	46
3.3.DPOAE TESTİNİN UYGULANMASI.....	48
3.4.ABR TESTİNİN UYGULANMASI.....	49
3.5.VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	51
4.BULGULAR	52
5.TARTIŞMA	60
6.SONUÇLAR	69
7.KAYNAKLAR	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABR	: İşitsel beyin sapı cevapları
AC	: Auditory korteks
AİCA	: Anterior inferior serebellar arter
Ark.	: Arkadaşları
AVKN	: Anterioventral koklear nükleus
BAP	: Birleşik aksiyon potansiyeli
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CAPD	: Sürekli ayaktan periton diyalizi
CM	: Koklear mikrofonik
cm	: Santimetre
cm ³	: Santimetreküp
CNC	: Koklear nükleus kompleks
dB	: Desibel
DKY	: Dış kulak yolu
DKN	: Dorsal koklear nükleus
DP	: Distorsiyon ürünü
DPOAE	: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon
DSH	: Dış saçlı hücre
ECochG	: Elektrokokleagrafi
EP	: Elektrik potansiyeli
f	: Frekans
GSH	: Glutatyon
Hz	: Hertz
IC	: İnférieur kollikulus
İp	: İntraperitoneal
İSH	: İç saçlı hücre
K	: Potasyum
KBB	: Kulak Burun Boğaz
Kg	: Kilogram

KN	: Koklear nükleus
LL	: Lateral lemniskus
Mg	: Magnezyum
MGB	: Medial genikulat body
μ g	: Mikrogram
μ l	: Mikrolitre
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
Ms	: Milisaniye
Na	: Sodyum
°	: Derece
OAE	: Otoakustik emisyon
°C	: Santigrat derece
Ort.	: Ortalama
T	: staki tüpü
PVKN	: Posteroventral koklear nükleus
SD	: Standart sapma
SFOAE	: Stimlus frekansı otoakustik emisyon
SGO	: Sinyal gürültü oranı
SNİK	: Sensörinöral işitme kaybı
SOAE	: Spontan otoakustik emisyon
SOC	: Süperior olivery kompleks
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SP	: Sumasyon potansiyeli
SPL	: Ses basınç düzeyi
SSC	: Semisirküler kanal
TEOAE	: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon
TFNR	: Tümör nekroz faktör reseptörü
TM	: Kulak zarı (Timpanik membran)
TRP	: Transient reseptör potansiyel
VR1	: Vanilloid reseptör 1
VKN	: Ventral koklear nükleus

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Doğal ve sentetik kapsonoidler	39
Tablo 2: ABR verilerinin istatistiksel sonuçları.....	55
Tablo 3: 2. ve 3. grubun ABR değerlerindeki değişimin istatistiksel farkları.	56
Tablo 4: DPOAE verilerinin istatistiksel sonuçları.....	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Dış, orta ve iç kulağın genel anatomik görünümü.....	4
Şekil 2: Aurikula ve dış kulak yolu anatomik yapıları.....	5
Şekil 3: Kemikçik zincir ve timpan membran alanları.....	7
Şekil 4: Kokleanın kesiti ve yapıları	10
Şekil 5: Kokleadaki baziler membranın tonotopik yerleşimi.....	11
Şekil 6: Membranöz labirent: Vest. organ ve vest.sinir.	11
Şekil 7: İç ve dış tüylü hücrelerin elektronmikroskopik görüntüsü.	13
Şekil 8: Santral işitme yolları(e-kaynak: http://firstyears.org/anatomy/ear.htm).....	18
Şekil 9: Gentamisin grubundaki sıçanın tedavi öncesi 16000 Hz ABR sonuçları.....	52
Şekil 10: Gentamisin grubundaki sıçanın tedavi sonrası 16000 Hz ABR sonuçları..	53
Şekil 11: Gentamisin-Kapsaisin grubuna sıçanın tedavi öncesi 16000 Hz ABR bulguları.	54
Şekil 12: Gentamisin-Kapsaisin grubundaki sıçanın tedavi sonrası 16000 Hz ABR bulguları.	54

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: ABR verilerinin karşılaştırılması.	56
Grafik 2: DPOAE verilerinin karşılaştırılması.....	59

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Otoakustik emisyon ölçüm düzeneği.....	49
Resim 2: Sıçanlarda ABR elektrot yerleşimi.	50
Resim 3: Sıçanlarda elektrot ve insert kulaklık yerleşimi.....	51

1.GİRİŞ

Aminoglikozid grubu antibiyotikler, özellikle tüberküloz ve gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere birçok enfeksiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı antibakteriyel etki profiline sahip ilaçlar olmakla birlikte; maliyetlerinin düşük olması hala yaygın olarak tedavide tercih edilmelerinin en önemli sebepleri arasında gelmektedir. Fakat bu ilaçların toksik etkileri kullanımlarını çoğunlukla kısıtlamaktadır. Toksik etkilerinden en önemlileri; nefrotoksisite ve ototoksisitedir.

Aminoglikozid antibiyotiklerin ototoksik etkileri ilk aminoglikozid antibiyotik olan streptomisin bulunmasından bu yana iyi bilinmektedir. Etki spektrumlarına alternatif başka ilaçlar bulunmadığı sürece aminoglikozidlerin toksisitesi problem olmaya devam edecektir. Bu gruptaki ilaçlar değişik oranlarda ototoksisite yapma potansiyeline sahiptir. Ortalama ototoksisite oranları %5-10 arası bildirilmiştir [1,2]. Bütün dünyada yılda yaklaşık 2 milyon kişinin aminoglikozid grubu ilaçlar kullandığı düşünüldüğünde önemli sayıda insanın aminoglikozidlere bağlı ototoksisite riski ile karşı karşıya olduğu ortaya çıkmaktadır [3]. Gastrointestinal emilimleri iyi olmadığı için lokal ve parenteral olarak kullanılan bu ilaçlar, her iki kullanım şeklinde de ototoksisiteye neden olabilir. Aminoglikozidler, kulakta lokal olarak kullanıldığında da, yuvarlak pencere yolu ile pasif ve aktif olarak transporta uğrayarak, serum seviyesi ölçülecek kadar sistemik dolaşıma katılabilir [4].

Aminoglikozidler, polikationik, büyük moleküllü ve lipitte çözünmeyen molekülüdür. Bu moleküller tüylü hücreler içerisine mekanoelektriksel transdüser kanallar yolu ile girerler [5,6]. Oluşan aminoglikozid-demir kompleksi, araşidonik asit metabolizmasında oluşan serbest oksijen radikalleri gibi elektron vericileri ile reaksiyona girerler. Bundan sonra aminoglikozidler oksijen radikalleri vasıtasıyla enzim aktivasyonu yaparak hücre apoptozisine neden olur [7,8].

Aminoglikozidlerin sık görülen yan etkileri olan nefrotoksisite, tedavi süresi ve plazma düzeyi ile paralellik gösterse de, ototoksisite yan etkisi için bilinen böyle

bir belirleyici yoktur. Klinik olarak ototoksisite, plazma ilaç seviyeleri ile paralellik göstermez [9,10]. Bu ilaçların toksik etkilerinin erken tespiti önemlidir. Böylece tedavi planı değiştirilebilir ve toksik etkinin devamı önlenir. Ototoksisitenin ilk semptomu genellikle tinnitustur. Diğer semptomlar; dengesizlik, işitme kaybı, vertigo'dur. Tinnitus ve işitme kaybı çoğunlukla bilateral ve simetriktr. Ancak tek taraflı bulgular ile nadir de olsa karşılaşıldığı bildirilmektedir [11]. Aminoglikozid kullanımından sonra 10 dB' lik işitme kaybı ototoksisite olarak kabul edilir [7,8].

Aminoglikozid ototoksisitesine yatkınlık oluşturan bazı risk faktörleri vardır. Bu faktörler arasında; 60 yaş üzerinde olma, daha önceden bir işitme kaybı öyküsünün olması, karaciğer ve böbrek yetmezliği, diğer bir ototoksik ilaç ile beraber kullanımı, kollajen vasküler hastalıklar, aminoglikozid tedavisine 10 günden daha fazla devam ediliyor olması, serum ilaç seviyeleri ve gürültüye maruziyet sayılabilir [12,13]. Bu olgulara aminoglikozid grubu ilaçlar dikkatli bir biçimde verilmeli ve ototoksik etkileri monitörize edilmelidir [14].

Aminoglikozidlerin iç kulaktaki hedefi kokleanın bazal parçasındaki duysal epitelyum olan dış tüylü hücrelerdir. Aminoglikozidler iç kulakta dönüşümü olmayan tahribe neden olabilir. Hayvan çalışmalarında bu etki için belirli bir geri dönüşüm tarif edilmiş ise de insanlarda aminoglikozidlere bağlı ototoksisite kalıcı iç kulak fonksiyon kaybı ile sonuçlanır [15]. Bu nedenle Odyoloji Uzmanına düşen görev; bu ilaçları kullanmaya başlamadan önce ve kullanmaya başladıktan sonraki belirli periyotlarda ototoksisite monitörizasyonunu yapmalıdır. Ototoksisite monitörizasyonu test bataryasında; Yüksek frekans odyometresi, Transient Evoked Otoakustik Emisyon, Distortion Product Otoakustik emisyon, Auditory Brainstem Response, Akustik İmmittansmetri testlerini mutlaka kullanarak ve bunların hepsini birlikte değerlendirerek ilgili klinisyeni bilgilendirmelidir. Ototoksisite monitörizasyonu için genellikle objektif, non invaziv ve spesifik bir test olan otoakustik emisyonlar kullanılır [14,16].

Otoakustik emisyonların dış tüylü hücrelerin durumunu gösterdiği kabul edilir [17]. İşitsel beyin sapı cevapları (ABR) ile elde edilen cevaplar primer olarak işitsel sistem içindeki başlangıç nöronlarının senkronize aktivitelerinin yansıması ile ölçülür. III, IV ve V. Dalgalar beyin sapında majör işitsel merkezlerdeki post sinaptik aktiviteyi yansıtıırken I ve II. Dalgalar aksiyon potansiyellerinin bir sonucu olmaktadır.

Kapsaisin bir alkaloid türü olup, acı biberde bulunan yakıcı, acı verici etkileri bulunan bir moleküldür. Kapsaisin suda çözünmez, ancak etanol, benzene, kloroform ve etilende çözülebilmektedir. Bu molekül afferent nöronları direkt olarak uyatabilmektedir. Bu etkisini hücre içerisinde bulunan TRPV 1 kapsaisin reseptörünü (TRPV1: transient receptor potential vanilloid receptor subtype 1) uyararak yapmaktadır. Kapsaisin'in spesifik olarak bağlandığı reseptöre kapsaisin reseptörü ya da vanilloid reseptör 1 (TRPV1 ya da VR1) adı verilmiştir. VR1 426 aminoasit içeren ve ~ 95 kDa ağırlığında bir proteindir. VR1 TRP (Transient Receptor Potential) ailesinde yer alan bir iyon kanal reseptörüdür. Kapsaisin ile yapılan çalışmalarda iç kulakta vazodilatasyon etkisi ile koklear kan akımını artırıcı etkileri olduğu gösterilmiştir [18]. Ancak bugüne kadar literatürde Kapsaisin'in ototoksisiteyi önleyici etkisi gösterilmemiştir.

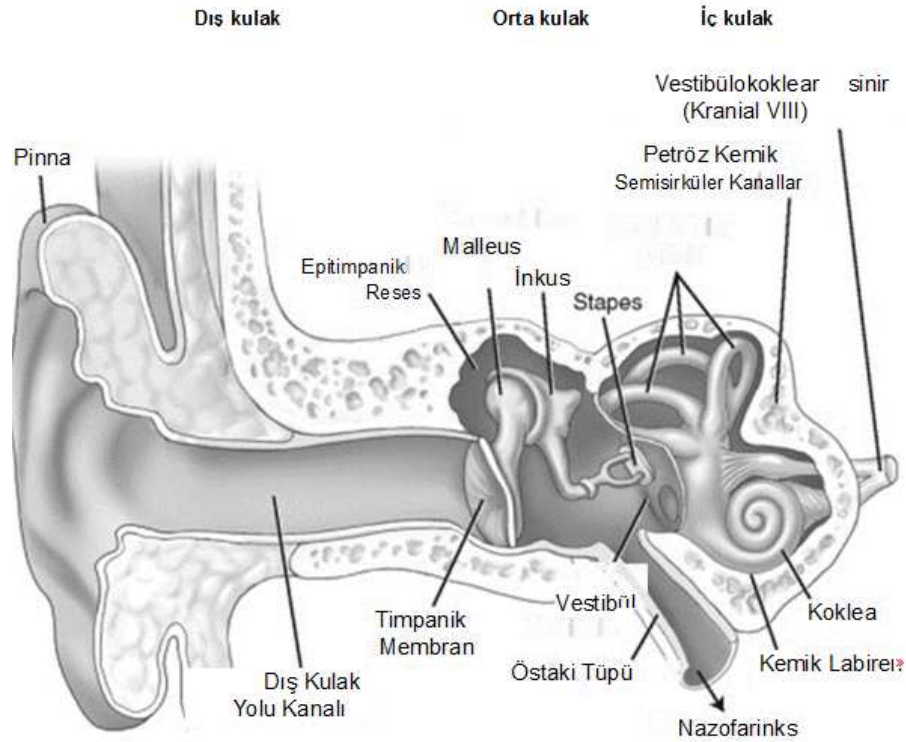
Sıçan ve guinea piglerde oluşturulan deneysel ototoksisitelerde; trimetazidine [19], asetilsistein [20], dihidroksibenzoat [21] gibi maddelerin işitme üzerine etkilerine bakılarak ototoksisiteyi engelleyip engellemediği değerlendirilmiştir.

Bu bilgiler doğrultusunda aminoglikozid grubu antibiyotik olan gentamisin ile oluşturulan deneysel hayvan ototoksisite modelinde elektrofizyolojik tetkikler sonucunda Kapsaisin'in olası koruyucu rolü olduğu bu çalışmanın hipotezini oluşturmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PERİFERİK İŞİTME SİSTEMİ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Periferik işitme sistemi dış, orta ve iç kulaktan oluşur [Şekil 1].



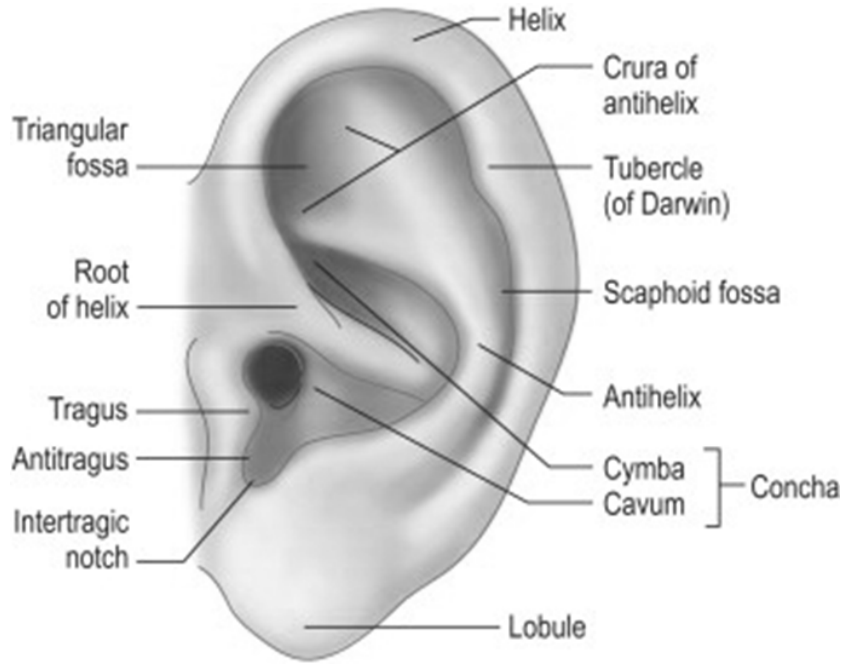
Copyright © 2007, 2004 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Inc

Şekil 1: Dış, orta ve iç kulağın genel anatomik görünümü.

2.1.1.Dış Kulak

Dış kulak, işitmenin başlangıcını oluşturmaktadır. Kulak kepçesi (aurikula) ile meatustan timpan membrana kadar uzanan dış kulak kanalı yolundan oluşur [Şekil 2]. İnsanların kulak kepçesi çoğunlukla kıkırdaktan ibarettir ve kaslarının işlevi hayvanlardaki gibi aurikulaya yön değil, daha çok kulağın temporal kemiğe bağlanmasına yardımcı olmaktadır. Kulak kepçesinin merkezi olan konka, yetişkinlerde yaklaşık 2,5 cm uzunluğundaki dış kulak kanalıyla devam etmektedir. Kanalin lateral

üçte biri, kıkırdaktan oluşmaktadır ve üzeri serümen üreten bezler ile kaplıdır. Kemikle çevrelenen bölümde cilt üzerinde bez ve kıl folikülü bulunmaz, bu bölüm çok ince bir deri katmanıyla kaplıdır ve bu bölümün en medialinde bulunan kulak zarının üzeri epitelyal tabakayla örtülüdür[22].



Copyright ©2008 MOSBY is an imprint of Elsevier Inc. ©2008, Elsevier Inc. All rights reserved

Şekil 2: Aurikula ve dış kulak yolu anatomik yapıları.

Kulak kepçesinin şekli çevredeki seslere toplamaya yardımcı olur, sesin lokalizasyonunda rol oynar. Etraftaki sesleri toplayarak dış kulak yoluna iletir. Ayrıca yapısal özelliği nedeniyle sesi filtreleme ve yükseltme görevi de vardır [23,24]. Auricula'nın en üst kısmına helix, onun hemen altına ve iç kısımda bölümüne antihelix, helix ve antihelix arasında kalan bölüme ise scaphoid fossa adı verilir. Konka dış kulak yolunun hemen girişinde bulunan çukur kısımdır. Epitel kaplı kıkırdak bir flep olan tragus, kulak kanalının hemen girişinde bulunurken, lobul(kulak memesi) antitragusun hemen altına yerleşmiştir [25, 26, 27].

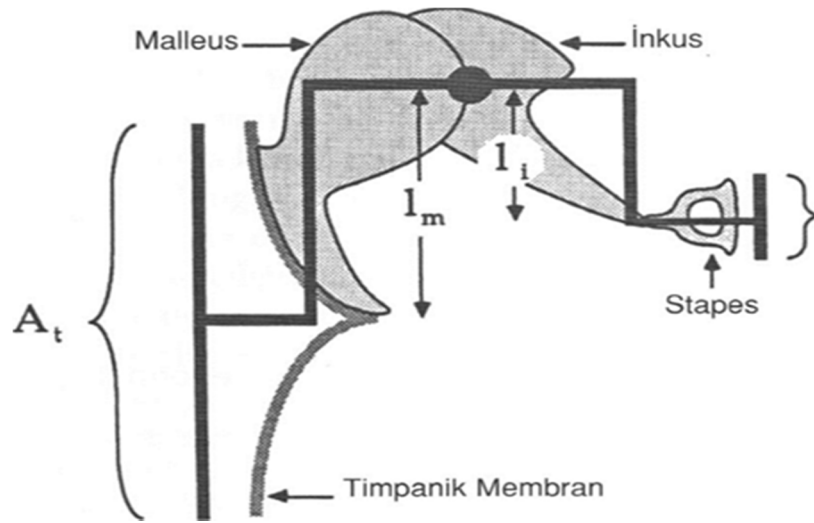
Dış kulak yolu bir rezanotör görevi yaparak ses dalgalarını kulak zarına yükselterek iletir. Kulak kanalının rezonans frekansı olan 3000-4000 Hz'lerde özellikle bu amplifikasyon en yüksek düzeye çıkar ve 12 dB'lik kazanç sağlar. Ses

dalgasının, iç kulaktaki korti organına iletilme sürecinde başın engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve artırıcı etkisi vardır. Başın ses dalgalarına yaptığı engelleyici etki başın genişliğine göre değişmektedir. İki kulak arasındaki mesafe (interaural uzaklık) kafanın önleyici etkisini belirgin hale getiren önemli bir faktördür. Ses kendine en yakın kulağa göre 0,6 ms'n'lik bir süre farkı ile diğer tarafa ulaşır [27,28]. Kafanın ses dalgalarının işitilmesinde yaptığı diğer bir etki de Gölge Etkisi(Shadow Effect)'dir. Ses yönünün karşı tarafındaki kulakta, kafa ses dalgalarını bloke ederek ses basıncını azaltır. Gölge etkisi sesin frekans veya dalga boyuna bağlıdır. Başın gölge etkisi yüksek frekanslarda, düşük frekanslara göre daha fazla basınç azalmasına sebep olur [25].

2.1.2.Orta Kulak

Orta kulak, kulak zarı, orta kulak kavitesi, orta kulak kemikçikleri, Östaki tüpü, 2 kas ve 4 ligamentten oluşan ve işitme fizyolojisinde iletim ve amplifikasyon fonksiyonu olan bir yapıdır [27,29].

Kulak zarı, dış kulak ile orta kulağı ayıran ve dış kulak yolundan gelen sesin kulak kemikçikleri aracılığıyla oval pencereye iletirken, bu ses dalgalarının yuvarlak pencereye gitmesini engeller. Yani zar oval pencere için iletken, yuvarlak pencere için yalıtkandır [24]. Kulak zarının kalınlığı ortalama 0,1 mm, uzunluğu 10-11 mm ve genişliğide 8-9 mm'dir. Dış kulak kanalından gelen ses dalgalarının meydana getirdiği basınç değişikliği ile titreşerek, orta kulaktaki kemikçikleri harekete ettirir. Orta kulak, kulak zarı ve iç kulak arasında yer alan ve kemikçiklerden bir zincir oluşturarak akustik enerjinin kulak zarından iç kulağa iletilmesini sağlayan 3 kemikçikten meydana gelmiştir. Bunlar malleus, incus ve stapes'tir [Şekil 3].



Şekil 3: Kemikçik zincir ve timpan membran alanları [30].

Bu üç kemikçik vücudumuzun en küçük kemik yapılarıdır. Kemikçikleri orta kulağa bağlayan 4 adet bağ ve 2 adet kas vardır [27,29].

Malleus, bu kemikçiklerin içinde en büyük olanıdır. Yaklaşık 9 mm uzunluğunda ve 25 mg ağırlığındadır. Malleusun uzun kısmı olan manubrium, malleusun baş kısmından ince bir boyun ile ayrılmıştır. Malleusun anterior ve lateral parçaları “anterior malleolar ligament” ile birbirine bağlıdır. Manubrium, malleusun lateral parçasının sonlandığı yerde timpanik membran ile birleşirerek malleolar kıvrımları ve pars flaccidayı oluşturur [25,27].

Kemikçik zincirin ortanca kemiği olan incus’un ağırlığı 30 mg, uzunluğu 7 mm’dir. Kemikçik zincirin bağlantısında görev alır.

En küçük kemikçik ve en son kemikçik olan stapes’ in ağırlığı 4 mg, kapladığı alan ise $3,5 \text{ mm}^2$ dir. Annuler ligament ile oval pencereye dayanır [25, 27, 29].

Ses enerjisi gaz ortamından sıvı ortama geçerken bir miktar enerji kaybına uğrar. Bu da yaklaşık 30 dB dir. Sesin orta kulak mekanizmasından iç kulağa geçişinde de aynı enerji kaybı oluşmaktadır. İç kulak sıvılarında da normal kulak zarı ve kemikçiklerden daha büyük bir direnç vardır. Orta kulağın asıl görevi sesin hava ortamından sıvı ortama geçişindeki enerji kaybını karşılamaktır [24].

İleri sürülen görüşlere göre;

1) Malleus ile incus arasındaki kaldıraç şeklindeki eklem özelliği, sesin malleustan incus koluna 1.3 kat arttırılmasına sağlamaktadır.

2) Kulak zarının titreşen bölümlerinin alanı ile stapes tabanı arasında farklı araştırmacılara göre 1/15 ile 1/20 değişen oranda fark vardır.(Zarin titreşen alanı 55 mm², stapes tabanı 3.2 mm² dir.) Böylece kulak zarındaki ses enerjisi, kemikçik zincirinin kaldıraç etkisi ve kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki farkın oluşturduğu hidrolik etki sonucu iç kulağa ortalama 17 kat daha arttırılmış olarak iletilir. Bu değer ses basıncındaki artış olup, 24 dB' ye eşittir [24, 28].

Orta kulakta 2 önemli kas bulunur. Bunlar M. Stapedius ve M. Tensör Tympani'dir. Ses iletimine yardımcı elemanlar arasında bu kasların kasılması hem işitme fiziolojisi hem de odyolojik tanı açısından önemlidir.

6 mm uzunluğunda ve 5 mm² çapında olan stapes kası, normal kulaklarda 80-90 dB' lik ses şiddetinde kasılarak stapes tabanını orta kulağa çekerek ve iç kulağı yüksek şiddete mağruz kalmasını önler.

25 mm uzunluğunda ve 6 mm² çapında olan Tensör Timpani kası ise, tutunduğu malleusun hareket etmesiyle kulak zarını gererek veya gevşeterek zarın akustik impedansını değiştirir. Bu sayede kulak zarı en duyarlı ya da duyarsız hale gelir [25,27,29].

Orta kulak basıncını atmosfer basıncına eşitleme görevi olan yapı ise Östaki tüpü'dür. Kulak zarı ancak her iki tarafta eşit basınç olduğu zaman maksimum genlikte titreşir. Erişkinlerde yaklaşık 3,5 cm uzunluğunda olan ve nazofarenkse açılan tüp şeklindedir. Üst 1/3 kısmı kemik, alt 2/3 kısmı kartilajdan oluşmuştur. Basınç dengesi problemleri özellikle 1500 Hz'e kadar olan alçak frekanslardaki iletimin bozulduğu belirlenmiştir [25, 27].

2.1.3.İç Kulak

İç kulak, işitme ve denge reseptörlerinin olduğu kısımdır ve temporal kemiğin petröz kısmında yerleşmiştir [31, 32, 33]. Yuvarlak ve oval pencere ile orta kulakla,

koklear ve vestibüler akuaduktus yolu ile kafa içine bağlantılıdır [30, 33]. İç kulak, kemik ve zar labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur [31,34].

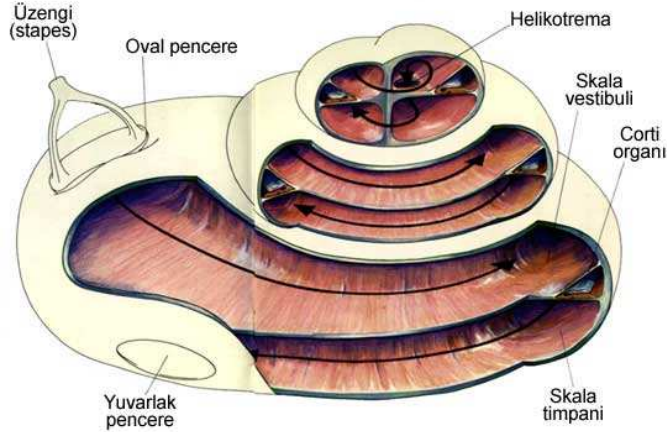
Kemik (osseöz) Labirent

Otik kapsül denilen sert kemik dokusu oluşturur. Zar labirentte bunun içinde yer alır. Aralarında perilemf sıvısı bulunur [35]. Kemik labirent ; Vestibulum, Kemik semisirküler kanallar, Koklea, Aquaduktus vestibuli, Aquaduktus koklea' dan oluşur.

Vestibulum, yaklaşık 4 mm çapında düzensiz ovoid bir kavite olup, timpanik kavite ile fossula fenestra vestibüli ve fossula fenestra koklea aracılığı ile bağlantı kurar [36, 37].

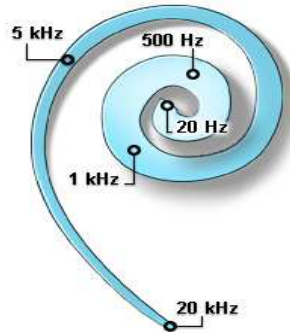
“Kemik Semisirküler Kanallar, superior, posterior ve lateral olmak üzere üç adet semisirküler kanal uzayın üç ayrı düzlemine yerleşmiştir. Her biri yaklaşık olarak bir dairenin 2/3'ü kadar olan bu kanallar vestibulum'a açılır” [38, 39, 42].

Koklea, kemik labirent'in salyangoza benzeyen kısmıdır ve iç kulağın primer işitme organıdır. Giderek azalan çapı ile kendi üzerinde 2-3/4 kere sarılır ve apeks' de sonlanır. Merkezi dikey aksına “modiolus” adı verilir. Bu yapı iç duvar olarak görev yapar [27, 29]. Kokleanın spiral kanalı yaklaşık 35 mm uzunluğunda ve tüm uzunluğu boyunca iç duvara dayalı kemik spiral lamina ile ikiye ayrılır. Koklea içerisinde içi sıvı dolu 3 tane tüp şeklinde yapı bulunur. Kokleadan enine kesit alındığında bu yapılar yukardan aşağıya doğru; Scala Vestibuli, Scala Media, Scala Tympani' dir. Scala Vestibuli ve Scala Tympani en üst kısımda birleşerek helicotrema adı verilen yapıyı oluşturur. Scala Media ise kapalı bir uç halinde helicotremada sonlanır [25, 27, 29, 42] [Şekil 4].



Şekil 4: Kokleanın kesiti ve yapıları [40].

Scala Vestibuli ve Scala Tympani, perilenf (perilymph) adı verilen sodyum oranı yüksek, potasyum oranı düşük bir sıvı ile doludur. Perilenfin iyonik birleşimi sodyumca zengin katyonlu ekstrasellüler sıvılara benzer. Scala Media ise stria vaskularis denilen özel damar ağının aktivitesine bağlı olarak sentazlenip salgılanan, potasyum miktarı oldukça fazla, sodyum oranı düşük olan Endolenf (endolymph) adı verilen sıvıyla doludur. Endolenf intrasellüler sıvı özelliğindedir. Endolenf ve perilenf sıvıları birbirine hiçbir zaman karışmazlar [27, 41, 42]. Scala media ile scala vestibuli birbirinden Reissner membran ile ayrılırken, Scala media ile Scala tympani'yi Basilar Membran ayırır. Basilar membran toplam 34 mm uzunluğunda olup, Apikal uçta daha geniş ve gevşek iken, bazal uçta daha dar ve serttir. Kokleanın bazalında dalga boyu kısa olan yüksek frekanslı sesler, apikalinde dalga boyu uzun olan alçak frekanslı sesler algılanır. Kokleada basilar membrandan başlayıp işitsel kortekse kadar devam eden bu özelliğe Tonotopik organizasyon adı verilir [25, 42].



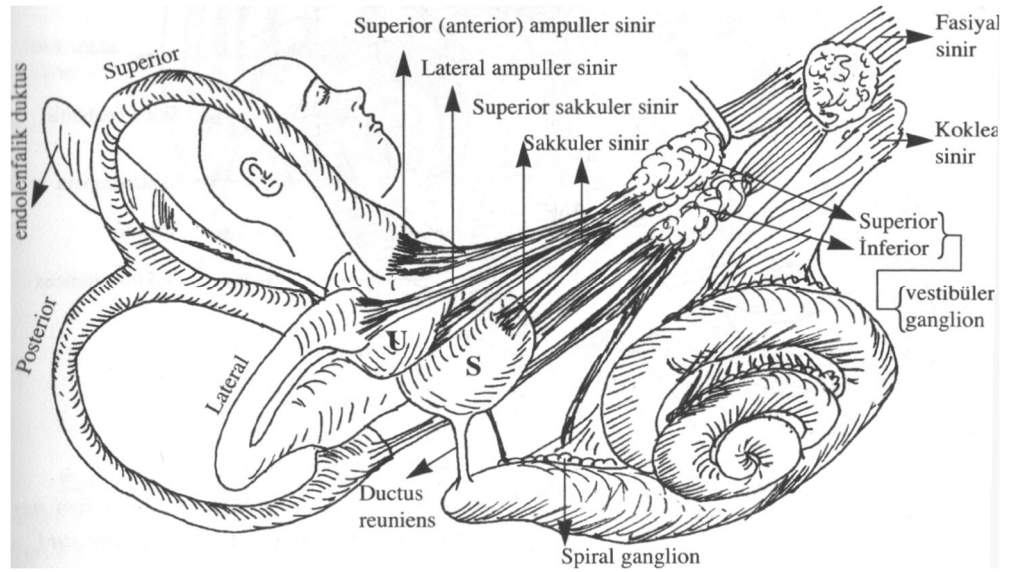
Şekil 5: Kokleadaki baziler membranın tonotopik yerleşimi [44].

Aquaduktus Vestibuli'nin içinde zar labirente ait duktus endolenfatikus ve onun ucunda sakkus endolenfatikus vardır [38].

Aquaduktus Koklea' da ise duktus perilenfatikus ve v. kanalikuli koklea vardır.

Zar (membranöz) Labirent

Zar labirent kemik labirenti taklit eder. Zar labirent kemik labirenti tamamen doldurmaz. Onun ancak 1/3 kısmını doldurur [21, 45]. Şekil 6'da membranöz labirentin şematik çizimi izlenmektedir.



Şekil 6: Membranöz labirent: Vest. organ ve vest.sinir (U:Utriculus, S: Sakkulus) [46].

Zar labirent; Utrikulus, Sakkulus, Duktus semisirkularis, Duktus endolenfatikus, Duktus perilenfatikus, Duktus koklearis, Korti organı'nı dan oluşur.

Utrikulus: Vestibulumun iç yan duvarındaki eliptikal resepte bulunur [39].

Sakkulus: Vestibulumun iç yan duvarındaki sferikal resepte bulunur [47].

Duktus Semisirkularis: Kemik semisirkuler kanalların içerisinde bulunurlar. Fakat kemik kanalların 1/5 kalınlığındadır. Geri kalan 4/5'lik kısmı perilenf ile doludur [34].

Duktus Endolenfatikus: Duktus utrikulosakkularis adlı borucuktan doğar. Aquaduktus vestibuli adı verilen kemik kanalın içinde ilerler [34].

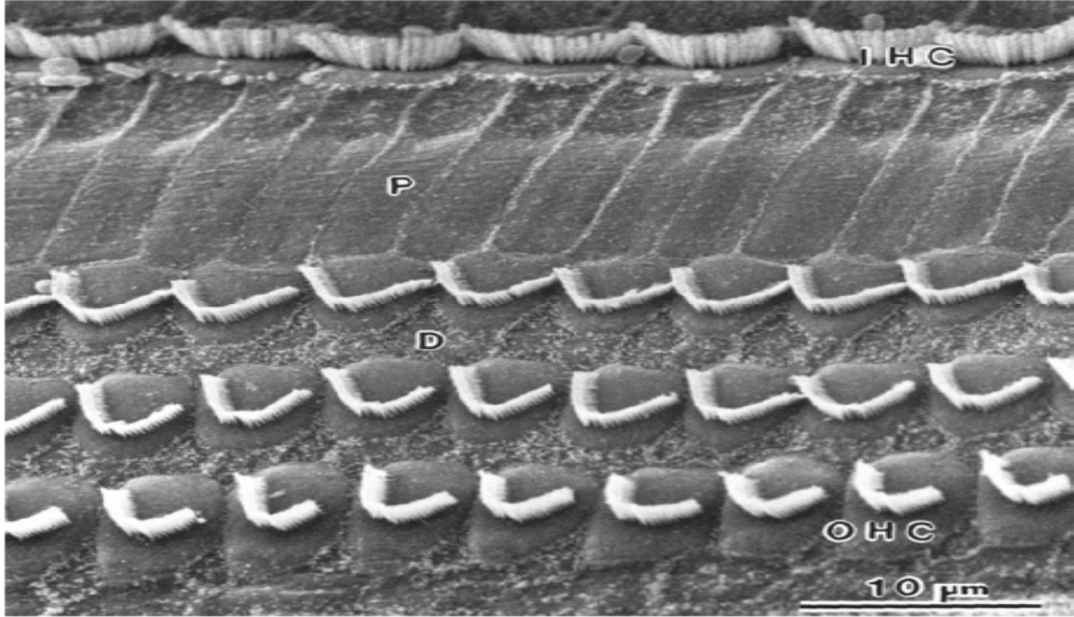
Duktus Perilenfatikus: Aquaduktus koklea içerisinde bulunur ve skala timpani ile subaraknoid boşluğu birleştirir. İçinde perilenfi içerir [38,39].

Duktus Koklearis: İki ucu kapalı üç yüzlü bir boruya benzeyen duktus koklearisin en üstünde bulunan kör kısmına çekum kupulare, taban kısmındaki kör kısmına da çekum vestibulare denir. Çekum vestibulareye yakın bir yerden çıkan duktus reuniens vasıtasıyla sakkulusa bağlanır. Duktus koklearis koklear kesit alındığında üç duvarı olan bir yapı şeklinde görülür.

a. Reissner Membranı (Membrana Vestibularis) : Duktus koklearisin üst duvarını oluşturur. Skala vestibuli ve skala mediyayı (duktus koklearis) ayırır.

b. Ligamentum Spirale Koklea: Duktus koklearisin dış duvarını oluşturur. Lamina bazillarisin tutunduğu çıkıntılı kenarına krista bazillaris; hemen üstündeki oluk şekline sulkus spiralis eksternus; bu oluşumu yukarıdan sınırlayan çıkıntıya prominenta spiralis denir. Dış duvarın iç tarafında stria vaskularis denilen damardan çok fazla sayıda bir tabaka mevcuttur.

c. Korti Organı (Organum Spirale) : Duktus koklearisin içinde ve alt duvarını meydana getiren lamina bazalisin iç üst bölümü yerleşmiştir [38, 39]. Basiler membranın scala media yüzünde yer alan, tüy ve destek hücrelerinden oluşan reseptör bir organdır. Tüylü hücreler, iç tüylü hücreler ve dış tüylü hücreler olmak üzere ikiye ayrılır. Yaklaşık 16.000 civarında olan tüylü hücrelerin %80'ini dış tüy hücreleri(12.500 hücre) oluşturur. Geri kalanlar ise (3500 hücre) iç tüy hücreleridir. İnsan kokleasındaki corti organındaki bulunan tüy hücreleri birisi iç ve üçü dış olmak üzere dört ana sıra halinde dizilmiştir. Tüy hücrelerinin temel fonksiyonu, mekanik enerjinin elektriki potansiyele çevrilmesidir [42, 48, 49, 50].



Şekil 7: İç ve dış tüylü hücrelerin elektronmikroskopik görüntüsü [25].

2.1.3.1. İç Kulağın Damarları

İç kulağın kanlanması anterior inferior serebellar arterin (AICA) bir dalı olan labirentin arter tarafından sağlanır. Labirentin arter bazen direk olarak ya da vertebral arterden kaynaklanabilir [35,38]. Labirentin arter iç kulağa girince anterior vestibüler arter ve ana koklear arter dallarına ayrılır. Ana koklear arter ise koklear arter ve vestibülokoklear arter dallarına ayrılır. Anterior vestibüler arter; vestibüler sinir, utrikul ve SSC'lerin bir kısmını besler. Vestibülokoklear arter; saccul, SSC'lerin büyük bir kısmı ve kokleanın bazal kıvrımını besler. Koklear arter ise kokleanın kalan kısmını besler. Koklear arter herhangi bir arterle anastomoz yapmaz [34,51].

İç kulağın venöz dönüşü arterlerle beraber seyreden yandaş venlerin birleşmesi yolu ile oluşan v. labirentika ile olur. Bu da sinüs petrosus superior ve inferior, sinüs transversus ve v. jugularis interna'ya dökülür.

Lenfatik sistem endolenf ve perilenf olarak kabul edilir. Bunlarda ductus koklearis aracılığı ile beyin omurilik sıvısına (BOS) dökülürler [34,52].

2.1.3.2.Kokleanın Elektriki Potansiyelleri

Kokleada 4 tür elektrik potansiyeli vardır:

1-İstirahat Potansiyeli: Koklea uyarılmadığı zaman bile mevcut olan elektrikli potansiyeldir. Stria vaskularis tarafından oluşturulur. EP, skala mediada var olan elektriki potansiyeldir ve meydana gelişinde Na^+ , K^+ ve ATPaz'ın rolü vardır [57,58].

Kokleada iki tip istirahat potansiyel mevcut olup, bunlardan bir tanesi, inrtasellüer potansiyeldir. Tüy hücrelerinin iç kısımlarından ölçülen bu potansiyel -60 mV değerindedir. Yani korti organı kendisini çevreleyen sıvıya göre 60mV negatif değere sahiptir. İkinci potansiyel ise, endokoklear potansiyel olup, skala mediadaki endolenf, perilenfaya göre +80mV'luk bir farklı elektrikli gerilime sahiptir. Böylece bir tüy hücresi zarının dışı ile içi arasında 150mV civarında potansiyel farkı vardır. Bu her iki potansiyelinin doğuşunun oksidatif metabolizmaya bağlı olduğu belirtilmektedir. İstirahat potansiyelinin görevi tam olarak bilinmemekle beraber, koklear aksiyon için bir enerji havuzu olduğu düşünülmektedir.

Araştırmacılar total işitme kayıplarında bile bu endokoklear potansiyelleri mevcut olduğunu, bu nedenle de işitme muayanelerinde bu elektrikli potansiyellerin kullanılamayacağını ileri sürmüşlerdir [24, 42].

2-Koklear mikrofonik: Yuvarlak pencereye yerleştirilen elektrotlarla ölçülebilen, -işitsel uyarılara tepki şeklindeki potansiyellerdir. Bunlar uyarının dalga şeklini yansıtır. Şöyle ki, kulağa bir saf ses verilirse yuvarlak pencereye yerleştirilen elektrottan, bu sese uygun sinüzodial bir dalga elde edilir. Bu elektrikselle tepkiye Wever-Bray fenomeni denir. Koklear mikrofoninin kaynağı dış tüy hücreleridir. Bu tüy hücrelerinin uyarımları sonucunda koklear mikrofonikler oluşur. Koklea içerisinde oluşturdukları bölgeler uyarıcı ses enerjisinin frekansına bağlıdır. İlaç ototoksitesisi veya konjenital anomaliler sonucunda, tüy hücrelerinin kaybolması durumunda koklear mikrofoniklerde ortadan kalkar[24,42]. Büyük ölçüde DSH ve bunların meydana getirdiği K^+ iyonu akımına bağlıdır [57,58].

3-Aksiyon Potansiyelleri: İşitme sinirinin aksiyon potansiyelleri, sinir üzerinden yuvarlak pencereden veya kokleadan kayıt edilebilir. İnsanlarda dış kulak yolundan veya saçlı deriden de kayıt edilebilmektedir. İşitsel uyarıcı iç kulaktaki iletim

dalgasından sonra elektriksel gerilimlere dönüşür ve işitme sinir liflerinin bir grubunda aksiyon potansiyelleri oluşur. Bir ses uyarınının beyine kadar iletmesinde taşıyıcı nöronların tümünün toplam aksiyon potansiyelleri işitme sinirinin o andaki aksiyon potansiyellerini verir [24]. Belirli bir frekansta eşik şiddetteki uyarının çok az sayıda sinir lifini harekete geçirdiği ve bu nedenle toplam potansiyelin küçük olduğu tespit edilmiştir. Oysaki daha şiddetli bir uyarının daha çok sayıda nöronu harekete geçirmesi ile toplam potansiyeller büyümektedir. Bir başka sonuçta belli bir nöron grubunu uyardığı ancak, uyarın şiddeti arttıkça daha fazla nöronun olaya katıldığı şeklindedir. Eşik şiddetteki uyarınla ortaya çıkan iletim dalgası, sadece maksimum titreşim yapan bölgede korti organını uyarabilecek bir dalga hareketi ortaya çıkarır. Oysa eşik üstü ve şiddetli bir uyarınla oluşan kuvvetli bir dalga daha geniş bir alanda ve daha çok sayıda nöronları uyarabilecektir. Buna göre, iç kulaktan beyine gönderilen mesajlarda frekans konusundaki bilgileri, uyarını taşıyan nöronun kokleada innerve ve ettiği bölge ve bu bölgenin nöronal bir bağlantı düzeni ile santral sinir sistemine yansıtılmasını sağlar. Uyarın şiddeti konusundaki bilgiyi ise, harekete katılan nöron sayısı belirler [24,42].

4-Birikim Potansiyelleri: Orta derecede veya şiddetli işitsek uyarınlar endolenfatik gerilimler arasında pozitif veya negatif direkt akımlar oluşturabilir. Birikim potansiyelleri koklea içerisinde ses iletim dalgasının en büyük olduğu bölgeden elde edilir. Yüksek şiddetteki uyarınlarla daha belirgin hale gelirler ve bu yönden koklear mikrofonikten ayrılırlar. Birikim potansiyellerinin kaynağının, iç tüy hücreleri olduğu sanılmaktadır[24,42].

İnsanlarda işitme siniri 30000 liften oluşmuştur. Bu liflerin %90-95'i miyelinli, bipolar ve İSH'nde sonlanan tip I nöron şeklindedir. Buna karşılık %5-10'u miyelinsiz, unipolar ve DSH'nde sonlanan tip II nöron şeklindedir.

Tıpkı saçlı hücrelerde olduğu gibi her sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans vardır[59,60]. Sinir lifleri, ilgili oldukları tüylü hücrelerin özelliklerini aynen yansıtırlar. Tüylü hücrelerin karakteristik frekansları ve non lineer özellikleri aynen sinir liflerinde de görülür. Böylelikle sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre korti organında kodlanır. [59,60]. "Oluşan bu enerji sinir impulsları doğurarak, sesi VIII. Kraniyal sinir lifleri ile merkeze iletir. Spiral gangliondaki sinir hücrelerinin aksonları n. koklearis adını alarak ponstaki koklear nukleuslara ulaşırlar. Koklear nukleuslar,

ventral ve dorsal olmak üzere iki gruptur. Alçak frekanslı seslerle oluşan uyarı ventral nükleusta, yüksek frekanslı seslerle oluşan uyarı dorsal nükleusta sonlanır. Bu liflerin çoğu beyin sapının karşı tarafına geçerek süperior olivary komplekse katılırlar. Lifler burdan lateral lemniskus ve inferior kollikulus'a giderler. İnfior kollikulustan çıkan lifler medial genikulat nükleus aracılığı ile temporal loptaki Sylvian fissüründeki işitme merkezine gelirler" [41,60]. Uyarıyı taşıyan lifler, ses frekanslarına göre beyinde değişik yerlerde sonlanırlar. Yüksek tonlarda uyarılan lifler Sylvian yarığının derinliklerinde, düşük tonlarda uyarılanlar ise yüzeyinde sonlanırlar.

2.1.3.3.İşitme Siniri

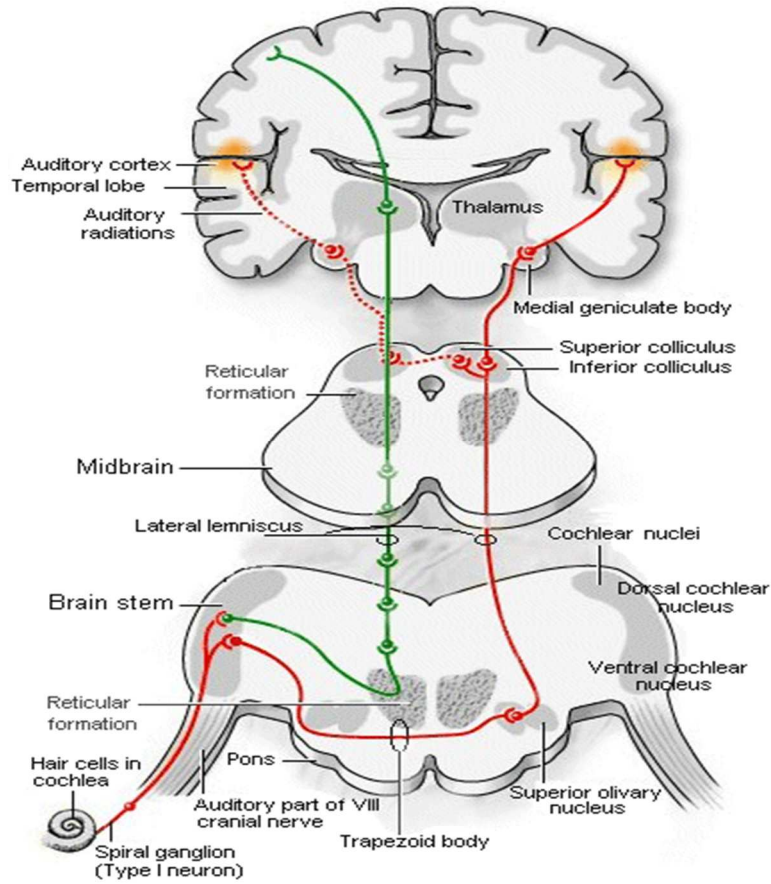
Bipolar afferent sinirlerin hücre gövdeleri Rosenthal kanalındaki spiral ganglionu oluşturur. 2 tip nöron vardır. Tip 1 nöronlar myelinlidir, tüm popülasyonun %95'ini oluşturur ve iç saçlı hücrelere dağılırlar. Tip 2 nöronlar myelinsizdir, toplamın %5'ini oluştururlar ve dış saçlı hücrelere dağılırlar. Lifler kendi myelin tabakalarını kaybettiği yer olan habunela perforata yoluyla kemik spiral laminadan corti organına geçerler. Dış saç hücreleri için olan lifler, Deiter's hücreleri arasındaki üç grup içerisinde olan spiral ve baziller membran boyunca kortinin tüneline geçerler. Terminal dallar spiral liflerden kaynaklanırlar ve çok sayıda dış saç hücrelerini innerve ederler. Bunun tersine her bir iç saç hücresi çok sayıda tip1 lifler ile innerve edilirler. Tüm sinir sonlanmaları kadeh şeklinde ve vezikülsüzdür. Granülsüz sonları ile birlikte bu afferent liflere ilaveten granüle olmuş birçok sonlanımlar hem dış saç hücreleri ile hem de afferent liflerin terminal sonlanımları ile kontakt yapacak şekilde gözlenmiştir. Bu granüle olmuş sonlar Rasmussen'nin olivokoklear demetindeki beyin kökünden kaynaklanan efferent liflerdir. Hücre gövdeleri süperior olivar kompleks içerisinde yerleşmiştir. Lifler inferior vestibuler sinir ile birlikte ilk olarak beyin kökünde ilerler fakat vestibulokoklear anastamoz şeklinde kokleaya girerler. İntraganglionik spiral demetlerde lifler, internal spinal demetler ile iç saç hücrelerini innerve eden afferent liflere dağılırlar. Alternatif olarak lifler korti tüneline ortasından geçerler ve iç saç hücrelerinin gövdelerine dağılırlar. Bu liflerin baskılayıcı olduğu sanılır [33].

2.1.3.4.Mekanoelektriksel Duyum

Her saçlı hücrenin titreşim amplitüdünün en maksimum olduğu bir frekans vardır. Bu durum baziller membran amplitütleri için de geçerlidir [25, 41, 57]. Yine iç kulaktaki sterosilyaların da bu dönüşümde önemli görevleri vardır. Sterosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları vardır. Bu kanallar sterosilyaların hareketleri ile açılıp kapanırlar. Baziller membran hareketleri ile sterosilyalar hareket eder ve iyon kanalları, hareketin yönüne göre açılıp kapanır [34,59]. Normalde endolenfde +80 milivolt (mV)' luk bir endolenfatik potansiyel vardır. Endolenfteki pozitif elektrik yüküne karşılık iç tüylü hücrelerde -45 mV, dış tüylü hücrelerde ise -70 mV negatif elektrik yükü vardır. Oluşan bu fark hücre içine doğru potasyum iyonlarının akımına sebep olur. Böylelikle oluşan elektriksel potansiyeller bir takım kimyasal transmitterlerin salgılanmasına neden olur. Oluşan bu transmitterler baziller membranda oluşan elektrik akımların kendileri ile ilgili afferent liflerine taşınmasını sağlarlar. Bu nörotransmitterin glutamat olduğu düşünülmektedir [34,59]. İç ve dış saçlı hücrelerde meydana gelen elektriksel akım, kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre korti organında kodlanmış olur [34].

2.2.SANTRAL İŞİTME SİSTEMİ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Santral işitme sistemi birçok gelişimsel ve patolojik durumdan etkilenen, hem basit ve sözel olmayan stimulusları, hem de lisan gibi oldukça karmaşık uyarınları tanımlayan ve ayırt eden birçok nöral yollardan oluşmuş bir sistemdir [61].[Şekil8]



Şekil 8: Santral işitme yolları(e-kaynak:<http://firstyears.org/anatomy/ear.htm>)

ASHA' ya (American Speech Language Hearing Association) göre Santral İşitme Sisteminin başlıca fonksiyonları (ASHA, 2004, 2005);

1. Sesin lokalizasyonu ve lateralizasyonu
2. İşitsel ayırt etme
3. İşitsel şekil tanımlaması
4. Temporal rezolüsyon, temporal maskeleme, temporal integrasyon ve temporal sıralamayı kapsayan işitmenin temporal özellikleri.
5. Bir başka uyaran varlığında işitsel performans.
6. Bozulmuş akustik uyaran varlığında işitsel performans.

Sinir liflerinin taşıdığı bilgiler, işitsel yol üzerindeki birçok istasyona uğrayarak işlenir. Santral işitme sisteminde, her iki kulaktan gelen sinyaller, beynin her iki hemisferinde yer alan Auditory korteks' lere iletmek üzere yol alırlar ve bu iletimde kontralateral yol daha baskındır [42,62]. [Şekil 7] Santral İşitme Sistemini oluşturan yapılar; Koklear nükleus kompleks(CNC), Süperior olivary kompleks(SOC), Lateral Lemniskus(LL), İnferyor colliculus(IC), Medial genikulat body(MGB) ve Auditory cortex(AC)' dir [63].

2.2.1.Koklear Nükleus Kompleks

Santral işitme sistemi, işitme sinirinin Koklear Nükleus'lara girdiği yerden başlar. Koklear nükleus (KN), beyin sapında akustik sinirin kökünün girişinde pons ile medulla oblongata arasındaki sınırdaki sınırdaki, bilateral olarak yerleşim gösterir[64,65,66]. KN, işitme sisteminin ilk durak yeri olarak bilinen, kokleadan gelen tüm işitme yollarını alan, işitsel bilgilerin işlendiği ve işitme ile ilgili tüm sinir lifleriyle ilişki içerisinde olan beyin sapındaki tek nükleustur [67, 68, 69, 70]. Alınan ses bilgilerini işitme ile ilgili ikinci sıra nükleuslara ve beynin yüksek merkezlerine direkt ve indirekt ileten KN nöronları, kendi hücre alanları arasında da bağlantılar içerir. Bu sebeple işitme ile ilgili bir çok morfolojik ve fizyolojik çalışma bu nükleusta yapılmıştır[71, 72, 73, 74, 75].

Ventral koklear nükleus (VKN) ve dorsal koklear nükleus (DKN) olmak üzere iki ana alt nükleustan oluşur. Bu iki ana nükleus, doğumun ilk gününden itibaren rahatlıkla birbirinden Nissl boyama metodu ile ayırt edilebilir[76]. VKN, IV. ventrikülün lateral uzantısından akustik sinirin (VIII. kafa çifti siniri) beyin sapına girdiği kısma kadar uzanmaktadır. DKN ise foramen Luschka'nın rostralinde uzanarak ventrale doğru VKN'yi sarar[77].

Akustik sinirin VKN'deki seyri, bu yapıyı medialden kaudale doğru yer alan posteroventral koklear nükleus (PVKN) ve lateralde uzanan anteroventral koklear nükleus (AVKN) şeklinde tekrar iki alt çekirdeğe ayırır[64, 78, 79].

Akustik sinirde yüksek frekanslı bilgileri taşıyan lifler sinirin merkezinde, düşük frekanslı bilgileri taşıyanlar ise sinirin periferinde yerleşim gösterir[73].

VCN'deki nöronlar sesleri işleme yeteneğine sahipken, DKN'deki nöronlar ise seslerin geldiği yönü ve seslerin türlerini belirleyebilme özelliğine sahiptirler[80].

2.2.2.Süperior Olivary Kompleks

Anatomik olarak genellikle ponsta yerleşim gösteren Süperior Olivary Kompleks, insanlarda medulla oblongata'nın rostral bölümünden orta ponsa kadar uzanır. Trapezoid body aracılığıyla anteroventral Koklear nükleus'tan, intermediate acoustic stria aracılığıyla da posteroventral nükleus' tan işitsel bilgiyi alır. Her iki kulaktan gelen işitsel bilginin ilk karşılaşma yeridir[42,61]. Medial süperior olivary, Lateral süperior olivary, Trapezoid body'nin medial nükleus' u olmak üzere 3 bölümden oluşur.

Medial süperior olivary' nin temel fonksiyonu kulaklararası zaman farklılığının tanınması ve binaural lateralizasyondur. Bu özelliği sayesinde her bir kulaktan gelen işitsel uyarının varış zamanını hesaplayarak sesin lokalizasyonunu belirler[42,61].

Lateral süperior olivary' i ses şiddeti bakımından kulaklararası seviye farklılığının ve yüksek frekans seslerin geliş açısının tanınmasıdır. Burada yüksek frekans seslere duyarlı sinir hücreleri bulunmaktadır.

Trapezoid body' nin medial nükleusunda nörotransmitter olarak glisin kullanan yuvarlak hücre gövdeli ana nöronlardan oluşmuştur[61].

2.2.3.Lateral Lemniskus

Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, CN' lara göre daha iyi bir zamansal çözünürlüğe sahip ve sesteki hem zamanlama hem de amplitüde değişikliklerine karşı oldukça hassas bir yapıdır. Acoustic Startle reflex' te fonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Lateral lemniskusun intermediate nükleusu, ventral nükleusu ve dorsal nükleusu olmak üzere 3 bölümden oluşur.

2.2.4.İnferior Kollikulus

İşitsel yolun orta orta beyin çekirdeği olan İnferior Colliculus, lateral lemniscus yoluyla Koklear nükleus' tan indirekt input alırken, lateral süperior olivary' den de bilateral uyarı alır [81, 82]. Central nükleus, dorsal cortex ve lateral cortex olarak 3 bölüme ayrılır. Dorsal cortex, akustik ve somatoduyusal girdilerin alınmasında görev alır. Central nükleus, işitsel refleks aktivitelerinde rol oynar. İnferior colliculus' ta bulunan nöronların dendritleri direkt olarak veya diğer nükleuslar aracılığıyla muhtelif sinirlerin motor nükleuslarına bağlanırlar. Bunlar göz kaslarının motor lifleri, kranial yada spinal motor lifleridir. Santral işitsel yolun önemli anatomik yapının, Auropalpebral refleks (göz kırpma refleksi) gibi refleksif işlemlerde ve bazı sensör ve motor fonksiyonlarda rolü olduğu belirtilmektedir [42].

2.2.5.Medial Genikulat Body

Talamusun dorsal ve caudal bölgesine yerleşmiş olan Medial Genikulat Body (MGB), işitsel sistemin talamik durağını oluşturur ve liflerinin büyük bir bölümü inferior kollikulus ile Auditory korteks arasında bulunan MGB, dorsal, ventral ve medial olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Ventral bölüm, temporal lobun primer işitsel alanı ile direkt ilişki içerisinde iken, medial bölüm, temporal lobun diğer alanları ile dorsal bölüm ise, cerebrum'un assosiasyon alanları ile bilgi alışverişi içindedir.

Ses lokalizasyonu ve lateralizasyonu ile ilgili temporal ve frekans bilgisinin daha detaylı olarak analiz edildiği bu bölgenin lezyonlarında, özellikle ses lokalizasyonu ve lateralizasyonu ile ilgili problemler görülmektedir [61].

2.2.6.Auditory Korteks

Bilateral olarak sağ ve sol temporal lobun Süperior Temporal Gyrus kısmında bulunan, Lateral Sulcus Transverse Temporal Gyrus' a (Heschel' s Gyrus) kadar uzanan işitme ile ilgili temel ve en üst düzey işlemlerin gerçekleştiği bölgedir. Broadmann' ın 41. ve 42. Alanlarını kapsayan ve Tonotopik olarak organize olmuş

olan Auditory korteks, talamustaki ipsilateral Medial genikulat body aracılığıyla kontralateral kulaktan direkt input alır ve pitch (ses perdesi) ve loudness (sesin yüksekliği) gibi müziğin temel elementlerinin tanınmasında etkin rol oynar. Ayrıca, duyulan seslerin analizi ve gelen işitsel uyarının özelliğine göre onlara yön verilmesi konusunda görevlidir [83].

2.3.SIÇANLAR HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Fransa'da Fransız Araştırma Okulu'nun kurulmasından sonra, 19. yy.da Claude Bernard'ın çalışmaları ile deneysel tıp hız kazanmıştır. Bernard fizyolojik deneylerde canlı hayvanların mutlaka kullanılması gerektiğini anlatmıştır. Sıçanlar 1877 yılından bu tarafa özel laboratuvarlarda yetiştirilmektedirler. "Albino sıçanın bulunması ise 1906' daki koloni standardizasyonu yapılmaya çalışılırken bir Amerikalı tarafından bulunmuştur. Daha sonra bu sıçanlardan farklı sıçan ırkları türetilmiştir. Wistar Enstitüsü üretimini sürekli artırarak 1911-1928 yılları arasında A.B.D. içinde ve dışında birçok laboratuvar ve Enstitüye satış yapmış ve daha sonra başka isimlerle üretilen koloniler büyük ölçüde Wistar Enstitüsünün kolonilerinin melezlemelerinden ortaya çıkmıştır. Günümüzde 130'dan fazla sıçan soyu sayabiliyoruz. Bunların 50'den fazlası kısmen ya da tamamen Wistarlardan üretilmiştir" [84]. Çeşitli sıçan soyları; Wistar albino, Lewis, Sprague Dawley, Brown norvegian, Fisher 344' dür.

Otolaringolojist genellikle araştırmalarında Guinea pig ve sıçanı tercih etmektedirler. Bu çalışmalar için bu hayvanların kulak anatomisini bilmek çok önemlidir. Sıçanların cerrahi anatomisi yapılan otolojik deneysel çalışmada anlatılmıştır [84]. Sıçanlarda dış kulak yolu, hilal benzeri yapıda olan tabandaki üç adet kemik halka ve yukarıda aurikular kıkırdağın devamı olan bir adet kıkırdak halka tarafından oluşur. Dış kulak yolunun en medial kısmını oluşturan bulla inferiorda huniye benzer şekilde genişler ve internal olarak yerleşen anulusa yataklık eder. Bulla insandaki mastoid benzeri geniş havalı hücredir. Dış kulak yolundan bakıldığında zarın 1/2'sinden daha azının görülmesinin sebebi bullanın yaptığı bu ölü boşluktur. Bu transkanal veya intakt kanal yaklaşımları sıçanda neredeyse imkânsız hale getirir.

Sıçanların orta kulağında insan orta kulağında olan yapıların hepsi mevcuttur. Fasial sinir sıçanlarda temporal kemikte daha süperfisyal ve anterostral pozisyondan çıkar. Canlı hayvanlarda yapılan çalışmalarda fasial sinire zarar vermemeye dikkat edilmelidir. Fasial paralizi oluşan sıçanlarda yeterli beslenme olamayacağı için postoperatif dönemde ölüm olabilir. Kemikcikler insanlarınkinin dörtte biri büyüklüğündedir ve tamamı epitimpanumda saklanmışlardır. Büyük vital arter, internal karotid arter (stapedial arter) direkt stapes cruralarının arasından geçerek boyundan beyine doğru uzanır. İyi bir hemostaz için internal karotid arterin bu seyri göz önüne alınarak dikkat edilmelidir.

2.4.SIÇAN KULAĞI' NIN ANATOMİSİ

Koklea timpanik bulla içindeki en göze çarpan yapıdır ve timpanik bulla medial duvarının büyük bölümünü oluşturur. Koklea mediolateral, posteroanterior ve çok az da süperoinferior olarak uzanır. Göksu ve ark. [85] kobaylarda kokleanın kendi çevresinde 3.25 kez, Şehitoğlu ve ark. [86] ise 4.25 kez döndüğünü söylemişlerdir. İç kulak kavitesi geniştir ve iç kulak ince bir duvarla sarılmıştır. Koklea ve her üç semisirküler kanal orta kulak kavitesinde çıkıntı yaparlar ve böylece kolaylıkla tanımlanabilirler [87]. Koklea insanda olduğu gibi skala vestibüli, skala timpani ve skala media olmak üzere üç tübüler kompartmandan oluşur. Oval pencerenin açıldığı skala vestibüli, yuvarlak pencerenin açıldığı skala timpani ile apikalde birleşir. Skala vestibüli ve skala timpani içerisinde perilemf bulunur. Skala media ise endolenf içeren kapalı bir kanal olarak apikalde sonlanır. Osseöz spiral lamina ve bazal membran skala timpaniyi, skala vestibüli ve skala media'dan ayırır. Skala media ve vestibüli arasındaki sınırı ise Reissner Membranı yapar. Skala media üçgen şeklinde bir kanal olup, tabandaki bazal membran üzerine korti organı yerleşmiştir. Kobay ve insan kulağı morfolojisi bir çok yönden benzerlikler göstermesine rağmen. Bazı değişiklikler mevcuttur. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz [85].

1. Kulak zarı ve timpanik halkanın boyutları temporal kemiğin büyüklüğüne oranla insandakinden daha büyüktür. Kulak zarında pars flaksida yoktur.

2. Havalı hücre sistemi daha basit olup dört büyük hücreden oluşur ve insandaki trabekülasyon yoktur.

3. Kobaylarda timpanik bulla olarak adlandırılan çok geniş ve muntazam bir orta kulak boşluğu mevcuttur.

4. Kemikçikler iki tanedir. Malleoinkudal kompleks ve stapes.

5. İnsan embriyosunda bulunan krista stapedis kobayda kalıcı olarak bulunur.

6. Östaki tüpü tamamen kıkırdak yapıdadır.

7. Koklea timpanik bullanın medial duvarının büyük kısmını oluşturur.

8. Kobaylarda koklea 3.25 veya 4.25 tur dönüş yapar. İnsanda ise dönüş sayısı 2.5- 2.75'dir [85,86].

“Thorne ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıçanlarda skala timpaninin hacmini 1.04 µl ve uzunluğunu 7.24 mm, skala vestibülünün hacmini 1.59 µl ve uzunluğunu 6.32 mm ve koklear endolenfin hacmini 0.39 ve uzunluğunu 10.42 mm bulmuştur” [88].

2.5. OTOTOKSİSİTE

Ototoksisite iç kulağın; ilaçlar, kimyasal maddeler, gürültü, enfeksiyon gibi eksternal uyarılar sonucunda zarar görerek, işitme kaybı, denge bozukluğu, tinnitus gibi semptomların ortaya çıktığı tablodur [89]. Kokleayı, vestibüli veya her ikisini birden etkileyebilmekte ve günümüzde işitme ve dengeyi bozan en önemli nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir [90]. İç kulağa zarar veren ajanların etkileri kalıcı ya da geçici olabilir [91]. Ototoksisite sıklıkla bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkisi olarak görülmektedir [92].

Literatürde en sık adı geçen ototoksik maddeler şunlardır: Salisilatlar; kinin; sisplatin gibi antineoplastikler; aminoglikozidler (streptomisin, gentamisin, kanamisin, neomisin, tobramisin, amikasin, netilmisin) ve furosemid, etakrinik asit gibi loop diüretikleri.

Bilateral olarak 250 ile 8000 Hz frekansları arasında en az 10 dB' lik kayba neden olan herhangi bir madde ototoksik olarak kabul edilir [93]. Ototoksik maddelere bağlı olarak meydana gelen başlıca şikâyetler; işitme kaybı, çınlama, dengesizlik ve

vertigo olmakla birlikte en sık ve çoğu zaman ilk olarak karşılaşılan durum tinnitustur. Tinnitus ve işitme kaybı genellikle bilateral ve simetriktir. Ancak tek taraflı bulgular ile nadir de olsa karşılaşıldığı bildirilmektedir [93]. Vestibuler belirtiler, orta derecede dengesizlikten bulantı, kusma ile seyreden ciddi vertigo ve hatta ossilopsiya kadar giden klinik tablolar şeklinde olabilir. Vestibuler belirtiler genellikle kompanzasyon mekanizmaları ile zaman içinde hafifler ancak toksik maddelerin cinsine alım şekli ve süresine bağlı olarak total vestibuler kayıp da söz konusu olabilir [93].

Ototoksik maddelerin etki gösterdiği üç bölge koklea, vestibül ve stria vaskülaristir. Kokleaya etki eden ilaçlar kanamisin, neomisin, amikasin, tobramisin, eritromisin, vankomisin, sisplatin, karboplatin, nitrojen mustard, 6-aminonikotinamid, vinkristin, vinblastin, defroksamin, kinin, karbon disülfid, toluen, stiren, trikloretilen, ksilen, bifosfonat, netilmisin ve salisilatlardır [93]. Stria vaskülarise etki eden ilaçlar furosemid, etakrinik asid ve sisplatinidir [95]. Vestibüle etki eden ilaçlar streptomisin, dihidrostreptomisin, gentamisin, tobramisin, diklorometotreksat, kinin, sisomisin ve topikal klorhekzidin'dir [93]. Ototoksik ilaçların kombine edilerek verilmesinin ototoksisiteyi artırdığı bilinmektedir.

Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde, bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda, yaşlı hastalarda daha önce ototoksisite ortaya çıkmış olgularda, birden fazla ototoksik ilacın bir arada kullanıldığı hastalarda, daha önceden sensorinöral işitme kaybı (SNİK) mevcut olan olgularda ve kollajen damar hastalığı olan olgularda ototoksik etki daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda ototoksik olarak bilinen ilaçlar dikkatli bir biçimde ve kontrollü olarak verilmelidir. Ayrıca yukarıdaki listede yer almasa bile koklear implantlı çocuklarda ve erişkinlerde ototoksik ilaçların kullanılmaması önerilmektedir [93]. Ototoksisite de görülen işitme kaybı her zaman sensorinöral karakterde olup ototoksisiteye etki eden faktörler şu şekilde özetlenebilir:

- 1) İlacın dozu,
- 2) Hastanın yaşı,
- 3) İlacın verilme sıklığı,
- 4) Böbrek fonksiyonların durumu,
- 5) İlacın verilme süresi,
- 6) Daha önce mevcut işitme kaybının varlığı,
- 7) Birkaç ototoksik ilacın aynı anda kullanılması.

Ototoksik ilaçlardan bazı insanların daha fazla etkilenmesinin genlerle ilgili olabileceği bildirilmiştir. Morales ve ark. [96] tarafından yapılan bir çalışmada mitokondriyal ribozomal RNA'nın 12S geninde oluşan A1555G mutasyonunun gentamisin ototoksitesine hassasiyeti artırdığı gösterilmiştir.

Oldenburg ve ark. [97] tarafından yapılan bir çalışmada ise testis kanseri sebebiyle sisplatin kemoterapisi alan 173 hastada glutathione-S-transferaz kodlayan genlerin polimorfizimlerine bakılmış ve GSSTT1 pozitif, GSTM1 pozitif ve 105val/105val-GSTP1 paterni taşıyanların diğerlerine oranla daha iyi işitmeleri olduğu gösterilmiştir.

Osteosarkom için sisplatin verilen 91 hasta Coronia ve ark. [98] tarafından incelenmiş ve ototoksitate görülen 32 hastada nükleotid eksizyon tamir geninde (XPC Lys939Gln) CC genotipi saptanmış ve ototoksitate buna bağlanmıştır.

Megalin böbrekte ve stria vasküleriste görülen düşük dansiteli bir lipoproteindir ve bunların bulunduğu dokularda platin türevleri DNA da birikir. Riedemann ve ark. [99] tarafından yapılan bir çalışmada belirli bir megalin genindeki polimorfizmin (rs2075252'nin A alleli) sisplatine bağlı işitme kaybına maruziyete neden olduğu ortaya konmuştur.

İlaçların ototoksik etkilerini önlemek için birçok çalışma yapılmıştır, ancak bu konudaki çalışmalar gentamisin ve sisplatin ototoksitesini üzerine yoğunlaşmıştır. Gentamisin toksitesini önlemek için demir şelatları, antioksidan tedaviler, glutatyon, salisilatlar ve glial hücre kökenli nörotropik faktör (GDNF) kullanılmıştır (92). Sisplatin ototoksitesini önlemek için araştırılan maddeler arasında N-asetilsistein, sodium thiosulfat, amifostine, D-methionine, vitamin E, dexamethasone, salisilatlar, nörotropinler, flunarizine, lipoik asit, ebselen diethyldithiocarbamate ve 4 methylthiobenzoik asid gibi maddeler yer almaktadır [99-109].

Ototoksik ilaçların kullanımı sırasında odyolojik monitörizasyon yapmak gerekir. Saf ses odyometrisi sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir, ancak hastanın kooperasyonunu gerektirir. Küçük çocuklarda monitörizasyon otoakustik emisyon ile yapılabilir.

2.5.1.Aminoglikozit Grubu Antibiyotikler ve Ototoksiste

Aminoglikozid antibiyotiklerin ototoksik etkileri ilk aminoglikozid antibiyotik olan streptomisin keşfinden bu yana bilinmektedir. Bu grupta yer alan bütün ilaçların değişik oranlarda da olsa ototoksik etkiye sahiptirler. Aminoglikozidlerin ortalama ototoksiste oranı %5-10 arasında bildirilmektedir [1,2]. Bütün dünyada yılda yaklaşık 2 milyon kişinin aminoglikozid ilaçlar kullandığı düşünüldüğünde önemli sayıda insanın aminoglikozidlere bağlı ototoksiste riski ile karşı karşıya olduğu ortaya çıkmaktadır. Netilmisin en az ototoksik olanıdır [110].

Kahmeter ve Dahlager [110] 10.000 hasta üzerinde aminoglikozid antibiyotiklerin kokleaya yaptığı etkiyi araştırmışlar ve gentamisin'in %8.6, tobramisin'in %6.1, Amikasin'in %13.9 ve netilmisin'in %2.4 toksik olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada bazı aminoglikozidlerin hem vestibülotoksik, hem kokleatoksik olduğu, bazılarının da sadece kokleatoksik ya da vestibülotoksik olduğu anlaşılmıştır. Streptomisin, dihidrostreptomisin ve gentamisin primer olarak vestibülotoksiktir; amikasin, kanamisin, neomisin primer olarak kokleatoksiktir.

2.5.2.Aminoglikozidlerin Farmakolojik Özellikleri

Günümüzde aminoglikozidler ile aynı antibakteriyel etki profiline sahip ilaçlar olmakla birlikte, aminoglikozidlerin maliyetlerinin düşük olması, bu ilaçların hala yaygın olarak kullanılmasına neden olmaktadır. Bütün aminoglikozid antibiyotikler farmakolojik ve biyolojik özellikleri ile birbirine benzemektedir. Aminoglikozidler, bir glikozid zinciri ile aminosiklitol halkasına bağlanmış aminoşekerlerdir. Güçlü bazik ve polar özellikleri vardır [15, 111, 112]. Bu nedenle gastrointestinal sitemden az miktarda emilirler. Oral dozun sadece %3'ü emilebilir.

Aminoglikozidler dar spektrumlu antibiyotiklerdir. Genellikle aerobik gram negatif enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bunun yanında etki spektrumları arasında; Enterobakterler (E.coli, Klebsiella, Proteus, Shigella, Salmonella), Psödomonas aeroginoza, Fransiella tularensis, Yersinya pestis bulunmaktadır. Birçok

ilaç ile kombine kullanılabilirler, özellikle penisinler ile kullanıldıkları zaman sinerjik etki oluştururlar [93].

En az lipofilik olan antibiyotiklerdir. Doku konsantrasyonları tipik olarak serum düzeylerinin üçte biri oranındadır. Ph, ısı, elektrolit konsantrasyonu, oksijen basıncı ve hematokrit gibi birçok faktörden etkilenir. Yenidoğan dönemi hariç kan beyin bariyerini geçmeleri önemsizdir [93]. Tamamıyla glomerüler filtrasyon ile atılırlar. Aminoglikozidlerin tek doz enjeksiyonu ile birinci saatte serum piki elde edilirken, altıncı saatte serum seviyesi önemli oranlarda düşer. Perilenfteki pik düzeyine üç-altı saatte yavaşça ulaşır ve 24-36 saatlerde minimal seviyelere iner. Postantibiyotik etkileri nedeni ile etkileri uzundur ve bu nedenle günde tek doz kullanılabilirler [93].

Ribozomların 30-S alt ünitelerine bağlanarak bakterilerdeki protein sentezini durdurmakta ve bakterisidal antibiyotik etkilerini bu şekilde ortaya çıkarmaktadırlar [93].

2.5.3. Aminoglikozid Ototoksisitesinin Histopatolojisi

İlk kullanılan aminoglikozid olan streptomisin hayvan ve insanlarda kullanımı sonrasında yapılan çalışmalarda başlangıçta sadece beyin sapı ve serebellar alanda ototoksik etki gösterdiği düşünülmüş fakat daha sonraları yapılan daha kapsamlı çalışmalar streptomisin koklear ve vestibüler nörepitelyum yıkımına yol açarak ototoksisiteye yol açtığı tespit edilmiştir [113]. Oluşan bu periferik toksisiteyi zamanla yapılan diğer çalışmalarda aminoglikozid grubu tüm antibiyotiklerin yapabileceği gösterilmiştir [93,113].

Aminoglikozidler esas olarak utrikul ve sakkul makulası ile krista ampullarisin saçlı hücrelerine toksik etki göstermektedir. Hem tip 1 (dış titrektüylü hücreler) hem de tip 2 (iç titrektüylü hücreler) duyu hücrelerini etkiler fakat tip 1 hücreler daha çok zarar görür [93,113]. Aminoglikozidlerin kokleadaki toksik etkileri ilk önce bazal kıvrımın dış tüylü hücrelerinde görülür. Dış tüylü hücrelerin de öncelikle içteki sırası hasar görür [93,113]. Toksik etki arttıkça üst koklear kıvrımlar, dış tüylü hücrelerin dış sırası da hasardan etkilenir. Böylelikle başlangıçta yüksek frekansları tutan işitme

kaybı zamanla alçak frekansları da tutar. İç tüylü hücreler genelde etrafındaki tüm dış tüylü hücreler kaybolana kadar canlılıklarını korur [93,113]. Hatta hafif toksisite durumunda iç tüylü hücrelerde sadece minör sitoplazmik değişiklikler görülebilir. Stria vasküleriste atrofiler meydana gelebilir. Çok ciddi toksisite durumunda korti organı kollabe olur ve kaybolur. Nöroepitelyum yıkımı sonrası spiral ganglion atrofiye uğrar ve kemik spiral laminadaki sinir lifleri dejenerasyona uğrar. Toksik etkinin az olduğu olgularda korti organının destek hücreleri sağlam kalır fakat çok sayıda tüylü hücre kaybı olur [93,113].

2.5.4.Aminoglikozidlerin Toksisitesinin Etki Mekanizması

Aminoglikozidlerin ototoksik etkisi, antibiyotik etkilerinden bağımsızdır. Bu ilaçların mide-bağırsak sisteminden absorpsiyonu son derece düşük olduğu için, ototoksik etki hemen daima parenteral kullanım sırasında karşımıza çıkmaktadır. Oral alım sonrası ototoksik etkinin ortaya çıktığı tek aminoglikozid neomisindir [93].

Aminoglikozidler iç kulak dokuları ile aktif, ototoksik metabolit oluşturacak şekilde etkileşir. İlaç bu inaktif formunda demirle birleşerek ototoksik bir kompleks oluşturur. Bu kompleks oksijenle reaksiyona girerek reaktif oksijen radikalleri (ROS) yaratır. Bu ROS'lar hücre membranındaki fosfolipidler, proteinler ve DNA gibi bazı hücre komponentleri ile reaksiyona girerek özellikle dış saçlı hücrelerde fonksiyonları durdurur. Bu işlem apoptozis ile sonuçlanan planlı hücre ölümünü tetikler [94].

Aminoglikozid ototoksitesini açıklamaya yönelik en kapsamlı hipotez:

Aminoglikozid antibiyotikler kendileri artı yüklü oldukları için eksi elektrik yüküne sahip hücre ve mitokondri membranlarına kolayca bağlanmaktadır. Bu bağlanma hücre ve mitokondri membranında yer alan fosfatidilinositol ile reaksiyona girerek olmaktadır. Bu bağlanma membranın permeabilitesini artırmakta ve sonuçta hücre magnezyum kaybetmektedir. Normal olarak titrete tüylü hücrelerde, özellikle mitokondrielerde, yüksek konsantrasyonlarda magnezyum vardır. Magnezyum kaybı magnezyumun kofaktör olarak görev aldığı oksidatif enzimatik reaksiyonları durdurmakta ve bu yüzden hücre ölümü ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hücre zarındaki geçirgenliğin artması aminoglikozidlerin hücre içine girmesini de sağlar. Artan

geçirgenlik, ayrıca diğer ototoksik maddelerin de hücre içine girişini kolaylaştırır. Örneğin; aminoglikozidler loop diüretikler ile beraber kullanıldıkları zaman hücre permeabilitesini artırarak hücre içine daha yüksek konsantrasyonda diüretik girmesine neden olup, ototoksisite açısından sinerjik etki göstermektedir [93,95].

Aminoglikozid antibiyotiklerin etki spektrumları ve ototoksisiteleri farklılık gösterir [112]. Streptomisin klinikte ilk olarak kullanılan aminoglikoziddir ve ilk olarak gram negatif enfeksiyonların tedavisi için kullanılmıştır. Günümüzde bu amaçla streptomisinin yerini yeni kuşak aminoglikozidler almıştır fakat tüberküloz tedavisinde halen kullanılmaktadır. Streptomisin esas olarak vestibülotoksik bir ilaçtır [114,115]. Yapılan çalışmalarda vestibülün genelde kokleadan önce etkilendiği anlaşılmıştır. Streptomisin ototoksisitesinin tedavi bitiminden iki-altı ay sonra bile ortaya çıkabildiği bildirilmiştir [112,115]. Neomisin parenteral ve oral kullanıldığı zaman ciddi ototoksisite ve nefrotoksisiteye neden olduğu için artık sadece lokal olarak kullanılmaktadır [116]. Kanamisin ototoksik etkisi neomisine benzer özelliktedir. Gentamisin koklear ve vestibüler duyu hücrelerini etkiler. Vestibüler bozukluk ilk önce oluşur ve kokleotoksik etkiye göre klinik olarak daha sık görülür. Tobramisin hem koklear hem de vestibüler hasara neden olur. Neomisin ve sisomisin yeni aminoglikozidlerden olup ototoksik etkileri gentamisine göre daha azdır [112]. Kanamisin sentetik bir derivesi olan amikasinin ototoksisite insidansı gentamisinden daha düşüktür. İlk yarı sentetik aminoglikozid türevi ve en geniş spektrumlu aminoglikoziddir. Ayrıca aminoglikozidler içerisinde en az direnç gelişen antibiyotiktir. Özellikle gentamisin tedavisinin başarısız kaldığı gram negatif-aerob hastane enfeksiyonlarında önerilmektedir. Primer olarak kokleotoksiktir [117].

2.6.DİĞER OTOTOKSİK İLAÇLAR

2.6.1. Loop Diüretikler (Distal Diüretikler)

Henle loop'unun çıkan kısmındaki epitelyal hücrelerdeki sodyum-potasyum pompasını inhibe ederek etkisini gösterir ve bu kısımda su ve elektrolitlerin geri emilimini inhibe etmektedirler [93,95].

Başlıca loop diüretikleri: Etakrinik asit, furosemid, bumetanid, piretanid, indakrinon, ozolinon, azosemid ve torasemid.

En etkin loop diüretiği; bumetanid olmasına rağmen ototoksik etkisi en azdır. Loop diüretikler; histopatolojik olarak saçlı hücre değişikliklerini takiben hasarı esas olarak stria vaskulariste gösterir [93, 95, 118].

Bu ilaçlara bağlı ototoksisitenin başlıca belirtileri; tinnitus ve işitme kaybıdır. Bu nedenle primer olarak kokleatoksik olarak kabul edilmektedirler. Furosemide bağlı SNİK çoğunlukla geçici olmakla birlikte, etakrinik asit ile kalıcı SNİK ortaya çıkmaktadır. Loop diüretiklerine bağlı işitme kayıpları bilateral ve yüksek frekansları tutan bir SNİK'dir [95].

2.6.2. Sisplatin

Subjektif işitme kaybı, tinnitus ve otalji, sisplatin ototoksisitesinin semptomlarıdır. Nadir olarak vestibüler semptomlar da görülebilir [118,119]. Sisplatin ototoksisitesinin ilk habercisi kalıcı ya da geçici olabilen tinnitustur. İşitme kaybı tipik olarak bilateraldir. Başlangıçta 6-8 kHz frekansları tutarken, zamanla düşük frekansları da tutacak şekilde ilerleme gösterir [118]. Sisplatine bağlı işitme kaybı insidansı %11 ile %91 arasında değişmektedir [118]. Sisplatin, progresif saçlı hücre hasarına neden olan, oldukça ototoksik ve aynı zamanda nefrotoksik bir ajandır. İlaç dozu arttıkça toksik etki de artar [119].

Kokleadaki yaptığı hasar, aminoglikozidlerin ototoksik etkilerine benzer. Öncelikle bazal kıvrımdaki dış saçlı hücreler etkilenir [118,119]. Yine de sisplatin ototoksitesinin mekanizması aminoglikozidler kadar net olarak bilinmemektedir.

2.6.3.Salisilatlar

İlk defa 1877’de Muler tarafından tarif edilmiştir. Salisilatlara bağlı temel ototoksik etkiler, işitme kaybı ve tinnitus olup, geri dönüşümlüdür. Nadiren vestibüler etkiler de görülebilir. Hafif ve orta düzeylerde, yüksek frekansları tutan, düz bir SNİK görülür. İşitme kaybı iki taraflıdır ve kayıp genellikle 20-40 dB arasında değişmektedir. İlacın kesilmesinden 48-72 saat sonra semptomlarda düzelme görülür [118].

Salisilatlar toksik etkilerini daha çok koklear kan akımı üzerine gösterirler. Dış saçlı hücreleri etkileyerek, otoakustik emisyonları geçici olarak süprese ederler. Koklea kan akımındaki azalma ve buna bağlı olarak da dış titretili hücre fonksiyonlarında meydana gelen bozukluk, işitme kaybı ve tinnitusun nedenidir [119].

2.6.4.Eritromisin

Makrolid grubu antibiyotiktir. Ototoksik etkileri çoğunlukla geri dönüşümlüdür [119].

2.6.5.Kinin

Romatoid artrit ve malarya tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Ototoksik etkileri salisilatlara benzer. Başlıca semptomları geri dönüşümlü işitme kaybı ve tinnitustur [119].

2.7.SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Serbest radikaller, en dış yörüngesinde tek sayıda elektron içeren, ileri derecede reaktif, kısa ömürlü ve kararsız moleküllerdir. Moleküler oksijenin indirgenmesi ve uyarımı ile çok değişik serbest oksijen radikalleri üretebilirler [120,121].

Oksijenin redüksiyonu ve aerobik hücrelerin enzimatik oksidasyonu sırasında negatif yüklü bir ara ürün olan süperoksit radikali (O_2^-) oluşur. Süperoksit radikalinden enzimatik olarak veya kendiliğinden dismutasyonla ikinci bir ara ürün olan hidrojen peroksit radikali (H_2O_2) meydana gelir. Bu olatın devamında özellikle mitokondride hidroksil radikali (OH^-) oluşur. Organizmada bu serbest radikaller dışında hidrojen peroksit, hipoklorik asit gibi radikal olmayan fakat serbest radikal oluşturma potansiyelinde olan zararlı oksijen türleri de oluşabilmektedir. Diğerleriyle karşılaştırılığında O_2^- radikali yüksek elektron aktivitesine sahiptir ve çok reaktiftir. Oksijen radikallerinden içinde en aktifi OH^- radikalidir [120,121]. Hücreler reaktif oksijen radikallerinin (ROR) bozulmasına bağışıklığı olmamasına rağmen özellikle glutasyon (GSH) ve katalaz (KAT) etkisiyle oksijen hasarına karşı korunurlar. Organizmada ROR ortaya çıkmasıyla radikal reaksiyon etkilenme süreci başlar. Eğer bir serbest radikal, radikal olmayan bir molekülle reaksiyona girerse, binlerce reaksiyondan oluşan reaksiyon zincirlerini başlatır. ROR'u paylaşılmamış elektronlarından dolayı karbonhidrat, protein, nükleik asit, lipid gibi makromoleküllerin oksidatif bozulmaya sebep olurlar [121]. Bu bozulma şu mekanizmalarla sayesinde olur:

Lipid Peroksidasyonu: Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile oksidasyonu olarak tanımlanır ve serbest radikallerin hücrede neden olduğu en önemli ve zararlı etkidir. Lipid peroksidasyonu, organizmada oluşan güçlü oksidan bir radikalın etkisiyle membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asidi zincirindeki alfa metilen gruplarından bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikallerin, süperoksit ile hidroksil radikalleri olduğu kabul edilmektedir. Yağ asidi, zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılarak zincir radikal niteliğini kazanır. Bunun sonucunda meydana gelen radikal, alkil radikali olup dayanıksız bir türevidir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Özellikle molekül içi çift bağ

aktarılması ile dien konjugatları ve daha sonra lipid radikalının moleküler oksijenle reaksiyonu ile lipid peroksi radikali (LOO-) oluşur. LOO- zar yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek hidroperoksit (ROOH) ve yeni bir alkil radikali oluşturur. Lipid peroksidasyonu, lipid hidroksiperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşikleriyle etkileşmesi sonucu etan, pentan gibi uçucu gazlara dönüşür [120, 121, 122]. Lipid peroksidasyonu biyolojik membranlarda akıcılığın kaybına, membran potansiyelinde azalmaya, hidrojen ve diğer iyonlara karşı geçirgenliğin artması sonucunda hücrenin bozulmasına ve içindekilerin serbestleşmesine olanak sağlar. Membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağ yapmalarına sağlayan malonildialdehid (MDA), lipid peroksidasyonunun son ürünlerindedir. MDA'nın sebep olduğu bu etki hücre yüzeyinin enzim aktivitesini ve iyon transportunu etkileyebilir [121,122].

Protein oksidasyonu: Serbest radikaller ile oluşan protein oksidasyonunun kimyasal sonucu olarak metionin sülfokside, histidin oksihistidine veya asparagine, tirozin ditirozine ve sistein disüflürlere dönüşür. Bu dönüşümler enzim aktivitelerinde ve proteinlerin bağlanmasında değişikliklere sebep olarak hücre fonksiyonlarında hasara yol açabilir [121,122]. Özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller oluşur [123]. Bu reaksiyonlar sonucu immunglobulin G ve albumin gibi çok sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler [124].

DNA: Reaktif oksijen radikalleri DNA ile tepkimeye girerek mutajenik olan 8-Hidroksiguanin'in ortaya çıkmasına sebep olur [125,126].

Kovalen Bağlanma: Serbest radikaller polisiklik hidrokarbonlar, aromatik aminler, ve nitrozaminler gibi ksenobiyotiklerin çeşitli biyomoleküllere kovalen bağlanmasına neden olabilir. Bunun sonucunda hücre bozulması oluşur. [126].

Kalsiyum: Hücrenin yaralanmasından sorumlu olduğu düşünülen bir elementtir. Kalsiyumun taşınmasını engelleyen bir durumda hücre fonksiyonları olumsuz etkilenir. Kalsiyum ATPaz enzimleri önemli sülfidril gruplarına sahiptir ve ROR tarafından inaktive edilebilir. Sitokinler, hipoksi, endotoksin gibi faktörler ROR aracılı yolağı kullanarak, hücre enerjisini azalmasına sağlarlar [127].

Organizmada devamlı olarak ROR oluşmasına rağmen antioksidan savunma sistemleri ile oksidasyon arasındaki dinamik dengeden kaynaklanan olumsuz sonuçları

görülmez. Fizyolojik veya patolojik olaylar sonucu bu dengenin oksidasyon lehine değişmesi durumunda oksidatif hasar gelişebilmektedir. Antioksidan savunma sisteminde görev yapan moleküller; yapı ve işleyiş mekanizmalarına göre “enzimatik” veya “enzimatik olmayan” antioksidanlar olarak gruplandırılabilir. Aerobik organizmalar oksijen toksisitesinden başlıca antioksidan enzimler yardımıyla korunurlar. Bunlar; glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz ve glutatyon S-transferaz, , katalaz ve süperoksit dismutazdır (SOD). *Enzimatik olmayan antioksidanlar* ise α -lipoik asit, bakır, çinko, selenyum gibi elementler ile folik asit, ürik asit, albumin gibi kofaktörler ve E, A, C, B1, B2, B6, B12 gibi vitaminler yanında melatonin, albümin, sistein, bilirubin, seruloplazmin, ferritin, transfferin, laktoferrin, haptoglobülin, hemopeksin, mannitol, oksipurinol, probukol, deferoksamin, flavonoitler, fitoaleksiner ve araştırma aşamasında olan birçok maddedir [121, 122, 128, 129] .

Antioksidan enzimler: Serbest radikalleri, biyolojik önemi olan moleküllerle etkileşmeden önce daha zararsız bileşiklere dönüştürerek veya başka moleküllerden radikal üretimini engelleyerek etkilerini gösterirler [121,122].

a) Süperoksit dismutaz (SOD): Bu enzim süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler [130]. Enzimin fizyolojik fonksiyonu oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder.

b) Katalaz: Dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Peroksizomlarda lokalizedir [130]. Hidrojen peroksiti oksijen ve suya parçalar [121,122].

c)Glutatyon peroksidaz: GSH-Px hidroperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik dört selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir [125]. Membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger [121,130].

d) Glutatyon-S-transferazlar (GST): GST’lar antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Tüm canlı hücrelerde bulunması hayati öneminin göstergesidir.

Serbest radikal toplayıcılar: Vitamin E, vitamin C, β -karoten, ürik asit, bilirubin, albümin bu gruptandır ve sekonder antioksidanlar olarak bilinir. Bunlar serbest radikalleri yakalayarak oluşabilecek zincir reaksiyonlarını engeller [121,122].

Nötrofil inhibitörleri: PAF antagonistleri ve 5-lipooksijenaz inhibitörleri kemotaksisi inhibe ederken Transforming Growth Faktör β ise nötrofillerin endotele yapışmasını ve adenozin reseptör mekanizması yoluyla aktive nötrofillerden serbest radikal üretimini inhibe eder [131].

2.8.APOPTOZİS

Apoptozis birçok gen ile ilişkili aktif bir sistem olup, Yunancada apo (= ayrı) ve ptosis (= düşen) kelimelerinin birleştirilmesi ile oluşmuş sonbaharda yaprak dökümünü tanımlayan bir kelimedir [132]. Apoptozis terimi ilk kez 1972 yılında Kerr ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Fizyolojik olarak ölen hücrelerin çekirdeklerinde yoğunlaşan kromatin parçalarını gözlemleyerek organellerin iyi korunduğunu fark eden Kerr bunu büzüşme nekrozu olarak tanımlamıştır [133]. Bu nekroz tümörlerde sık görülerek apoptoza neden olur. Apoptozise direnç göstermek, hücre kaybını azaltarak tümöre bir avantaj sağlar [134].

Yüksek organizmalarda hücre ölümü iki farklı mekanizma ile gerçekleşir, klasik hücre ölümü nekroz olarak adlandırılır. Hücre ölümün diğer şekli olan apoptozis ise çoğunlukla tek tek hücreleri etkiler, birçok fizyolojik ve patolojik koşullarda ortaya çıkar ve genellikle enflamasyon söz konusu değildir [135].

Hücrenin yaşam süresi tipine göre değişmektedir. Örneğin; derinin epidermal hücreleri 20–25 günlük bir süreçte ölürken bağırsak hücreleri 3–5 günlük bir ömüre sahiptir. Kalp kası hücreleri veya nöronlar ise ömür boyu yaşarlar. Tüm bu ölümler fizyolojik hücre ölümü olarak da adlandırılır [136]. Apoptozla hücre ölümü; enerji kullanılarak hücre sel yaralanma ve enflamasyon olmadan gerçekleşir [137]. Programlı hücre ölümünün, çok hücreli organizmaların büyümesinde, gelişmesinde ve homeostazın sürdürülmesinde büyük bir rolü vardır [138].

2.8.1. Apoptozisin Görüldüğü Hücre Çeşitleri

Apoptotik hücrelerin oluşumu organizmanın bazı doku ve hücrelerinde sürekli olarak ömür boyu devam eder. Böylelikle ölüm (apoptozis) ve yeniden yapım (mitozis) organizmanın doku homeostazisini oluşturmak için dinamik bir denge halinde süregelir [139]. “Apoptotik hücrelerin uzaklaştırılması ve yerine yenilerinin konması günlük 1×10^{11} hücre olarak tahmin edilmektedir ki yetişkin bir bireyin total vücut ağırlığının her 18 – 24 ayda bir değişimine eşittir” [136].

Apoptozis çok hücreli canlıların gelişimi içinde önemlidir. Çünkü bu canlıların normal gelişimleri seçilmiş bazı hücrelerin apoptozisle ölmesine bağlıdır [140].

2.8.2. Apoptozisin Morfolojisi

Apoptozisde ana morfolojik olay, nükleusun yoğunlaşarak parçalara ayrılmasıdır [141]. “İmmun elektroforez yapıldığında ‘ladder pattern’ olarak adlandırılan merdivene benzer bir görünüm oluşur” [142]. Normalde bir hücrede birbirini takip eden 7 kırılma onarılrken, apoptoziste yaklaşık 300.000 kırılma oluşarak hücre onarımı imkansız hale gelir [143, 144].

Apoptozisin erken evresinde hücreler birleşme bölgelerinden ayrılrarak, özelleşen yüzey organelleri kaybeder ve belirgin şekilde büzülme meydana gelir. Bir kaç dakikada hacimlerinin 1/3’ünü kaybederler. Bu görünüm muhtemelen plazma membranında bulunan iyon kanalları ve pompalarında aktivasyonun bozulmasına bağlıdır [145].

Daha sonra plazma membranında tomurcuklanmalar oluşur ve hücre, sitoplazma ile çevrilmiş kromatin parçalarından oluşan apoptotik cisimciklere parçalanır. Apoptotik hücreler komşu hücreler ile makrofajlar tarafından tanınır ve fagosite edilir [146]. Apoptotik hücrelerin tanınması, plazma membranındaki değişikliklerle olur. Normalde hücre membranının iç tabakasında olan fosfatidil serin, aminofosfolipid transferaz enzimiyle membranın dış yaprağına göç eder. Fagositik

hücrelerin vitronektin, lektin özelliğindeki reseptörleri fosfotidilserin ile bağlanır ve fagositozu uyarır [143].

Apoptozis, tek bir hücrede, büzüşme ve çevre hücrelerle olan temasın kaybolması ile oluşur. Bu büzüşmenin sebebi Na, K, Cl taşıyıcı sistemlerinin durmasıyla hücre içi ve dışı arasındaki sıvıların hareketin olmamasıdır. Apoptotik uyarılan hücre, hacim olarak yarısına düşer, çevre ile olan etkileşimi durur ve mikrovillusları kaybolur. Elektron mikroskopunda, önce plazma membranının şekil bozukluğu ve kabarcıklaşma ile oluşan yapıya ‘zeiozis’ adı verilir. Membrandaki tomurcuklaşma ve parçalanma olayında transglutaminaz enzimi etkilidir[138].

Apoptoz 30 – 60 dakikada meydana gelir. Hücre iskeletinin apoptozda önemli bir etkisi vardır [147].

2.8.3.Apoptozisin İndüklenmesi

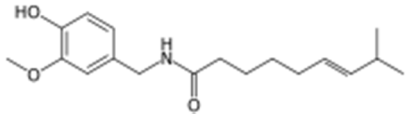
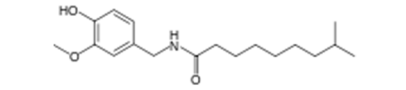
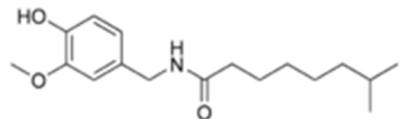
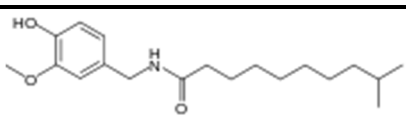
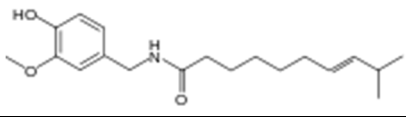
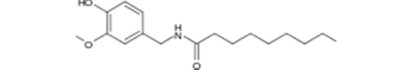
“Apoptozis hücre ölüm reseptörleri fas (APO-1) ve tümör nekroz faktör reseptörü-1 (TNFR-1)’in ilgili ligandları ile etkileşime girmesiyle indüklenir. Bu hücre hücre zarında bulunan yüzey reseptörleri TNFR ailesinin üyesidirler” [148]. Fas lenfoid hücrelerde, hepatositlerde, bazı tümör hücrelerinde, akciğerlerde, hatta miyokarda bulunurlar. Öncelikle kendilerine doğal olarak bağlı bulunan ve ölüm bölgeleri adı verilen TRADD (TNFR-1 associated death domain) ve FADD (Fas associated death domain) ile interaksiyona girerler. Bu ölüm bölgeleri ise prokaspaz 8’i aktifleştirerek kaspazların kaskad tarzında aktivasyonlarını başlatırlar [148].

2.9.KAPSAİSİN

Solanaceae familyasının Capsicum cinsinden olan acı kırmızı biber (*Capsicum annuum*) anavatanı Güney Amerika olmakla birlikte Güney Asya ülkeleri, ülkemizin Güney Doğu Anadolu Bölgesi gibi dünyanın çeşitli bölgelerinde 7000 yıldır yetiştirilmekte olup keskin ve acı aroması nedeniyle yemeklerde baharat ve sos olarak

kullanılmaktadır[149, 150]. Acı biberin yapısında kapsaisin, nordihidrokapaisin, homodihidrokapaisin, dihidrokapaisin ve homokapsaisin olarak adlandırılan kapsaisinoidler bulunur (Tablo 1). Bunlardan temel kapsaisinoidleri oluşturan kapsaisin ve dihidrokapaisinin tat ve sinirler üzerine etkisi minör kapsaisinoidlere (nordihidrokapaisin, homodihidrokapaisin ve homokapsaisine) göre iki kat daha fazladır. Farklı biber türlerinin (*Capsicum frutescens*, *annuum* ve *chinese*) kapsaisinoid içeriğinin 0.22-20 mg/g olduğu belirtilmiştir [151].

Tablo 1: Doğal ve sentetik kapsonoidler [179].

Kapsaisinoidler	Bağıl Oran	Scoville acı derecesi	Kimyasal Yapı
Kapsaisin	69%	16.000.000	
Dihidrokapaisin	22%	15.000.000	
Nordihidrokapaisin	7%	9.100.000	
Homodihidrokapaisin	1%	8.600.000	
Homokapsaisin	1%	8.600.000	
Nonivamid		9.200.000	

Kapsaisinin; acı biberin interlokular septalarında, vanililamine dallanmış bir yağ asidi zincirinin eklenmesiyle sentezlendiği düşünülmektedir. Biyosentez pun1 lokusunda yerleşmiş olan ve açıltransferaz enzimini kodladığı varsayılan AT3 genine bağlı olarak gerçekleşir [152].

Sadece *Capsicum* meyvelerinden elde edilen kapsaisin molekülü kristal formda ilk olarak 1816 yılında Bucholz ve 30 yıl sonra da Thresh tarafından izole edilmiştir [153]. 1878’ de Högyes, capsicol olarak isimlendirdiği bu bileşiğin mukoz

membranlarla temas ettiğinde yanma hissine neden olmasının yanı sıra gastrik salgıda da artışa neden olduğunu kanıtlamıştır. Kapsaisinin yapısı kısmen 1919 yılında Nelson tarafından açıklanmış [154] ve 1930 yılında ilk defa Spath ve Darling tarafından sentezlenmiştir [155]. Kosuge ve Inagaki acı biberden kapsaisinoid adını verdikleri kapsaisine benzeyen maddeleri izole etmişlerdir [156, 157]. (E)-8-Metil-N-vanilil-6-nonenamid olarak adlandırılan kapsaisinin kapalı formülü C₁₈H₂₇NO₃ (Molekül Ağırlığı: 305,41 g) olup kokusuz ve renksiz bir tozudur. Erime derecesi 57-66 °C arasındadır. Alkolde, kloroformda ve benzende çözünür, karbon disülfitte az çözünür ve soğuk suda neredeyse hiç çözünmez (25 °C’ de 10,3 mg/L). Oktanol- su dağılım katsayısı (log Kos) 3.04’ tür [158, 159]. Bekletme, dondurma ve pişirmeye rağmen kapsaisin orijinal potensini korur.

Kapsaisinoidler, intragastrik olarak sıçanlara verilmesi takiben kolaylıkla absorplanır. Genel dolaşıma ve ekstra hepatik organlara ulaşmadan önce karaciğerde metabolize edilir [160]. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar kapsaisinoidlerin P450 enzimleri tarafından farklı yollarla metabolize edildiğini göstermiştir:

- 1-)Asit-amid bağının hidrolizi ve oluşan vanililaminin oksidatif deaminasyonu,
- 2-) Vanilil halkasının muhtemelen epoksidasyon yoluyla hidroksilasyonu,
- 3-) Hidroksil halkasının bir elektron oksidasyonu ile fenoksi radikallerinin ve kapsaisinoid dimerlerinin oluşumu,
- 4-)Yan zincirin terminal karbonunun oksidasyonu [161].

2.10.OTOTOKSİSİTENİN ODYOLOJİK MONİTÖRİZASYONU

Ototoksik ajanla karşılaşmış hastada odyolojik değerlendirmede; testin zamanı, kullanılan ilacın özelliği, testin maliyeti, hastanın işitmesinin durumunu gibi çeşitli zorlukları vardır.

Genelde kullanılan saf ses odyometriyi ototoksisiteyi değerlendirmede minimum seviyede gereksinimleri karşılamaktadır. Ototoksitenin saptandığı veya yüksek risk altındaki hastalarda tedavi sırasında haftada bir, tedavi sonrasında da belirli aralıklarla testleri yapılmalıdır.

Elektrokokleografi ototoksisiteyi erkenden belirleyebilen bir testtir. Ancak maliyetinin yüksekliği, uygulama süresinin uzunluğu ve uzman kişilerin sayısının yetersizliğinden dolayı yapılması zordur. Saf ses odyometriye koopere olamayan küçük çocukları değerlendirmede ABR veya otoakustik emisyon testleri kullanılır[162, 163]. Yüksek frekans odyometri de ototoksisitenin monitorizasyonunda çok önemli bilgiler sağlayan ve hekimi bilgilendiren bir yöntemdir.

Günümüzde ototoksisite monitorizasyonunda odyolojik yöntemlerin sayısı artmış olmasına rağmen elimizde uygulayabileceğimiz standart bir prosedür yoktur. Ototoksik ilaç kullanan ve yüksek risk grubunda olan hastaların, ilaç kullanmadan önce saf ses odyometri, yüksek frekans odyometri, elektrokokleografi, otoakustik emisyon (OAE) ve ABR ile değerlendirilerek işitmeleri hakkında geniş bilgiler edilmelidir.

2.10.1.Konvansiyonel Odyometri

Konvansiyonel odyometri hekim açısından ototoksisiteyi değerlendirmede çok kısıtlı seviyede test gereksinimine cevap vermektedir. Kokleanın 125-8000 Hz arasındaki bölümünü değerlendirebiliriz. Ototoksisitenin saptanması veya yüksek risk taşıyan hastaların tedavilerinde haftada bir, tedavi bitimi sonrasında da düzenli periyotlarla test edilmelidir [162, 163, 164]. Saf ses odyometri ile herhangi bir frekanstaki 15 dB' lik bir eşik artışı ilacın ototoksik etkisinin başladığı şeklinde yorumlanabilir. Genellikle, ototoksisitenin başlama ölçüsü olarak bir frekansta 20 dB, bir veya birkaç frekansta 15 dB' lik işitme kaybı yeterli kabul edilir [165, 166]. Fakat, işitme eşiklerinin kokleatoksisitenin kalıcı duruma gelmeden belirlenmesini tespit ettiğini söylemek maalesef mümkün değildir. Odyometrik olarak işitme eşiklerinde düşüş saptandığında bu çoğu zaman kalıcı hasarın olduğu anlamına gelmiştir ve ilacın bu anda kesilmesi durumunda bile işitme eşiklerindeki artışlar düzelmemektedir. Yüksek frekans odyometrik değerlendirmeler ototoksisite mōnitorizasyonunda daha faydalıdır [166].

2.10.2.Yüksek Frekans Odyometri

Yüksek frekans odyometrisinde de bazı norm değerlerin oluşmamasından dolayı bazı sorunlar vardır. Yüksek frekans eşikleri yaşa, mesleğe ve ırklara göre farklılıklar göstermektedir. Konvansiyonel odyometride olduğu gibi, anlamlı değişim ölçütlerinin seçilmesi önemlidir. Ototoksisite monitörizasyonunda uzun zamandır tercih edilmektedir. “Ototoksisitenin erken tanısı için duyarlı bir yol olarak iki-üç günde bir yüksek frekans odyometri (9-20 kHz) testi önerilmektedir. Çok ciddi hastalarda sınırlandırılmış 5 frekans monitörizasyon protokolü önerilmiştir” [164]. “Valente ve arkadaşları, 8000-14000 Hz’ de 10 dB’ yi aşan veya 16000-18000 Hz’ de 15 dB’ yi aşan değişimleri ölçüt olarak belirlemişlerdir” [167]. “Dreschler ve arkadaşları ise bir frekansta 20 dB ve fazlası, iki frekansta 15 dB, dört veya daha fazla frekansta 10 dB’ lik eşik yükselmesini hem konvansiyonel hem de yüksek frekans odyometride ototoksisite ölçütü olarak belirlemişlerdir” [168]. Farklı görüşler olmasına rağmen, yüksek frekans odyometride 8000-14000 Hz frekanslar arasında 15 dB’ lik ya da daha fazla eşik artışının ototoksik ilacın işitmeye etkisinin başladığı biçiminde yorumlanması tavsiye edilmiştir.

2.10.3.Elektrokokleografi

Elektrokokleografi, kokleada oluşan elektriksel potansiyellerin cihazlar yardımıyla kayıt edilmesidir. Aktif elektrot, dış kulak yoluna ya da transtimpanik olarak iğne elektrot yuvarlak pencerenin promontoriumuna yerleştirilir. Elektrot yuvarlak pencereye yakın olması büyük amplitüdü potansiyeller elde edilmesini sağlar. Verilen uyararla üç elektriksel cevap meydana gelir. Bunlar; koklear mikrofonicler, koklear sinirden kaynaklanan sumasyon potansiyelleri ve bileşik aksiyon potansiyelleridir. Koklear patolojilerde olanlardasumasyon ve aksiyon potansiyellerinde bozulma oluşur. [164]. Pahalı ve invaziv yöntem olmasından, zaman ve yetişmiş eleman gerektirmesi nedeniyle uygulama zorluğu olan; ancak, uygulandığında ototoksisiteyi erken belirleyebilen bir testtir.

2.10.4.Otoakustik Emisyonlar (OAE)

Spontan ya da akustik uyarana cevap olarak kulak tarafından üretilen ve dış kulak kanalına yerleştirilen proba ölçülebilen düşük seviyeli seslerdir [169, 170, 171]. Dış tüylü hücrelerin hareketi koklea içerisinde mekanik bir enerjinin ortaya çıkmasını sağlar. Bu enerji oval pencereden orta kulağa ve sonrasında kulak zarı vasıtasıyla dış kulak kanalına iletilir. Kulak zarının titreşimi ile akustik bir sinyal (otoakustik emisyon) oluşur ve hassas bir mikrofona ölçülerek kayıt edilir. Normal işitmeye sahip kulaklarda spontan otoakustik emisyonlar (SOAE), geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar (TEOAE) ve distortion product otoakustik emisyonlar (DPOAE) elde edilirken, 30 dB' den fazla işitme kayıplarında TEOAE elde edilmezken DPOAE' ler elde edilebilir [172, 173]. Uygulamasının hızlı olması, hasta tarafından kolay tolere edilebilirliği, objektif olması ve invaziv olmayan bir yöntem olmasından dolayı ototoksik ilaç kullanan hastaların monitörizasyonunda OAE' ler özel bir yere sahiptir [174]. Otoakustik emisyonlar özellikle dış tüylü hücreleri hasar veren ototoksik ilaçların erken tespitinde kullanılır.

Yapılan araştırmalarda otoakustik emisyonların ototoksikite monitörizasyonunda işitme kaybı oluşmadan, erken koklear değişiklikleri gözlemede önemli bir yere sahiptir. Ototoksitenin tespitini saf ses odyometrisinden çok daha önce sağlayan bir testtir. Ancak, orta kulak fonksiyonlarının sağlam olduğunun saptanması doğru tanı için önemlidir [170,174].

2.10.5.İşitsel beyin sapı cevapları (ABR)

İşitsel beyin sapı cevapları (ABR), işitme sinirinden beyin sapına kadar olan bölge içinde oluşan elektriksel aktiviteye denir. Bunları ilk kez Sohmer ve Feinmesser 1967' de elektrokokleografi araştırmaları esnasında kaydedilmiş ve ilk kez 1970' te Jewett, Romano ve Willinston tarafından tanımlanmıştır. Jewett ve Willinston (1971), birbirinden bağımsız yedi dalganın oluşturduğu bir dalga serisi tanımlayarak roman rakamı ile isimlendirilmiştir (I-VII dalgalar). Bu dalgalar, uyarının verilmesinden itibaren ilk 10 ms içinde oluşmaya başlar. Bunlar, asendan işitme siniri ve beyin sapı

nöronlarının eşzamanlı olarak harekete geçmesi ile elde edilen süregelen elektriksel aktivitenin uzak saha kaydıdır. Elektriksel aktiviteyi ortaya çıkarmak için kullanılan akustik uyarılar elektriksel enerjiyi akustik enerjiye çeviren bir dönüştürücü cihaz tarafından verilir. Uyarı verildikten sonra birkaç milisaniyelik sürede işitsel beyin sapı davranımını yansıtan cevaplar oluşur [175].

Uyarı tipi olarak klik, tone burst, veya tone pip sinyaller kullanılabilir. Kısa süreli olmaları ve yükseliş zamanlarının hızlı olmasından dolayı klik uyarılar, geniş bir frekans aralığını uyarırlar. Bu nedenle ABR ile eşik elde edilmesinde en sık kullanılan uyarıdır. Klik uyarı kullanmanın avantajı, basilar membranın geniş bir bölümünün uyarılmasıyla birçok sinir lifini aynı anda tetikleyerek, güçlü bir beyin sapı cevabına yol açmasıdır. Klik uyarının dezavantajı, özellikle alçak frekanslarda, frekansa özgü cevabın elde edilememesidir. Klik uyarı ile elde edilen işitsel beyin sapı cevapları, 1000 ile 4000 Hz aralığındaki işitme eşikleri hakkında bilgi sağlamaktadır [176, 177].

Belirli bir frekansın işitsel duyarlılığının tespitinde kullanılan yöntem, tone burst gibi kısa tonal uyarılar kullanılmasıdır. Literatürde frekansa spesifik uyarılar çeşitli şekillerde isimlendirilmektedir. Örneğin kısa süreli saf sesler (< 10ms) ve filtrelenmiş klik uyarılar ton pip olarak adlandırılır.

I. dalga, 8. sinirin distal ucundan elde edilen uzak saha potansiyellerinin göstergesidir. Kokleadan çıkan ve internal akustik kanala giren 8. sinir liflerinin afferent aktivitesinin sonucu olarak kaydedilir. II dalga, Moller' e göre 8. sinirin proksimal ucundan kaynaklanır. Normal işiten insanlarda dalga III' ün kaynaklarını tanımlamak üzere yapılan çalışmalara göre bu dalga, koklear çekirdek içindeki veya yakınındaki ikincil sıra nöron aktivitesinden ve koklear çekirdeğe giren sinir liflerinden doğar [175,178]. Dalga IV' ün süperior oliver kompleksin medial çekirdeğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Dalga V, ABR' nin klinik uygulamasında en fazla analiz edilen bileşendir. Kaynağının inferior kollikulus olduğu düşünülür. Inferior kollikulus, işitsel beyin sapında büyük ve karmaşık rolü olan bir yapıdır. Yaklaşık 6-7 mm çapındadır. Farklı nöronal yapıya sahip alt grupların toplamının birleşimidir [175,178]. VI. ve VII. dalgaların kaynakları konusunda kesin

bulgular yoktur. Moller bu dalgaların inferior kollikulustaki nöronların devam eden senkronize hareketlerinden kaynaklandığını söylemektedir [178].

Klinik uygulamalarda I. III. ve V. dalga latansları ve dalgalararası latansları tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Uyarı şiddetinin değişmesi ABR' nin temel ölçütleri olan amplitüt, latans ve dalga morfolojisinin üçünü de etkiler. Azalan şiddetle dalga latansları uzar, amplitüdler azalır ve dalganın morfolojisi bozulur. Araştırmacılar, ABR' nin ototoksik değişikliklerin erken fark edilmesinde kullanılabileceğini ve böylelikle konuşma frekanslarında oluşabilecek kaybın önlenebileceğini ileri sürmüşlerdir. Kayıt sırasında hasta ses ve elektromanyetik yalıtımı sağlanmış loş bir odada, sessiz, sakin, boyun ve skalp adaleleri gevşetilmiş olarak sırt üstü yatar pozisyonda olmalıdır. Gerekirse diezepamla sedasyon ve kas gevşemesi sağlanmalıdır. ABR latansları derin uykudan, sedasyondan, anesteziden ya da nontoksik düzeylerdeki ilaçlardan etkilenmez [178].

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.DENEY HAYVANLARI

Çalışma Erciyes Üniversitesi Deney hayvanları Etik Kurulu'nun "12.11.2014" tarihli "14/145" numaralı karar onayı alındıktan sonra Erciyes Üniversitesi Deneysel Klinik Araştırma Merkezi'nde üretilen, 6 aylık ve ağırlıkları 250-300 gr. arasında değişen 48 adet (96 kulak) sprague dawley cinsi erişkin dişi sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Deney hayvanları Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında 12 saat aydınlık/12 saat karanlık siklusuna uyarak, sıcaklığın 21 derecede sabitlendiği, yiyecekte kısıtlama yapılmadığı (telet+su), güvenli kafesler içinde barındırıldı.

3.2.HAYVANLARIN HAZIRLANMASI VE DENEYSEL İŞLEM

Hayvanlar intraperitoneal (i.p) yolla verilen 40 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, Almanya) kombinasyonu ile sedatize edildiler. Tekrarlayan anestezi dozu gerektiğinde, ilk dozun 1/3'ü kadar ketamin i.p olarak uygulandı. Anestezi sonrasında, toplam 48 sıçana otomikroskopla (Zeiss, S1, Almanya) dış kulak yoluna uygun spekulum yerleştirilerek dış kulak yolu ve timpanik membranları muayene edildi. Dış kulak yolundaki debris ve/veya buşonlar temizlendi. Dış ve orta kulak patolojisi olan sıçan saptanmadı.

Tüm sıçanlarda otomikroskopik muayene sonrası; işitsel beyin sapı cevap eşikleri (ABR) ve Distorsiyon ürünleri otoakustik emisyon ölçümleri yapılarak normal işitmenin varlığı araştırıldı. ABR ve DPOAE ölçümleri sonucunda; ABR'de normal işitme eşiği ve Distorsiyon ürünleri otoakustik emisyonda emisyon varlığı tespit edilen toplam 48 sıçan (96 kulak) çalışma kapsamına alındı. 48 sıçan daha sonra randomize olarak dört gruba ayrıldı. Bu çalışma sırasında Helsinki bildirgesindeki kurallara uyuldu.

Birinci gruba; (n:12) Tween 80 (%10) (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, Mo, USA), Etilalkol (%10) ve %0,9 NaCL (%80) çözeltisi, 1cc'lik.

İkinci gruba; (n:12) intraperitoneal yolla 120mg/kg gentamisin (Genta 160 mg ampül, I.E Ulagay, Türkiye),

Üçüncü gruba; (n:12) intraperitoneal 120mg/ kg gentamisin (Genta 160 mg ampül, I.E Ulagay, Türkiye) ve intraperitoneal 800µg/kg kapsaisin (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, Mo, USA),

Dördüncü gruba; (n:12) ise intraperitoneal 800µg/kg kapsaisin (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, Mo, USA) verildi. Tüm gruplara ilaçlar 15 gün boyunca her gün ve günde tek sefer olarak uygulandı.

Gruplar Tablo 1.' de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 2: Çalışma grupları.

1. Grup	<i>Tween 80 (%10), Etilalkol (%10) ve %0,9 NaCL(%80) çözeltisi, 1cc'lik İntraperitoneal yolla 15 gün boyunca günde 1 kez.</i>
2. Grup	<i>Genta 120mg/kg intraperitoneal yolla 15 gün boyunca günde 1 kez.</i>
3. Grup	<i>Genta 120mg/kg ve Kapsaisin 800µg/kg intraperitoneal yolla 15 gün boyunca günde 1 kez.</i>
4. Grup	<i>Kapsaisin 800µg/kg intraperitoneal yolla 15 gün boyunca günde 1 kez.</i>

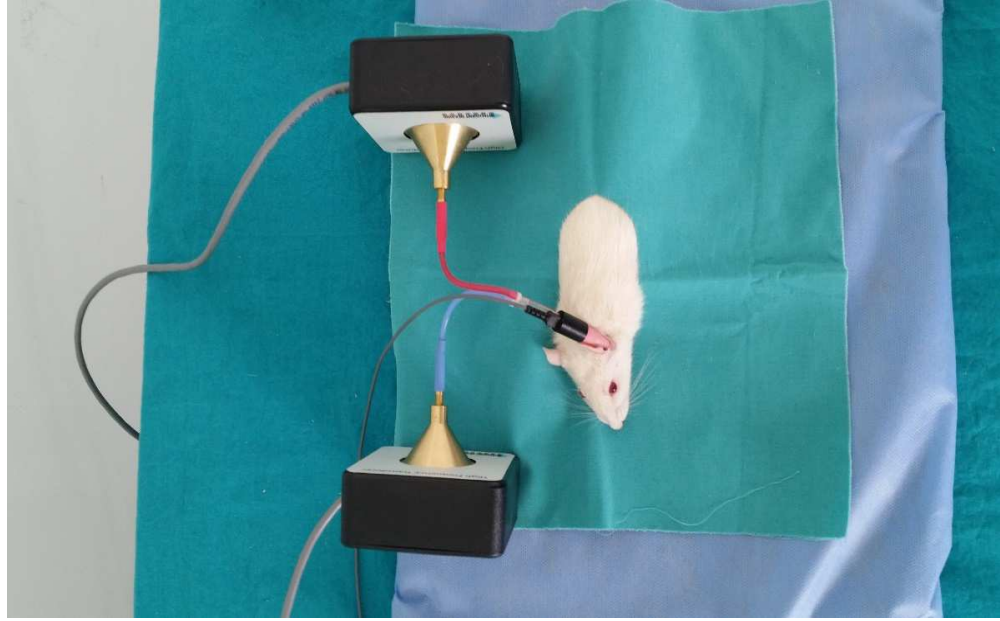
Deney süresi içerisinde hayvanlarda kilo artış ve azalması saptanmadı. Kapsaisin verdiğimiz gruplarda su tüketimi ortalama %40 oranında artmış olarak tespit edildi. Herhangi bir kayıp olmadı ve 48 sıçan (96 kulak) çalışmayı tamamladı. İlaç uygulaması 15. günde sona erdi ve çalışmanın 21.gününde bütün kobaylara intraperitoneal yolla verilen 40 mg/kg ketamin hidroklorür ve 10mg/kg xyzlazin kombinasyonu ile yeniden anestezi sağlandı. Sıçanların kulakları yeniden mikroskop ile dış kulak yolu ve orta kulaktaki enfeksiyonları dışlamak için muayene edildi. İlaç uygulaması sonrasında hayvanların mikroskopik kulak muayenelerinde test öncesine

göre bir farklılık gözlenmediği görüldü. Hayvanların hiçbirinde dış ve orta kulak enfeksiyonuna rastlanmadı.

Tüm gruplarda kobayların tedavi sonrası ABR ile işitme eşikleri ve DPOAE ile emisyon varlıkları yeniden değerlendirilerek koklear toksisite araştırıldı.

3.3.DPOAE TESTİNİN UYGULANMASI

DPOAE ölçümü için, Intelligent Hearing Systems Yüksek Frekans Smart OAE (Miami-USA) cihazı kullanıldı. Otoakustik emisyon ölçüm düzeneği Resim 1' de izlenmektedir. Ölçümler sessiz odada gerçekleştirildi. Resimde de görüldüğü gibi hayvanlara özel olarak üretilen yüksek frekans ses üreteçleri 10B+ mikrofonla beraber kullanılarak ölçüm yapıldı. 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. Resim 1' de plastik tüp adaptörünün ucuna yerleştirilmiş küçük boy timpanometri prob ucu izlenmektedir. Prob uygun pozisyonda iken ölçümlere başlandı (Resim 1). DP gram ölçümleri için primer stimulus seviyeleri 65/55 dB olarak seçildi. ($L_1=65$ $L_2=55$). İki ayrı frekans (f_1 ve f_2) en güçlü yanıtların alınabileceği $f_2/f_1=1.22$ olacak şekilde düzenlendi. DP gram ölçümü 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 12000, 17000, 25000, 35000 Hz frekanslarında yapılarak sonuçları kaydedildi. Her frekans için Sinyal gürültü oranları (SGO) değerleri çalışma parametresi olarak kullanıldı.



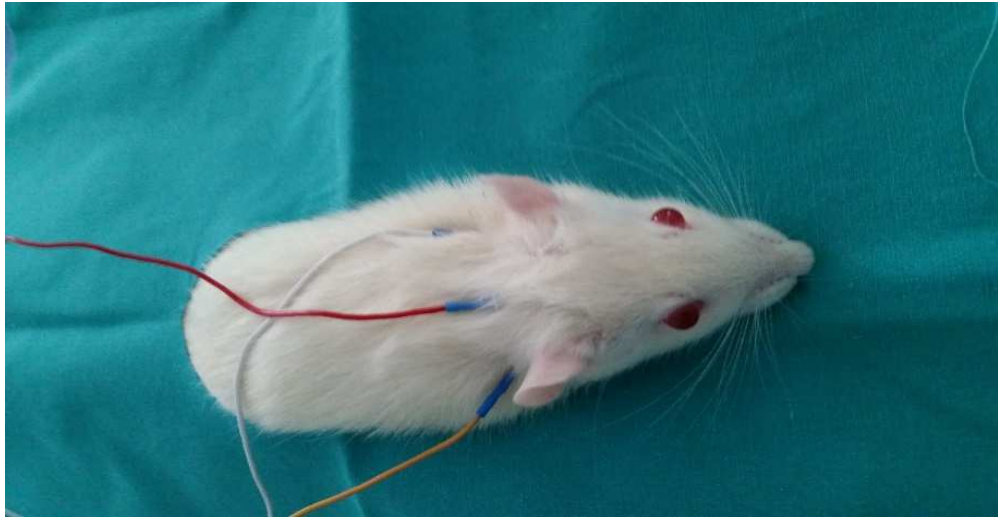
Resim 1: Otoakustik emisyon ölçüm düzeneği.

3.4.ABR TESTİNİN UYGULANMASI

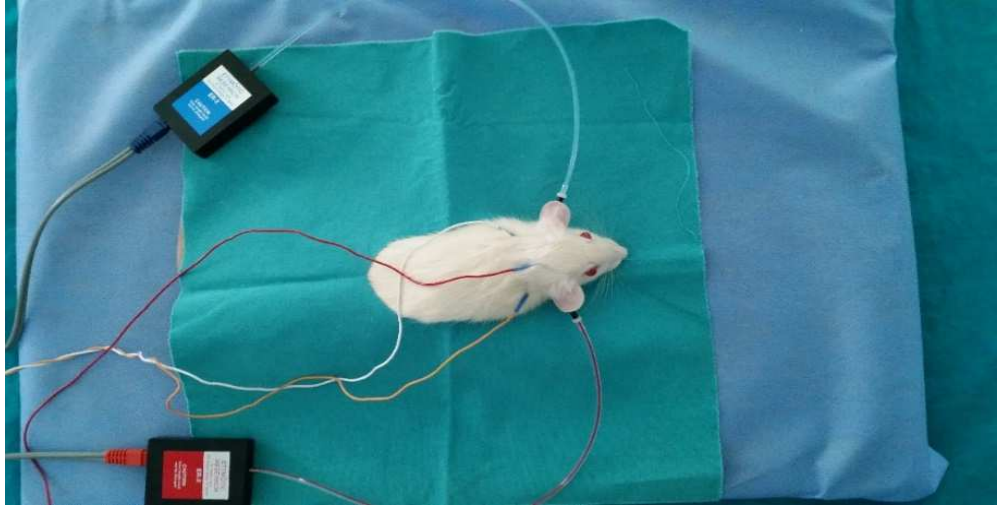
ABR ölçümü, anestezi uygulanan kobayların her iki kulağından da yapılmıştır. Testlere başlanmadan önce insert kulaklığın kalibrasyonu Larson Davis Marka sistem 824 model kalibratör cihazı ile kontrol edilerek gerekli düzeltme faktörleri cihaza yüklendi. Ölçümleri Neurosoft marka Neuro-audio model (Ivanova-Russia-2014) iki kanallı cihaz kullanılarak yapıldı. Uyarıyı vermek için 125 Hz – 16000 Hz aralığında frekans spektrumuna sahip olan ER-2 insert kulaklık kullanıldı. ABR cevapları cilt altı iğne elektrotlarla (Technomed Europe, Hollanda) kaydedilmiştir. Sıçanların kafa alanı küçük olduğundan ve elektrotlar arasında kısa devreyi engellemek için tek kanal kullanılarak 3 elektrotla ipsilateral kayıt yapılmıştır. Elektrot yerleşimi, aktif elektrot (+) vertex'te, topraklama elektrodu kontralateral mastoid üzerinde ve referans elektrot (-) ipsilateral mastoid üzerinde olacak şekilde yapıldı. Resim 2 ve 3' de ABR ölçüm öncesinde elektrotların ve kulaklıkların yerleştirilmiş görünümü izlenmektedir. İşitsel uyarı olarak frekansa özel tone burst 8000 Hz, 12000 Hz, 16000 Hz ve geniş band spektrumuna sahip olan klik uyarı kullanılmıştır. Tonal uyarıların yan frekans katkısını en aza indirmek için blackman pencereleme seçildi.

Filtreleme olarak tonal uyararlarda 30-2000 Hz, klik uyararı için 100-3000 Hz band-pass filtre ve tekrar oranı 21/sn olarak ayarlanmıştır. Alternate polarite tercih edildi. 100 dB SPL'den başlanıp 10'ar dB azaltılarak eşik belirlendi. Klik uyarısında 40 dB SPL, 8000 Hz'de 40 dB SPL, 12000 'de 40 dB SPL ve 16000 Hz'de 50 dB SPL altında eşik saptandığında bu normal olarak değerlendirildi. Eşik seviyesinde en az iki kez tekrarlanarak davranım tekrarlanabilirliği sınanmış ve eşik saptaması için sağlama yapılmıştır. 100 dB SPL düzeyinde davranım elde edilemediği durumlarda 110 dB SPL uyarıcı seviyesi olarak kullanılmıştır. ABR eşiği, ABR'nin V. dalgasının gözlemlendiği en düşük şiddet seviyesi olarak tanımlanmıştır.

İlaç uygulandıktan sonra yapılan ABR ölçümleri ilk ölçümlerden 21 gün sonra elde edilmiştir ve elde edilen bulgular ilaç öncesi bazal ABR ölçümlerle karşılaştırılmıştır.



Resim 2: Sıçanlarda ABR elektrot yerleşimi.



Resim 3: Sıçanlarda elektrot ve insert kulaklık yerleşimi.

3.5.VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında One- Way ANOVA testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde post hoc Tukey testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise normal dağılım göstermeyenlerde Wilcoxon Signed Ranks test ve normal dağılım gösteren parametrelerde Paired Sample test kullanıldı.

Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde ve $p < 0,01$ ileri anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

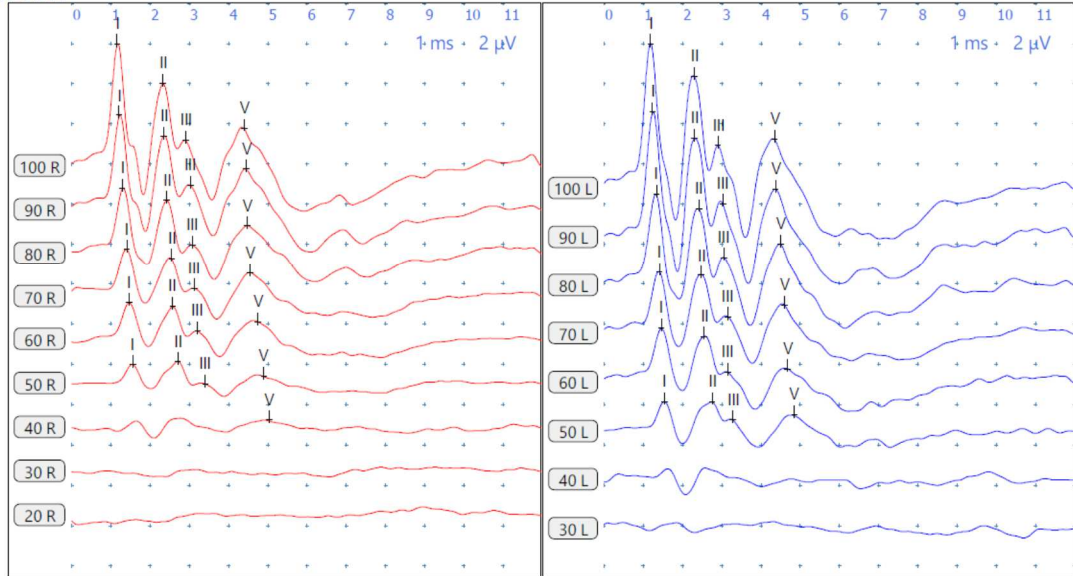
İşitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarının sonuçları (ABR)

Grup içi karşılaştırma;

Tween+Etil Alkol+ Sf; İşlem öncesi ve sonrası bütün parametre (Klik, 8000 Hz, 12000 Hz, 16000 Hz) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

Gentamisin; İşlem öncesi ve sonrası tüm değerlerde (Klik, 8000 Hz, 12000 Hz, 16000 Hz) istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi($p<0,001$). İşlem sonrası değerlerde artış gözlemlendi (Tablo 2) (Şekil 9, 10).

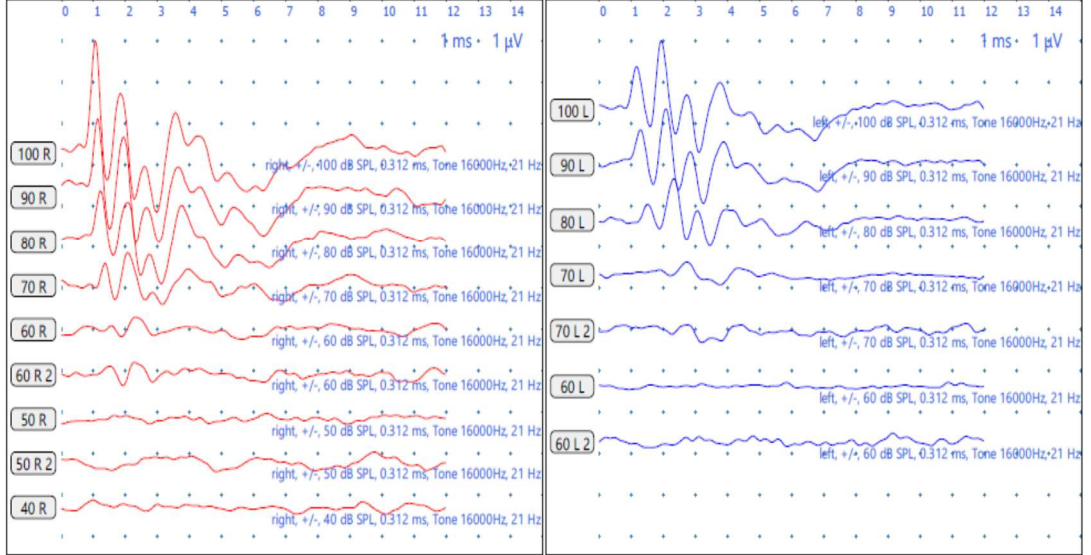
ABR: ABR 1 channel Tone Burst 16000 Hz
I: Cz-M



Şekil 9: Gentamisin grubundaki sıçanın tedavi öncesi 16000 Hz ABR sonuçları (Sağ kulakta 40 dB SPL' de, Sol kulakta 50 dB SPL' de V.dalgalar gözlemlendi)

ABR: ABR 1 channel Tone Burst 16000 Hz

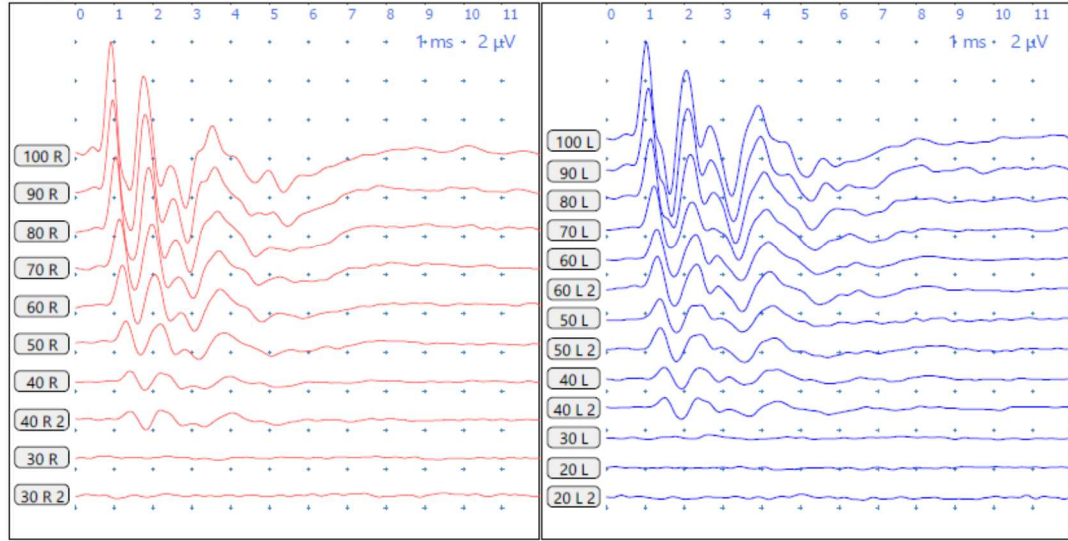
1: Cz-M



Şekil 10: Gentamisin grubundaki sıçanın 16000 Hz ABR sonuçları.(Bilateral 70 dB SPL’ de V.dalgaları gözlemlendi)

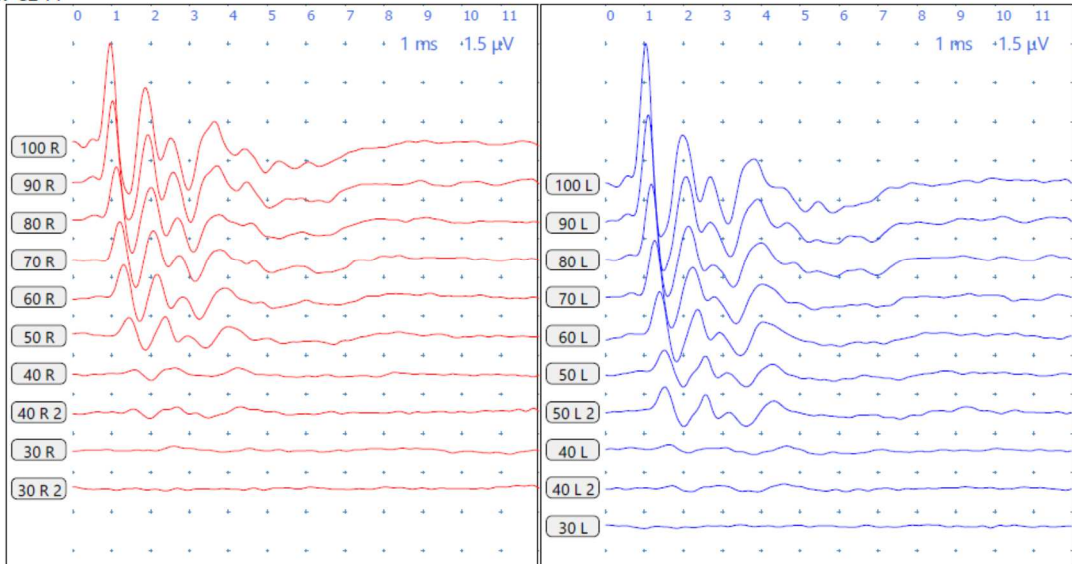
Gentamisin+ Kapsaisin; Bu grupta sadece Klik uyaranda anlamlı bir fark yoktu($p=0,206$). Diğer frekanslarda anlamlı farklılıklar mevcuttu(8000 Hz’ de $p=0,029$, 12000 Hz’ de $p=0,01$ ve 16000 Hz’ de $p=0,006$). (Tablo 2)(Şekil 11,12)

ABR: ABR 1 channel Tone Burst 16000 Hz
1: Cz-M



Şekil 11: Gentamisin-Kapsaisin grubuna sıçanın tedavi öncesi 16000 Hz ABR bulguları.(Bialteral 40 dB SPL de V.dalga mevcut)

ABR: ABR 1 channel Tone Burst 16000 Hz
1: Cz-M



Şekil 12: Gentamisin-Kapsaisin grubundaki sıçanın tedavi sonrası 16000 Hz ABR bulguları (Bilateral 40 dB SPL' de V.dalga gözlemlendi).

Tablo 2: ABR verilerinin istatistiksel sonuçları.

<i>ABR</i>	<i>Tween+Etil Alkol+Sf</i>	<i>Gentamisin</i>	<i>Gentamisin+Kapsaisin</i>	<i>Kapsaisin</i>	<i>Gruplararası P</i>
<i>Pre Klik</i>	28,75±4,48	29,17±5,83	30,42±4,64	30,42±4,64	0,538
<i>Post Klik</i>	27,92±4,14	50,42±14,59	32,50±7,94	30,00±4,17	<0,001
<i>P</i>	0,414	<0,001	0,206	0,739	
<i>Pre8000 Hz</i>	26,25±5,75	25,33±6,37	29,17±5,83	29,58±5,50	0,212
<i>Post8000 Hz</i>	28,33±4,81	55,42±21,36	33,33±8,16	30,00±2,94	<0,001
<i>P</i>	0,132	<0,001	0,029	0,739	
<i>Pre12000 Hz</i>	30,42±2,04	30,00±5,10	31,25±3,37	31,28±3,37	0,551
<i>Post12000 Hz</i>	31,25±3,37	60,42±21,15	37,08±9,54	30,83±4,08	<0,001
<i>P</i>	0,317	<0,001	0,01	0,705	
<i>Pre16000 Hz</i>	38,33±4,81	37,92±5,88	39,58±6,90	38,75±6,79	0,810
<i>Post16000 Hz</i>	40,25±5,36	69,17±19,09	47,50±11,13	40,00±5,89	<0,001
<i>P</i>	0,142	<0,001	0,006	0,491	

Kapsaisin; Bu grupta da istatistiksel olarak bütün frekanslarda (Klik, 8000 Hz, 12000 Hz ve 16000 Hz) anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 2).

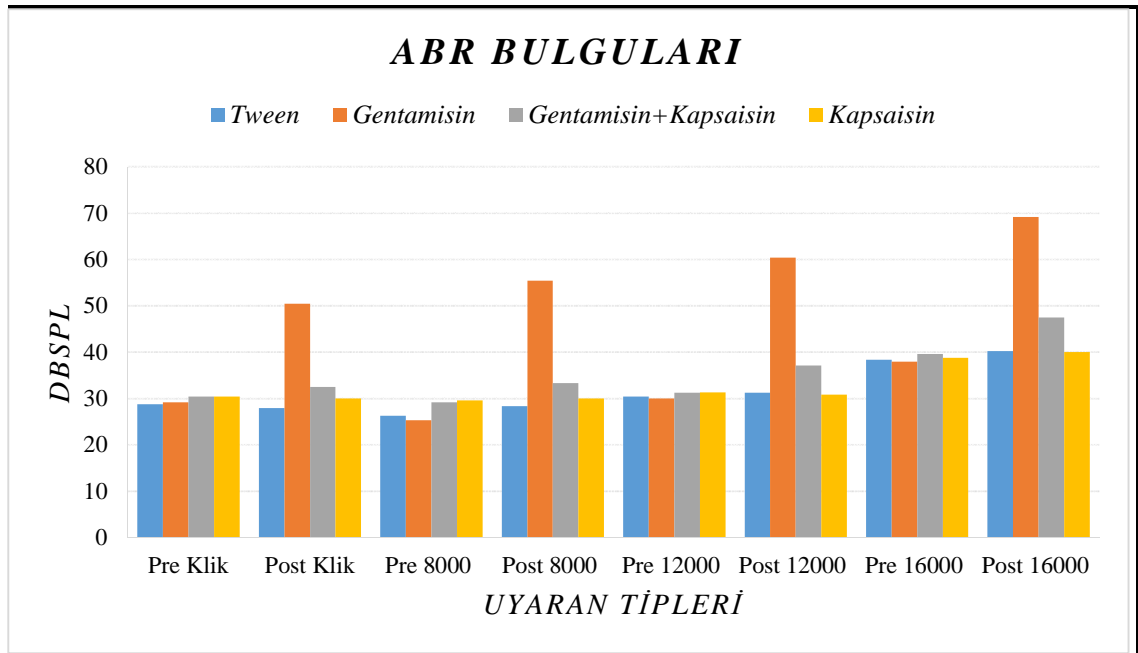
Gruplar arası karşılaştırma;

Gruplar arasında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Bu farkın gentamisin grubunun tedavi sonrası değerlerindeki artıştan kaynaklandığı tespit edildi. (Tablo 2)(Grafik 1)

Gentamisin ile gentamisin-kapsaisin alan gruplardaki ABR eşiklerindeki değişim karşılaştırıldığında; gentamisin ile birlikte kapsaisin alan grupta yalnız gentamisin alan gruba göre ABR eşiklerinin korunduğu saptandı ($p<0,0001$)(Tablo 3).

Tablo 3: 2. ve 3. grubun ABR değerlerindeki değişimin istatistiksel farkları.

Gruplar	Klik	8000 Hz	12000 Hz	16000 Hz
Gentamisin	21,25±14,54	27,08±21,56	30,42±23,12	31,25±20,06
Gentamisin+ Kapsaisin	2,08±7,79	5,42±8,83	6,25±9,23	11,67±10,07
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

**Grafik 1:** ABR verilerinin karşılaştırılması.

Distorsiyon Ürünleri Otoakustik Emisyon Sonuçları

Grup içi karşılaştırma;

Tween+Etil Alkol+ Sf;

Bu grubumuzda öncesinde ve sonrasında hiçbir frekansta (2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 12000 Hz, 17000 Hz, 25000 Hz ve 35000 Hz) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Gentamisin;

Bu grupta sadece 2000 Hz ve 3000 Hz' de farklılık gözlenmedi. Diğerlerinde; 4000 Hz ($p=0,001$), 6000 Hz ($p<0,001$), 8000 Hz ($p<0,001$), 12000 Hz ($p<0,001$), 17000 Hz ($p<0,001$), 25000 Hz ($p<0,001$), 35000 Hz ($p<0,01$) şeklinde anlamlı azalmalar vardı (Tablo 3).

Gentamisin+ Kapsaisin;

Bu grupta 12000 Hz ($p=0,001$), 17000 Hz ($p=0,002$), 25000 Hz ($p=0,001$) ve 35000 Hz' de ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttu. Diğer frekanslarda 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz ve 8000 Hz herhangi bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Kapsaisin;

Bu grubun sadece 17000 Hz frekansında anlamlı ($p<0,001$) düşüş gözlendi. Diğer frekanslarda istatistiksel açıdan farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Gruplar arası karşılaştırma;

Tedavi öncesindeki değerlerde bütün frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ve homojen dağıldığı tespit edildi (Tablo 3)(Grafik 2).

Tedavi sonrasında 2000 Hz ve 3000 Hz' de gruplar arasında farklılıklar görülmedi. Diğer frekanslarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttur (Tablo 3)(Grafik 2).

Bu farklılığa 4000 Hz' de gentamisin ve tween grubu arasındaki farklılıktan kaynaklanmıştır ($p=0,003$). Tween grubu önceki değerlerini koruyorken gentamisin grubunda anlamlı düşme mevcuttur. Gentamisin ile diğer gruplar arasında fark anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 3)(Grafik 2).

6000 Hz' de gruplar arası farklılık gentamisin grubundan kaynaklandığı görülmüştür ($p<0,001$). Gentamisin grubunun değerleri diğer gruplara göre anlamlı şekilde azalmıştır (Tablo 3)(Grafik 2).

8000 Hz' de yine gruplar arası farklılığın kaynağı gentamisin grubundan kaynaklanmaktaydı ($p<0,001$) (Tablo 3)(Grafik 2).

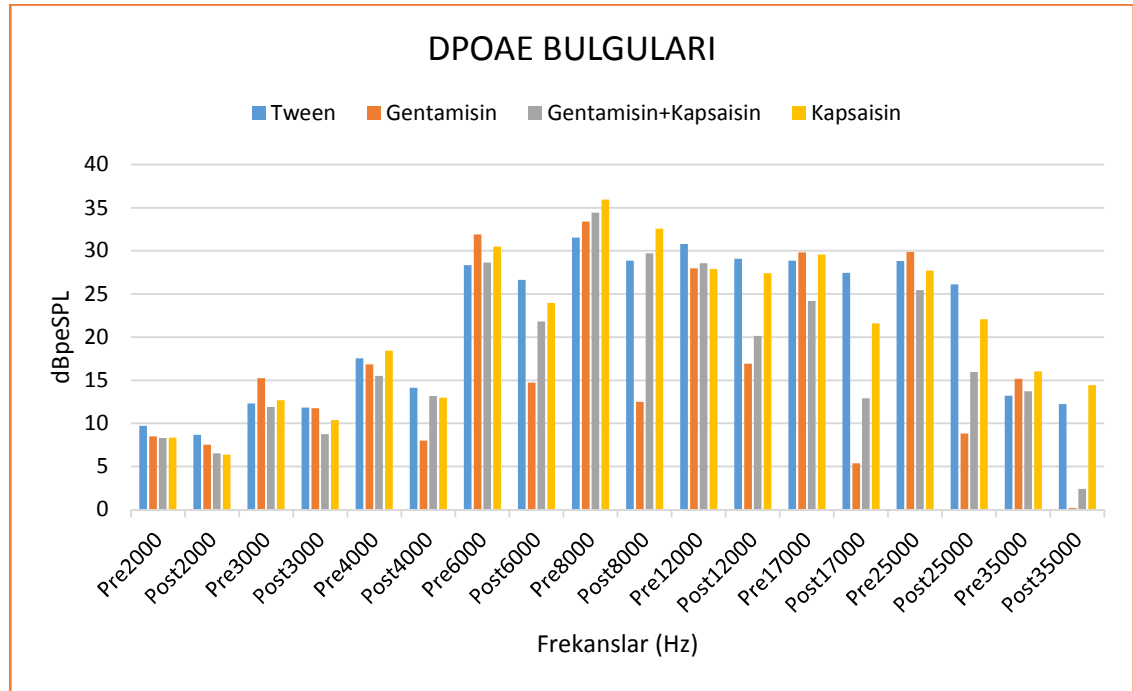
12000 Hz ve 17000 Hz' deki farklılığın sebebi gentamisin grubunun , tween ve kapsaisin' e göre anlamlı düşüş gösterdiğinden kaynaklanmıştı($p<0,001$). Gentamisin ile genta-kapsaisin grupları arasında fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 3)(Grafik 2).

25000 Hz ve 35000 Hz' de farklılığa sebep olan gruplar gentamisin ve gentamisin- kapsaisin gruplarının diğer gruplara göre SGO' ları anlamlı olarak azalmıştır. Fakat gentamisin ile gentamisin- kapsaisin arasında fark anlamlıydı ($p<0,05$). Gentamisin grubu diğer gruplara göre en fazla düşüşe sahiptir (Tablo 3)(Grafik 2).

Tablo 4: DPOAE verilerinin istatistiksel sonuçları.

<i>DPOAE</i>	<i>Tween+Etil Alkol+Sf</i>	<i>Gentamisin</i>	<i>Gentamisin+ Kapsaisin</i>	<i>Kapsaisin</i>	<i>Gruplararası P</i>
<i>Pre 2000 Hz</i>	9,71±5,23	8,50±4,28	8,29±4,21	8,33±4,94	0,687
<i>Post 2000 Hz</i>	8,67±5,60	7,54±5,85	6,54±4,89	6,38±3,79	0,169
<i>P</i>	0,456	0,447	0,067	0,085	
<i>Pre 3000 Hz</i>	12,33±5,68	15,25±5,96	11,92±6,35	12,67±7,52	0,298
<i>Post 3000 Hz</i>	11,83±8,94	11,75±7,69	8,75±7,30	10,38±6,02	0,277
<i>P</i>	0,896	0,083	0,065	0,174	
<i>Pre 4000 Hz</i>	17,54±5,80	16,83±4,67	15,50±5,86	18,42±3,83	0,365
<i>Post 4000 Hz</i>	14,13±6,31	8,00±9,42	13,17±6,71	16,00±6,81	0,003
<i>P</i>	0,270	0,001	0,059	0,071	
<i>Pre 6000 Hz</i>	28,33±4,38	31,92±6,58	28,63±5,63	30,50±4,62	0,077
<i>Post 6000 Hz</i>	26,63±4,91	14,71±11,69	21,83±10,04	27,96±4,56	<0,001
<i>P</i>	0,185	<0,001	0,080	0,137	
<i>Pre 8000 Hz</i>	31,54±8,65	33,38±6,75	34,42±7,03	35,96±5,64	0,254
<i>Post 8000 Hz</i>	28,88±7,65	12,50±13,01	29,71±11,61	34,58±4,09	<0,001
<i>P</i>	0,220	<0,001	0,141	0,296	

Pre 12000 Hz	30,79±3,37	27,96±4,46	28,58±3,68	27,88±4,40	0,460
Post 12000 Hz	29,08±4,16	16,92±8,17	20,13±9,87	27,42±3,75	<0,001
P	0,352	<0,001	0,001	0,690	
Pre 17000 Hz	28,88±6,41	29,83±11,15	24,17±10,47	29,58±4,46	0,082
Post 17000 Hz	27,46±8,25	5,38±13,40	12,92±14,64	21,58±7,67	<0,001
P	0,390	<0,001	0,002	<0,001	
Pre 25000 Hz	28,88±7,39	29,88±9,38	25,46±7,07	27,71±6,48	0,152
Post 25000 Hz	26,13±7,20	8,83±10,16	15,96±10,08	22,08±8,70	<0,001
P	0,325	<0,001	0,001	0,180	
Pre 35000 Hz	8,21±6,17	9,46±8,12	7,29±9,05	7,08±7,162	0,568
Post 35000 Hz	6,50±10,41	1,71±6,01	1,96±7,51	6,04±5,49	<0,001
P	0,492	<0,01	<0,05	0,983	



Grafik 2: DPOAE verilerinin karşılaştırılması.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada aminoglikozid grubu antibiyotiklerden biri olan gentamisine bağlı gelişen ototoksisitenin kapsaisin kullanılarak önlenabilirliği yüksek frekans DPOAE ve ABR ölçümleri yapılarak araştırıldı.

Aminoglikozidler kohlear ve vestibüler hücrelerin oksidatif stres vasıtasıyla apoptotik yol ile ölümüne neden olur. Aminoglikozid antibiyotiklerin ilk etki yaptığı yer, dış tüylü hücrelerdir. Histopatolojik çalışmalara göre, ilk önce dış tüylü hücreler ve daha sonra iç tüylü hücreler tutulmaktadır. Kokleada olay bazal turdan başlamakta, apikal tura doğru ilerlemekte, stria vaskularis de etkilenebilmektedir; yüksek dozlarda gangliyon hücrelerinde de dejenerasyon olmaktadır [19,180].

Vestibüler sistemde ise krista ampullaris apeksindeki tüylü hücreler ve utriküler ve sakküler makulanın striolar bölgesi en sık etkilenen bölgelerdir [181].

Aminoglikozidler, farklı mekanizmalar ile serbest radikaller gibi davranarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu mekanizmalardan biri tüylü hücrelerin içine mekanoelektriksel transdüser kanallar yolu ile girmeleridir. Bundan sonra oluşan aminoglikozit-demir kompleksi, araşidonik asit metabolizmasından oluşan serbest oksijen radikalleri gibi elektron vericileri ile reaksiyona girer. Aminoglikozitler tarafından serbest oksijen radikalleri vasıtasıyla aktive edilen c-Jun N-Terminal Kinaz (JNK) hücre apoptozisine katkıda bulunur. Bu enzimin akış yönündeki hedefi transkripsiyon faktörü olan aktive Protein-1'dir. Bundan sonra çekirdekte nükleer faktör kappa B'de (NFkB) gen translokasyonları meydana gelir ve mitokondriden sitokrom-c salgılanır. En son aşamada kaspazlar (kaspaz 8, 9 ve 3) vasıtasıyla mitokondri membranı hasarlanarak hücre apoptozise uğramaktadır. Ayrıca hücre ölümü kaspazdan bağımsız mekanizmalar ile de olabilir. Apoptozis burada intrinsik mekanizmalı apoptozistir. Diğer bir mekanizma ise; artı elektrik yüklü olan aminoglikozidlerin eksi elektrik yüküne sahip hücre ve mitokondri membranlarına kolaylıkla bağlanarak hücre membranlarında lipid peroksidasyonu yolu ile membran geçirgenliğini hızla arttırmasıdır. Bu durumda hem hücre içindeki yapılar dağılmakta hem de membran geçirgenliği artan hücrenin içerisine giren ilaç miktarı artmaktadır. Bu durum da apoptozisle sonuçlanmaktadır [182]. Bu bilgiler doğrultusunda;

aminoglikozid grubu antibiyotiklerin serbest radikaller üzerinden ototoksositeye neden olduğu söylenebilir.

Serbest oksijen radikalleri hücre bileşenlerinden olan lipid, protein ve nükleik asit gibi yapıları okside etme kapasitesine sahiptir. Özellikle hücre membranında bulunan doymamış yağ asitleri serbest radikallerle karşılaştığı zaman yaygın peroksidasyon oluşur. Neticede hücre membran bütünlüğü bozulur. Bu olaylar zinciri hücre ölümü ile sona erer.

Normal şartlarda dolaşımında serbest radikaller bulunmaktadır. Bu radikallerin zararlı etkileri yine vücutta mevcut olan bir takım antioksidan savunma sistemleri ile ortadan kaldırılmaktadır. Ancak serbest radikallerin bir şekilde fazla üretilmesi, ya da antioksidan savunma sisteminin zayıflaması, serbest radikallerin toksik etkisini kaçınılmaz kılar.

Serbest oksijen radikalleri normal hücre respirasyonu sırasında, glikoz ve oksijenden enerjiye çevrilirken ortaya çıkar [183]. Bununla birlikte aminoglikozidlerin dış tüylü hücrelere girmesi aminoglikozid demir kompleksi oluşmasına neden olarak SOR üretimini artırır[7].SOR' in birikmesi hücre içi olaylar zincirinin başlamasına neden olarak iç kulakta hücre ölümü gerçekleştirir. Bu olay da kendini sensörinöral işitme kaybı ve vertigo olarak gösterir [183].

Tüylü hücrelerde aminoglikozidlere bağlı apoptozis, primer olarak kaspaz aktivasyonu ile internal ve eksternal yolaklar ile düzenlenir. İnternal yolda mitokondriden apoptotik faktörler salınır. Eksternal yolda ise fas ve TNFR1 gibi hücre ölüm reseptörlerinin aktive olmasıyla hücre ölümü gerçekleşir [184, 185]. Aminoglikozid ototoksitesinde koruyucu ya da önleyici ajanların bu mekanizmalar temelinde etki ettiği düşünülmektedir.

Gentamisin'in sebep olduğu ototoksitenin önlenmesi amacıyla pek çok antioksidan madde ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu ajanlardan bazıları; demir şelatörleri (desferrioksamin, dihidroksibenzoat), glutatyon, alfa tokoferol (vitamin E), alfa lipoik asit, ebselen, D-metionin, deksametazon, trimetazidin, geranylgeranylacetone, N-asetilsistein [186, 187]. Halen gentamisin ototoksitesinde pratikte kullanılan ve kabul gören bir ajan mevcut değil.

Staphylococcus aureus, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* ile yapılan gentamisine bağılı apoptozisi önlemede mitoquinone' nin etkili olduğu gösterilmiştir [183].

McKinney ve ark., sirkadiyen değişimlerin ototoksisite üzerine etkisini araştırmışlardır. Sıçanlarda gentamisin etkisiyle ilgili gece uygulanan gentamisin dozlarının gündüze göre daha az ototoksik etkisi saptanmıştır [188]. Bizim uygulamamızda bu sirkadiyen periyotları göz önünde bulundurularak gündüz saatleri tercih edilmiştir.

Hinojosa ve ark. , insan temporal kemik üzerindeki postmortem çalışmalarında, aminoglikozid kullanımı sonrası sensörinöral işitme kaybında tüylü hücrelerde herhangi bir kayıp olmadan ganglion hücrelerindeki azalmayla ilişkili olabileceği saptanmıştır [189]. Bununla birlikte yaptıkları diğer bir çalışmada tüylü hücrelerde azalmayla birlikte spiral ganglion hücrelerindeki azalmanın birlikte işitme kayıbandan sorumlu olabileceği gösterilmiştir [190]. Ototoksik ilaç kullanımında özellikle aminoglikozidlerde periferik, sönsörinöral işitme sisteminin herhangi bir komponentinde hasara yol açabilir. Bu tüylü hücrelerde ya da ganglion hücrelerinde yalnız başına hasara yol açarak işitme kaybını oluştururlar [190].

Sıçanlarla yapılan kontrollü bir çalışmada hayvanlar gastrik tüp yoluyla günde 50 mg/kg kapsaisin veya 0.5 g/kg Capsicum ekstresi ile 10- 60 gün süreyle beslenmiştir. Capsicum ekstresi uygulanan sıçanlardaki büyüme, plazma üre değeri, glikoz, fosfolipidler, trigliseritler, total kolesterol değeri, serbest yağ asitleri, glutamik pirüvik transaminaz ve alkalın fosfataz değerlerinde daha fazla düşme eğilimi gözlenmiştir [191].

Kapsaisin ve kapsaisinoid grubunun diğer üyelerinin gastrointestinal- sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, limbik sistem ve termoregülatör sistem üzerinde etkileri mevcuttur [161] . Kapsaisin, kardiyovasküler sistemde doz ve uygulama hızına göre farklılık gösteren etkilere neden olmaktadır. Kapsaisinin 1µg dozda sıçanlara intravenöz yolla uygulanması sonucu, kan basıncında tekrarlanabilir trifazik bir etki gözlenmiştir. Kan basıncı ve kalp hızındaki düşüşü takiben, kan basıncında önce geçici, daha sonra ise kalıcı bir artış gözlenmiştir. Kapsaisinin 50 µg dozda 12 dakika süreyle uygulanması sonucu taşikardiyle birlikte kan basıncında sürekli bir artış oluşmuştur [192] .

Kapsaisinin 5 µg/kg dozda sağ femoral vene enjekte edilmesi sıçanlarda uyarılmış solunum durmasına neden olmuştur. Kapsaisinin neden olduğu solunum değişikliklerinin nodose gangliada bulunan vanilloid reseptörlerin stimülasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir [193]. Kapsaisinin topikal yolla uygulanması ciltte yanma, batma ve sıcaklık duyumsaması gibi hislere neden olabilmektedir [149]. Kapsaisinin %0.025-0.075 oranında kullanıldığı topikal olarak uygulanan merhemler, periferel nöropati ağrılarının hafifletilmesinde kullanılmaktadır [194].

Nazal mukozaya tekrarlayan dozlarda kapsaisinin Z-izomerinin uygulamasının küme tipi baş ağrısı ataklarının önlenmesinde etkili olduğu bulunmuştur [195, 196]. Kapsaisinin sentetik izomeri olan civamide bir vanilloid reseptör agonisti ve nöronal kalsiyum kanal blokörüdür [197]. Ayrıca stimülatör nörotransmitterlerin nöronlardan salımını inhibe eder [198].

İntragastik olarak uygulanan kapsaisinin, deneysel olarak oluşturulan gastrik hasara karşı koruyucu bir etkinliğinin olduğu bulunmuştur. Bu etkisinin gastrik mukus üretimini artırmasından ve mukozal mukus tüketimini azaltmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir [199].

Kapsaisinin intestinal kanaldaki bazı elektrolitlerin taşınması [200] ve peristaltik aktivite [201] üzerine etkisi vardır. Bu etki kapsaisin reseptörü veya gastrointestinal kanalı uyaran nöronlarda bulunan TRPV1 (Transient receptor potential cation channel of vanilloid type 1) reseptörüyle olan etkileşme sonucu ortaya çıkmaktadır [202, 203]. Kapsaisin TRPV1 ile etkileşerek ekstraselüler Ca²⁺ iyonlarının nöronların içine alınmasını sağlar. Buna bağlı olarak CGRP (calcitonin gene-related peptide) ve P maddesi gibi çeşitli nöropeptitlerin salgılanması uyarılır [204, 205].

Kapsaisinin obezite tedavisinde kullanımı konusunda da araştırmalar yapılmaktadır. Epidemiyolojik veriler kapsaisin içeren besinlerin tüketilmesine bağlı olarak obezite prevalansının azaldığını göstermektedir. Kemirgen hayvanlar, %0.014 oranında kapsaisin içeren bir diyetle beslendiğinde kalori alımında bir fark gözlenmezken visseral (perirenal) yağ ağırlığında önemli oranda azalma bulunmuştur [206]. Kawada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da adrenal medulladan kateşolaminlerin salınması ve bunların santral sinir sistemini uyarması sonucunda

enerji ve lipid metabolizmasının artırılması yoluyla sıçanlarda obezitenin azaltıldığı gösterilmiştir [207, 208].

Kapsaisin apoptozu indükleyerek, çeşitli ölümsüz ve kötü huylu hücre hatlarının büyümesini baskılar [209, 210]. Bu indüksiyonun, hücrelerde intraselüler reaktif oksijen türlerinin üretiminin önemli ölçüde artmasıyla bağlantılı olabileceği belirtilmiştir [211, 212]. Kapsaisinin kanser hücrelerinde apoptoza neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda kapsaisinin bazı prostat kanser hücrelerindeki apoptoz oranını artırdığı gösterilmiştir [213]. Ayrıca doğal kapsaisinin lösemi hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği [214], akciğer kanser hücrelerinde [215] ve insan hepatoma HepG2 hücrelerinde [216] apoptoza neden olduğu bulunmuştur. Kapsaisin tarafından indüklenen apoptozun yolağı henüz tartışmalı olmakla birlikte protein, lipid, DNA ve RNA gibi hücresel makro moleküller üzerindeki oksidatif strese bağlı geri dönüşümsüz hasarın neden olduğu düşünülmektedir [217]. Kapsaisin insan melanoma hücrelerinin apoptozunu artırmak için kaspazla aktive edilen DNaz inhibitörünün ekspresyonunu baskılamakta [218], hücre içi antiapoptotik Bcl-2 oranını azaltmakta ve hepatokarsinoma hücrelerindeki kaspaz-3 aktivitesini artırmaktadır [219]. İlave olarak kapsaisin karsinoma hücre modelinde hücre içi reaktif oksijen türlerini ve kalsiyum düzeyini artırmaktadır [220].

Endotelyum (EDLF) ve substance P visseral arterlerden salınan vazodilatör etkisi olan mediatörlerdir. Vass ve ark. yaptığı çalışmada kapsaisinin nitrik oksit ve substance P miktarlarındaki artışlardan dolayı koklear kan akımını arttırdığını göstermişlerdir [18, 221]. Nitrik oksit inhibitörü ve substance P antagonisti verilerek kapsaisinin etkisinin azaldığı görülmüştür. Kapsaisinin substance P ve nitrik oksidin koklea üzerindeki etkileşimleri henüz netlik kazanmamıştır. Fakat büyük olasılıkla Kapsaisin substance P miktarını ve nitrik oksit üretimini artırarak kokleadaki kan akımını arttırmış olabilir [221].

Geçmişte yapılan fizyolojik alandaki çalışmalar göstermiştir ki, endojen vasoaktif peptitler ile koklear vasküler sistemin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar[18].

Sarioğlu ve ark. sıçanların testislerinde yaptığı çalışmada, kapsaisinin ipsilateral tarafta torsiyon yapıldığında kontralateral testisler üzerinde apoptotik değişiklikler açısından koruyucu rol oynadığını göstermişlerdir [222].

Geranylgeranylacetone (GGA) Japonya’da yaygın olarak kullanılan bir anti ülser ilaçtır. GGA’nın sitoprotektif etkisini birçok doku ve organda bulunan ısı şok proteinlerini indükleyerek (HSP) gösterdiği bilinmektedir. Sano ve ark. [223] yaptıkları hayvan çalışmasında gentamisin ile sıçanlarda oluşturulan deneysel koklear ototoksisitede GGA’nın koruyucu etkisini göstermişlerdir.

Bu çalışmada da antioksidan etkisi bilinen fakat ototoksisite üzerinde literatürde araştırma yapılmayan kapsaisin gentamisin ototoksisitesinde olası koruyucu etkisini hem yüksek frekans DPOAE hem de ABR testlerini uygulayarak araştırdık.

OAE ölçümleri noninvaziv, ağrısız, anestezişiz, hastanın genel durumundan bağımsız, çocuk ve mental retarde hastalara uygulama kolaylığı, objektifliği, hassaslığı, kesin sonuç vermesi, kısa sürede cevap alınması ve geniş hasta gruplarının taranabilmesi gibi avantajlarından dolayı çok tercih edilmektedir. Özellikle yenidoğanlarda koklear fonksiyonları değerlendirmede büyük kolaylıklar sağlamaktadır [224].

Brown ve ark. [225] kobaylar üzerindeki gentamisin uygulaması sonrasında dış kulak kanalından akustik emisyonları kayıt ettiler. İlaç uygulanan ve fonksiyonel değişiklikler olan tüm hayvanlarda dış tüylü hücrelerin morfolojisinin değişikliğe uğradığını gördüler. Buradaki OAE’ lar dış saç hücrelerinin morfolojisindeki farklılıklar görülmeden önce saptadılar. Böylece OAE ölçümünün, ototoksisitenin erken aşamalarında korti organının hassas kısımlarındaki fonksiyonel bozulmaya eşlik eden yapısal değişiklikleri ortaya çıkarmak için gerekli bir yöntem olduğunu ileri sürdüler.

OAE’ların varlığı normal şekilde çalışabilen iç kulağın genel anatomik ve fizyolojik yapısını doğrular. Bu baziller membran, korti organı, stria vaskularis hareketine bağlı endolenfin ve dış saçlı hücrelerin sağlığını gerektirir. OAE’lar bu sistemler zarar gördüğünde baskılanır.

Kokleadaki küçük hasarlar DPOAE ile daha odyograma yansımadan önce tespit edilebilir. Arnold ve ark. [226] azalan koklear fonksiyonu tespit etmek için DPOAE’ la test ettiler. DPOAE ve yüksek frekans işitme arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Sonuç olarak yüksek frekans işitmenin DPOAE’ları etkilediğini ve bu bölgede saf ses eşikleri ile henüz tespit edilmemiş olan dış titretilen tüylü hücrelerdeki küçük değişikliklere emisyonların daha hassas olduğunu söylediler. Kim ve ark. [227]

bir kulağın test frekansındaki DPOAE seviyesini saf ses eşiğine karşı değerlendirdiler ve koklear fonksiyonların değerlendirmesinde DPOAE'nun yararlı frekans özelliği olan objektif bir test olabileceğini bildirdiler. OAE'ların bu özelliklerini göz önünde bulundurarak, biz de çalışmamızda aminoglikozid grubu bir antibiyotik olan gentamisin'in iç kulak ve işitme üzerine etkilerini araştırırken DPOAE'dan yararlandık.

OAE'lar kokleadan kaynaklanıp kemik zincir, kulak zarı ve dış kulak yolu tarafından iletilen vibratuvar enerjidir. OAE'lar koklear dalgaların güçlü doğal bir yan ürünü olması sebebiyle, kulak zarı hareketi ile birlikte tüm orta kulak kemikçik zincirin, oval pencere ve stapesin normal hareketini gösterir [228,229]. Orta kulaktaki negatif ve pozitif basınç değişikliklerinde otoakustik emisyon amplitüd ve dalga tekrarlanabilirliği (reproduksibilite) oranlarında belirgin değişiklikler meydana gelir. Bu yüzden herhangi bir nedenle otoakustik emisyon ölçümü yapılırken orta kulağın durumu mutlaka değerlendirilmelidir. Biz de çalışmamızda OAE ölçümü yapmadan önce sıçanlara mikroskop altında otoskopik muayene yaptık. Akut otit ve/veya timpanik membran retraksiyonu, perforasyonu açısından değerlendirdik. Otomikroskopik muayenemizde bu gibi durumlarla karşılaşmadık. Bazal ölçümler öncesi dış kulak yollarındaki buşon ve debrisleri temizledik.

Sıçanların otoakustik emisyonlarını kayıt ederken karşılaşılan zorluk sıçan dış kulak kanalının dar olmasından dolayı probun yerleştirilmesinde zorlanılmaktadır. Biz probu dış kulak yoluna sıkıca oturtabilmek için, cihazın probunun ucuna, en küçük boyda timpanometri probu yerleştirdik ve herhangi bir artefakt olmadan rahatlıkla emisyonları alabildik.

ABR ile eşik tayini adayları; davranış odyometrisi tekniklerinin uygulanmasının mümkün olmadığı olgulardır. Bunlar çoğunlukla; yenidoğanlar, küçük çocuklar, zihinsel özürlüler, deneysel kobay çalışmaları ve simülasyonla kendini hasta göstermeye çalışanlardır [93, 177, 230]. İşitme kaybı az veya dalgalanmalar gösteren şekillerde de olsa önemli konuşma ve öğrenme güçlüğüne neden olabilir. Bu nedenle 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. Deneysel kobay çalışmaları da subjektif bir yöntem olan konvansiyonel odyometri uygulamasının mümkün olmadığı ya da zor olduğu olgulardır. ABR' in objektif oluşu eşik tayini açısından deneysel modelde araştırmacı için büyük kolaylık sağlamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda sıçanların işitme eşiklerinin tespiti için ABR testini uyguladık.

Eşik altındaki uyarı düzeylerinde cevap trasesi neredeyse düz bir formda iken, eşğin hemen üzerinde V. dalga latensi ortaya çıkar. Orta düzeydeki ses şiddetlerinde III. dalga belirginleşirken; I., II. ve IV. dalgalar ancak yüksek şiddetlerde belirginleşmektedir. Bunlardan da II. ve IV. dalgalar değişkendir ve tüm incelemelerde elde edilmeyebilir. Aynı şekilde VI. ve VII. dalgalar da değişkenlik özelliğine sahiptir. Bu nedenle klinik uygulamalarda I., III. ve V. dalgalar tanı aracı olarak kullanılırlar. Çalışmamızda işitme eşikleri tayininde V. dalgayı kullandık.

Bizim bilgilerimize göre gentamisin sebep olduğu ototoksitede kapsaisinin olası koruyucu etkisini gösteren bir çalışma literatürde halen mevcut değil. Bu çalışmada;

1. Grupta (tween 80, etilalkol ve sf) ABR sonuçlarında; klik, 8000 Hz, 12000 Hz ve 16000 Hz' de anlamlı bir artış olmadı ($p>0,05$). DPOAE' da ölçüm yaptığımız frekanslarda (2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 12000, 17000, 25000, 35000) yine anlamlı bir düşüş saptanmadı ($p>0,05$). Bu grupta kapsaisinin çözücüsü olan maddelerin işitme üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını gösterdik.

2. Grupta (gentamisin alan) ABR sonuçlarında; klik uyaranda 20 dB ($p<0,001$), 8000 Hz' de 30 dB ($p<0,001$), 12000 Hz' de 30 dB ($p<0,001$), 16000 Hz' de 32 dB' lik ($p<0,001$) anlamlı artışlar gözlemlendi. DPOAE' da ise 2000 ve 3000 Hz değerlerinde anlamlı düşüşler ($p>0,05$) saptanmadı. Diğer frekanslarda (4000, 6000, 8000, 12000, 17000, 25000, 35000) anlamlı ($p<0,001$) azalmalar mevcuttu. Gentamisin verilen grupta ototoksik etkiyi elektrofizyolojik test sonuçlarıyla göstermiş olduk.

3. Grupta (gentamisin ve kapsaisinin beraber verildiği) ABR sonuçlarında; Klik uyaranda ($p>0,05$) anlamlı artış olmadı. 8000 Hz' de 4dB ($p=0,029$), 12000 Hz' de 6 dB ($p=0,01$), 16000 Hz' de 8 dB' lik ($p=0,006$) istatistiksel olarak anlamlı sayılan artışlar gözlemlendi. DPOAE ölçümlerinde; 2000, 3000, 4000, 6000 ve 8000 Hz' de ($p>0,05$) azalmalar anlamlı değildi. 12000, 17000, 25000 ve 35000 Hz' de anlamlı ($p<0,05$) düşmeler gözlemlendi. Gentamisin ile gentamisin-kapsaisin alan gruplardaki

ABR eşiklerindeki değişim karşılaştırıldığında; gentamisin ile birlikte kapsaisin alan grupta yalnız gentamisin alan gruba göre ABR eşiklerinin korunduğu saptandı ($p<0,0001$).

DPOAE' de 12000, 17000, 25000 ve 35000Hz frekansları dışındaki diğer DPOAE cevapları korunmuştu. Bu grubun ototoksisiteyi büyük oranda engellediğini saptadık.

4. Grupta (Kapsaisin alan) ABR sonuçlarında; klik uyaranda, 8000, 12000 ve 16000 Hz' de anlamlı farklılık ($p>0,05$) yoktu. DPOAE ölçümlerinde; sadece 17000 Hz' de anlamlı ($p<0,001$) düşü vardı. Diğer frekanslarda (2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 12000, 25000, 35000) farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Bu sonuçlardan da kapsaisinin işitme üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermiş olduk.

6.SONUÇLAR

Bu çalışma gentamisinin sebep olduğu ototoksisitede kapsaisin olası protektif etkisini göstermek için literatürde yapılan ilk çalışmadır. Sadece gentamisin alan grupta DPOAE değerlerinde anlamlı düşüş ve ABR değerlerinde anlamlı ve ototoksisite açısından kabul edilebilir artış saptandı. Gentamisin ile kapsaisin birlikte alan grupta yalnız gentamisin alan gruba göre ABR eşiklerinin ve DPOAE değerlerinin (12000, 17000, 25000, 35000 Hz hariç) korunduğu saptandı. Bu bilgiler doğrultusunda, sıçanlarda gentamisin tarafından oluşturulan ototoksisitesinde kapsaisinin koruyucu etkisi olduğu sonucuna ulaşıldı. Buna rağmen kapsaisinin olası toksik etkileri üzerinde de durulmalı, farklı dozlar, farklı uygulama yolları ve uygulama süreleri ile yeni çalışmalar yapılmalıdır.

7.KAYNAKLAR

- [1]. DORETTO MC, MARSEİLLAN RF, PİNTO-GONCALVES R, OLVERİRA JAA, CORRADO AP. "Reduction of streptomycin-induced acute and chronic toxicities". *Laryngoscope.*;104:631-637, 1994.
- [2]. MATZ GJ. "Aminoglycoside koklear toxicity". *Otolaryngol Clin North Am.*;26:705-712, 1993.
- [3]. HENLEY CM, RYBAK LP. "Developmental ototoxicity". *Otolaryngol Clin North Am.*;26:857-871, 1993.
- [4]. MATZ G, RYBAK L, ROLAND PS, HANNLEY M, FRIEDMAN R, MANOLİDİS S, STEWART MG, WEBER P, OWERİS F. "Ototoxicity of ototopical antibiotic drops in humans". *Otolaryngol Head Neck Surg.*;130:89-94, 2004.
- [5]. NOMURA K, NARUSE K, WATANABE K, SOKABE M. "Aminoglycoside blockade of Ca²⁺(+) activated K⁺ channel from rat brain synaptosomal membranes incorporated into planar bilayers". *J Membr Biol.*;115:241-251, 1990.
- [6]. MARCOTTİ W, VAN NETTEN SM, KROS CJ. "The aminoglycoside antibiotic dihydrostreptomycin rapidly enters mouse outer hair cells through the mechano-electrical transducer channels". *J Physiol.*;567:505-521, 2005.
- [7]. RYBAK LP, RAMKUMAR V. "Ototoxicity". *Kidney Int.*;72:931-935,2007.
- [8]. RYBAK LP, WHİTTHORTH CA. "Ototoxicity: therapeutic opportunities". *Drug Discov Today.*;10:1313-1321,2005.
- [9]. JANKNEGT R. "Aminoglycoside therapy. Current use and future prospects". *Pharm Weekbl Sci.*;12:81-90, 1990.
- [10]. MATHEWS A, BAİLİE GR. "Clinical pharmacokinetics, toxicity and cost effectiveness analysis of aminoglycosides and aminoglycoside dosing services". *J Clin Pharm Ther.*;12:273-291, 1987.
- [11]. ŞENOCAK D. *Otorinolaringoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1087-1109,2000.

- [12]. ROLAND JT, COHEN NL. Vestibular and auditory ototoxicity. In: Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schüller DE (Eds). *Otolaryngology Head and Neck Surgery* (2nd ed.). St. Louis: Mosby-Year Book Inc.;3186-3197,1998.
- [13]. FİSCHEL-GHODSIAN N. "Risk factors in aminoglycoside toxicity". *Pharmacogenomics.*;6:27-36,2005.
- [14]. ARSLAN E, ORZAN E, SANTARELLI R. "Global problem of drug-induced hearing loss". *Ann N Y Acad Sci.*;884:1-14, 1999.
- [15]. SCHACHT J. "Biochemical basis of aminoglycoside ototoxicity". *Otolaryngol Clin North Am.*;26:845-856,1993.
- [16]. HOTZ MA, HARRIS FP, PROBST R. "Otoacoustic emissions: an approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity". *Laryngoscope.*;104:1130-1134, 1994.
- [17]. BRIGHT KE. "*Spontaneous otoacoustic emissions*". In: Robinette MS, Glatteke TJ (Eds). *Otoacoustic emissions* (2nd ed.). New York: Thieme Medical Publishers Inc.; 2002:74-94.
- [18]. VASS Z., NUTTALL A., COLEMAN J. "Capsaicin-induced release of substance P increases koklear blood flow in the guinea pig". *Hearing Research*, 89 :86-92, 1995.
- [19]. UNAL OF, GHOREISHI SM, ATAŞ A, AKYÜREK N, AKYOL G,GÜRSEL B. "Prevention of gentamicin induced ototoxicity by trimetazidine in animal model". *Int Pediatr Otorhinolaryngol*, 69: 193-199, 2005.
- [20]. MANIU A, PERDE-SCHEPLER M, COSGERA M. "Protective effect of L-N-acetylcysteine against gentamycin ototoxicity in the organ cultures of the rat cochlea". *Rom J Morphol Embryol*, 52: 159-164, 2011.
- [21]. SONG BB, ANDERSON D, SCHACHT J. "Protection from gentamicin by iron chelators in guinea pig in vivo". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 282: 369-377, 1997
- [22]. TONNDORF J. *The external ear*. In: Jahn HF, Santos-Sacchi J, eds. "Physiology of the ear". New York: Raven Press, 4-20, 1988.
- [23]. DALLOS, P. *The Auditory periphery: Biophysics and physiology*, Academic press, New York,1973.

- [24]. BELGİN, E. Odyolojik Değerlendirme (21. Bölüm) *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Kitabı*, Editör: Prof. Dr. Muharrem Gerçeker, Akademisyen Tıp Kitabevi, 2014.
- [25]. MOLLER, M. *Hearing its physiology and Pathophysiology*, Ch.3. Academic press, California,74-75,2000.
- [26]. HALL, JW. *Overview of Auditory neurophysiology: Past, are sent and future.New Handbook of Auditory Evoked Responses*. 1st ed, Boston Pearson Education, 2007.
- [27]. LEE, K.J. *Essential Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Audiology*, Tenth Edition, McGraw-Hill Companies, 24-65, 2012.
- [28]. Pickles,J.O. *An Introduction to the physiology of Hearing*, Academic Press, London-New York, 1982.
- [29]. SEİKEL, J.A. KİNG, D.W., DRUMRİGHT, D.G. “*Anatomy&Physiology for Speech, Language and Hearing*”, Fourth Edition, Delmar, 2010.
- [30]. RELKİN E. “*Introduction to the analysis of middle ear function*”.JAHN HF, SANTOS-SACCHİ J, eds. “*Physiology of the Ear*”. New York: Raven Press,:103,1988.
- [31]. BALLENGER JJ., SNOW JB (Editör: Şenocak D. Çeviri: Saatçi M.) “*Otorinolaringoloji*”, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1087-109, 2000.
- [32]. KARASALİHOĞLU AR. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi* (3. Baskı) Ankara: Güneş Kitabevi, 3-14, 2002.
- [33]. DONALDSON JA., DUCKER LG., “*Anatomy of the ears*”, İn PAPERALLA MM, SHUMRİCK DA, GLUCKMAN JL, MEYERHOFF WL, eds. *Otolaryngology* 3th ed. Vol 1, Philadelphia: WB Saunders Co., 23-58, 1991.
- [34]. ÖMÜR M, DADAŞ B. “*Klinik Baş ve Boyun Anatomisi*”. Cilt 1, İstanbul. Ulusal Tıp Kitabevi, 181-213, 1996.
- [35]. HAFİZ G. *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 838-857, 2000.
- [36]. DONALDSON JA, DUCKERT LG, LEMPERT PM, RUBEL EW. *Anson-Donaldson Surgical Anatomy of the Temporal Bone (4th ed.)*. New York: Rawen Press; 144-157, 1992.

- [37]. WRIGHT A. *Anatomy and ultrastructure of the human ear*. In: KERR AG, Gleeson M (Eds). *Scott-Brown's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (4th ed.)*. London: Butterworth-Heinemann Reed Educational and Professional Publishing Ltd.; 1-50, 1997.
- [38]. GOYCOOLEA MV, MARTİNG G. *Anatomy of the ear*. In: de SOUZA C, GOYCOOLEA MV, RUAH CB (Eds). *Textbook of the Ear Nose and Throat*. New York: Orient Longman; 4-12, 1995.
- [39]. ARINCI K, ELHAN A. *Anatomi 1.Cilt*. Ankara: Güneş Kitapevi;752-81, 1997.
- [40]. DEVRANOĞLU İ. *Kulak anatomisi ve fizyolojisi*. In: İ.Ü.C.T.F KBB Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri (Eds). *Kulak Burun Boğaz Ders Kitabı*. İstanbul: İ.Ü. Basım Evi; 117-138, 2009.
- [41]. LEE, L.H., MARCUS, D.C. "Endolymphatic Sodium homeostasis by Riessner's membrane". *Neuroscience*; 1198(1) 3-8, 2003.
- [42]. BELGİN E. Periferik İşitme Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi(3.Bölüm), ŞAHLI AS. Periferik İşitme Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi(4.Bölüm), *Temel Odyoloji* (Editör: Erol Belgin, Yrd. Editör: A.S. Şahlı) Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2015.
- [43]. ATKİN, L.M., ANDERSON, D.J. AND BRUGGE, J.F. "Tonotopic organisation and discharge characteristics of single neurons in nuclei of the lateral lemniscus of the cat". *J. Neurophysiology*, 33, 421-440, 1970
- [44]. URL-<<http://www.neuroreille.com/promenade/francais/ear/fear.htm>>, alındığı tarih:18.03.2015.
- [45]. DONALDSON JA. "Normal anatomy of the inner ear". *Otolaryngol Clin North Am.*;8:267-269, 1975.
- [46]. AKYILDIZ AN. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*, Cilt 2. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 415-443, 2002.
- [47]. SANTI PA, MANCİNİ P. "Cochlear anatomy and central auditory pathways". In: Cummings CW (Eds). *Otorinolaryngology- Head and Neck Surgery*. St Louis Missouri: Mosby Year Book Inc.:2497-2524, 1993.
- [48]. KİM, D.O. *Functional Roles of the Inner and Outer Hair-Cell Subsystems in the coclea and Brain Stem*. "Hearing Science: Recent Advances" (Ed. Berlin C.I) College-Hill Press, California, 249-251,1984.

- [49]. JANSSEN, T., MÜLLER, J. “Otoacoustic emissions as a diagnostic tool in a clinical context”. In: MANLEY GA, FAY RR, POPPER AR, eds. “Active processes and otoacoustic emissions in hearing”. 1st ed. New York: Springer;421-60, 2008.
- [50]. KEMP, DT. “Otoacoustic emissions: Concepts and origins”. In: Manley GA, Fay RR, Popper AR, eds. “Active processes and otoacoustic emissions in hearing”. 1 st ed. New York: Springer; 1-38, 2008.
- [51]. DEMİRANT A. “Kulak: işitme ve denge organı”. In: GÖVSA GÖKMEN F (Ed.). “Sistematik Anatomi”. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 892-907, 2003.
- [52]. LEE KJ. *Anatomy of the ear*. In: LEE KJ (Ed.). *Essential Otorinolaringology-Head and Neck Surgery*. New York: Medical Examination Publishing Company; 1-24, 1991.
- [53]. GUİNAN JJ JR, SALT A, CHEATHAM MA. “Progress in koklear physiology after Bekesy”. *Hear res.*;293:12-20, 2012.
- [54]. LAWRENCE M. *Introduction to inner ear (Fluid) physiology*. In: PAPARELLA MM, SHUMRİCK DA, GLUCKMAN JL, MEYERHOF WL (Eds). *Otolaryngology* (3rd ed.). Philadelphia: WB Saunders Company;199-217, 1991.
- [55]. MANCİNİ P, SANTİ PA. *Koklear physiology*. In: CUMMINGS CW, FREDRİCKSON JM, HARKER LA, KRAUSE CJ, RİCHARDSON MA, SCHULLER DE (Eds). *Otolaryngology Head and Neck Surgery* (3rd ed.). St. Louis: Mosby-Year Book; 2803-2826,1998.
- [56]. ABBAS PJ, MİLLER CA. *Physiology of the auditory system*. In: CUMMINGS CW, FREDRİCKSON JM, HARKER LA, KRAUSE CJ, RİCHARDSON MA, SCHULLER DE (Eds). *Otolaryngology Head and Neck Surgery* (3rd ed.). St. Louis: Mosby-Year Book; 2831-2874, 1998.
- [57]. BRENDA L, LONSBURY-MARTİN, MARTİN GK, LUEBKE AE. *İşitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi*. In: BALLENGER JJ, SNOW JB (Eds). Şenocak D, çev. ed. *Otolaringoloji Baş Boyun cerrahisi*. 15. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 879-929, 1996.
- [58]. BLUESTONE CD. *Physiology of the middle ear and eustachian tube*. İn: PAPARELLA MM, SHUMRİCK DA, GLUCKMAN JL, MEYERHPFF WL (Eds). *Otolaryngology* (3rd ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 63-97, 1991.

- [59]. GUYTON AC, HALL JE. *Textbook of medical physiology (7th ed.)*. Philadelphia: WB Saunders Company; 145-167, 1986.
- [60]. LIPPE WR. "Recent developments in koklear physiology". *Ear Hear*; 7:233-239, 1986.
- [61]. PICKLES, CE., *James O. An Introduction to the Physiology of Hearing (4th ed.)*, Bingley, UK: Emerald Group Publishing Limited, p. 211, 215-217, 238, 2012
- [62]. WERNER, L.A. "Issues in human Auditory development", *Journal Communications Disorders*, 40(4), 275-283, 2007.
- [63]. MIDDLEBROOKS, J.C. *Auditory System: Central Pathways*. In Squire. *Encyclopedia of Neuroscience*. Academic Press. Pp. 745-752, 2009.
- [64]. OSEN KK. "Cytoarchitecture of the koklear nuclei in the cat". *The Journal of Comparative Neurology*; 136(4): 453-484, 1969.
- [65]. ALIBARDI L. *Ultrastructural and immunocytochemical characterization of commissural neurons in the ventral koklear nucleus of rat*. *Annals of Anatomy*; 180: 427-438, 1998a.
- [66]. ALIBARDI L. *Ultrastructural and immunocytochemical characterization of neurons in the rat ventral koklear nucleus projecting to the inferior colliculus*. *Annals of Anatomy*; 180: 427-438, 1998b.
- [67]. GLEICH O, KADOW C, STRUTZ J. "The postnatal growth of koklear nucleus subdivisions and neuronal somata of the anteroventral koklear nucleus in the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*)". *Audiology & Neuro-Otology*; 3: 1-20, 1998.
- [68]. FITZAKERLEY JL, SCHAEFER KL, KITKO RA, MANIS PB. "Properties of koklear nucleus neurons in primary culture". *Hearing Research*; 114: 148-168, 1997
- [69]. GODFREY DA, FARMS WB, GODFREY TG, MIKESSELL NK, LIU J. "Amino acid concentrations in rat koklear nucleus and superior olive". *Hearing Research*; 150: 189-205, 2000.
- [70]. SNYDER RL, LEAKE PA. "Topography of spiral ganglion projections to koklear nucleus during postnatal development in cats". *Journal of Comparative Neurology*; 384: 293-311, 1997.

- [71]. OSTAPOFF EM, MOREST DK, PARHAM K. "Spatial organization of the reciprocal connections between the dorsal and anteroventral koklear nuclei". *Hearing Research*; 130: 75-93, 1999.
- [72]. ALIBARDÍ L. "Identification of tuberculo-ventral neurons in the polymorphic layer of rat dorsal koklear nucleus". *European Journal of Morphology*; 38(3): 153-166, 2000.
- [73]. BIACABE B, CHEVALLIER JM, AVAN P, BONFÍLS P. "Functional anatomy of auditory brainstem nuclei: application to the anatomical basis of brainstem auditory evoked potentials". *Auris Nasus Larynx*; 28: 85-94, 2001.
- [74]. CAMPOS ML, DE CABO C, WISDEN W, JUÍZ JM, MERLO D. *Expression of GABA_A receptor subunits in rat brainstem auditory pathways: koklear nuclei, superior olivary complex and nucleus of lateral lemniscus*. Pergamon; 102(3): 625-638, 2001
- [75]. TIERNEY TS, RUSSELL FA, MOORE DR. "Susceptibility of developing koklear nucleus neurons to deafferentation-induced death abruptly ends just before the onset of hearing". *The Journal of Comparative Neurology*; 378(2): 295-306, 1997.
- [76]. TIERNEY TS, MOORE DR. "Naturally occurring neuron death during postnatal development of gerbil ventral koklear nucleus begins at the onset of hearing". *The Journal of Comparative Neurology*; 387(3): 421-429, 1997.
- [77]. QUESTER R, SCHRÖDER R. "Topographic anatomy of the koklear nuclear region at the floor of the fourth ventricle in humans". *Journal of Neurosurgery*; 91: 466-476, 1999.
- [78]. MUGNAINI E, OSEN KK, DAHL AL, FRIEDICH VL, GRAYKORTE JR." Fine structure of granule cells and related interneurons (termed Golgi cells) in the koklear nuclear complex of cat, rat and Mouse". *Journal of Neurocytology*; 9: 537-570, 1980.
- [79]. WEBSTER DB, TRUNE DR. "Koklear nuclear complex of mice". *The American Journal of Anatomy*; 162: 103-130, 1982.
- [80]. IDRÍZBEGOVIĆ E, CANLON BROSS LS, WILLOTT JF, BOGDANOVIĆ N. "The total of neurons and calcium binding protein positive neurons during in the koklear nucleus of CBA/CaJ mice: a quantitative study". *Hearing Research*; 158: 102-115, 2001.

- [81]. OLIVER, DL., BECKIUS, GE., SHNEIDERMAN, A. "Axonal projections from the lateral and medial superior olive to the inferior colliculus of the cat: a study using electron microscopic autoradiography", *J Comp. Neurol.* 360(1): 17-32, 1995.
- [82]. OLIVER, DL., BECKIUS, GE., BISHOP, DC., LOFTUS, WC., BATRA, R., "Topography of interaural temporal disparity coding in projections of medial superior olive to inferior colliculus", *J. Neurosci.* 23 (19): 7438-49, 2003.
- [83]. PASTOR, M.A., VIDAURRE, C., FRENENDEZ-SEARA, M.A., VILLANUEVA, A., FRISTON, K.J., "Frequency-specific coupling in the cortico-cerebellar Auditory system". *Journal of Neurophysiology*, 100(4), 1699-1705, 2008.
- [84]. JUDKINS RF, HONGYAN LI. "Surgical anatomy of the rat middle ear". *Otolaryngol Head Neck Surg* ; 117: 438-47,1997.
- [85]. GÖKSU N. ve ark. "Anatomy of the guinea pig temporal bone". *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 101: 699-704, 1992.
- [86]. ŞEHİTOĞLU M.A. "Surgical anatomy of the guinea pig". *Ear Nose Throat Journal.*; 69: 91-7,1990.
- [87]. SICHEL J, PLOTNIK M, CHERNY L, ELIDIAN J, SOHMER H. "A unique animal for auditory research". *J. Bas. Clin. Physy. Pharm.*; 8: 206, 1997.
- [88]. THORNE E. "Koklear fluid space dimensions for six species derived from reconstructions of three-dimensional magnetic resonance images". *Laryngoscope.*; 109: 1661-68, 1999.
- [89]. RIGGS LC, MATZ GJ, RYBAK RP. *Ototoxicity*. In: BAILEY BJ, CAJHOUN KH (Eds). *Head and Neck Surgery- Otolaryngology* (2nd ed.). Philadelphia: Lipincott-Raven;2165-2170, 1998.
- [90]. CHİODO AA, ALBERTİ PW. "Experimental, clinical and preventive aspects of ototoxicity". *Eur Arch Otorhinolaryngol.*;251:375-392,1994.
- [91]. MATZ GJ. "Aminoglycoside koklear ototoxicity". *Otolaryngol Clin North Am.*;26:705-712, 1993.
- [92]. GARCÍA VP, MARTÍNEZ FA, AGUSTİ EB, MENCÍA LA, ASENJO VP. "Drug induced ototoxicity: current status". *Acta Otolaryngol.*;121:569-572,2001.

- [93]. AKYILDIZ AN. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Cilt 2*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 415-443,2002.
- [94]. FORGE A, SCHACHT J: “Aminoglycoside antibiotics”, *Audiol Neuro-Otol* 5:3-22, 2000
- [95]. RYBAK LP. “Ototoxicity of loop diuretics”. *Otolaryngol Clin North Am.* ;26: 829-844, 1993.
- [96]. MORALES ANGULO C, DEL CASTILLO I, SARDUY M, VILLAMAR M, MAZON A, MORENO F. “Non-syndromic familial hearing impairment transmitted by mitochondrial inheritance”. *Acta Otorrinolaringol Esp.*;50:93-99, 1999.
- [97]. OLDENBURG J, KRAGGERUD SM, CVANCAROVA M, LOTHE RA, FOSSA SD. “Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione-s-transferase genotypes in testicular cancer survivors”. *J Clin Oncol.*;25:708-714, 2007.
- [98]. CARONIA D, PATINO-GARCIA A, MILNE RL, ZALACAIN-DIEZ M, PITA G, ALANSO MR, MORENO LT, SIERRASESUMAGA-ARIZNABARRETTA L, BENITEZ J, GONZALEZ-NEIRA A. “Common variations in ERCC2 are associated with response to cisplatin chemotherapy and clinical outcome in osteosarcoma patients”. *Pharmacogenomics J.*;9:347-353,2009.
- [99]. RIEDEMANN L, LANVERS C, DEUSTER D, PETERS U, BOOS J, JÜRGENS H, AM ZEHNHOFF-DINNESEN A. “Megalin genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin”. *Pharmacogenomics J.*;8:23-28, 2008.
- [100]. CHOE WT, CHINOSORN VATANA N, CHANG KW. “Prevention of cisplatin ototoxicity using transtympanic N-acetylcysteine and lactate”. *Otol Neurotol.*;25:910-915,2004.
- [101]. WIMMER C, MEES K, STUMPF P, WELSCH U, REICHEL O, SUCKFÜLL M. “Round window application of D-methionine, sodium thiosulfate, brain-derived neurotrophic factor and fibroblast growth factor-2 in cisplatin-induced ototoxicity”. *Otol Neurotol.*;25:33-40,2004.
- [102]. CHURCH MW, BLAKLEY BW, BURGIO DL, GUPTA AK. “WR-2721 (Amifostine) ameliorates cisplatin-induced hearing loss but causes neurotoxicity in hamsters: dose-dependent effects”. *J Assoc Res Otolaryngol.*;5:227-237,2004.

- [103]. KORVER KD, RYBAK LP, WHITWORTH C, CAMPBELL KM. "Round window application of D-methionine provides complete cisplatin otoprotection". *Otolaryngol Head Neck Surg.*;126:683-689,2002.
- [104]. ÖZDEMİR N. "Sıçanlarda sistemik E vitamini ve intratimpanik E vitamini uygulamalarının cisplatin kaynaklı ototoksosite üzerine koruyucu etkilerinin karşılaştırılması". Uzmanlık Tezi, İstanbul: S.B. Haseki Hastanesi, 2008.
- [105]. DALDAL A, ODABASI O, SERBETCIOGLU B. "The protective effect of intratympanic dexamethasone on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs". *Otolaryngol Head Neck Surg.*;137:747-752, 2007.
- [106]. HYPPOLITO MA, DE OLIVERIA JA, ROSSATO M. "Cisplatin ototoxicity and otoprotection with sodium salicylate". *Eur Arch Otorhinolaryngol.*;263:798-803,2006.
- [107]. CHEN X, FRISINA RD, BOWERS WJ, FRISINA DR, FEDEROFF HJ. "HSV amplicon-mediated neurotrophin-3 expression protects murine spiral ganglion neurons from cisplatin induced damage". *Mol Ther.*;3:958-963,2001.
- [108]. SO HS, PARK C, KIM HJ, LEE JH, PARK SY, LEE ZW, KIM HM, KALINEC F, LIM DJ, PARK R. "Protective effect of T-type calcium channel blocker flunarizine on cisplatin-induced death of auditory cells". *Hear Res.*;204:127-139,2005.
- [109]. RYBAK LP, WHITWORTH CA. "Ototoxicity: therapeutic opportunities". *Drug Discov Today.*;10:1313-1321, 2005.
- [110]. KAHLMETER G, DAHLAGER JI. "Aminoglycoside toxicity – a review of clinical studies published between 1975 and 1982." *J Antimicrob Chemother.*;13:9-22, 1984.
- [111]. KARASAWA T, STEYGER PS. "Intracellular mechanisms of aminoglycoside-induced cytotoxicity". *Integr Biol (Camb).*;9:879-886,2011.
- [112]. AKALIN HE. *Aminoglikozidler*. Antibiyotik Bülteni.;2:3-9,1992.
- [113]. KEENE M. "Histopathological findings in clinical gentamicin ototoxicity". *Arch Otolaryngol.*;108:65-67,1982.
- [114]. KASTANILOUDAKIS J, SKEVAS A, ASSIMAKOPOULOS D, ANASTASOPOULOS D. "Hearing loss and vestibular dysfunction in childhood from use of streptomycin in Albania". *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*;26:109-115, 1993.

- [115]. KAYAALP SO. *Tıbbi Farmakoloji*. Hacettepe-Taş Yayınevi, Ankara, 826-891, 2005.
- [116]. POLAND PS. "Clinical ototoxicity of topical antibiotic drops". *Otolaryngol Head Neck Surg.*; 110:598-602, 1994.
- [117]. BULUT E. *Amikasin ototoksitesinde magnezyum'un olası koruyucu etkinliğinin deney hayvanlarında elektrofizyolojik testler (OAE-ABR) ile değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2003.
- [118]. STRİNGER SP, MEYERHOFF WL, WRİGHT CG. *Ototoxicity*. In: Paparella MM, Shumrick DA (Eds). *Otolaryngology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1653-1669, 1991.
- [119]. WRİGHT A, FORGE A, KOTECHA B. *Ototoxicity*. In: Kerr AG, Gleeson M (Eds). *Scott-Brown's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. London: Butterworth- Heinemann, Reed Educational and Professional Publishing Ltd.; 1-36, 1997.
- [120]. LİN E, LOWRY SF, CALVANO SE: *Systemic Response to Injury and Metabolic Support*. Brunicaardi FC, Andersen AD, Billiar TR. Editors. *Schwartz's principles of surgery*. Mc Graw-Hill, New York, pp 3-41, 2005.
- [121]. ERTAN T, SORAN A, KILIÇ M: *Kan Malondialdehid ve Total Antioksidan Seviyesinin Önemi*. Cerrahi Tıp Bülteni 2: 154- 67, 2001.
- [122]. GIROTTI AW: "Lipid Hydroperoxide Generation, Turnover, and Effector Action in Biological Systems". *J Lipid Res.*, 39: 1529- 42, 2000.
- [123]. HAGA S, REMİNGTON SJ, MORİTA N, TERUI K, OZAKİ M: "Hepatic Ischemia Induced Immediate Oxidative Stress After Reperfusion and Determined the Severity of the Reperfusion-Induced Damage". *Antioxid Redox Signal*, 11: 2563-72, 2009.
- [124]. AKKUŞ İ: *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Mimoza Yayınları, İstanbul, s 1-124, 2000.
- [125]. HUANG HY, HELZLSOUER KJ, APPEL LJ: "The Effects of Vitamin C and Vitamin E on Oxidative DNA Damage: Results From A Randomized Controlled Trial". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9: 647- 52, 2000.
- [126]. MARNETT LJ: "Oxyradicals and DNA Damage". *Carcinogenesis*, 21: 361- 370, 2000.

- [127]. UNNO N, FİNK MP: “Nutritional, Physiologic, and Pathophysiologic Considerations of the Gastrointestinal Tract. Intestinal Epithelial Hyperpermeability. Mechanisms and Relevance to Disease”. *Gastroenterol Clin North Am.*, 27: 289- 307, 1998.
- [128]. GUTTERİDGE JMC: “Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage”. *Clinical Chemistry*, 41: 1819-1828, 1995.
- [129]. URSO ML, CLARKSON PM: “Oxidative Stress, Exercise, and Antioxidant Supplementation”. *Toxicol.*, 189: 41-54, 2003.
- [130]. HALLİWELL B: “Free Radicals, Antioxidants, and Human Disease”: *Curiosity, Cause or Consequence Lancet*. 10: 721-4, 1994.
- [131]. CHEN HF, KOU YR: “Vagal and Mediator Mechanisms Underlying the Tachypnea Caused by Pulmonary Air Embolism in Dogs”. *J Appl Physiol.*, 88: 1247- 53, 2000.
- [132]. ÖZVARAN M K . “Malign mezotelyomada gen tedavisi”. *Toraks Dergisi*, 5 (2): 110-115,2004.
- [133]. YILMAZ İ: “Erişkin ratlarda deneysel varikozel oluşturulması sonrası testislerde germ hücrelerinde apoptozis düzeylerinin yükselmesi ve yükselmiş olan apoptozisin varikosektomi sonrası gerileme düzeyi ve süresinin TUNEL yöntemi ile değerlendirilmesi”. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul,2005.
- [134]. RASHED M M, RAGAB N M. “The pattern of expression of the apoptotic inducer fas and the apoptotic inhibitor bcl-2 oncogenes immunohistochemically in bone-marrow invaded by the non-hodgkin lymphomas”. *Turk. J. Haematol.*, 21 (3): 141-147,2004
- [135]. ÖZTÜRK F. “Apoptoz”. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 9 (2): 143-148,2002.
- [136]. ULUKAYA E. Apoptozis ders notları. Erişim: <http://biyokimya.uludag.edu.tr/apoptozisdersnotu.pdf>, Erişim tarihi: 04.05.2015.
- [137]. GUİMARAES C A, LİNDEN R. “Programmed cell death; apoptosis and alternative deathstyles”. *Eur. J. Biochem.*, 271: 1638–1650,2004
- [138]. TOMATIR A G, “Apoptoz; programlı hücre ölümü”. *T. Klin. J. Med. Sci.*, 23: 499-508,2003

- [139]. WRIGHT S C, WEI Q S, KINDER D H, LARRICK J W., “Biochemical pathways of apoptosis; nicotinamide adenine dinucleotide-deficient cells are resistant to tumor necrosis factor or ultraviolet light activation of the 24-kd apoptotic protease and DNA fragmentation”. *J. Exp. Med.*, 183: 463-471,1996.
- [140]. HERRMANN M, KALDEN J R. *Apoptosis and autoimmunity*, Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KGaA, University of Erlangen-Nuremberg, Institute for Clinical Immunology, Weinheim, Germany,2003.
- [141]. GALLE P R. “Apoptosis in liver disease”. *Journal of Hepatology*, 27: 405-412,1997.
- [142]. WALKER P R, LEBLANC J, SMITH B, PANDEY S, SIKORSKA M.” Detection of DNA fragmentation and endonucleases in apoptosis”. *Enzymology*, 17: 329-338,1999.
- [143]. ÖKTEM S, ÖZHAN M H, ÖZOL D : “Apoptozisin önemi”. *Toraks Dergisi*, 2 (1): 91-95,2001.
- [144]. ZHANG J, XU M: “Apoptotic DNA fragmentation and tissue homeostasis”. *Trends in Cell Biology*, 12 (2): 84-89, 2002.
- [145]. WIJSMAN J H, JONKER R R, KEIJZER R, VELDE C J H, CORNELISSE C J, DIERENDONCK J H V : “A new method to detect apoptosis in paraffin sections; in situ end-labeling of fragmented DNA”. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 41 (1): 7-12, 1993.
- [146]. DAYAN Y B, KAVERI S V, KAZATCHKINE M D, SHOENFELD Y: “Is cancer an autoimmune process dependent on anti-apoptotic autoantibodies”. *Medical Hypotheses*, 55 (2): 103–108, 2000.
- [147]. SARASTE A, PULKKI K: “Morphologic and biochemical hallmarks of apoptosis”. *Cardiovascular Research*, 45: 528-537, 2000.
- [148]. BENDER L M, MORGAN M J, THOMAS L R, LIU Z G, THORBURN A: “The adaptor protein TRADD activates distinct mechanisms of apoptosis from the nucleus and the cytoplasm”. *Cell Death and Differentiation*, 12: 473–481,2005.
- [149]. Rx Mediapharma İnteraktif Bilgi Kaynağı.URL-www.eczanet.com.Alınma tarihi:15.02.2015
- [150]. Demirok,N.: Yeni Bir İhraç Ürünü:‘Capsaicin’: www.paradergi.com.tr Alınma tarihi:15.02.2015.

- [151]. THOMAS, B.V., SCHREIBER, A.A., WEISSKOPF, P.C. : “Simple Method for Quantitation of Capsaicinoids in Peppers Using Capillary Gas Chromatography”, *J Agric Food Chem.*,46, 2655-2663, 1998.
- [152]. STEWART, C., KANG, B.C., LIU, K., MAZOUREK, M., MOORE, S.L., YOO, E.Y., KIM, B.D., PARAN, I., J AHN, M.M. : “The Pun 1 Gene for Pungency in Pepper Encodes a Putative Acyltransferase”, *Plant J.*, 42, 675-688, 2005.
- [153]. KING, J., FELTER, H. W., LLOYD, J.U. : *King’s American Dispensatory. Eclectic Medical Publications*, 1905 (ISBN 1888483024).
- [154]. NELSON, E. K. : “The Constitution of Capsaicin, the Pungent Principle of Capsicum,” *J Am Chem Soc.*, 41, 1115–1121 (1919) (doi:10.1021/ja02228a011).
- [155]. SPATH, E., DARLING, S. F. : “Synthese des Capsaicins”, *Chem Ber.*, 63B, 737743,1930.
- [156]. KOSUGE, S., INAGAKI, Y., OKUMURA, H. : “Studies on the Pungent Principles of Red Pepper. Part VIII. On the Chemical Constitutions of the Pungent Principles”. Nippon Nogeï Kagaku Kaishi, *J Agric Chem Soc.*, 35, 923–927, 1961.
- [157]. KOSUGE, S., INAGAKI, Y. : “Studies on the Pungent Principles of Red Pepper. Part XI. Determination and Contents of the Two Pungent Principles”. Nippon Nogeï Kagaku Kaishi, *J Agric Chem Soc.*, 36, 251, 1962.
- [158]. URL<:www.ensymm.com/pdf/ensymm_capsaicin_extraction_abstract.pdf>. Alınma tarihi 28.09.2014.
- [159]. Hazardous Substances Data Bank (HSDB), *Capsaicin; U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine* : Bethesda, MD, 2006.
- [160]. DONNERER, J., AMANN, R., SCHULIGOÏ, R., LEMBECK, F. : “Absorption and Metabolism of Capsaicinoids Following Intragastric Administration in Rats”, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 342, 357-361,1990.
- [161]. SURH, Y.J., LEE, S.S. : “Capsaicin, a Double-Edged Sword: Toxicity, Metabolism and Chemopreventive Potential”, *Life Sci.*, 56, 1845-1855,1995.
- [162]. WACKYM PA, STORPER IS, NEWMAN AN. *Koklear and vestibular ototoxicity*. In:CANALIS RF,LAMBERT PR,eds.*The Ear Comprehensive Otolology*.Philedelphia:Lippincott Williams & Wilkins :571-85, 2000.

- [163]. ROLAND JT, COHEN NL. *Vestibular and auditory ototoxicity*. In Cummings CW, FREDRICKSON JM, HARKER LA, KRAUSE CJ, RICHARDSON MA, SCHULLER DE, eds. *Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2nd ed.* St. Louis: Mosby Year Book, Inc.; 3186-97, 1998.
- [164]. MUTLU C. *Ototoksisite*. In: Çelik O, editör. *Burun Boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; s. 257-70, 2002.
- [165]. REDDEL RR, KEFFORD RF, GRANT JM, COATES AS, FOX RM, TATTERSALL MH. "Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration". *Cancer Treat Rep*; 66: 19-23, 1982.
- [166]. CAMPBELL KC, DURRANT J. "Audiologic monitoring for ototoxicity". *Otolaryngol Clin North Am*; 26: 903-14, 1993.
- [167]. VALENTE M, POTTS LG, VALENTE M, FRENCH-ST GEORGE M, GOEBEL J. "High-frequency thresholds: sound suite versus hospital room". *J Am Acad Audiol*; 3: 287-94, 1992.
- [168]. DRESCHLER WA, VAN DER HULST RJ, TANGE RA, URBANUS NA. "Role of high-frequency audiometry in the early detection of ototoxicity". II. Clinical Aspects. *Audiology*; 28: 211-20, 1989.
- [169]. KEMP DT. *Exploring koklear status with otoacoustic emissions*. In: ROBINETTE MS, GLATTKE TJ, editors. *Otoacoustic emissions*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; p. 1-47, 2002.
- [170]. HALL JW 3rd, 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*; 110: 22-38, 1994.
- [171]. JOHNSON KC. "Audiologic assessment of children with suspected hearing loss". *Otolaryngol Clin North Am*; 35: 711-32, 2002.
- [172]. HARRIS FP, PROBST R. *Otoacoustic emissions and audiometric outcomes*. In: Robinette MS, Glatke TJ, editors. *Otoacoustic emissions*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; p. 213-42, 2002.
- [173]. MOULIN A, COLLET L, VEUILLET E, MORGON A. "Interrelations between transiently Evoked otoacoustic emissions, spontaneous otoacoustic emissions and acoustic distortion products in normally hearing subjects". *Hear Res*; 65: 216-33, 1993.

- [174]. PLINKERT PK, BOOTZ F, VOSSIECK T. "Influence of static middle ear pressure on transiently Evoked otoacoustic emissions and distortion products". *Eur Arch Otorhinolaryngol* ;251: 95-9, 1994.
- [175]. ÖZBAYIR S. "0-9 Yaş Çocuklarında Normal ABR Bulgularının Standardizasyonu". Doktora tezi, 1995.
- [176]. CHIAPPA K. *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. Raven Press, New York, 1994.
- [177]. KATZ J. *Handbook of Clinical Audiology*. Williams & Wilkins, Baltimore,; 317-386, 1994.
- [178]. MOLLER AR, JANNETTA PJ. *Neural generators of the auditory brainstem response*. In JT Jacopson (Ed.), *The Auditory Brainstem Response* (pp. 13-31). San Diego, CA: Collage Hill, 1985.
- [179]. URL-< <https://en.wikipedia.org/?title=Capsaicin>>. Alınma Tarihi:29.12.2014
- [180]. SONE M, SCHACHERN PA, PAPARELLA MM. "Loss of spiral ganglion cells as primary manifestation of aminoglycoside ototoxicity". *Hearing Research*.; 115: 217-223,1998.
- [181]. LONSBURY-MARTİN BL. "Introduction to otoacoustic emissions", *Am J Otol.*; 15: 1-3, 1994.
- [182]. XİE J, TALAKSA AE, SCHACHT J. "New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity". *Hearing Research*.: 281; 28-37,2011.
- [183]. OJANO-DİRAİN, CP. , ANTONELLİ, PJ. "Prevention of Gentamicin- Induced Apoptosis With the Mitochondria- Targeted Antioxidant Mitoquinone". *Laryngoscope*. 122:2543-2548, 2012.
- [184]. RYBAK, LP., KELLY, T. "Ototoxicity: bioprotective mechanisms". *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*.11:328-333,2003.
- [185]. BODMER, D., BRORS, D., PAK, P., et al. "Gentamicin – induced hair cell death is not dependent on the apoptosis receptor Fas". *Laryngoscope*.113:452-455, 2003.
- [186]. MOSTAFA BE, TAWFİK S, HEFNAWİ NG, HASSAN MA, ISMAİL FA. "The role of deferoxamine in the prevention of gentamicin ototoxicity: a histological and audiological study in guinea pigs". *Acta Otolaryngol.*;127:234-239,2007

- [187]. FELDMAN L, EFRATI S, EVIATAR E, ABRAMSOHN R, YAROVOY I, GERSCH E, AVERBUKH Z, WEISSGARTEN J. "Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine". *Kidney Int.*;72:359-363,2007.
- [188]. McKINNEY, W., YONOVITZ, A., SMOLENSKY, MH. "Circadian Variation of Gentamicin Toxicity in Rats". *Laryngoscope*,00:000-000,2015
- [189]. HINOJOSA, R., LERNER, SA. "Koklear neural degeneration with out haricell loss in two patients with aminoglycoside ototoxicity". *J Infect Dis*,156:449- 455, 1987.
- [190]. HINOJOSA, R., NELSON, EG., LERNER, SA. et al. "Aminoglycoside Ototoxicity: A Human Temporal Bone Study". *Laryngoscope*, 111:1797-1805, 2001.
- [191]. MONSEREENUSORN, Y. : "Subchronic Toxicity Studies of Capsaicin and Capsicum in Rats", *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.*, 41, 95-110, 1983.
- [192]. GLINSUKON, T., STITMUNNAITHUM, V., TOSKULKAO, C., BURANAWUTI, T., TANGKRISANAVINONT, V. : "Acute Toxicity of Capsaicin in Several Animal Species", *Toxicol.*, 18, 215-220, 1980.
- [193]. KATARZYNA, K., MALGORZATA SZEREDA-PRZESTASZEWSKA : "Respiratory Effects of Capsaicin Occur Beyond the Lung Vagi in Anaesthetized Rats", *Acta Neurobiol Exp.*, 60, 159-165, 2000.
- [194]. URL-<<https://en.wikipedia.org/?title=Capsaicin>. Alınma Tarihi:29.12.2014.
- [195]. FUSCO, B.M., MARABINI, S., MAGGI, C.A., FIORE, G., GEPPETTI, P. : *Preventative Effect of Repeated Nasal Applications of Capsaicin in Cluster Headache*, Pain, 59, 321-325, 1994.
- [196]. SAPER, J.R., KLAPPER, J., MATHEW, N.T., RAPOPORT, A., PHILLIPS, S.B., BERNSTEIN, J.E. : "Intranasal Civamide for the Treatment of Episodic Cluster Headaches", *Arch Neurol.*, 59, 990-994, 2002.
- [197]. BEVAN, S.J., DOCHERTY, R.J. : *Cellular Mechanisms of the Action of Capsaicin*. In: Wood J, ed., *Capsaicin in the Study of Pain*, Academic Press, London, England, pp : 27-44,1993.
- [198]. HOLZER, P. : "Local Effector Function of Capsaicin-Sensitive Sensory Nerve, Endings, Involvement of Tachykinins, Calcitonin Gene Related Peptides and Other Neuropeptides", *Neuroscience*, 24, 739-768, 1988.

- [199]. HOLZER, P., SAMETZ, W. : “Gastric Mucosal Protection Against Ulcerogenics Factors in the Rat Mediated by Capsaicin-Sensitive Afferent Neurons”, *Gastroenterology*, 91, 975-981, 1986.
- [200]. YARROW, S., FERRAR, J.A., COX, H.M. : “The Effects of Capsaicin Upon Electrogenic Ion Transport in Rat Descending Colon, Naunyn Schmiedebergs” *Arch Pharmacol.*, 344, 557–563, 1991.
- [201]. BARTHO, L., HOLZER, P. : “The Inhibitory Modulation of Guinea-Pig Intestinal Peristalsis Caused by Capsaicin Involves Calcitonin Gene-Related Peptide and Nitric Oxide”, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 353, 102–109, 1995.
- [202]. TOMINAGA, M., CATERINA, M.J., MALMBERG, A.B., ROSEN, T.A., GILBERT, H., SKINNER, K., RAUMANN, B.E., BASBAUM, A.I., JULIUS, D. : “The Cloned Capsaicin Receptor Integrates Multiple Pain-Producing Stimuli”, *Neuron*, 21, 531–543, 1998.
- [203]. PATTERSON, L.M., ZHENG, H., WARD, S.M., BERTHOUD, H.R. : “Vanilloid Receptor (VR1) Expression in Vagal Afferent Neurons Innervating the Gastrointestinal Tract”, *Cell Tissue Res.*, 311, 277–287, 2003.
- [204]. SZALLASI, A., BLUMBERG, P.M. : “Vanilloid (Capsaicin) Receptors and Mechanisms”, *Pharmacol Rev.*, 51, 159–212, 1999.
- [205]. WANG, D.H. : “The Vanilloid Receptor and Hypertension”, *Acta Pharmacol Sin.*, 26, 286–294, 2005.
- [206]. FELIX, W.L. : “Capsaicin-Sensitive Intestinal Mucosal Afferent Mechanism and Body Fat Distribution”, *Life Sciences*, 83, 1-5, 2008.
- [207]. KAWADA, T., HAGIHARA, K., IWAÏ, K. : “Effects of Capsaicin on Lipid Metabolism in Rats Fed High Fat Diet”, *J Nutr.*, 116, 1272-1278, 1986.
- [208]. KAWADA, T., SAKABE, S., WATANABE, T., YAMAMOTO, M., IWAÏ, K. : “Some Pungent Principles of Spices Cause the Adrenal Medulla to Secrete Catecholamine in Anesthetized Rats”, *Proc Soc Exp Biol Med.*, 188, 229-233, 1988.
- [209]. YUN, T.K.: “Update from Asia: Asian Study on Cancer Chemoprevention”, *Ann NY Acad Sci.*, 889, 291-298, 1999.
- [210]. KANG, J.Y., TABG, CH., WEE, A., CHEN, F.C. : “Effect of Capsaicin on Chilli on Ethanol Induced Gastric Mucosal in Jury in the Rat”, *Gut*, 36, 664-669, 1995.

- [211]. HANAİ, J., DHANABAL, M., KARUMANCHİ, S.A., ALBANESE, C., WATERMAN, M., CHAN, B., et al. : “Eudostation Causes G1 Arrest of Endothelial Cells Through Inhibition of Cyclin D1”, *J Biol Chem.*, 277, 16464-16469, 2002.
- [212]. BERNATCHEZ, P.N., SOKER, S., SİROİS, M.G. : “Vascular Endothelial Growth Factors Effect on Endothelial Cell Proliferation, Migration and Plutelet-Activating Factor Synthesis is FLK-1-1 Dependent”, *J Biol Chem.*, 274, 31047-31054, 1999.
- [213]. MORİ, A., LEHMANN, S., O’KELLY, J., KUMAGAİ, T., DESMOND, J.C., PERVAN, M., MCBRİDE, W.H., KİZAKİ, M., KOEFFLER, H.P. : “Capsaicin, a Component of Red Peppers, Inhibits the Growth of Androgen-Independent , p53 Mutant Prostate Cancer Cells”, *Cancer Res.*, 66, 3222-3229, 2006.
- [214]. ITO, K., NAKAZATO, T., YAMATO, K., MİYAKAWA, Y., YAMADA, T., HOZUMİ, N., SEGAWA, K., IKEDA, Y., KİZAKİ, M. : “Induction of Apoptosis in Leukemic Cells by Homovanillic Acid Derivative, Capsaicin, Through Oxidative Stress: Implication of Phosphorylation of p53 at Ser-15 Residue by Reactive Oxygen Species”, *Cancer Res.*, 64, 1071–1078 ,2004.
- [215]. BBC News, “How Spicy Foods Can Kill Cancers”, <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/6244715.stm>. Alınma Tarihi: 25.01. 2015.
- [216]. HUANG, S.P., CHEN, J.C., WU, C.C., CHEN, C.T., TANG, N.Y., HO, Y.T., LO, C., LİN, J.P., CHUNG, J.G., LİN, J.G. : “Capsaicin-Induced Apoptosis in Human Hepatoma HepG2 Cells”, *Anticancer Res.*, 29, 165-174 ,2009.
- [217]. CZAJA, M.J. :”Induction and Regulation of Hepatocyte Apoptosis by Oxidative Stress”, *Antioxid Redox Signal.*, 4, 759-767 ,2002.
- [218]. GONG, X.F., WANG, M.W., IKEJİMA, T. : “Mechanisms of Capsaicin-Induced Apoptosis of Human Melanoma A375-S2 Cells”, *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.*, 27, 401-403 ,2005
- [219]. JUNG, M.Y., KANG, H.J., MOON, A. : “Capsaicin-Induced Apoptosis in SK-Hep-1 Hepatocarcinoma Cells Involves Bcl-2 Down-regulation and Caspase-3 Activation”, *Cancer Lett.*, 165, 139-145, 2001.
- [220]. LEE, Y.S., NAM, D.H., KİM, J.A. : “Induction of Apoptosis by Capsaicin in A172 Human Glioblastoma Cells”, *Cancer Lett.*, 161, 121-130,2000.

- [221]. VASS, Z., BRECHTELSBAUER, P.B., NUTTALL, A.L., MİLLER, JOSEF M. “Nitric oxide mediates capsaicin-induced increase in Koklear blood flow”. *Hearing Research*;100:114-119,1996.
- [222]. SARIOĞU- BUKE, A. ERDEM, S., GEDİKOĞLU, G., ve ark. “Capsaicin effectively prevents apoptosis in the contralateral testis after ipsilateral testicular torsion”, *BJU International*; 88, 787-789, 2001.
- [223]. SANO H, YONEDA S, IWASE H, ITOH A, HASHİMOTO D, OKAMOTO M. “Effect of geranylgeranylacetone on gentamycin ototoxicity in rat cochlea culture”. *Auris Nasus Larynx*;34:1-4, 2007.
- [224]. FABİANİ M. “Evoked otoacoustic emissions in the study of adult sensorineural hearing loss”. *Br J Audiol*; 27:131-137, 1993.
- [225]. BROWN AM, MCDOWELL B, FORGE A. “Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment”. *Hear Res*; 42:143-156, 1989
- [226]. ARNOLD DJ, LOSBURY-MARTİN BL, MARTİN GK. “High-frequency hearing influences lower-frequency distortion-product otoacoustic emissions”. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*;125:215-222, 1999.
- [227]. KİM DO, PAPARELLO J, JUNG MD, SMURZYNSKİ J, SUN X. “Distortion product otoacoustic emission test of sensorineural hearing loss: performance regarding sensitivity, specificity and receiver operating characteristics”. *Acta Otolaryngol*;116:3-11,1996.
- [228]. ÖZTURAN O, LEW H, JERGER J. “Otoakustik emisyonlar ve klinik uygulamaları”. *Kulak Burun Bogaz İhtis*; 2: 194-205,1994
- [229]. LONSBURY-MARTİN BL, HARRİS FP, STAGNER BB, HAWKİNS MD, MARTİN GK. “Distortion product emissions in humans: Basic properties in normally hearing subjects”. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*;147:3-14,1990.
- [230]. ÖZDAMAR O. *İşitsel Beyin Sapı Sınıflandırılması*. In: Muş N (Ed.). *İşitsel Beyin Sapı Cevapları: Temel Bilgiler ve Klinik Uygulamaları*. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi;35-55, 1996.