

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

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

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Hazırlayan**

**Ahmet KALE**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Mehmet GÜNDÜZ**

**Ankara-2015**



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

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

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Hazırlayan**

**Ahmet KALE**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Mehmet GÜNDÜZ**

**Ankara-2015**

## **Bilimsel Etik Bildirim Sayfası**

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

- 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.

**18.09.2015**

**Ahmet KALE**

## ONAY

*Ahmet Kale* tarafından hazırlanan “*Gentamisin Ototoksisitesinde Likopen’ in Koruyucu Rolü*” başlıklı bu çalışmada, *18.09.2015* tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda *oybirliği* ile başarılı bulunarak jürimiz tarafından *Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans tezi* olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Mehmet Gündüz**

**Doç. Dr. Hayriye Karabulut**

**Yrd. Doç. Dr. Mustafa Yüksel**

## ÖNSÖZ

Yüksek Lisans eğitimine başlamama olanak sağlayan, bilimsel katkı ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışarak beni onurlandıran ve aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. Mehmet Gündüz'e,

Gerek çalışma gerekse tez döneminde ilgi ve desteğini esirgemeyen Başhekimimiz Doç. Dr. İbrahim Özcan ve KBB Kliniği eğitim görevlimiz Doç. Dr. Mustafa Sağıt'a,

Çok kıymetli hocalarım Doç. Dr. M. Akif Somdaş, Yrd. Doç. Dr. Mesut Kaya ve Uzm. Ody. Selim Ünsal'a

Hem iş hem de sınıf arkadaşım olan ve benden kıymetli bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Ody. Alper Akçadağ'a

Yüksek lisans eğitimi sırasında tanıştığım ve bana insani değerleriyle örnek olan Orhan Ilıpınar'a

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

Tüm yaşamın boyunca maddi manevi her türlü desteğini esirgemeyen anne, babam ve kardeşlerime,

İlk tanıştığımız günden bu yana her türlü desteğini hissettiğim sevgili eşime ve zaman zaman kendisine ait olan zamanı kullandığım biricik kızıma teşekkür ediyorum.

**Ahmet KALE**

## ÖZET

Kale Ahmet. Gentamisin Ototoksisitesinde Likopen'in Koruyucu Rolü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2015.

**Amaç:** Gentamisin'in sebep olduğu ototoksisite karşısında Likopen maddesinin koruyuculuğunun işitsel beyin sapı cevapları (ABR) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testleriyle araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 48 adet yetişkin Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomize olarak 4 gruba ayrıldı. 1. gruba intra gastirik yolla saf mısır yağı verildi (0,2 ml/kg). 2. gruba intra peritoanel yolla gentamisin (120mg/kg), 3. gruba intra peritoanel gentamisin (120 mg/kg) ve intragastirik yolla likopen (5 mg/kg), 4. gruba ise intra gastirik yolla likopen (5 mg/kg) verildi. Tüm gruptaki hayvanların uygulamalar öncesinde her iki kulağının da ABR ve DPOAE ölçümleri yapıldı. Bazal ölçümler sonrasında yukarıda bahsedilen protokole göre günde bir kez olmak üzere bütün gruplardaki hayvanlara 10 gün boyunca ilaçlar verildi. 11. günde DPOAE ve ABR ölçümleri tekrarlandı.

**Bulgular:** Bütün grupların bazal DPOAE ve ABR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. 1. ve 4. grubun on günlük uygulama öncesi ve sonrası DPOAE cevapları ile ABR eşikleri arasında istatistiksel açıdan farklılık yoktu. Gentamisin alan grubun uygulama önce ve sonrası DPOAE cevapları ve ABR eşiklerindeki değişimler anlamlıydı. Gentamisin ve likopen alan grubun ABR eşiklerinde ve DPOAE yanıtlarında sadece gentamisin alan grubun işitme eşikleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılıklar bulundu. 3. grubun uygulama öncesi ve sonrası ABR eşikleri ve DPOAE yanıtlarında anlamlı fark bulunamadı.

**Sonuç:** ABR eşikleri ve DPOAE cevapları' gentamisin' alan grupta korunmazken, 'gentamisin' ve likopen alan grupta korunduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak sıçanlarda gentamisin ototoksisitesine karşı likopen koruyucu olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Likopen, Gentamisin, Ototoksisite, İşitsel beyinsapı cevapları, Sıçan.



## ABSTRACT

Kale, Ahmet. The Protective Role of Lycopene the Prevention of Gentamicin Ototoxicity, Master Thesis, Ankara, 2015.

**Objective:** To investigate the potential protective effect of lycopene 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 intra gastric 0,2 mg/kg corn oil; group 2 received intra peritoneal gentamicin 120 mg/kg; group 3 received intra peritoneal gentamicin 120 mg/kg and intra gastric lycopene 5 mg/kg; group 4 received intra gastric lycopene 5mg/kg. Pretreatment DPOAE and ABR recordings 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 for 10 days. At 11<sup>th</sup> 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-exposure DPOAE responses and ABR thresholds group 1 and 4. There was statistically significant difference between pre and post-exposure DPOAE responses and ABR thresholds group 2 and 3. However, ABR thresholds were preserved in the gentamicin plus lycopene group when compared with the group receiving gentamicin alone. Also, there were no statistically significant difference between pre and post-exposure DPOAE values in the gentamicin plus lycopene group.

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

**Key words:** Lycopene, Gentamicin, Ototoxicity, Auditory brain stem responses, Rat.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xiii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiv
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KULAK EMBRİYOLOJİSİ.....	4
2.2.KULAK ANATOMİSİ.....	6
2.2.1.Dış Kulak.....	7
2.2.1.1.Aurikula (Pinna – Kulak Kepçesi).....	7
2.2.1.2.Dış Kulak Yolu.....	8
2.2.2.Orta Kulak.....	9
2.2.2.1.Mastoid Hücreler.....	9
2.2.2.2.Timpan Boşluğu.....	10
2.2.2.3.Kulak Zarı.....	10
2.2.2.4. Orta Kulak Duvarları.....	11
2.2.2.5. Orta Kulak Kemikçikleri.....	12
2.2.2.6. Orta Kulaktaki Kaslar.....	13
2.2.2.7. Östaki Borusu.....	14
2.2.3. İç Kulak.....	14
2.2.3.1. Membranöz labirent ve iç kulak sıvıları.....	15
2.2.3.2. Vestibül-Semisirküler Kanal Sistemi.....	17
2.2.3.3. Koklea (Periferik akustik organ).....	18
2.2.3.4. Merkezi İşitsel Yollar.....	19
2.2.3.5. Santral Sinir Sistemindeki İşitsel Alanlar.....	20

2.3. İŞİTME FİZYOLOJİSİ .....	21
2.3.1. İşitme Kaybının Sınıflandırılması.....	22
2.3.2. İşitme Kayıpları başlama zamanına göre .....	23
2.3.2.1. Doğuşta mevcut olan işitme kayıpları (Konjenital) .....	23
2.3.2.2. Doğumdan sonra oluşan işitme kayıpları (Akkiz) .....	23
2.3.3. Başlama yaşına göre .....	23
2.3.4. Zaman içindeki durumuna göre; .....	23
2.3.5. Patolojinin anatomik olarak yerleştiği yere göre işitme kayıpları; .....	23
2.4. SIÇAN KULAĞI ANATOMİSİ .....	24
2.5. OTOTOKSİSİTE .....	25
2.5.1. Ototoksiste Mekanizması .....	29
2.6. DİĞER OTOTOKSİK İLAÇLAR.....	30
2.6.1. Loop Diüretikler (Distal Diüretikler).....	30
2.6.2. Sisplatin.....	30
2.6.3. Salisilatlar.....	31
2.6.4. Eritromisin .....	31
2.6.5. Kinin .....	31
2.7. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ .....	31
2.7.1. Antioksidan enzimler .....	32
2.7.1.1 Süperoksit dismutaz (SOD) .....	32
2.7.1.2. Katalaz .....	33
2.7.1.3. Glutasyon peroksidaz.....	33
2.7.1.4. Glutasyon-S-transferazlar (GST) .....	33
2.7.2. Serbest radikal toplayıcılar .....	33
2.7.3. Nötrofil inhibitörleri .....	33
2.8. APOPTOZİS .....	33
2.8.1. Apoptozisin Görüldüğü Hücre Çeşitleri .....	34
2.8.2. Apoptozisin Morfolojisi .....	34
2.9. OTOTOKSİSİTENİN ODYOLOJİK MONİTÖRİZASYONU.....	35
2.9.1 Konvansiyonel Odyometri.....	35
2.9.2. Yüksek Frekans Odyometri .....	36
2.9.3. Elektrokleografi.....	36
2.9.4. Otoakustik Emisyonlar (OAE) .....	37

2.9.5. İşitsel beyin sapı cevapları (ABR).....	37
2.10. AMİNOGLİKOZİDLER.....	39
2.10.1. Yapı ve Kimyasal Özellikleri .....	39
2.10.2. Etki Mekanizması.....	40
2.10.3. Gentamisin .....	40
2.10.4. Gentamisin'in Farmakolojik Özellikleri .....	40
2.11. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ .....	41
2.11.1. Doğal Antioksidan Kaynakları .....	41
2.11.2. Antioksidanların etki mekanizmaları .....	42
2.11.3. Antioksidanların Büyüme Faktörleri İle İlişkisi .....	42
2.12. LİKOPEN ve ÖZELLİKLERİ .....	42
2.12.1. Likopen' in Etkileri .....	46
2.12.2. Likopen' in Antioksidatif Etkisi .....	46
2.12.3. Likopen'in Antikanserojen Etkisi .....	47
2.12.3.1. Hücresel döngüyü durdurucu etkisi .....	47
2.12.3.2. Hücreler arası birleşme yerlerinde haberleşmeyi artırıcı etkisi .....	47
2.12.3.3. Sinyal iletimini inhibe edici etkisi (IGF-1) .....	48
2.12.4. Likopen' in Antiinflamatuvar Etkisi.....	48
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	49
3.1. Deney Hayvanları.....	49
3.2. Hayvanların Hazırlanması ve Deneysel İşlem .....	49
3.3. DPOAE Testinin Uygulanması .....	50
3.4. ABR Testinin Uygulanması .....	51
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	53
4. BULGULAR.....	54
5. TARTIŞMA .....	63
6. SONUÇLAR.....	67
7. KAYNAKLAR .....	68

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABR	: İşitsel beyin sapı cevabı
Ach.	:Acetylcholine
AO	:Antioksidan
Ark.	:Arkadaşları
BM	:Baziler membran
CM	:Koklear mikrofonik
CRP	:C reaktif protein
Db	:Desibel
DKY	:Dış kulak yolu
DH	:Deiter hücreler
DPOAE	:Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon
DTH	:Dış tüylü hücreler
f	:Frekans
GNDF	:Glial hücre kökenli nörotropik faktör
gr	:Gram
GSH-Px	:Glutasyon peroksitaz
GST	:Glutasyon transferazlar
Hz	:Hertz
ITH	:İç tüylü hücre
i.g.	:İntragastirik
i.t.	:İntratimpanik
kg	:Kilogram
KHz	:Kilohertz
LD	:Düşük dansite
MDA	:Mide dokusundaki malondialdehit
mg	:Miligram
mm	:Milimetre

mm <sup>2</sup>	:Milimetrekare
ms	:Milisaniye
mV	:Milivolt
°	:Derece
OAE	:Otoakustik emisyon
°C	:Santigrat derece
PAE	:Post antibiyotik etkiler
PH	:Pillar hücreler
ROS	:Reaktif oksijen türleri
ROÜ	:Reaktif oksijen ürünleri
SNIK	:Sensörinöral işitme kaybı
SOAE	:Spontan otoakusik emisyon
SOD	:Süperoksit dismutaz
SPL	:Ses basınç seviyesi
TEOAE	:Geçici uyarılmış otoakustik emisyon
TNF-R	:Tümör nekrozis faktör reseptörü
VLD	:Çok düşük dansite

**TABLolar DİZİNİ**

Tablo 1:Ototoksisiteye neden olan ajanlar .....	28
Tablo 2:Reaktif oksijen ve nitrojen türleri .....	32
Tablo 3:Aminoglikozidlerin dozları.....	39
Tablo 4:ABR istatistiksel sonuçları .....	57
Tablo 5:Gentamisin ve gentamisin+likopen grubunun karşılaştırılması .....	58
Tablo 6:DPOAE istatistiksel sonuçları .....	61



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Dış,Orta ve İç kulak yapıları.....	7
Şekil 2: Kulak Kepçesi.....	8
Şekil 3: Kulak Zarı .....	11
Şekil 4: Malleus,inkus,stapes .....	13
Şekil 5:İç Kulak Yapıları .....	15
Şekil 6: Koklea Kesiti .....	16
Şekil 7:Korti Organı.....	19
Şekil 8: Üst işitme yolları.....	20
Şekil 9: Sıçan orta kulağı .....	25
Şekil 10: Gentamisin Kimyasal Formülü.....	41
Şekil 11:Likopenin Kimyasal Yapısı .....	46
Şekil 12:Kontrol grubunun işlem öncesi klik uyaran yanıtları .....	54
Şekil 13:Kontrol grubunun işlem sonrası klik uyaran yanıtları. ....	54
Şekil 14:Gentamisin grubu işlem öncesi ABR kaydı.....	55
Şekil 15:Gentamisin grubu işlem sonrası ABR kaydı .....	55
Şekil 16:Gentamisin+Likopen grubu işlem öncesi kaydı .....	56
Şekil 17: Gentamisin+Likopen grubu işlem sonrası ABR kaydı.....	56
Şekil 18:Likopen grubu işlem öncesi ABR kaydı.....	56
Şekil 19: Likopen grubu işlem sonrası ABR kaydı.....	57
Şekil 20:Yüksek frekans DPOAE ölçümü .....	59

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Gruplara göre ABR verilerinin grafiksel görünümü.....	59
Grafik 2: Gruplara göre DPOAE verilerinin grafiksel görünümü .....	62

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Otoakustik emisyon ölçüm düzeneği.....	51
Resim 2: Sıçanlarda ABR elektrodlarının yerleşimi.....	52
Resim 3: Sıçanlarda elektrot ve insert kulaklık yerleşimi.....	53

## 1.GİRİŞ

Aminoglikozidler, Streptomyces ve Micromonospora türü funguslardan üretilmiş doğal veya doğal olmayan antibiyotiklerdir. Aminoglikozid grubu antibiyotikler, özellikle tüberküloz ve gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere birçok enfeksiyonun tedavisinde sıklıkla 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 moleküllerdir. 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 simetriktir. 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, Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon, Distortion Ürünü 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 yansması ile ölçülür. III, IV ve V. Dalgalar beyin sapında majör işitsel merkezlerdeki post sinaptik aktiviteyi yansıtırken I ve II. Dalgalar aksiyon potansiyellerinin bir sonucu olmaktadır.

Günümüzde önemi daha da çok anlaşılan Likopen en çok domateste olmakla birlikte yeşil kabuklu karpuz, greyfurt, papaya gibi tropik meyve ve sebzelerde bulunur. Bu meyve ve sebzelere sahip olduğu rengini verir. Genellikle kırmızıdır ancak sarı, turuncu renkli olanları da vardır. Bir çok sebze ve meyvede doğal antioksidan madde vardır. Likopen sadece domates bulunmaz domates mamullerinde de fazlaca bulunur. Son yıllarda üzerinde durulan önemli bir antioksidandır [18,19].

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

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. KULAK EMBRİYOLOJİSİ

İnsan kulağı dış,orta ve iç olmak üzere üç farklı bölümden üç ayrı germ alanından oluşur. Dış kulak oluşumu birinci brankial arktan, orta kulağın oluşumu ikinci farengal girintiden ve son olarak iç kulak rhombensephalonun her iki tarafındaki dış deriden meydana gelir. Kulağımızdaki mastoid kemik ve diğer komşu kemikler doğumun ardından büyümesini sürdürür. İç kulaktaki kemik labirentle birlikte orta kulakta bulunan vücudun en küçük kemikleri olan kemikçikler ise uzunlamasına büyüme göstermeyen otik kapsülle bezenmiştir. Koklea ve vestibül diğer bölümlerden daha önce gelişmeye başlar. Kulak gelişiminin ilk belirtisi, 22 günlük embriyoda arka beyin vezikülü rombensephalonun, miyelensefalon kısmının her iki yanındaki yüzey ektoderminin kalınlaşması ile otik plağın oluşmasıdır. Her iki otik plak, yüzey ektoderminden hızlı bir şekilde içe kıvrım yaparak, altındaki mezenşime doğru uzanıp, otik çukurları oluşturur. Otik çukurların kenarları birleşerek, otik keseleri oluştururlar. Otik keseler iç kulağın membranöz labirentini oluştururlar. 9. haftalardan 23. haftaya kadar, membranöz labirent çevresindeki mezenşim, otik kapsül olarak adlandırılan bir yoğunlaşma gösterir. Burada önce kıkırdaklaşma, 16. haftadan itibaren de kemikleşme gelişerek temporal kemiğin petroz kısmı içinde kemik labirent oluşur. Yüzey ektodermi ile bağlantısını kaybeden her bir otik kese, ventral ve dorsal parçalar şeklinde gelişir. Ventral sakküler bölümden; sakkül ve kohlear kanal gelişir. Dorsal utriküler bölümden; utrikül, semisirküler yarım daire kanalları ve endolenfatik kanal gelişir. Otik vezikül ayrıca, 8. kranial (vestibulokohlear) sinirin duyu ganglionunu oluşturur. Embriyolojik gelişim evresinin 5-6. haftasında, sakkül alttarafına tübüler şekilli alan oluşturur.

Kohlear kanal olarak bilinen bu çıkıntı, 8. haftanın sonunda iki buçuk dönüş meydana getirecek şekilde, etrafındaki bağ dokusu hücrelerini spiral tarzda oyuntular. Ortaya çıkan buuzantı, daha sonra sakkülün geride kalan bölümü ile bağını, Reuniens bağlantısı denen çok dar bir geçitle sağlar. Kohlear kanalı saran bağ dokusu hücresi, indüktif etkilenim sonunda kıkırdığa bağlanılır. 9-10. haftanın kıkırdak doku, gelişime uyum sağlayarak, kokleadaki vestibül alana ve timpanik boşluk olarak

adlandırılan 2 adet perilenfatik bölümü oluşturur. Kohlear kanal, skala vestibuliden vestibular membran, skala timpaniden de baziler membran ile ayrılır. Kıkırdak yapı daha sonra iç kulağın kemik labirentini oluşturmak üzere kemikleşir. Korti (spiral) organ kohlear kanal duvarındaki hücrelerden farklanır. 8. kranial sinirin ganglion hücreleri membranöz kohlea kıvrımları boyunca göç ederler ve spiral (kohlear) ganglionu oluştururlar. Bu gangliondan duyu nöronlarının uzantıları Korti organına uzanır. Spiral gangliondaki bu hücreler embriyonik bipolar yapısını korurlar. Spiral ganglion uzantıları vestibulokohlear sinirin kohlear dalını oluşturur, ve beyindeki medial genikulat cisimde sinaps yapar. Semisirküler kanallar oluşumunun 40. gününde, otik boşluğun utriküler bölümünden dış tarafa doğru çıkıntılanan yassı cepler şeklinde belirir. Bu ceplerden daha sonra 3 adet semisirküler kanal gelişir. Tüm kanalların bir tarafının çapı artarak krus ampullare'yi meydana getirir, karşı ucu ise genişlemez. Ampulla kısımlarında, dengenin kontrolüyle yükümlü duyu hücreleri içeren ve krista ampullaris olarak adlandırılan bir yapı oluşur. Utrikül ve sakkül kenarlarında, makula akustika diye adlandırılan aynı duyu alanları gelişir. Bu reseptör hücreleri, 8. kranial sinirin vestibular ganglionundan innerve edilir. Kristanın ve makülaların reseptör hücrelerinde, vücudun konumuna göre meydana gelen farklılıklar sonucunda meydana gelen uyarılar 8. sinirin vestibüler lifleri ile beyne iletilir. İç kulak erişkin boyut ve şekline fetal dönemin ortalarında (20-22. haftalar) ulaşır. Birinci faringeal cepten gelişen orta kulak boşluğu endodermal kökenlidir. Bu cep laterale doğru hızla büyür birinci faringeal yarı tabanına temas eder. Tubatimpanik çukur adı verilen cebin distal parçası büyüyerek, primitive timpanik boşluğu oluştururken, proksimal parçası dar olarak kalır ve östaki borusunu oluşturur. Kemikçikler Malleus ve inkus birinci faringeal arkus, stapes ise ikinci faringeal arkus kıkırdağından gelişir. Bu kemikçikler timpanik boşluk içinde gelişmezler komşu bir ve ikinci faringeal arkus mezenşiminde yoğunlaşma şeklinde, 7. hafta sırasında gelişirler. Kemikçikler, fetal yaşamın ilk yarısında belirlemekle birlikte, çevrelerindeki dokunun çözüldüğü 8. aya kadar bağ dokusu içinde gömülü olarak kalırlar. Bundan sonra, primitif orta kulak boşluğunun endodermal epiteli kemikçiklerin yüzeyini de örter. Bu sırada orta kulak boşluğu öncekinin en az iki katı büyüklüğündedir. Malleus birinci faringeal arkustan oluştuğundan, bunun kası olan tensor timpani, birinci faringeal arkustan gelişen yapıları uyaran trigeminal sinirin,



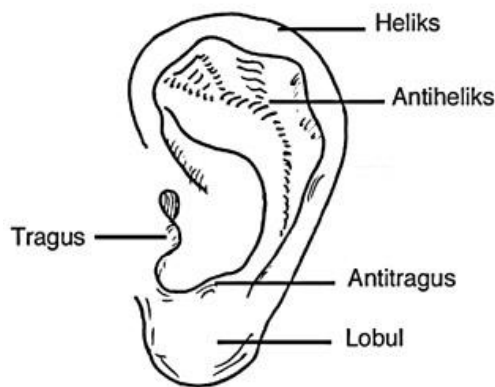
mandibular kolu tarafından, benzer biçimde stapes kemiğine sabit olan stapesi hareketlendiren kas da ikinci faringeal arkustan gelişen yapıları innerve eden fasial sinir tarafından innerve edilir. Geç fetal evrede timpan boşluğun genişlemesi temporal kemiğin petromastoid bölgesinde bulunan mastoid antrumu oluşturur. Mastoid antrum doğumda hemen hemen erişkin boyundadır. Orta kulak puberte boyunca büyümeye devam eder. Dış kulağın gelişimi ise ilk faringeal açıklığın sırt parçasından gelişir. 3. ayın başında, huni şeklindeki dış kulak yolunun dibindeki ektodermal hücre sayısı artar ve meatal tıpa olarak isimlendirilen adı verilen solid bir epitelial oluşum meydana gelir. 7. ayın sonunda bu tıpa çözülür ve dış kulak yolunun iç parçasını oluşturan boşluğu meydana getirir ve ayrıca dış kulak yolu tabanını saran epitel, kulak zarının oluşumuna katılır. Bu tıkaç doğum oluncaya kadar çözülmediğinde konjenital sağırılık ortaya çıkar. Dış kulak yolu nihai uzunluğuna 9-10 yaşında ulaşır. Kulak kepçesi, 1. ve 2. faringeal arkusların sırt kısımlarına bulunan ve 1. faringeal yarığı saran altı adet bağ dokusu hücresinden gelişir. Dış kulak kanalının iki tarafında oluşan bu çıkıntılar bir araya gelir ve kulak kepçesini meydana gelir. 1. faringeal yay üzerindeki çıkıntılardan, kulak kepçesinin tragus, heliks ve simba konka kısımları, 2. faringeal yay üzerindeki çıkıntılar ise antitragus, antiheliks ve kavum konka kısımları gelişir (Şekil 3).Kepçenin uzantılarının birleşmesi zor ve komplike bir süreç olduğun için, kepçede gelişimsel anomaliler sıkça görülür. İlk başta, kepçe boynumuzun alt kısmında bulunurken, mandibulanın gelişimi ile başın iki yan kısmında yüz seviyesine kadar yükselir. Kulak kepçesinin 1. faringeal arkustan gelişen yapıları trigeminal sinirin mandibular dalından innerve edilirken, 2. faringeal arkustan gelişen yapılar servikal pleksustan innerve edilirler. 2. faringeal arkus siniri n. fasialis ile innerve edilen kısımlar da görülür.[20,21,22]

## 2.2. KULAK ANATOMİSİ

İşitme organlarının görevi dıştan içeriye doğru sıralanacak olursa, sesleri toplamak, iletmek ve akustik enerjiyi elektrokimyasal enerjiye çevirmektir. Bu gözle bakılacak olursa kulak bir enerji çeviricisidir. Kulak hem bu fonksiyonlarına, hem de yerleşimlerine uygun olarak 3 anatomik bölüme ayrılır; Dış, orta ve iç kulak.



konka adı verilir. Kavum konka ise orta kısımdaki en derin çukur alandır ve dış kulak kanalına geçişi sağlar. Bastırıldığında dış kulak kanalını önden kapatacak şekilde konuşlanmış, flep şeklinde arka ve dışa doğru uzanan kıkırdak çıkıntıya tragus, bununla birleşecekmiş gibi görünen arka alt tarafındaki çıkıntıya ise antitragus denir. Bu ikisi alandaki girinti alan ise intertragic yarık (incisura intertragica) denir. Tragus üstünde, yine bazı insanlarda gözlenebilen, superior bölgede yer alan çıkıntıya tuberkulum supratragatum adı verilir. En altta yer alan, kıkırdaktan yoksun, yağ ve bağ dokusundan oluşan yumuşak kısma ise lobül veya kulak memesi adı verilir. Kulak kepçesinin çatısını oluşturan kıkırdak tek parça kıkırdaktan oluşur ve çok katlı yassı epitel ile örtülüdür.



**Şekil 2:** Kulak Kepçesi [24]

### 2.2.1.2.Dış Kulak Yolu

Konka yarığından, kulak zarımıza kadar olan kısımdır. Ortalama 2.5-3.0 cm uzunluğundadır. Dış kulak kanalı yaklaşık olarak 7 mm çapında, konkanın en derin yerinden itibaren ölçüldüğünde ise 2,5 cm uzunluğundadır. Lateral (dıştaki) üçte birlik kısmı kartilajinöz (kıkırdak) dış kulak kanalıdır ve biraz hareketlidir. Medial (içteki) üçte ikisi ise kemik dış kulak kanalıdır ve temporal kemik içerisinde seyrederek burada epitel periosta (kemik dış yüzeyini örten zar) sıkıca yapışmıştır. Dış kulak kanalı S şeklindedir. Kanala ilk girişte öne ve yukarı doğru ilerler, kıkırdak ve kemik kanal birleşim yerinde aşağı doğru yönlenir. Dış kulak kanalında iki adet darlık bulunur. İlki kıkırdak ve kemik kanal birleşim yerindedir. İkincisi ise kulak zarından 5 mm lateraldedir ve istmus olarak adlandırılır. Dış kulak kanalının kıvrımlı şekli

nedeni ile kulak zarını direkt inspeksiyonla (bakışla olan muayene) göremeyiz. Spekülum adı verilen ucu açık koni ile kulağı yukarı ve dışa doğru çekerek izlenebilir .Dış kulak kanalının dış üçte birlik kısmında, yani kıkırdak dış kulak kanalında, kıllar ve serumen bezleri yer alır. Bunların görevi böcekler ve tozu yakalamak yani kulak zarını korumaktır. Serumen aynı zamanda dış kulak kanalını yağlanmasını ve yüzey geriliminin azaltılmasını sağlar. Serumenin yaklaşık %60'ı keratin, geri kalanı ise sebace glandların visköz ve modifiye apokrin ter bezlerinin daha az visköz (akışkan) sekresyonlarından (salgı) oluşur.

### **2.2.2.Orta Kulak**

Orta kulak boşluğu, timpanik zar ile devamındaki iç kulak arasında bulunan bir boşluktur. Orta kulak vücudun en küçük 3 kemiğini barındıran küçük ama çok önemli bir boşluğudur. Temporal kemik içinde bulunduğundan önce biraz bu yapıdan bahsedelim. Temporal kemik, skuamöz, petröz, timpanik ve mastoid kemiklerin birleşiminden oluşan bir kemik yapısıdır. Orta ve iç kulak yapılarının çoğu petröz kemik içerisinde bulunur.

#### **2.2.2.1.Mastoid Hücreler**

Mastoid sellüler denen havalı boşluklardır. Mastoid antrum; mastoid kemiğinde bulunan tek bir havalı boşluktur. Bu boşluk doğumda vardır ve gelişimini ilerleyen yaşlarda tamamlar. Mastoidin havalanma sistemi her kişide aynı değildirKişilere göre farklılık gösterir. İnsanda sağ ve sol mastoidin havalanması bile farklılık gösterir. Üç tipi vardır;

- Pnömatik Tip: Sellüler tip olarakta bilinir.
- Diploik Tip: Sayıları daha azdır.
- Sklerotik Tip: Tamamen kemik dokusu hakimdir. Hücre yoktur.

Orta kulak medial duvarı superoposterior yerleşimli olup, üzerinde stapes'in tabanı yerleşen adını şeklinden alan bölgeye oval pencere (fenestra vestibuli) denir.

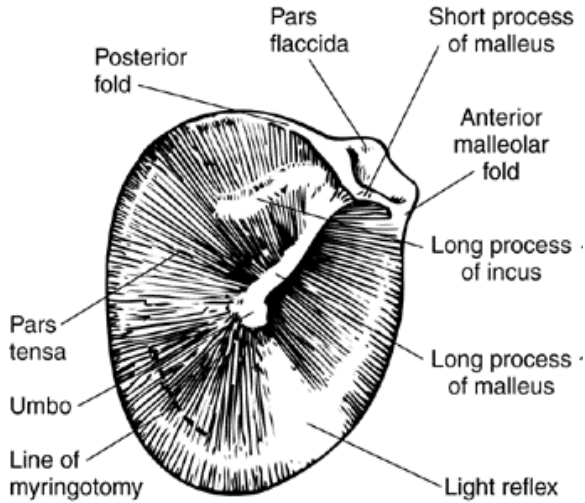
Biraz aşağısında ise yuvarlak pencere (fenestra cochlea, fenestra rotunda) yer alır. Ön duvar ;En önemli kısmı östaki tüpü açıklığıdır. Ön duvar anteroinferiorunda internal karotid arter seyreder. Anterior duvar medialinde tensor timpani kası tendonu izlenir. Östaki tüpü (farengotimpanik tüp) orta kulak ile nazofarenks arasında uzanır ve orta kulak havalanmasını ve orta kulak basıncı ile atmosferik basıncın dengelenmesini sağlar. Arka duvar; Stapes'in boynuna yapışmak üzere stapedius kasının çıkış noktası olan piramidal eminens bulunur. Mastoid hava hücrelerine geçiş bölgesi olan aditus ad antrum mastoid hava hücrelerini epitimpanik resese bağlar. Posterior duvarda korda timpani izlenebilir ve fasial sinirin oluşturduğu kabarıklık posterior duvarda izlenir ve medial duvarda da devam edebilir. Mastoidektomi esnasında da önemli bir nirengi noktası olan juguler bulbus orta kulak alt duvarının altında seyreder [24,25,134].

#### **2.2.2.2.Timpan Boşluğu**

Buradaki en önemli oluşum timpanik zardır. Timpanik zar, dış kulağı orta kulaktan ayıran bir ayraç görevi görür. Orta kulak, akustik enerjiyi hava ortamından sıvı ortamına aktarmayı amaçlar. Orta kulak mekanizmasının primer görevi iki farklı iletken sistemin, yani dış kulak hava yolu sistemi ve kohlear sıvı sistemi arasındaki empedansı eşlemektir. Bu amac, yani stapes tabanına aktarılacak gucu arttırmak için farklı mekanizmaları vardır.[24]

#### **2.2.2.3.Kulak Zarı**

Orta kulağın empedans eşlemesi yaparken ilk mekanizması kulak zarı ve oval pencere capları arasındadır. Kulak zarının yaklaşık 55 mm<sup>2</sup>'lik alanına karşılık oval pencere alanı 3.2 mm<sup>2</sup>'dir ve bu da yaklaşık 17 kat bir fark demektir. Kulak zarına ulaşan ses enerjisi daha dar bir alana akar ve bu kazanc yaklaşık 25 dB'dir [23,24,134].



**Şekil 3:** Kulak Zarı [25]

İkinci empedans eşleme mekanizması kaldıraç prensibine dayanır. Manubrium mallei yani malleus uzun kolu yaklaşık olarak 9 mm uzunluğundadır, buna karşılık stapes uzun kolu yaklaşık olarak 7 mm uzunluğundadır. Yaklaşık olarak 1,2 oranında bir kazanç meydana gelir ve 2 dB artış sağlar. Üçüncü mekanizma kulak zarının konik şekli ve esnekliği ile ilgilidir. Kulak zarı içe ve dışa hareket ederken bükülerek hareket eder fakat malleusun kolu zarın yüzeyine göre daha az mesafe hareketlenir. Böylece malleusun yer değiştirme hızı, zarın yer değiştirme hızına göre daha az olur ve bu da iletilen güçte artışa neden olur. Yaklaşık olarak 2 kat güç artışına (4-6 dB efektif sinyalde artışa) neden olur. Bu üç mekanizma (alan, kaldıraç, bükülme) ortak kazancı stimulus frekansına bağlı olarak efektif sinyalde yaklaşık 31 dB artışa neden olur. Orta kulağın bu iletim özelliği çok önemlidir ve bu iletimdeki oluşabilecek aksamalar (otitis media, otoskleroz, glomus tümörleri, vb) sesin kohleaya iletiminde ciddi problemlere yol açabilir. [24,25,134]

#### 2.2.2.4. Orta Kulak Duvarları

Orta kulak boşluğu küçük olsa da bir o kadar karışık anatomik yapısı ile ilk bakışta kişinin oryantasyonunu zorlaştırır.

-İç (medial) duvar

- Ön (anterior) duvar
- Arka (posterior) duvar

### **2.2.2.5. Orta Kulak Kemikçikleri**

Orta kulak boşluğu içerisinde toplam üç tane küçük kemik bulunur. En dış kısımda yer alan malleus, ortada yer alan inkus ile en sonda bulunan ve en küçük olan stapes'tir. Bu kemikçikler belirli bir sıra ve belli açılarla birbirleri ile eklem yapmışlardır ve bazı bağlar ile orta kulak boşluğunda asılı olarak durmaktadırlar.[24,25]

#### **2.2.2.5.1. Malleus**

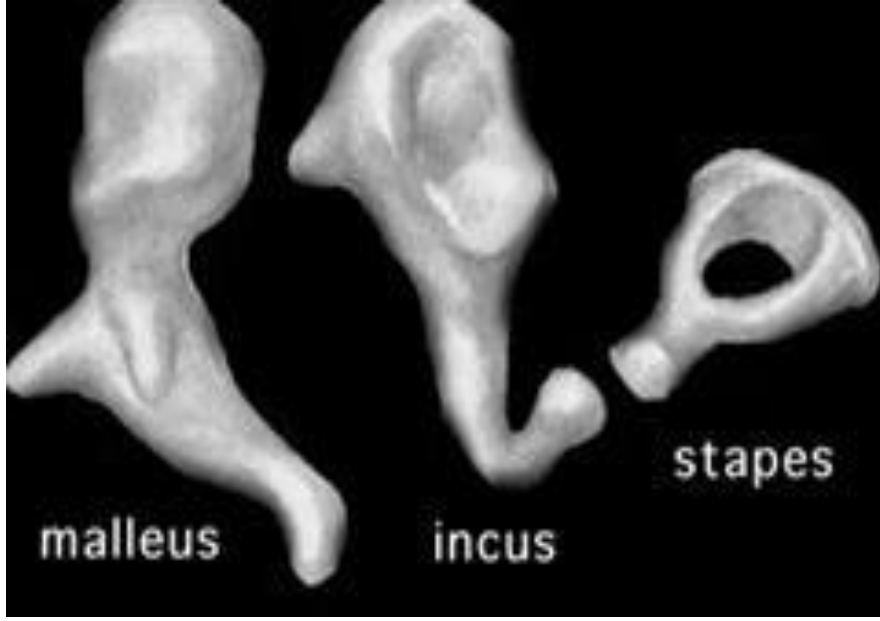
Malleus, en dışta olan ve en büyük olanıdır. Malleus uzun kolu baş kısmından ince bir boyun ile ayrılır. Anterior ve lateral uzantıları ligamanlar için bağlantı noktalarıdır. Malleus kulak zarına manubrium boyunca yapışır ve lateral çıkıntıda bu yapışıklık sonlanır. Malleus'un başı orta kulağın bolumu olan epitimpanik reses içinde yerleşmiştir ve inkus ile eklem yapar.

#### **2.2.2.5.2. İnkus**

İnkus stapes ile malleusu birbirine bağlayan ara bağlantı görevi yapar ve mallolar faset alanında malleus ile eklem yapar. Gövdesi tamamen epitimpanik reses içinde olan inkus'un kısa kolu posteriora yönelirken, uzun kolu manubrium mallei'ye neredeyse paralel olarak inferomediale döner ve stapes ile eklem yapar.

#### **2.2.2.5.3. Stapes**

En küçük kemikçiktir ve yaklaşık 4 mg ağırlığındadır. Stapes üzengi şeklindedir ve baş inkusun lentikuler prosesi ile eklem yapar. Anterior ve posterior krura olmak üzere iki bacağı ayrılır ve bunlar taban kısmına yapışırlar. Taban ise temporal kemik üzerindeki oval pencere üzerine anuler ligaman ile yapışıktır. Taban alanı yaklaşık 3,5 mm<sup>2</sup>'dir.[24,134]



**Şekil 4:** Malleus,inkus,stapes [23]

Kemikcikleri yerinde ve havada tutmak için bazı bağlantılara gerek vardır. Superior malleolar ligaman, malleus başı ve epitimpanik reses arasında; anterior malleolar ligaman orta kulak ön duvarı ve malleus boynu arasında; lateral malleolar ligaman lateral duvar ve malleus başı arasında yer alır. Posterior ve superior incudal ligamanlar ise inkusu orta kulak boşluğu içinde sabit tutar.[25]

#### **2.2.2.6. Orta Kulaktaki Kaslar**

Kulağımızda çok önemli iki adet kas bulunur. Bu iki kasın kasılmasıyla işitmede büyük rol oynayan kemikçiklerin hareketleri veya kısıtlanmaları sağlanır.

##### **2.2.2.6.1. M. tensor timpani**

Tensor timpani kası yaklaşık 25 mm uzunluğunda, orijinini östaki kanalının kıkırdak kısmı ve sfenoid kemiğin ala major'ünden alır. Tensor timpani kanalında ilerler, trokleariform proses etrafında kıvrılarak, orta kulak ön duvarından, östaki kanalının ağzının hemen üzerinde orta kulağa girer ve manubrium mallei'ye üst kısımda bağlanır. Kasın inervasyonu 5. kranial sinirin otik gangliyonundan gelen



dalları tarafından yapılır. Bu kasın kasılması ile malleus anteromediale doğru çekilir ve kulak zarı daha da gergin hale gelir ve esnekliği azaltılır.

#### **2.2.2.6.2. M. stapedius**

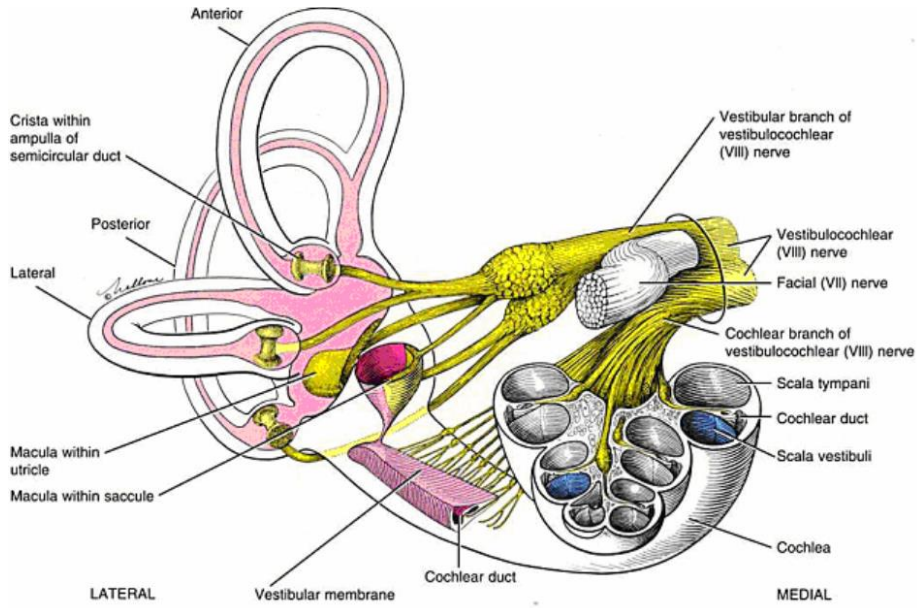
Stapedius kası yaklaşık 6 mm uzunluğunda, orta kulak posterior duvar içine gömülmüş, orta kulakta sadece tendonu görünen vücudun en küçük kasıdır. Tendonunun çıktığı bölgeye piramidal eminens adı verilir. Tendonu stapes başına posteriordan yapışır. Stapedius kası kasıldığında stapes posterior rotasyon yapar. İnervasyonu 7. kranial sinirin stapedia dalı tarafından olur. [24,134].

#### **2.2.2.7. Östaki Borusu**

Bu kanal, orta kulak ile farenks arasında yer alır . Yeni doğan bir bebekte 1,7-1,8 cm iken, yetişkinlerde ortalama 3,5 cm uzunluğunda olup, kıldardak ve kemikten oluşur. Birinci faringeal cepten gelişen orta kulak boşluğu endodermal kökenlidir. Bu cep laterale doğru hızla büyür birinci faringeal yarık tabanına temas eder. Tubatimpanik çukur adı verilen cebin distal parçası büyüyerek, ilkel orta kulak boşluğu oluştururken, proksimal parçası dar olarak kalır ve östaki borusunu oluşturur [24,134]

#### **2.2.3. İç Kulak**

İç kulak yapıları, kafa taşı kemiklerinden olan temporal kemik içine yerleştirilmiş, timpanik zar ve çok küçük kemik oluşumlardan meydana gelmiştir. Kemik ve zar yapıların içini çeşitli sıvılar doldurur. Bugünkü bilgilerimize göre iç kulakta üç farklı sıvı vardır. Perilenf, endolenf ve kortilenf. İç kulak denge ve işitme sisteminin sensörlerine ev sahipliği yapar. İç kulak, buraya ulaşan akustik uyarının spektral ve zamansal analizini yapmakla sorumludur. İçinde iç kulak yapılarını barındıran, vücudun en yoğun kemik yapısına sahip temporal kemik petröz parçası içerisinde boşluklar ve tünellerden oluşan alana kemik labirent adı verilir. Kemik labirent epiteli perilenf adı verilen bir sıvı salgılar ve membranöz labirent adı verilen iç kulak yapıları bu sıvı içinde bulunur. Kohleaya giriş alanına vestibül adı verilir.



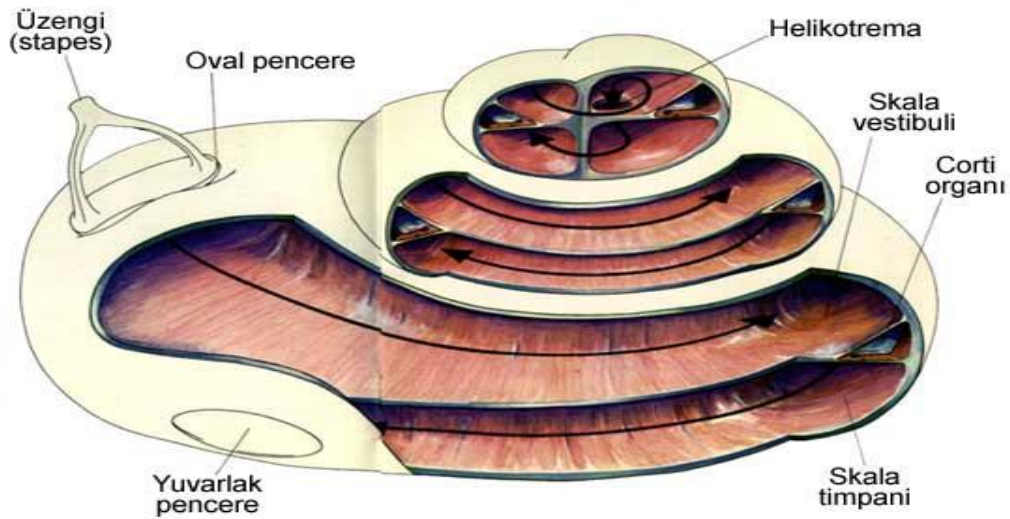
**Şekil 5:**İç Kulak Yapıları [30]

Koklea yapısal olarak sert kemik vekemiğe göre daha yumuşak olan membranöz alanlara ayrılır. İlki labirentin kapsülünden oluşur. Bu kapsül periostal ve encondral kemikleşmeyle ortaya çıkar. Orta kulakta yer alan yuvarlak ve oval pencereler koklear tüplerin orta kulak boşluğuna çıktıkları kemiksi kapılardır. Oval pencere çıkışını stapes kapatır [24,25,134].

### 2.2.3.1. Membranöz labirent ve iç kulak sıvıları

Membranöz labirent yapıları kemik labirent ile paralellik gösterir. Bütün membranöz labirentte, yani hem işitme hem denge organları etrafında aynı sıvı, perilenf dolaşır. Perilenf 'in sodyum konsantrasyonu yüksek, potasyum konsantrasyonu fakir yapısı BOS (beyin omurilik sıvısı) ile benzer özelliktedir [25,26]. Kohlear duktus, yani kohlear membranöz labirent, skala vestibuli ve skala timpani arasında yer alan skala media'yı oluşturacak şekilde uzanır. Bu yapı işitme duyusunun sensörlerini barındırır. Skala media'yı içerecek bir kesit işitme organını olağanüstü yapısını gözler önüne serer. Spiral osseöz lamina, modiolus'un bir uzantısıdır ve kohlear duktusun ana yapışma noktasıdır. Skala media içerisinde perilenften tamamen farklı özellikteki endolenf adı verilen sıvı dolaşır. Endolenf özellik olarak perilenfin aksine, sodyum konsantrasyonu düşük, potasyum konsantrasyonu yüksektir ve bu özellikleriyle hücre içi sıvı ile benzerdir. Skala

vestibuli perilenfi ve skala media endolenfini birbirinden ayıran çok ince bir zar tabakası vardır ve Reissner membranı adı verilir. Bu membran iki sıra skuamöz epitel hücrelerinden oluşmuştur. Kemik labirent içini boylu boyunca kat eden spiral ligaman'a yapışık ve yüksek vaskülarizasyon gösteren dokuya stria vaskularis adı verilir. Stria vaskularis 3 sıra hücreden oluşur, marjinal hücreler endolenf ile temastadır ve yüksek konsantrasyonda potasyumu salgılar. İntermediate hücrelerin endolenfin pozitif yükünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bazal hücreler ise spiral ligama ile diğer hücreleri ikiye böler. Baziller membran, skala media'nın tabanını oluşturur ve median boşluğu ve timpanik boşluktan ayırır. Bu membranın üzerinde işitme organı, yani Korti organı yerleşir. Korti organında, destek görevi gören Deiter hücreleri üzerinde 4 sıra tüylü hücre bulunur. En dıştaki 3 sıra dış tüylü hücreler olarak da isimlendirilir ve içteki tek sıra tüylü hücrelerden, iç tüylü hücreler, korti pillar hücreleri ile tarafından oluşturulan korti tüneli ile ayrılırlar. Tüylü hücrelerin üst yüzeyleri ve Deiter hücrelerinin falangeal prosesleri, silyaların uzandığı retiküler lamina adı verilen bir matriks oluştururlar. Akustik travma nedeni ile tüylü hücre kaybı durumunda yerlerini falangeal prosesler, kesintisiz bir yüzey oluşturmak için yerini alırlar.



**Şekil 6:** Koklea Kesiti [25]

### 2.2.3.2. Vestibül-Semisirküler Kanal Sistemi

Semisirküler kanallar başın açısal hareketleriyle ilgili duyuşal sinyalleri santral sinir sistemine gönderir; burada işlemlenen sinyaller vestibulo oküler refleks vasıtasıyla gözün baş hareket halindeyken bile sabit bir noktaya bakması sağlanır. Kesit çapları 0,4 mm olan membranöz tüplerdir. Her bir SSK endolenfatik sıvı ile dolu devamlı bir halka olup genişlemiş ampulla adı verilen bölgesi kupula denilen jelatinöz bir tıkaç tarafından tamamen kapatılmıştır. Lateral semisirküler kanal düzlemi horizontal düzlem ile 30 derecelik açı yapar. semisirküler kanal kıvrımlarının uzaysal olarak yerleşimiyle ilgili bazı özellikler göze çarpar. Birincisi her tüm semisirküler kanallar , tüm 3 boyutlu yerleşimde açısal hızlanmayı farkedecek şekilde 90 dereceli açılarla konumlandırılmışlardır. İkinci olarak her iki labirentteki 6 semisirküler kanallar karşılıklı 3 eşdüzlemi oluşturur ve birlikte uyumlu bir şekilde çalışır. Bu 6 kanal birbirine yaklaşık dik düzlemlerde 3 çift olarak çalışır. Birinci çifti iki kulaktaki horizontal semisirküler kanallar oluşturur. Sol anterior ve sağ posterior semisirküler kanallar ikinci, sağ anterior, sol posterior semisirküler kanallar üçüncü çifti oluşturur. Her bir çift kendi düzlemindeki açısal hızlanmaya maksimal duyarlıdır. Sağ ve sol lateral kanallar düşünülecek olursa, bu kanallar içindeki tüy hücreleri ters yöne polarizedir. Baş horizontal düzlemde hareket ettiğinde bir kulaktaki hücreler eksite olurken diğer kulaktakiler inhibe olur. Mesela baş sola hareketlenince her iki kupula sağa hareketlenir. Bu durum sol kulak lateral kanalındaki tüy hücrelerinin eksite olmasına yol açarken sağ kulak lateral kanalındaki tüy hücreleri inhibe olur. Her iki lateral kanaldan gelen girdi santral sinir sistemine gider ve ikisi arasındaki asimetri başın hareketi olarak algılanır. İkinci çift sağ anterior vertikal kanal ile sol posterior vertikal kanaldan oluşur. Bu çiftin polarizasyonları da zıttır. Başın öne hızlanması sol anteriorda eksitasyon, sağ posteriorda inhibisyona yol açar. Her bir çift sadece kendi düzlemindeki hızlanmaya yanıt verdiğiinden baş hareketi üç çift kanaldan gelen girdilerin vektör toplamı olarak santral sinir sistemi tarafından algılanır ve denge sağlanır.

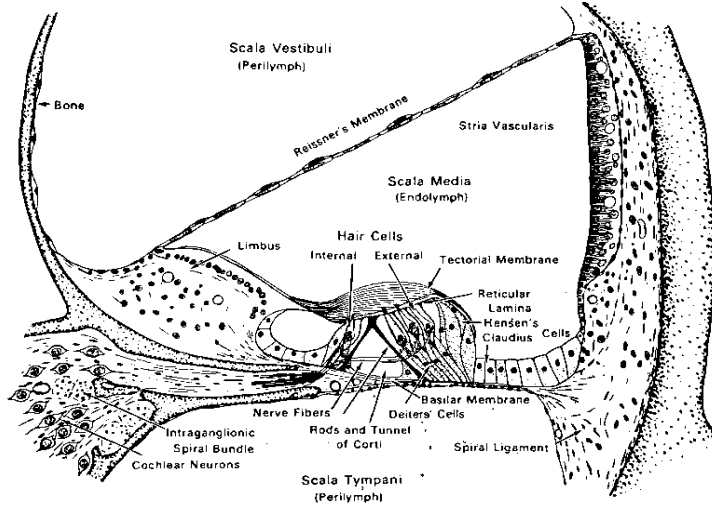
### 2.2.3.3. Koklea (Periferik akustik organ)

Kemik labirentin salyangoza benzeyen kısmıdır ve iç kulağın primer işitme organıdır, giderek azalan çapı ile kendi üzerinde 2-3/4 kere sarılır ve apeksde sonlanır. Merkezi dikey aksına modiulus adı verilir, bu yapı iç duvar olarak görev yapar. Kokleanın spiral kanalı yaklaşık 3.5 cm uzunluğundadır. Tüm uzunluğu boyunca iç duvara dayalı kemik spiral lamina ile ikiye ayrılır. Koklea içersinde içi sıvı dolu 3 tane tüp şeklinde yapı bulunur. Kokleadan enine kesit alındığında bu yapılar yukarıdan aşağıya doğru şöyle sıralanır.[26]

1. Scala Vestibülü
2. Scala Media
3. Scala Tympani
4. Scala Vestibuli

#### 2.2.3.3.1. Korti Organının Merkezi Bağlantıları

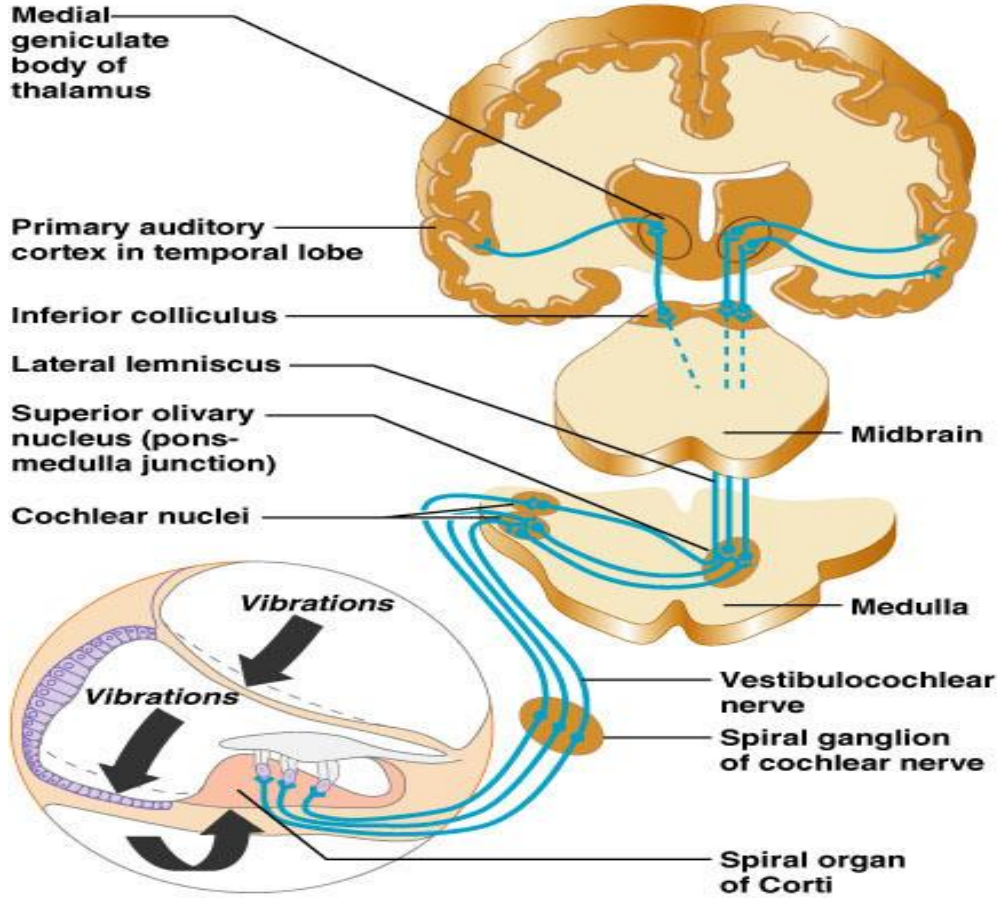
Basiler membran oldukça kompleks bir yapıdır ve üzerinde korti organını taşır. Korti organı basiler membranın skala media yüzünde yer alan tüy ve destek hücrelerinden oluşan reseptör bir organdır. Stapesin tabanı ile başlayan hareketlenme vestibüler boşluğu buna bağlı olarakta kokleadaki perilyen sıvısını aktive eder. Bu hareketlenmeden hemen sonra kokleanın iki çok önemli vazifesi başlar. İlki iletmektir. Akustik enerjinin içerideki tüylü hücrelere kadar iletilmesidir. Diğer ise dönüştürmektir. Yani tüylü hücrelerine ulaşan mekanik güçlü iletim dalgasının kimyasal veya elektriksel uyarlamalarla değiştirilip , işitsel alanlara verilmesi durumudur. Bu değişim, sesin perdesi, tını, faz ayırımı, şiddeti gibi fiziksel karakteristiklerini bozmayacak bir şekilde meydana gelir ve ses enerjisindeki bu özellikler, meydana gelecek elektriksel gerilimlerle kodlanarak, santral sinir sistemine yollanırlar.[26,27]



**Şekil 7:**Korti Organı [23]

#### 2.2.3.4. Merkezi İşitsel Yollar

Sinir sistemi vücudun karar ve iletişim merkezidir. Vücudun içinden ve dışından duyuşsal verileri alan,değişikliklere ve istekler cevap veren, hareketleri başlatan ve sonlandıran ve vücudun homeostazını koruyan karmaşık bir yapıdır. Kohlea ve vestibülokohlear sinir ses uyarınının içerdığı bilginin harman edildiği ilk aşamayı temsil eder. Tonotopik ve zamansal olarak kodlanan veriler daha üst merkez lere işlenmek üzere, 8. kranial sinir'in kohlear dalı içinde iletilir. Vestibülokohlear sinir beyin sapına, ponsun kaudale yakın kısmının lateralinden girer. Apikal kohleadan kaynaklanan sinir lifleri kohlear sinirin merkezinde, bazal kısmından kaynaklanan lifler ise apikalden gelenlerin etrafında spiral bir güzergahta ilerlerler. Yani kohlear sinirde de tonotopik organizasyon izlenmektedir. Sinirdeki bu tonotopik yapı, shwanoma gibi eksternal bası nedeniyle oluşan işitme kayıplarının neden yüksek frekanslarda başladığını anlamakta önemlidir [27,28].



Şekil 8: Üst işitme yolları [25]

### 2.2.3.5. Santral Sinir Sistemindeki İşitsel Alanlar

ÖnBeyin; Telensephalon ve Diencephalon olarak iki bölümden oluşur. Telensephalon kısmını cerebral korteks, basal ganglia hipocampus ve amygdala oluşturmaktadır. Kalınlığı yaklaşık 2-6 mm arasında olan beynin tüm kıvrımlarını örten serebral korteksin sağ ve sol yarısı corpus collesium adı verilen kalın bir band oluşturan sinir lifleriye birbirine bağlanmıştır.

Orta Beyin; Tectum ve tekmentum isimli iki anatomik yapıdan oluşan ve beyin sapının en önemli bölgelerinden biri olan mesencephalon ve spinalcord ile beynin farklı bölümleri arasında iletişimi gerçekleştiren önemli sinir uzantılarının geçtiği kavşak özelliğini taşır.

Arka Beyin; Kendi içinde metencephalon ve myelencephalon olmak üzere iki bölümde incelenen arka beyin çok önemli üç anatomik yapıyı içerir. Bunlar pons, serebellum(beyincik) ve medulla oblongata'dır [26].

### 2.3. İŞİTME FİZYOLOJİSİ

İşitme, çevremizde oluşan ses dalgalarının kulağımız tarafından işlenmesinden beyinde ki işitsel merkezlerde anlamlandırılmasına kadar geçen süreçtir. Duyma birkaç fazda meydana gelir:

a. İşitmenin gerçekleşebilmesi için ses dalgalarının atmosferden korti organına iletilmesi gerekir. Sesin kendi enerjisi ile gerçekleşen bu mekanik olay ile oluşan işitme fazına iletim –conduction denir.

b. Korti organına gelen ses enerjisi biyokimyasal dönüşüm ile mekanik enerjiden sinir enerjisine çevrilir. Bu olay ile gerçekleşen işitme fazına dönüşüm-transdüksiyon denir.

c. İç ve dış tüylü hücrelerde ortaya çıkan elektriksel akım kendiyle ilgili olan sinir fibrillerini inerve eder. Sesin şiddetine ve frekansına göre kodlanması ile gerçekleşen işitme fazına nöronal iletim denir.

d. Tek tek ulşan sinir iletimleri işitme alanlarında birleştirilir ve çözümlenir. Sonuç olarak sesin kimliği anlaşılır hale dönüştürülür. İşitmenin bu fazına ise cognition-association denir. Bu sistemin herhangi bir ya da birkaç yerinde meydana gelen patoloji işitme kaybına neden olmaktadır. İşitme kaybı hastaların iletişim becerilerini etkiledikleri için sosyal, bilişsel ve eğitsel sorunlara yol açabilmektedir. İşitme kaybının fark edilmesi ne kadar küçük yaşta saptanırsa, tedavinin sonrasındaki tüm gelişimsel aşamaların o kadar sağlıklı olacağı bilinmelidir. En önemlisi ilk iki yaş olduğunun bilinmesi ve çocuğun konuşmasını ilerletebilmesi için çok önemli dönem olduğundan işitme kaybında erken teşhis çok önemlidir. Aile çocuğun gelişimini ve fiziksel büyümesini dikkatle gözlemliyorsa, duyma kaybı fark edilebilir. Ancak günümüzde çocukların duyma becerisini değerlendirmek için artık büyümelerini beklemeye gerek yoktur. Doğumun ilk zamanlarında uygulanabilen kolay, ucuz ve güvenilir yöntemler ile yenidoğan döneminde işitme kaybını saptamak daha kolaydır.



Ülkemizde yaygınlığı % 90'lara ulaşan yenidoğan işitme taramaları programları ile tüm bebeklerin işitme taramasının yapılması zorunludur. Yapılan çalışmalarda yenidoğan işitme kayıplı bebek sayısı ortalama %2 civarındadır. Bu oran yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kalan bebekler için yaklaşık %10'lara kadar çıkabilmektedir. İşitme taramaların amacı işitme engeli ile doğan bebekleri doğumdan kısa süre sonra belirlemek, 3 aylık olmadan işitme testlerini tamamlamak, işitme engeli tanısı alanlara 6 aylık olmadan gerekli müdahalede bulunmaktır.

Doğduktan sonra en geç 6 ay içinde işitme engeli tanısı konan ve işitme cihazı uygulanıp işitme ve konuşma eğitimi alan bebeklerin konuşma becerisi normal işiten yaşlılarına benzer düzeyde gelişebilir. Erken dönemde işitme kaybı tanısı konulup eğitimine başlanan bebeklerin, lisan gelişimine ek olarak zihinsel, sosyal ve ruhsal gelişimleri de olumlu etkilenir [29,30]. İşitme kayıpları hastalarda işitme hassasiyetinde azalmaya neden olmaktadır. Bazı durumlarda ise (işitsel noropati, santral işitsel işleme bozukluğu vb) işitme sisteminde mevcut patolojiye rağmen işitme eşikleri normal ve çok ileri arasında değişebilmektedir. Bu da akla işitme sistemindeki bir bozukluğun her zaman işitme kaybı ile karşımıza çıkmayabileceği anlamına gelmektedir. Özellikle çocuklarda meydana gelebilecek olan bu tarz bozuklukları daha hassas değerlendirip işitme ve dil-konuşma gelişimi açısından incelemek gerekmektedir [31,32].

### **2.3.1. İşitme Kaybının Sınıflandırılması**

Kişilerin günlük yaşantılarında sesleri ve konuşmaları anlamada hiçbir kısıtlama ile karşılaşmadığı ve çocuklar da dil gelişiminin kendi yaş grubuna uygun olmasını sağlayan işitme seviyesi normal işitme olarak kabul edilir. Bu tanımı karşılamayan tüm durumlar işitme kaybı olarak kabul edilmelidir. İşitme kayıpları aşağıda sıralandığı gibi çeşitli şekillerde sınıflandırılır.

### **2.3.2. İşitme Kayıpları başlama zamanına göre**

#### **2.3.2.1. Doğuşta mevcut olan işitme kayıpları (Konjenital)**

Bebeğin anne karnında geçirdiği herhangi bir enfeksiyon veya genlerle ortaya çıkan doğuştan gelen işitme kaybıdır. Sensörinöral tip işitme kaybıdır [33].

#### **2.3.2.2. Doğumdan sonra oluşan işitme kayıpları (Akkiz)**

Doğduktan sonra herhangi bir travma, enfeksiyon, ototoksosite sonucu ortaya çıkan işitme kaybıdır [34].

### **2.3.3. Başlama yaşına göre**

Konuşma gelişimi başlamadan (Prelingual) işitme kaybının başlaması (0-2 Yaş) Konuşma gelişimi boyunca (Perilingual) işitme kayıpları (2-4 yaş) Lisan gelişimi sonlandırdıktan sonra (Postlingual) meydana çıkan duyma kayıplarıdır [35].

### **2.3.4. Zaman içindeki durumuna göre;**

Akut işitme kaybı

Kronik işitme kayıpları

Ani (Sudden) işitme kayıpları

Aşamalı (Gradual)

Gecici (Temporary) işitme kayıpları

Kalıcı (Permanent) işitme kayıpları

İlerleyici (Progresive) işitme kayıpları

Dalgalı-Periodik değişiklik gösteren (Fluctuating) işitme kayıpları

### **2.3.5. Patolojinin anatomik olarak yerleştiği yere göre işitme kayıpları;**

İletim (Conductive) işitme kayıpları

- Sensorinoral işitme kayıpları
- Mikst tip işitme kayıpları
- Retrokoklear patolojiler
- Santral işitme kayıpları

İşitme kayıplarının derecelendirilmesinde ise farklı skalalar mevcuttur [36].

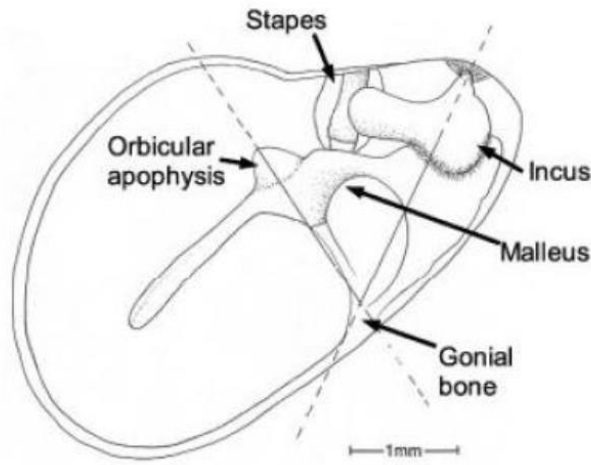
#### 2.4. SIÇAN KULAĞI ANATOMİSİ

İnsan orta kulağı ile sıçan orta kulağı arasında anatomik olarak hiçbir fark yoktur. Tek fark sıçan kulağındaki kemikler insana göre daha küçüktür. [38]. Sıçanları kulak yapısı, Fleischer [39] tarafından kapsamlı bir şekilde açıklanmıştır.. Sıçan kulağının dizaynının iki fark yaratacak özelliği mevcuttur:

- 1) Malleus, daireselkemik alanında timpanik anulusa bitişiktir.
- 2) Malleus ucu üstünde orbiküler apofiz olarak bilinen daha geniş bir kütle mevcuttur.

Koklea timpanik bullada kıyaslandığında en dikkat çeken yapıdır ve timpanik bulla medial kısmın en geniş kısmını oluşturur. Koklea mediolateral, posteroanterior ve çok azda süperoinferior olarak uzanır. Koklea ve her üç semisirküler kanal orta kulak kavitesinde çıkıntı yaparlar ve böylece kolaylıkla tanınabilirler [40]. Sıçan kokleası insandaki gibi vestibüli boşluk, timpanik boşluk ve median boşluk olmak üzere üç tüp kanaldan oluşur. Oval pencerenin açıldığı vestibüler tüp, yuvarlak pencerenin çıkışı ise timpanik boşluğu ile en üstte birleşir. vestibüler boşluk ve timpanik boşluk içerisinde perilenf sıvısı mevcuttur. Median boşluk ise endolenf sıvısını içinde barındırır. Skala media ve vestibüli arasındaki bölme ise Reissner zarını yapar. Skala media üç kollu bir geçit olup, tabandaki zar üstüne korti organı konumlanmıştır [41,42,43]. Sıçan ve insan kulağı yapısal olarak pek çok yönden benzerlikler içermesine rağmen bazı farklılıklar vardır. Sıçan timpanik membran ve timpanik dairesinin ölçüleri temporal kemiğin büyüklüğüne göre insandakinden daha iridir. Sıçan kokleası çok daha fazla dönüş yapar .(3.25 veya 4.25 tur). Bizde ise tur

sayısı 2.5- 2.75' dir. Timpanik membranında pars flaksida bulunmaz. Havalanan hücre tüneli sistemi daha anlaşılır olup dört büyük hücreden meydana gelir. Sıçanlarda timpanik bulla olarak adlandırılan çok büyük ve muntazam bir orta kulak boşluğu vardır. Östaki borusunun tamamı kıkırdaktan oluşmuştur. Orta kulak kemikçikleri 2 adettir. Malleoinkudal ve stapes. İnsanın embriyosunda mevcut olan krista stapedis sıçanda daha oturmuş olarak bulunur. [44].



**Şekil 9:** Sıçan orta kulağı [45]

## 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 [45]. Kokleayı, vestibülü veya her ikisini birden etkileyebilmekte ve günümüzde işitme ve dengeyi bozan en önemli nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir [45]. İç kulağa zarar veren ajanların etkileri kalıcı ya da geçici olabilir [46]. Ototoksisite sıklıkla bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkisi olarak görülmektedir [47]. 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 [48]. Ototoksik maddelere bağılı 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 simetrikdir. Ancak tek taraflı bulgular ile nadir de olsa karşılaşıldığı bildirilmektedir [49]. Vestibuler belirtiler, orta derecede dengesizlikten bulantı, kusma ile seyreden ciddi vertigo ve hatta ossilopsiya kadar giden klinik tablolar şeklinde olabilir.[49].Ototoksik maddelerin etki gösterdiği üç bölge koklea, vestibül ve striavasküleristir. Kokleaya etki eden ilaçlar kanamisin, neomisin, amikasin, tobramisin, eritromisin, vankomisin, sisplatin, defroksamin, kinin, karbon disülfid, toluen, stiren, trikloretilen, ksilen, bifosfonat, netilmisin ve salisilatlardır [49]. Stria vaskülerise etki eden ilaçlar furosemid, etakrinik asid ve sisplatinidir [50]. Vestibüle etki eden ilaçlar streptomisin, dihidrostreptomisin, gentamisin, tobramisin, diklorometotretsat, kinin, sisomisin ve topikal klorhekzidin'dir [50]. 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 sensörinöral 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 [49]. 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. [51] tarafından yapılan bir çalışmada mitokondriyal ribozomal RNA'nın 12S geninde oluşan A1555G mutasyonunun gentamisin ototoksitesine hassasiyeti artırdığı gösterilmiştir. Oldenburg ve ark. [52] tarafından yapılan bir çalışmada ise testis kanseri sebebiyle sisplatin kemoterapisi alan 173 hastada glutathione-S-transferaz kodlayan genlerin polimorfizimlerine bakılmış ve GSST1 pozitif, GSTM1 pozitif ve 105val/105val-GSTP1 paterni taşıyanların diğerlerine oranla daha iyi işitmeleri olduğu gösterilmiştir. Osteosarkom için sisplatin verilen 91 hasta Corona ve ark. [53] tarafından incelenmiş ve ototoksikite görülen 32 hastada nükleotid eksizyon tamir geninde (XPC Lys939Gln) CC genotipi saptanmış ve ototoksikite buna bağlanmıştır. Megalin böbrekte ve stria vasküleriste görülen düşük dansiteli bir lipoproteindir ve bunların bulunduğu dokularda platin türevleri DNA da birikir. Riedemann ve ark. [54] tarafından yapılan bir çalışmada belirli bir megalin genindeki polimorfizmin (rs2075252'nin A alleli) sisplatinle 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. 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 4methylthiobenzoik asid gibi maddeler yer almaktadır [53]. Ototoksik ilaçların kullanımını sırasında odyolojik monitörizasyon yapmak gerekir. Saf ses odyometrisi sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir, ancak hastanın kooperasyonunu gerektirir. Küçük çocuklarda monitörizasyon otoakustik emisyon ile yapılabilir.

**Tablo 1:**Ototoksisiteye neden olan ajanlar

<b>Antibiyotikler</b>	Aminoglikozitler (amikasin, gentamisin, streptomisin, neomisin)
	Makrolitler (eritromisin, azitromisin, klaritromisin)
	Vankomisin
<b>Antiinflamatuvarlar</b>	Salisilatlar
	Naproksen
	İndometazin
<b>Antineoplastikler</b>	Nitrojen mustard
	Sisplatin
<b>Loop diüerikli</b>	Furosemid
	Bumetanid
	Etakrinat
<b>Antimalaryal ilaçlar</b>	Kinin
	Klorakin
	Kinidin
<b>Şelasyon yapıcılar</b>	Desferoksamin
<b>Kimyasal ilaçlar</b>	Civa
	Kurşun
	Benzen
	Alkol
	Antiseptikler
	Asetik asit
	Toluen

### 2.5.1. Ototoksisite Mekanizması

İç kulak toksisitesi birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Yaşlanma, şiddetli ya da uzamış akustik travmaya maruz kalma ve ototoksik ajanların kullanılması koklear hücrelerde harabiyet oluşturabilir. Hücresel planda nekroz ve apoptoz mekanizmaları diğer birçok organ hasarında rol aldığı gibi koklear ve vestibüler harabiyette de önemli yer alır. Nekroz pasif bir olay olup, aşırı stres maruziyetinde ortaya çıkar. Örneğin akustik travma durumunda koklear nekroz görülebilir. Nekrozun karakteristik bulguları arasında sitoplazmanın yaygın vakuolizasyonu, mitokondrinin şişmesi, endoplazmik retikulumun dilatasyonu ve nihayetinde plazma membranının rüptürü görülür. Hücre içeriğinin dağılmasıyla da komşu hücrelerde harabiyet gelişir ve hücre gruplarında ölüm gözlenir [50,51]. Apoptoz ise ototoksisiteyi oluşturan temel mekanizmadır ve yaşlanma, gürültü, ilaç maruziyeti ve radyasyon gibi etkiler sonrası indüklenebilir [52,53]. Apoptoz, nekrozun aksine aktif bir olaydır ve morfolojik olarak nüklear ve sitoplazmik yoğunlaşma, intranükleozomal DNA'ların ayrışması ve hücrelerin fagositik cisimlere dönüştürülüp fagositler tarafından yutulması süreçleriyle son bulur. Nekrozun aksine apoptozda hücre içi materyallerin salınması söz konusu değildir [54]. Apoptozu oluşturan 4 ana moleküler grup mevcuttur. Bunlar kaspazlar, adaptör proteinler, tümör nekrozis faktör reseptör (TNF-R) süper ailesi ve B-hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) ailesi proteinleridir. Apoptotik süreci başlatan 2 ana yol mevcuttur. Ekstrinsik (ekstraselüler) yol, hücre membranındaki TNF-R ailesine ait reseptörlerin aktive olması ve adaptör proteinler yardımıyla pro-kaspaz proteinlerini uyarmasıyla oluşur. İntrinsik (intraselüler) yol ise mitokondriyal yol olarak da bilinir. Dış stimulusların (iyonize radyasyon, kemoterapötik ajanlar) asıl olarak uyardığı yoldur [53]. Bu yolda önemli olan moleküller Bcl-2 ailesine ait proteinlerdir ve sitokrom c salınımının yanı sıra mitokondriyal permeabiliteyi etkileyerek dolayısıyla transmembran potansiyeli değiştirerek kaspazları uyarır ve apoptotik süreci başlatırlar [56].



## 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 [55].

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 vaskülariste gösterir. 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 [56].

### 2.6.2. Sisplatin

Subjektif işitme kaybı, tinnitus ve otalji, sisplatin ototoksisitesinin semptomlarındandır. Nadir olarak vestibüler semptomlar da görülebilir [56]. Sisplatin ototoksisitesinin ilk habercisi kalıcı ya da geçici olabilen tinnitustur. İşitmekaybı tipik olarak bilateraldir. Başlangıçta 6-8 kHz frekansları tutarken, zamanla düşük frekansları da tutacak şekilde ilerleme gösterir. Sisplatine bağlı işitme kaybı insidansı %11 ile %91 arasında değişmektedir. Sisplatin, progresif saçlı hücre hasarına neden olan, oldukça ototoksik ve aynı zamanda nefrotoksik bir ajandır. İlaç dozu arttıkça toksik etki de artar. Kokleadaki yaptığı hasar, aminoglikozidlerin ototoksik etkilerine benzer. Öncelikle bazal kıvrımdaki dış saçlı hücreler etkilenir. Yine de sisplatin ototoksisitesinin mekanizması aminoglikozidler kadar net olarak bilinmemektedir.

### 2.6.3. Salisilatlar

İlk defa 1877’de Müler 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 SNIK görülür. İşitme kaybı iki taraflıdır ve kayıp genellikle 20-40 dB arasında değişmektedir. İlacın kesilmesinden 48-72 saat sonra semptomlarda düzelme görülür[49].Salisilatlar toksik etkilerini daha çok koklear kan akımı üzerine gösterirler. Dışsalı hücreleri etkileyerek, otoakustik emisyonları geçici olarak süprese ederler. Koklea kan akımındaki azalma ve buna bağlı olarak da dış titrektyl hücre fonksiyonlarında meydana gelen bozukluk, işitme kaybı ve tinnitusun nedenidir [50].

### 2.6.4. Eritromisin

Makrolid grubu antibiyotiktir. Ototoksik etkileri çoğunlukla geri dönüşümlüdür.

### 2.6.5. Kinin

Romatoid artrit ve malarya tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Ototoksik etkileri salisilatlarla benzer. Başlıca semptomları geri dönüşümlü işitme kaybı ve tinnitustur[54].

## 2.7. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Serbest radikaller apoptozda çok önemli bir yere sahiptir ve oksijen ya da nitrojen kaynaklı olabilirler. Fizyolojik ve patolojik reaksiyonlar sonucu oluşabilirler. [57]. Reaktif oksijen rnleri (RO), serbest radikallerin oluşmasını sağlayan temel biyolojik kaynaktır ve bu cisimler normal oksijen bileşikleriyle kıyaslandığında, kimyasal reaktivitesi daha çok olan oksijen düzenleridir [58]. Oksijen, yaşam için çok önemli bir moleküldür ve normal metabolizma sırasında %2-3’lk oranda vücuda yoğun bir zarar verme potansiyeline sahip reaktif oksijen türleri oluşur [59,60]. Normalde vücut içerisinde serbest radikallerin oluşma hızı ile ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir. Canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması,

yaşlanma, çevre kirlenmeleri, radyasyon, pestisitler, farklı tıbbi tedavi yolları gibi pek fazla etkili oksijen çeşidi serbest radikallerin oluşmasına neden olur. Bu maddelerin bazıları aşağıda belirtilmiştir.(Tablo 2) [62]. Bu radikaller hücre yıkımı meydana getirerek birçok hastalığın nedeninde rol oynarlar [63].

**Tablo 2:**Reaktif oksijen ve nitrojen türleri

<b>Biyolojik Önemi Olan Reaktif Ürünler</b>		
	Serbest Radikaller	Non radikaller
<b>Reaktif Oksijen Ürünleri</b>	Süperoksit ( $O_2^-$ )	Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )
	Hidroksil (OH)	Hidroklorik asit (HOCl)
	Peroksil ( $RO_2$ )	Ozon, ( $O_3$ )
	Alkoksil (RO)	Singlet oksijen ( $^1O_2$ )
	Hidroperoksil ( $HO_2$ )	
<b>Reaktif Nitrojen Ürünleri</b>	Nitrik Oksit (NO)	Nitrozil, (NO)
	Nitrojen Dioksit ( $NO_2$ )	Nitroz Oksit ( $HNO_2$ )
		Nitrojen Oksit ( $N_2O_3$ )
		Peroksinitrit, (OONO)
		Alkilperoksinitrit, (ROONO)

### 2.7.1. Antioksidan enzimler

Serbest radikalleri, biyokimyasal özelliği olan parçalarla etkileşmeden önce daha az zararlı bileşiklere çevirerek veya daha başka parçaların radikal üretimini kısıtlayarak etkilerini ortaya çıkarırlar [61].

#### 2.7.1.1 Süperoksit dismutaz (SOD)

Enzimin yapısal görevini oksijeni metabolize olan hücreleri süperoksit serbest radikallerinin yararsız etkilerine karşı korumaktır. Böylece yağların bozulmasını artırıcı etkisini göstermiş olur [62].

### 2.7.1.2. Katalaz

4 adet grubu mevcut olan bir hemoproteindir. Peroksizomlarda bağlıdır. Hidrojen peroksiti oksijen ve suda parçalanır.

### 2.7.1.3. Glutatyon peroksidaz

GSH-Px hidroperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik 4 selenyum atomu bulunduran sitozolik enzimdir. Zar fosfolipid hidroperoksidlerini alkollere dönüştürür.

### 2.7.1.4. Glutatyon-S-transferazlar (GST)

GST'lar antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Tüm canlı hücrelerde bulunması hayati öneminin göstergesidir.

### 2.7.2. Serbest radikal toplayıcılar

E Vitamini , C vitamini ,  $\beta$ -karoten, ürik asit, bilirubin, albümin aynı tablodadır ve birincil antioksidanlar diye adlandırılır. Tüm bu antioksidanlar serbest radikalleri tutarak meydana gelecek zincir etkilenimini engeller.

### 2.7.3. Nötrofil inhibitörleri

PAF antagonistleri ve 5-lipooksijenaz uyarıcıları ilacı tatbik ederken Transforming Growth Faktör  $\beta$  ise nötrofillerin endotele tutunmasını ve adenozin uyarıcı mekanizması yöntemiyle hareketlendirir ve nötrofillerden serbest radikal meydana gelmesini tatbik eder [63].

## 2.8. APOPTOZİS

Apoptozis çok fazla yapısal gen ile iletişimi hareketli bir sistem olup, Grekçede sonbahar döneminde meydana gelen yaprak dökümü anlamına gelen bir kelimedir. Fizyolojik olarak ölen hücrelerin çekirdeklerinde yoğunlaşan kromatin parçalarını gözlemleyerek organellerin iyi korunduğunu fark eden Kerr bunu büzüşme nekrozu olarak tanımlamıştır [64]. Hücrenin hayatta kalma süresi tipine

göre farklılık gösterir. Mesela; derinin epidermal hücreleri 20–25 günlük bir süreçte ölürken bağırsak hücreleri 3–5 günlük bir ömre sahiptir. Kalp kasını oluşturan bağ dokuları veya sinirleri ise çok uzun yıllar hayatta kalırlar. Tüm bu yaşamın sonlanması fiziksel doku ölümü olarak da isimlendirilir. Apoptozla hücre kıyımı; güç kullanılarak hücresel yıkımı ve enflamasyon meydana gelmeden gerçekleşir. Planlı hücre kıyımı, çok hücreli vücutların gelişmesinde ve homeostazın devamlılığında büyük bir katkı sağlar [65].

### **2.8.1. Apoptozisin Görüldüğü Hücre Çeşitleri**

Apoptozis ve tekrar oluşum (mitozis) organizmanın hücre homeostazisini meydana getirmek için hareketli bir denge içinde süregelir. “Apoptotik hücrelerin ölümü ve tekrar yerlerine yenilerinin oluşumu günlük  $1 \times 10^{11}$  hücre olduğu düşünülmektedir. Tahminen erişkin bir insanın total vücut ağırlığının her 16 ila 24 ayda bir değişimiyle aynıdır diyebiliriz. Hücrelerin değişimi için apoptozis çok daha önem taşımaktadır [65].

### **2.8.2. Apoptozisin Morfolojisi**

Apoptozisde en temel olay , hücre çekirdeğinin yoğunlaşarak birden fazla parçaya ayrılmasıdır [66]. Apoptoziste meydana gelen 300.000 civarındaki kırılma onarılmayı imkansız hale getirir. Bir hücrede birbirini izleyen yedi ayrılma oluşur [67]. Apoptozisin erken evresinde hücreler birleşme bölgelerinden ayrılarak, özelleşen yüzey organelleri kaybolur ve daha dikkat çekecek şekilde büzülme meydana gelir. Kısa bir sürede hacimlerinin  $1/3$ 'ü apoptozise uğrar. Bu sonuç, plazma zarında mevcut olan iyon kanalları ve pompalarında hareketinin dejenerasyonuna bağlıdır [66]. Daha sonra plazma zarında tomurcuklanmalar oluşur ve hücre, sitoplazma ile sarılı kromatin parçalarından oluşan apoptotik hücreleriparçalanır. Apoptotik hücreler komşu hücreler ile makrofajlar tarafından tanınır vefagosite edilir [67]. Ölüm sadece bir hücrede, küçülme ve etrafındaki hücrelerle olan temasın ortadan kalkmasıyla ile oluşur. Bu büzüşmenin sebebi Na, K, Cl taşıyıcı sistemlerinin durmasıyla hücre içi ve dışı arasındaki sıvıların hareketin olmamasıdır. Apoptotik inerve edilen hücre, kütle yarı yarıya azalır, etrafı ile olan

iletişimi durur ve mikrovillusları ortadan kalkar. Ölüm 30 – 60 dakika içerisinde oluşur. Hücreyi oluşturan temel yapıların apoptozda önemli bir rolü vardır[68,69].

## 2.9. OTOTOKSİSİTENİN ODYOLOJİK MONİTÖRİZASYONU

Ototoksik ajanla karşılaşmış hastada odyolojik değerlendirmede; testin zamanı, kullanılan ilacın özelliği, testin maliyeti, hastanın işitmesinin durumu gibi çeşitli zorlukları vardır. Genelde kullanılan saf ses odyometrisi ototoksisiteyi değerlendirmede minimum seviyede gereksinimleri karşılamaktadır. Elektrokokleografi ototoksisiteyi erkenden belirleyebilen bir testtir. Ancak maliyetinin yüksekliği, uygulama süresinin uzunluğu ve uzman kişilerin sayısının yetersizliğinden dolayı yapılması zordur. Saf ses odyometriye koopere olamayanküçük çocukları değerlendirmede ABR veya otoakustik emisyon testleri kullanılır[70]. Yüksek frekans odyometri de ototoksisteninmonitorizasyonunda çok önemli bilgiler sağlayan ve hekimi bilgilendiren biryöntemdir. Günümüzde kulakta meydana gelen toksik etkiyi net gösteren bir test bataryası yoktur.Ototoksisite monitorizasyonunda odyolojik yöntemlerin sayısı artmış olmasına rağmen elimizde uygulayabileceğimiz standart bir prosedür yoktur. İlaç kullanan ve yüksek risk grubunda olan hastaların, ilaç kullanmadan önce saf ses odyometri, geniş frekans odyometri, elektrokokleografi, otoakustikemisyon ve işitsel beyin sapı cevabı ile bakılarak işitmeleri hakkında geniş bilgilendirilmelidir.

### 2.9.1 Konvansiyonel Odyometri

Geleneksel odyometri doktor açısından ototoksisiteyi değerlendirmede çok kısıtlı seviyede gereksime cevap vermektedir. Kokleanın 125-8000 Hz arasındaki bölümünü değerlendirebiliriz. Ototoksistenin saptanması veya yüksek risk taşıyan hastaların tedavilerinde haftada bir, tedavi bitimi sonrasında da düzenli periyotlarla test edilmelidir [71]. Pür ton odyometri ile tüm bir frekanstaki 15 desibellik bir eşik artışı ilacın ototoksik etkisininbaşladığı şeklinde yorumlanabilir. Genellikle, ototoksistenin başlama ölçüsü olarak bir frekansta 20 dB,bir veya birkaç frekansta 15 dB'lik işitme kaybı yeterli kabul edilir [72]. Fakat, işitme eşiklerinin kokleatoksistenin kalıcı duruma gelmeden belirlenmesini tespit ettiğini söylemek

maalesef mümkün değildir. Odyometrik olarak işitme eşiklerinde düşüş bulunduğu bu her zaman kalıcı hasarın olduğu anlamına gelmiştir ve ilacın bu anda kesilmesi durumunda bile işitme eşiklerindeki artışlar düzelmemektedir. Yüksek frekans odyolojik çalışmalar toksik görüntülemeye daha etkilidir [73].

### 2.9.2. Yüksek Frekans Odyometri

Yüksek frekans odyometrisinde de bazı norm değerlerin oluşmamasından dolayı farklı bazı olumsuzluklar vardır. Yüksek frekans duyum seviyeleri yaşa, çalışılan işe ve bölgesel yaşam koşullarına göre değişiklikler oluşturmaktadır.. Geleneksel odyometride olduğu gibi, uyumluluk ölçütlerinin tercih edilmesi önemlidir. Toksik etki görüntülenmesinde uzun yıllardır tercih edilmektedir. Toksik etkinin görüntülenmesinde erken teşhis için en önemli yol 2-3 günde bir yüksek frekans işitme testi yaptırmaktır. (9000-20000 Hz) Çok ciddi durumlarda etkin 5 frekans görüntülenmesi oluşturulmuştur [73].“Valente ve arkadaşları, 8000-14000 Hz’de 10 dB’yi aşan veya 16000 18000 Hz’de 15 dB’ yi aşan değişimleri ölçüt olarak belirlemişlerdir” [74,75]. Değişik düşünceler olmasına karşın, yüksek frekans işitme testinde 8-14 kHz frekanslar alalığında 15dB’lik bir artış olduğunda toksik etkinin başladığı anlamına gelmesi gerektiği fikri hakim görüştür.

### 2.9.3. Elektrokokleografi

Elektrokokleografi, kokleada oluşan elektriksel potansiyellerin cihazlar yardımıyla kayıt edilmesidir. Aktif elektrot, dış kulak kanalında ya da transtimpanik olarak gümüş needle elektrot yuvarlak pencerenin promontoriumuna yerleştirilir. Elektroyuvarlak pencereye yakın olması büyük amplitüdü potansiyeller elde edilmesini sağlar. Verilen uyarılarla üç elektriksel cevap meydana gelir. Bunlar; koklearmikrofonikler, koklear sinirden ortaya çıkan iç kulak potansiyelleri ve bileşikaksiyon potansiyelleridir. Koklear hastalıklarda sumasyon ve aksiyon potansiyellerinde bozulma oluşur [75]. Pahalı ve invaziv yöntem olmasından, zaman ve işinden anlayan klinisyen gerektirmesi nedeniyle uygulama zorluğu olan; ancak, sonuçları hızlı olduğunda toksik etkiyi erken ortaya çıkaran bir uygulamadır.

#### 2.9.4. Otoakustik Emisyonlar (OAE)

Kendiliğinden ortaya çıkan ya da ses uyarını cevap olarak kulak tarafından oluşturulan ve dışkulak kanalına yerleştirilen proba kaydedilen alçak seviyeli seslerdir [76]. Dış tüylü hücrelerin kendi içindeki aktivasyonları salyangoz içerisinde mekanik bir gücün meydana gelmesine olanak sağlar..Bu aktive oval pencereden orta kulağa ve sonrasında timpanik membran vasıtasıyla dış kulak yoluna ulaştırılır. Timpanik membranın hareketi ile akustik bir sinyal meydana gelir ve çok hassas bir kayıt cihazı ile ölçülerek kaydedilir. Normal işiten kulaklarda kendiliğinden var olan(spontan) otoakustik emisyonlar, geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar elde edilebilirken, 30 desibel den daha fazla duyma kayıplarında TEOAE elde edilmezken DPOAE'ler görülebilir [76]. Uygulamasının hızlı olması, hastaca kolay absorbe edilebilirliği, objektif olması ve invaziv olmayan bir yöntem olmasından dolayı ototoksik ilaç alan hastaların görüntülenmesinde OAE'ler özel bir konuma sahiptir. Yapılan araştırmalarda otoakustik emisyonların ototoksiste monitörizasyonunda işitme kaybı oluşmadan, erken koklear değişiklikleri gözlemede önemli bir yere sahiptir. Ototoksistenin tespitini saf ses odyometrisinden çok daha önce sağlayan bir testtir. Ancak, orta kulak fonksiyonlarının sağlam olduğunun saptanması doğru tanı için önemlidir.

#### 2.9.5. İşitsel beyin sapı cevapları (ABR)

Uyarılmış beyin sapı yanıtları ,işitme nöronundan beyindeki üst merkezlere kadar olan bölge içinde oluşan elektriksel hareketliliğe denir. Jewett ve Willinston birbirinden tamamen ayrı yedi adet tepe noktasına sahip dalganın meydana getirdiği bir dalga serisi bildirmiş ve roman rakamı ile adlandırmıştır. Bu dalgalar, uyarının başlamasından itibaren ilk 10 ms içerisinde ortaya çıkar. Bu dalgalar işitme sisteminin eş zamanlı çalışması sonucunda meydana gelen bir koordineli hareketliliğidir.. Elektriksel hareketliliği meydana çıkarmak için kullanılan ses uyarıları elektriksel enerjiyi akustik enerjiye dönüştürür. Uyarın gönderildikten sonra birkaç milisaniyelik süreçte işitsel yanıtlar ortaya çıkmaya başlar [76]. Uyarın tipi olarak farklı varyasyonlar kullanılabilir. Klık, tonal ,veya tone bip uyarın tipleri kullanılır. Kısa süreli meydana gelmeleri ve alçalma yükseliş vakitlerinin daha hızlı



olmasından dolayı klik uyarılar, geniş bir frekans aralığını uyarırlar. Bu nedenle ABR ile eşik elde edilmesinde en sık kullanılan uyarandır. 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 uyarılarla elde edilen işitsel beyin sapı cevapları, 1000 ile 4000 Hz aralığındaki işitme eşikleri hakkında bilgi sağlamaktadır[77]. Belirli bir frekansın işitsel duyarlılığının tespitinde kullanılan yöntem, toneburst gibi kısa tonal uyarılar kullanılmasıdır. Literatürde frekansa spesifik uyarılar çeşitli şekillerde isimlendirilmektedir. Mesela daha kısa süreli pür tonlar ve ayrıştırılmış klik uyarılar ton bip olarak isimlendirilir. I. dalga, 8. sinirin distal kısmından elde edilen uzak saha cevaplarının göstergesidir. Kokleadan ayrılan ve internal akustik kanala varan 8. sinir liflerinin afferent hareketlerinin sonucu olarak belirtilir. II dalga, Moller'e göre 8. sinirin proksimal ucundan elde edilir. İyi duyan birinde dalga III'ün uyarısının tanımlamak üzere yapılan araştırmalara göre bu dalga, koklear parçalar içindeki veya yanındaki ikincil sıra nöron hareketlerinden ve koklear bölüme giren sinir liflerinden meydana gelir [74,75]. Dalga IV'ün superior oliver kompleksin medial çekirdeğinden dal aldığı bilinmektedir. Dalga V, ABR'nin kullanımı en çok olan dalga formudur. Kökeninin inferior kollikulus olduğu bilinmektedir. Inferior kollikulus, beyin sapında büyük ve karmaşık rolü olan bir yapıdır. Ortalama 6-7 mm çapındadır. Farklı sinirsel yapıya sahip alt grupların birleşimi olarak adlandırılır [70,74]. VI. ve VII. dalgaların ortaya çıktığı kaynaklar tam olarak açıklanamamıştır. Araştırmacı Moller bu dalga formlarının inferior kollikulustaki sinirlerin devamında sekronize olarak ortaya çıkan bir nevi devam yanıtları gibi olduğunu söylemiştir. Hasta kabul merkezlerinde I. III. ve V. dalgaları hastalık teşhisinde kullanılmaktadır. Uyarı gücünün artması ABR deki temel kavramlar olan dalga boyu, dalga çıkış süresi ve dalga yapısını değiştirmektedir. Son yıllarda abr testinin toksik etkiyi etkili bir şekilde ortaya koyabileceğini böylelikle toksik etkinin konuşma frekanslarına en az etkide bulunulabileceğini düşünülmektedir. Uyarılmış beyin sapı cevapları anestezi ilaçlardan uykudan ve sedatif ilaçlardan etkilenmezler [77].

## 2.10. AMİNOGLİKOZİDLER

Aminoglikozidler; funguslardan elde edilen doğal veya doğal olmayan antibiyotiklerdir. Ortaya çıkış ve üretim sıraları; streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin , sisomisin , dibekasin , amikasin ,netilmisin, izepamisin , arbekasin , bu grup antibiyotikleri oluşturur. Paromomisin ve spektinomisin aminoglikozid grubunda ele alınan ancak aminosiklitol antibiyotiklerdir. Paromomisin protozoon, spektinomisin gonokok, streptomisin tbc gibi bulaşıcı hastalıklarda etkin olarak kullanılmaktadır. Kombine kullanımında vücut direncinin gelişiminde etkilidir[78,81].

**Tablo 3:**Aminoglikozidlerin kullanım miktarları

	Yükleme Dozu (mg/kg)	Toplam (mg/kg)	Bölünmüş Doz
Gentamisin	2	5,1	1,7x3
Tobamisin	2	5,1	1,7x3
Etilmisin	2	6	2x3
Amikasin	7,5	15	7,5x2
Streptomisin	7,5	15	7,5x2
İzepamisin	-	8-15	-

### 2.10.1. Yapı ve Kimyasal Özellikleri

Aminoglikozidlerin kimyasal oluşumları; genellikle merkeze yerleşen ‘‘hekzoz’’ çekirdeğe yani aminosiklitol dairesine ikiden fazla aminoşekerin şeker bağlantısıyla birleşmesinden oluşmuştur. pH 6-8 arasında oldukça stabildirler. pH 7.4’te ise güçlü pozitif yüke sahip olurlar (katyonik özellik). Bu güçlü polariteleri nedeniyle, hücrelerdeki anyonik moleküllere bağlanırlar (lipopolisakkarit ile hücre içindeki DNA ve fosfolipitlere). Organik çözücülerde erimezler ancak suda erirler. Alkali pH’de etkileri artar, asid pH’de ise azalır [79,80].

### **2.10.2. Etki Mekanizması**

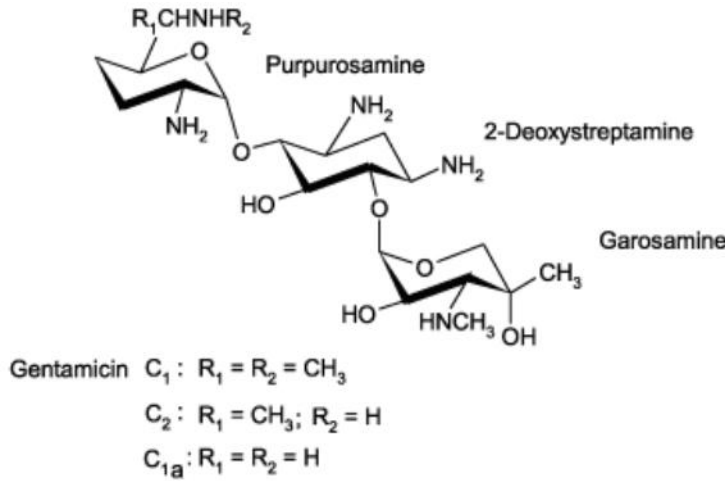
Aminoglikozidlerin bakterisidal etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılarının polar oluşu nedeniyle bakteri hücrelerine ancak aktif taşıyıcılarla girebilirler. Aminoglikozidler konsantrasyona bağlı bakterisidal etki (doz artıkça öldürme gücü artar) ve post antibiyotik etkileri (PAE) (doz artıkça PAE artar) nedeniyle günde bir dozdan fazla kullanmak uygun olmayabilir. Günde bir doz kullanılmalıdır. Toksik etkilerin bir gün kullanımda çok etkili olmadığı bilinmektedir[81,82].

### **2.10.3. Gentamisin**

Aminoglikozid grubu antibiyotikler arasında en sık kullanılanı gentamisinidir[83,85]. 1940 yılının başlarında keşfedilmiştir .Önce bakteriyal enfeksiyonlarda kullanılmıştır. Tüberkülozun tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla da çok daha yaygın olarak kullanılmıştır. Daha çok az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır [84,86].

### **2.10.4. Gentamisin'in Farmakolojik Özellikleri**

Gentamisin, aminoglikozid grubundan Mikromonospora Purpureadan elde edilen, yapıca birbirine benzeyen üç gentamisin türünün (gentamisin C1, C1a, C2) karışımından ibaret olan bir antibiyotiktir. Tüm aminoglikozidler, glikozid bağlarla birbirine bağlı olan amino şeker ve altı üyeli aminosiklitol halkasından oluşmaktadır [85,87].



**Şekil 10:**Gentamisinin Kimyasal Formülü [85]

## 2.11. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ

İnsan vücudu serbest radikallere ve bunların sebep olduğu zararlara karşın bir koruma sistemine sahiptir. Serbest radikallerin ortaya çıkardığı zararları etkileyen maddeler antioksidanlar olarak isimlendirilir [88]. Antioksidanlar, iç yapılı veya dış kaynaklı olabilirler. Dış kaynaklı doğal antioksidan maddeler: iç kaynaklı antioksidanlar, enzimlere bağlı veya enzimlere bağlı olmayan antioksidanlar olmak üzere 2 türdür. Dış kaynaklı antioksidanlar ise Eksojen antioksidanlar; vitaminler ve ilaç antioksidanları olarak bölümlere ayrılır. Vitaminler bu gruba girer.

### 2.11.1. Doğal Antioksidan Kaynakları

Doğada bulunan çoğu nebat lar çok etkili ve faydalı birer antioksidan madde içerirler. Bir çok meyve ve sebze de yüksek düzeyde bulunan maddelerin günümüzde yapılan araştırmalarla bir çok faydası ortaya çıkmaktadır. Kırmızı çilek, kiraz, turunçgillerin tüm meyveleri, yeşil kivi, kuru siyah erik ve yeşil zeytinde çok miktarda antikanserojen madde olduğu bulunmuştur. Yeşil limon ve portakal, yüksek düzeyde C vitamini sahiptirler ve bu nedenden dolayı kuvvetli bir anti oksidandırlar. Sebzelerin çoğunda özellikle kakao bitkisinde, sarı patates, domates, ıspanakgillerde, kara buğday, ayçekirdeği veya kırmızı acı biber gibi sebzelerde ve mısır püskülünde antioksidan maddeler bulunmuştur Amerika kıtası ve Avrupa'da en çok tercih edilen sebzeler arasında olan brokoli ve Flaavonoidlerce ve antioksidan özellik kazanmasını

sağlayan quercetin ve kaempferol içermesinden ötürü hem bağışıklığı kuvvetlendirici hem de anti kanserojen özelliği bulunmaktadır. Lifli bir sebze olan brokoli bağırsaklarımızda bulunan zararlı metallerin dışkı ile atılmasını kolaylaştırır.[88]. Bu etkisinin yanında pek çok faydası olan brokoli ayrıca boşaltım sistemi rahatsızlıkları ve kadınlarda meme rahim kanserini önleyici etkiye haizdir [89].

### **2.11.2. Antioksidanların etki mekanizmaları**

- a).Hücre toplayıcı etkisi
- b). Toksikiteyi bastırıcı etki
- c). Zincir kırıcı etki
- d). Hücre yapıcı etkisi
- e). Hücresel kayıplarını önleme
- f). Hücredeki enzimatik etki

### **2.11.3. Antioksidanların Büyüme Faktörleri İle İlişkisi**

Takechinin yapmış olduğu FGF-2 ve melatoninin kemik hasarı ve implantasyon üzerindeki etki adındaki çalışmada çok olumlu sonuçlar alınmıştır. J. Öner ve arkadaşlarının, kısırlaştırılmış kobaylarda kas atrofi oranını artışı engellemek amacıyla gerçekleşen çalışmada, melatonin ve testosteron tatbik edilen kısır kobay sıçanlarda, IGF-I Diyabetik vasküler komplikasyonların şekillenmesinde serbest oksijen radikalleri etkili sonuçlar alındığı görülmüştür. Fazla şekerin serbest oksijen radikallerini fazlalaştırdığı yapılan araştırmalarda ortaya çıkmıştır. Podositlerden salınan radikaller çeşitli glomerular patolojilerin oluşmasında etken olmaktadır. Podosit kültüründe, yüksek şekerde, intraselüler radikallerin kontrol gruplarına karşı yüksek değerde olduğu görülmüştür. [89,90,91].

## **2.12. LİKOPEN ve ÖZELLİKLERİ**

Likopen günümüzde önemli bi karatenoid olarak kabul gören antioksidan maddeler arasındadır. Günümüzde daha çok domates ve onun yan mamullerinden

elde edilir. [92]Likopen domates dışında yeşil kabuklu karpuz, greyfurt, papaya gibi sebze ve meyvelere kırmızı rengini verir. Günümüzde bazı işletmelerde doğal gıda boyası olarakta kullanılmaya başlanmıştır. Likopenin en büyük ve önemli özelliği de yüksek derecedeki sıcaklıktan, oksijen ve ışıktan etkilenmemesidir. Birçok antioksidan madde fiziksel ve kimyasal faktörlerden etkilenmektedir. İnsan vücudunda bulunan likopenin hem antioksidan hemde antikanserojen etkisi bulunmaktadır. İnsan organizmasında diğer antioksidan maddelere kıyasla yüksek düzeyde likopen bulunmaktadır. Karaciğer ve prostat kanserlerinde önleyici etkisi kanıtlanmıştır.[93,94]

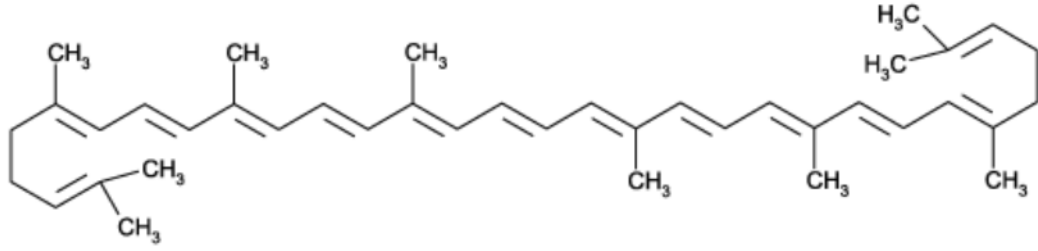
Bazı çalışmalarda uterus kanserlerinde de olumlu dönütler alınmıştır. Son dönemlerde Alzheimer ve kardiovasküler hastalıklarda da etkinliği kanıtlanmıştır. Yüksek düzeyde antioksidan özelliğiyle kozmetik ürünlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Ciltteki deformasyonları önler. Vücuttaki tüm dokularda yaşlanma sürecini önemli ölçüde yavaşlatmaktadır. Likopen, vücutta bulunan bir çok enzimi düzenleyerek vücutta meydana gelecek enflamasyonları önler. Serbest radikallerin vücutta meydana getirdiği olumsuz birçok etkiyi azaltmış veya daha ileriki evrede meydana gelecek yıkımları en aza indirmiştir. Likopen molekülüne transfer gerçekleşebilmesi için hücre bağı sentezinin gerçekleşmiş olması gerekir. Hücreler arası enzim değişimi esnasında güçlü bir bileşik oluşur.[95] Likopenin serbest radikallere etkisi; hücre ile oluşturmuş olduğu bileşimden ayrılmasıyla başlar ortaya çıkan dönme ve yüksek ısı serbest radikali ortandan kaldırır. Yapılan araştırmalara göre; SOD ve GSH-Px hareketliliğini arttırdığı , hücredeki yağ bileşiminin etkisi en aza indirgediği görülmüştür. Bitkilerin fotosentezi için karatenoid grubu antioksidan maddelerin koruyuculuğu gereklidir. Özellikle zararlı yıkıcı fonksiyonlarını engeler.[96]

Günümüzde antioksidan karotenoidler bir çok alanda ticari gıda yan ürünleri olarak kullanılmaktadır. Likopen sadece kırmızı domates veya diğer kırmızı meyve ve sebzelerde yoktur. Aynı miktarlarda ve bazen daha fazla oranda yan mamullerde de bulunmaktadır. Bu ürünler güçlü bir antioksidan olarak karşımıza çıkar. Çalışmalar sonucunda Likopenin en önemli özellikleri hücre metabolizmasını geliştirmesi olduğu görülmüştür. Bir diğer etki ise komşu hücreler arasındaki iletişim

bağını kuvvetlendirir.[97,98] Likopen hücre oluşumunu işleyişini kuvvetlendirir. Likopen yağda çözüldüğü için antioksidan etkisi diğer yağda çözülen antioksidanlar gibi etkisi yağ ile birlikte artmaktadır. Etkinliğinin artması için yağ ile reaksiyona girmesi gerekmektedir. Yağ ile bu etkinliğinin son derece kuvvetli olması yağlı bir yapıya sahip olan ciltte daha etkilidir.[99] Ciltte antioksidan etkinliği daha çok ortaya çıktığı görülmüştür. Cildi oluşturan hücreler arasındaki bağı kuvvetlendiren likopen cilt bakımında ve kozmetikte çok daha fazla tercih nedeni olmaktadır.[100] Yine cilde dolaylıda olsa diğer bir yararlı etkisi, cildi güneşten gelen ultraviyole ışınlarından korumasıdır. Son zamanlarda piyasaya çıkan ve yoğunlukla kullanılan kolestrol ilaçlarında likopen olduğu bilinmektedir. Kolestrol düşürücü etkisi vardır. Reaktif oksijen türlerini yakalayıp toplam antioksidan potansiyeli artırarak oksidatif hasarı azaltır.[101] Düşük oksidatif stres, kanser ve kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasına yol açabilir. Alternatif olarak, vücutta artan likopen durumu, gen fonksiyonlarını düzenleyerek hücre içi iletişimi geliştirir, hormon ve bağışıklık yanıtı hareketine geçirir veya metabolizmayı düzenler, böylece kronik hastalık riskini azaltır.[102] Likopenin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, serum likopen seviyesi ile immünoglobulin arasında önemli bir negatif korelasyon bulunmuştur. Serum likopen seviyeleri ve Ig G ve IgM ile ilişkilidir. İlginçtir yağ kütlesinin miktarının değişmesi serum IgG ile direkt ilişkilidir fakat serum IgM ile ters ilişkilidir. Likopen T hücrelerine bağlı adaptif (pro-atherjenik) humoral immün etkiyi azaltarak uzun süreli diyabet komplikasyonlarında özellikle atherogenesisde önleyici etkiler sağlayabilir. Sitokin etkiyi azaltarak, akciğerlerdeki alerjik inflamasyonu sistematik olarak azaltmaktadır. Dünyada astım tedavisinde likopen dozları yavaş yavaş kullanılmaya başlanmış ve çok etkili sonuçlar alınmıştır. Shidfar ve ark. (2010), likopen ve diğer antioksidanlar bakımından zengin olan çığ domatesin günlük 200 gr tüketiminin tip 2 diyabetlilerde kan basıncına ve apolipoproteine (apoA-I)etki ederek kardiyovasküler riskin düşürülmesinde faydalı olabileceğini bildirmektedirler .Karoten türevleri olan  $\beta$  kriptoksantin, likopen ve  $\alpha$ - karotenin yüksek plazma konsantrasyonlarının karotid atherosclerosis ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. [103,104]

Likopen diyabet ve sonrasında ortaya çıkan yan etkilerinin azaltmada etkilidir. Özellikle tip 2 diyabette başarılı sonuçlar alınmıştır. Oksidatif stres patolojilerinde önemli olumlu bir katkısı gözlenmiştir. Son yıllarda etkili bir antioksidan madde olduğu ortaya çıkan likopen üzerinde birçok çalışma ve araştırma yapılmaktadır. Yapılan çalışmaların bir çoğunda kronik rahatsızlıkları önlediği veya azalttığı görülmüştür. Serum likopenin ortaya çıkmasıyla bu çalışmalar daha da hız kazanmıştır. En çok çalışma yapılan ve anlamlı sonuçlar alınan alanlardan bir tanesi de diyabete bağlı göz rahatsızlıkları , göz hastalıklarındaki sonuçlardı.[105] Düşük dozlarda da olsa likopen diyabete bağlı göz rahatsızlıklarında etkilidir. Şeker hastalarında sıvı likopen düzeyleri kontrole göre önemli ölçüde azalır. Nitekim proliferatif diabetik retinopatili diyabet hastalarının serum likopen düzeyleri, diğer tür retinopatili veya retinopatisiz diyabetlilerden bile daha düşük olarak bulunmuştur. Kuhad ve Chopra diyabetik hastalarda beyin korteks ve hipokampusunda oksidatif stres parametrelerinin arttığını, Likopen diyabetle ortaya çıkan hafıza ve öğrenme gücünü yaşamaya başlayan kişilerde etkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır.[106] Yapılan bir çalışmada likopen soğuk alodini yani ağrıyı aslında yokken var gibi hissetme rahatsızlığında ve termal hiperalajisi olan hastalarda etkili sonuçlar doğurmuştur. Zamanla bu çalışmaların artmasıyla dünyada şeker hastalığı tedavisinde likopenin etkin bir şekilde kullanılmaya başlanması beklenmektedir. Bu sonuçlar, diyabetik nöropatinin tedavisinde bir yan ,yardımcı tedavi olarak likopen kullanımının artacağını göstermiştir. Likopen ile Tip 2 diyabet hastalarında kötü huylu kolestrolün oksitlenerek damarlar için zararlı etkilere karşı belirgin bir biçimde azalttığı görülmüştür. Glukoz metabolizmasının zayıflaması ile serum karotenoid düzeylerinin glukoz tolerans anormalliklerine bağlı olarak lineer azaldığı bildirilmektedir.[107,108]





Şekil 11:Likopenin Kimyasal Yapısı [109]

### 2.12.1. Likopen' in Etkileri

Güçlü bir antioksidan olan likopenin olumlu etkilerinin kısaca şu şekilde sıralayabiliriz [110,111].

- Antioksidan etkisi
- Kansere karşı etkisi
- Hücre ve hücreler arası iletişimi durdurucu etkisi
- İki hücre arasındaki birleşme yerlerindeki haberleşmeyi, iletişimi artırıcı etkisi
- Hücreler arası sinyal iletimini artırıcı etki
- İnflamatuara karşı etkisi

### 2.12.2. Likopen' in Antioksidatif Etkisi

Çeşitli patolojilerle meydana gelen reaktif oksijen ve nitrojen çeşitleri; lipitler, proteinler ve DNA gibi kritik hücrel biyomolekülleri etkileyerek osteoporoz, kalp hastalıklar, kanser ve sindirim sisteminde akut ya da kronik hastalıklara olan eğilimini fazlalaştırmaktadır.[112] Bu nedenle antioksidanların sebze ve meyve yoluyla alınması stratejik moleküllerin olumsuz etkilerden korunmasında önemli bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür [113,114]. Plazmanın antioksidatif kapasitesinin, antioksidatif bileşiklerin konsantrasyonlarına ve sinerjilerine bağlı olduğu görülmüştür. Bununda oksidatif zarara karşı savunmada suda çözünen ve lipofilik antioksidanlar arasında gerçekleşen etkileşimden kaynaklandığı saptanmıştır [115,116]. Karotenoidler diğer serbest radikallerin

oluşumuna sebep olan singlet oksijeni ortadan kaldırmada etkilidir [117]. Singlet oksijenin giderildiği süreçte enerji Likopen molekülüne transfer edilir. Değişim sırasında enerji bakımından zengin bir bileşik oluşur. Bileşikteki Likopen fiziksel dönme veya ısınma şeklinde enerji dağılması ile eski haline döner ve başka serbest radikalleri ortadan kaldırmak için hazır şekilde bileşikten ayrılır. Stahl ve ark. (1998) Likopen' in aynı zamanda biyolojik membran molekülleri içinde lipozomlara benzeyen bir O<sub>2</sub> temizleyicisi olduğunu göstermişlerdir. [118] Likopen' in vitro koşullarda güçlü bir AO özellik gösterirken, in vivo ortamlarda DNA, protein ve lipidlerin oksidasyonuna karşı koruyucudur [119]. Likopen' in in vivo ve in vitro şartlarda oksidatif DNA hasarını azalttığı saptanmıştır [120]. Ayrıca yapılan klinik çalışmalarda domates tüketiminin, insan lökositlerinde oksidatif DNA hasarını önlediği saptanmıştır [121]. Bowen ve arkadaşları likopen bakımından zengin diyetin prostattaki oksidatif DNA zararını azalttığını tespit etmişlerdir.

### **2.12.3. Likopen'in Antikanserojen Etkisi**

Likopenin kansere karşı etkileri aşağıda sıralanmıştır.

- İki hücre arasındaki iletişim döngüsünü durdurucu etkisi vardır.
- İki hücrenin birleşme yerindeki haberleşme ağını durdurucu etkisi vardır.
- Hücreler arası sinyal iletişimini geciktirici etkisi vardır.

#### **2.12.3.1. Hücresel döngüyü durdurucu etkisi**

Likopen ile yapılan bir çalışmada prostat kanseri olan hastaların kanserin olumsuz etkisinin geciktiği görülmüştür [122,123]. Likopen, hücre aktarımındaki siklin D1' i düzenler ve G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> fazı arasında gecikmeye neden olduğu saptanmıştır.

#### **2.12.3.2. Hücreler arası birleşme yerlerinde haberleşmeyi artırıcı etkisi**

Likopen' in hücreler arası birleşme yerlerinde (gap-junction) haberleşmeyi artırıcı etkisinin olduğu ve doku homeostazında önemli bir etkisinin olduğu bilinmektedir.

### **2.12.3.3. Sinyal iletimini inhibe edici etkisi (IGF-1)**

Serum insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) konsantrasyonundaki artış prostat kanseri gibi kanser tiplerinde önemli rol oynar. IGF-1 kan seviyesinin yüksek oluşu akciğer, kolon, rektum ve prostat kanseri risklerinin artışı önceden haber veren belirteçlerdendir. Likopen, MCF-7 göğüs kanser hücrelerinde uyarılmış IGF-1 artışını önemli derecede düşürmüştür. Bu etki IGF-1 bağlayan proteinlerin Likopen'le düzenlenebileceğini göstermiştir.

### **2.12.4.Likopen' in Antiinflamatuvar Etkisi**

Likopen, retinol,  $\alpha$ -takoferol ve karotenoidlerin oksijen radikallerini yok etme kapasitesi önemli AO özelliklerindedir [124]. Likopen ve bazı AO vitaminler ile C reaktif protein (CRP) seviyesini belirleyen sistemik inflamasyon tepkimelerinin arasında ters bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir. Yapılan araştırmalar kanser ve kardiyovasküler hastalıkların inflamasyon ve koagulasyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Likopen enfeksiyöz etkenlere karşı savunma mekanizmalarını aktive ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Likopen siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerini düzenleyerek proinflamatuvar moleküllerden prostoglandin, prostosiklin, tromboksan ve lökotrin sentezini baskılayarak yangıya yol açan reaksiyonları da önlediği ileri sürülmüştür [125].

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Deney Hayvanları

Bu deneysel tez çalışmamız öncelikle Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Koordinasyon Kurulunun onayı alınarak, daha sonra Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulunun 11.03.2015 tarih ve 15/64 numaralı kararı alındıktan sonra Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır. Hayvanların deneyde kullanımı, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Etik Kurulu önerileri ve onayı alınarak yapılmıştır. Deneyde Sprague -Dawley ırkı dişi 48 adet sıçan(20-22 haftalık, 200-250g. ağırlığında olan) kullanılmıştır. Sıçanlar Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir. Deneye alınan sıçanların bakımı yine aynı merkezde yapılmış olup ayrı kafeslerde tutularak, %50 nem, 16-21°C ısı koşullarında 12 saat gündüz 12 saat gece döngüsü izlenen kapalı ortamda, düzenli olarak suyunun verilmesi ve beslenmeleri sağlanmıştır. Araştırmamızda uluslararası Helsinki bildirisinde anlatılan hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyulmuştur.

#### 3.2. Hayvanların Hazırlanması ve Deneysel İşlem

Hayvanlar intra peritoneal (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 otoskopla (Riester 2101,Almanya) dış kulak kanalına uygun spekulum konularak dış kulak yolundaki buşon ve kulak zarı muayenesi yapıldı. Dış kulak kanalındaki buşonlar temizlendi. Dış ve orta kulak patolojisi olan sıçanlar sağlıklı olanlarla değiştirildi. Tüm sıçanlarda kulak muayenesi 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 emisyonunda emisyon varlığı

tespit edilen toplam 48 sıçan (96 kulak) çalışma kapsamına alındı. 48 sıçan daha sonra randomize olarak dört gruba ayrıldı.

**Birinci gruba;**(n:12) Kontrol grubu. Bu gruba intra gastirik yolla saf mısır yağı verildi (0,2 ml/kg/gün). Likopen mısır yağında çözüldüğü için.

**İkinci gruba;**(n:12) intra peritoanel yola 120mg/kg gentamisin (Genta 160 mg ampül, I.E Ulagay, Türkiye),uygulandı.

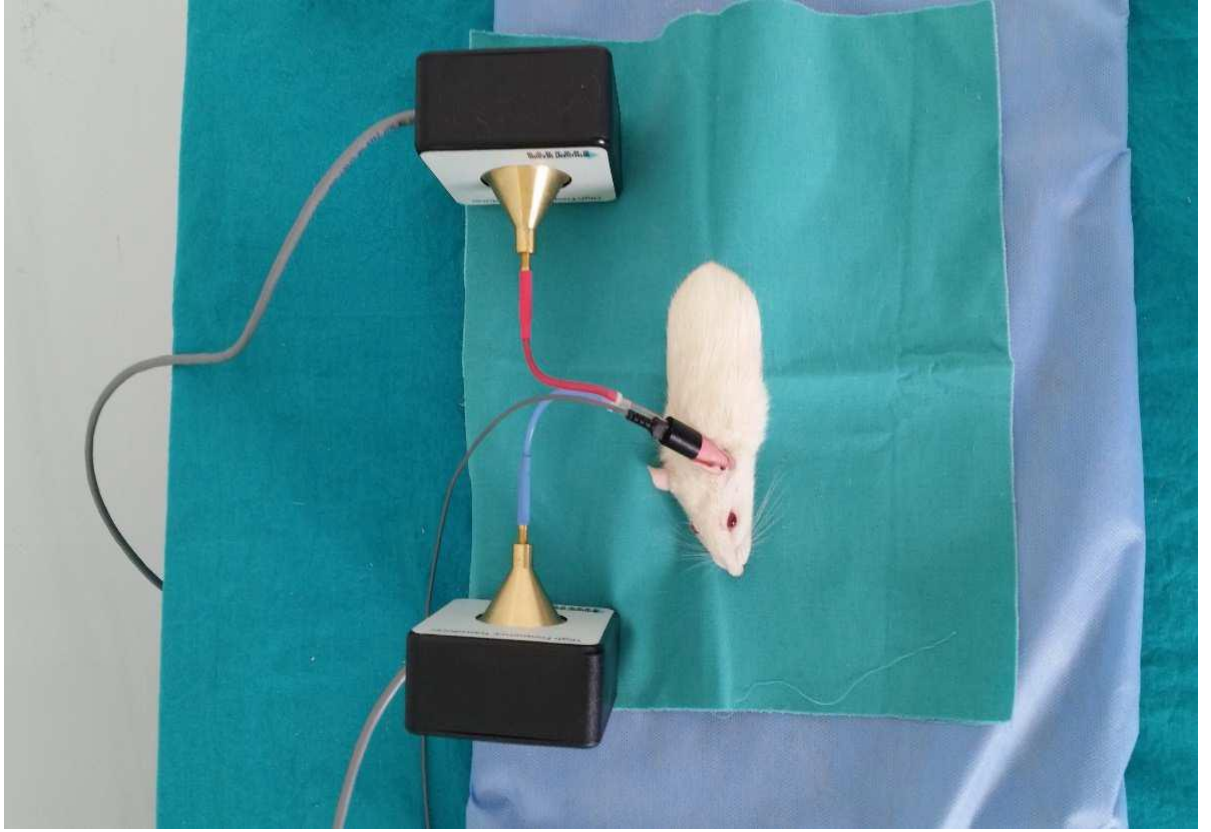
**Üçüncü gruba;**(n:12) intra peritoanel 120mg/ kg gentamisin (Genta 160 mg ampül, I.E Ulagay, Türkiye) ve intra gastirik yolla (i.g) 5mg/kg likopen (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, Mo, USA),

**Dördüncü gruba;**(n:12) ise intra gastirik (i.g) yolla 5mg/kg likopen (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, Mo, USA) verildi.

Çalışmadaki tüm sıçanlara ilaçlar 10 gün boyunca aralıksız her gün ve günde bir sefer olarak uygulandı.

### 3.3. DPOAE Testinin Uygulanması

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+ mikrofona 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. (L1=65 L2=55). İki farklı frekans (f1 ve f2) en kuvvetli cevapların alınabileceği  $f2/f1=1.22$  olacak düzende ayarlanmıştır. DP-gram ölçümü 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 12000, 17000, 25000, 35000 Hz frekansları arasında yapıldı.

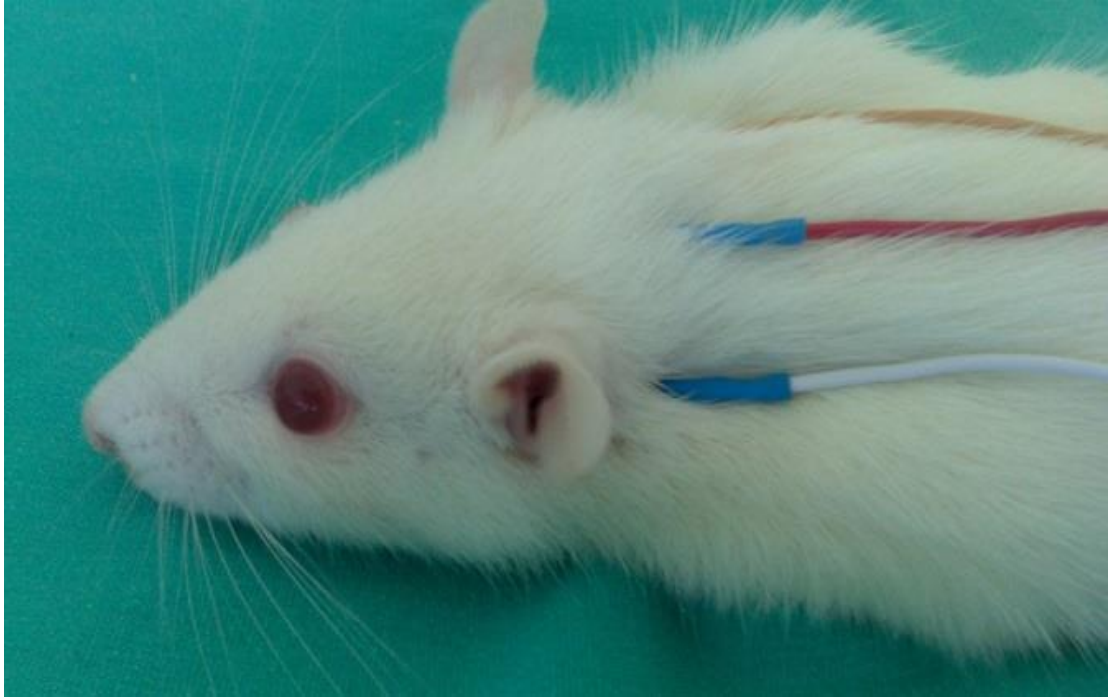


**Resim 1:**Otoakustik emisyon ölçüm düzeneği

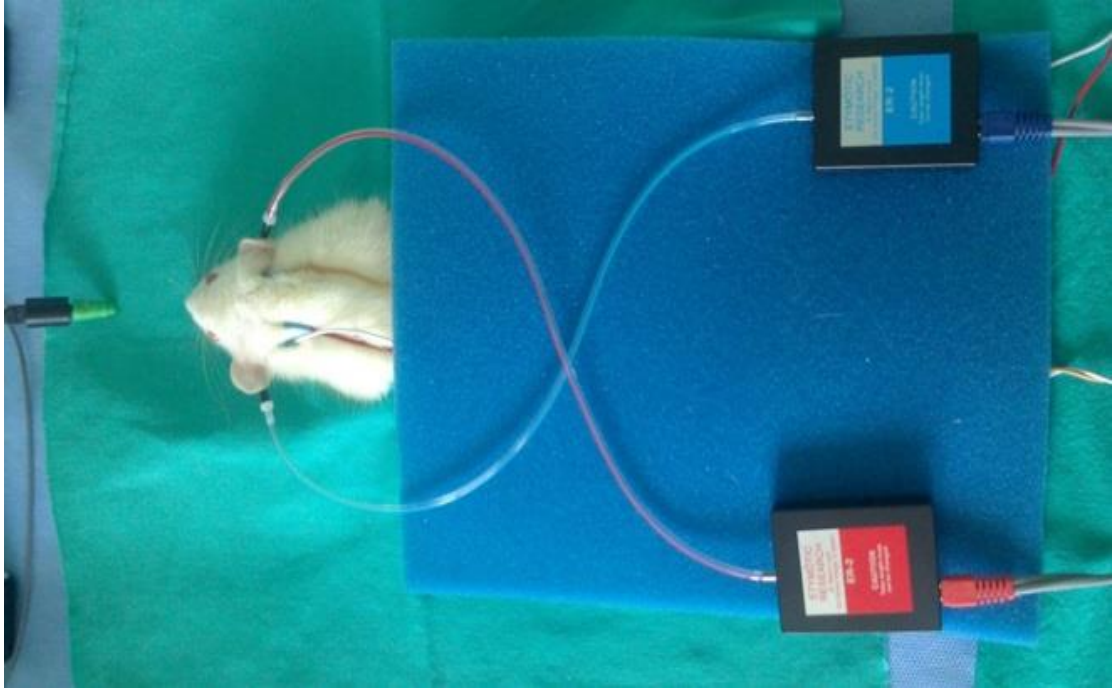
### 3.4. ABR Testinin Uygulanması

ABR ölçümü, anestezi uygulanan kobayların her iki kulağından da yapılmıştır. Ölçümleri Neurosoft marka Neuro-audio model (Ivanova-Russia-2014) iki kanallı cihaz kullanılarak yapıldı. Uyarıyı vermek için 125 Hz – 16000 Hz aralığında frekans aralığına sahip olan ER-2 insert kulaklıklar kullanıldı. ABR cevapları cilt altı gümüş iğne elektrotlar kullanılarak kaydedilmiştir. Çalışmada tek kanal kullanılarak 3 elektrotla ipsilateral kayıt yapılmıştır. Elektrot tatbiki, pozitif elektrot (+) verteks'te, topraklama elektrodu karşı taraf mastoid kemiği üzerinde ve negatif elektrot (-) aynı taraf mastoid kemik üzerinde olacak biçimde yapıldı. Resim 2 ve 3' de ABR ölçüm öncesinde elektrotların ve kulaklıkların yerleştirilmiş görünümü izlenmektedir. İşitsel uyarı olarak frekansa özel tone burst 10000 Hz, 12000 Hz, 14000 Hz ve 16000 Hz ve geniş band spektrumuna sahip olan klik uyarı kullanılmıştır. Tonal uyarıların yan frekans katkısını en aza indirmek için blakman

pencereleme seçildi. Filtreleme olarak tonal uyararlarda 30-2000 Hz, klik uyararı için 100-3000 Hz bandpass filtre ve tekrar oranı 21/sn olarak ayarlanmıştır. Alternate polarite tercih edildi. 100 dB SPL' den başlanıp eşik belirlendi. Klik uyararında 40 dB SPL, 10000,12000 ve 14000 Hz'de 40 dB SPL, 16000 Hz' de 50 dB SPL altında eşik saptandığında bu normal olarak değerlendirildi. Eşik seviyesinde en az iki kez tekrarlanarak davranım tekrarlarına bilirliliği sınanmış ve eşik saptaması için sağlama yapılmıştır. ABR duyum alanı, ABR' nin V. dalgasının en son görüldüğü en düşük ses seviyesi olarak ayarlanmıştır. İlaç uygulandıktan sonra yapılan ABR ölçümleri ilk ölçümlerden 11 gün sonra elde edilmiştir ve elde edilen bulgular ilaç öncesi bazal ABR ölçümlerle karşılaştırılmıştır.



**Resim 2:**Sıçanlarda ABR elektrodlarının yerleşimi



**Resim 3:**Sıçanlarda elektrot ve insert kulaklık yerleşimi

### 3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada sonunda ortaya çıkan veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizi IBM SPSS versiyon 20. programı kullanılarak yapıldı. İstatistiki bilgileri değerlendirmeye alırken sadece tanımlayıcı yöntemler değil aynı zamanda normal aralığın daha net ortaya çıkması için Kolmogorov-Smirnov dağılım test bataryası kullanıldı. Niceliksel bilgilerin gruplar arası kıyaslamalarda One-Way ANOVA testi ve değişikliklerin sebep olduğu grupların değerlendirilmesinde ise 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. Eldeki veriler %95 doğruluk aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık seviyesinde ve  $p < 0,01$  ileri anlamlılık seviyesinde incelendi.

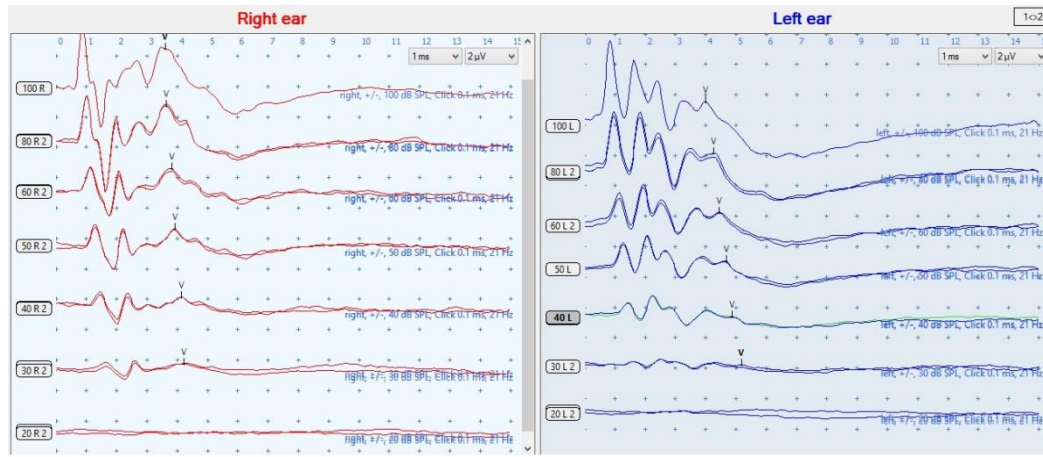


## 4.BULGULAR

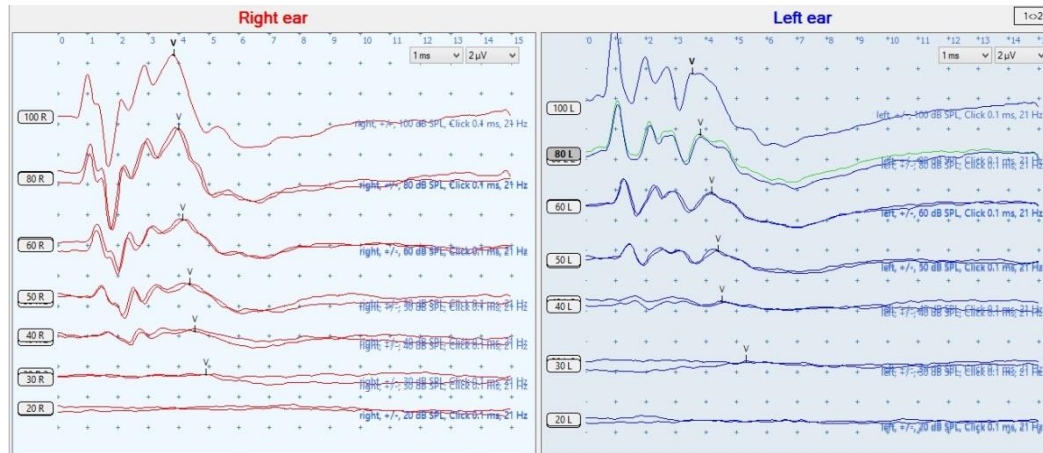
### ABR sonuçları

#### Grup içi karşılaştırma

**Mısır yağı (corn oil), kontrol grubu:** İşlem öncesi ve sonrası tüm parametrelerde anlamlı istatistiksel farklılıklara rastlanmamıştır.(klik,10000,12000,14000,16000 Hz) ( $p>0,05$ ).(Tablo.4,Şekil.12,13)

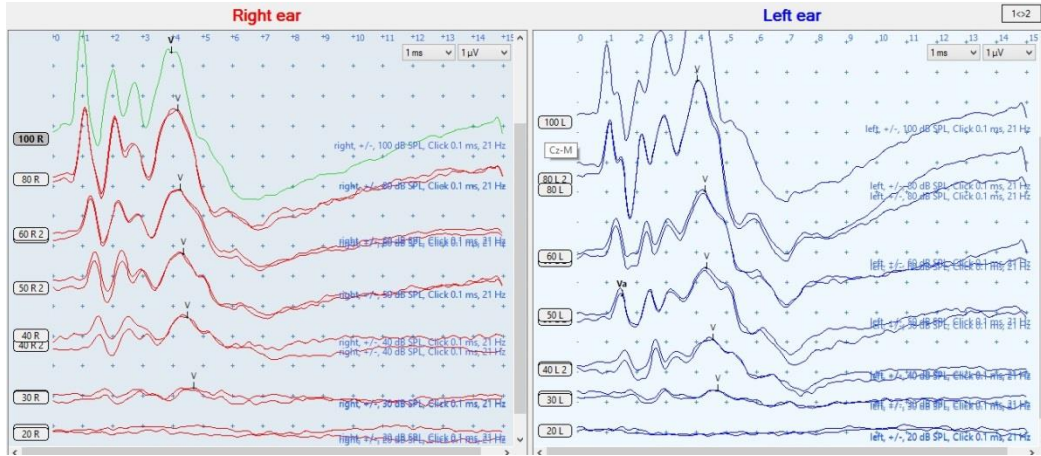


Şekil 12:Kontrol grubunun işlem öncesi klik uyaran yanıtları

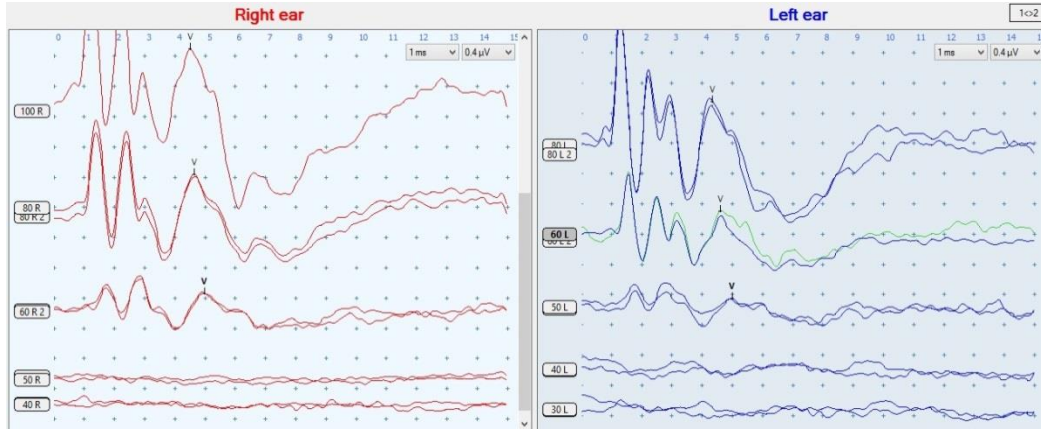


Şekil 13:Kontrol grubunun işlem sonrası klik uyaran yanıtları.

**Gentamisin grubu:**İşlem öncesi ve sonrası tüm değerlerde (Klik,10000,12000,14000,16000 Hz) istatistiki uyumlu farklılıklar elde edildi.( $p<0,001$ ). İşlem sonrası değerlerde artış gözlemlendi (Tablo 4 ) (Şekil 14,15).

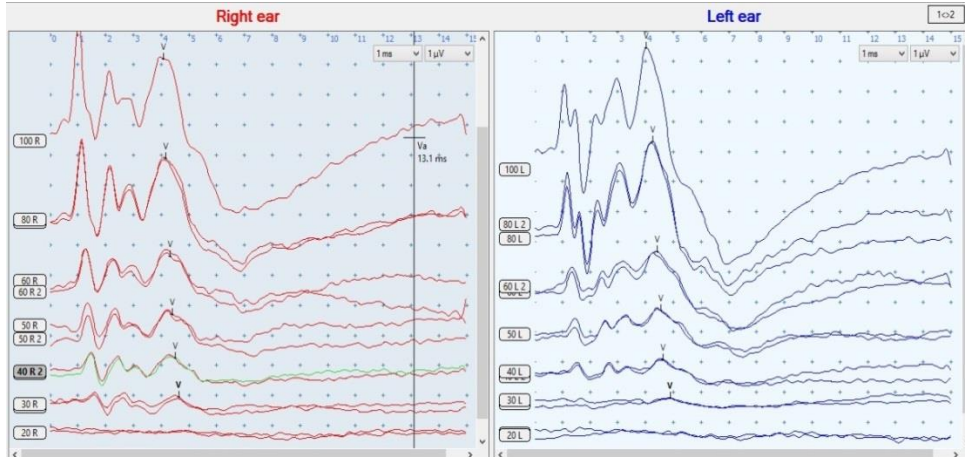


Şekil 14:Gentamisin grubu işlem öncesi ABR kaydı

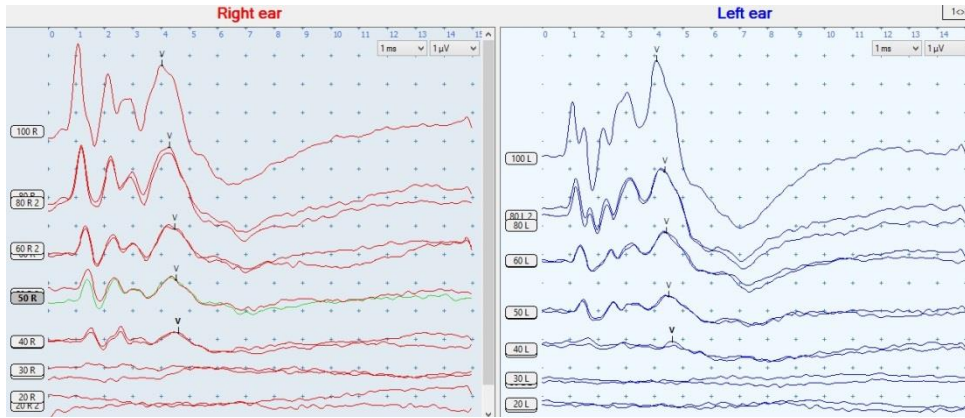


Şekil 15:Gentamisin grubu işlem sonrası ABR kaydı

**Gentamisin+Likopen grubu:** İşlem öncesi ve sonrası tüm değerlerde (Klik,10000,12000,14000,16000 Hz) istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlemlendi. Ancak sadece gentamisin verilen grupla karşılaştırıldığında farkın daha az olduğu gözlemlendi ( $p<0,001$ ). (Tablo.4,5), (Şekil.16,17)

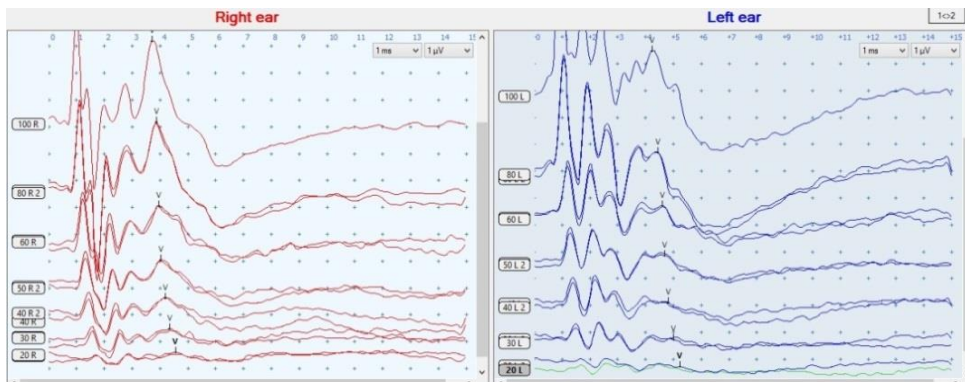


Şekil 16: Gentamisin+Likopen grubu işlem öncesi kaydı

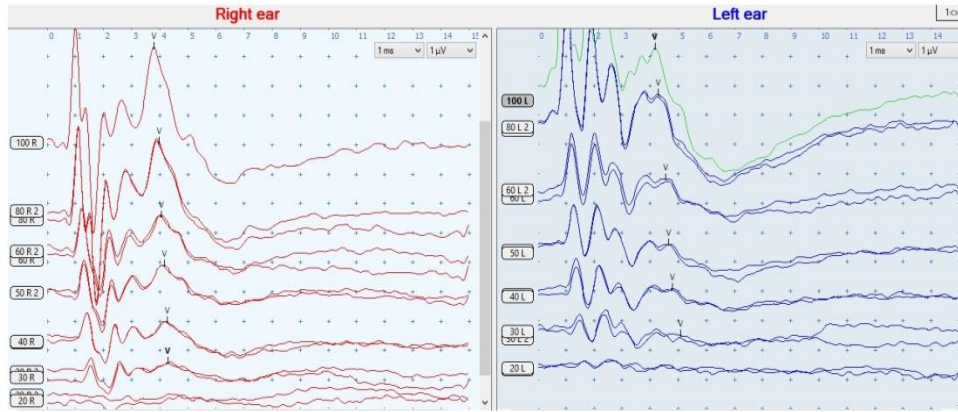


Şekil 17: Gentamisin+Likopen grubu işlem sonrası ABR kaydı

**Likopen Grubu:** Bu grupta işlem öncesi ve sonrası sonuçlar değerlendirildiğinde tüm parametrelerde (Klik,10000,12000,14000,16000 Hz) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmedi ( $p>0,05$ ). (Tablo. 4), (Şekil. 18,19)



Şekil 18: Likopen grubu işlem öncesi ABR kaydı



Şekil 19:Likopen grubu işlem sonrası ABR kaydı

Tablo 4: ABR istatistiksel sonuçları (dBSPL)

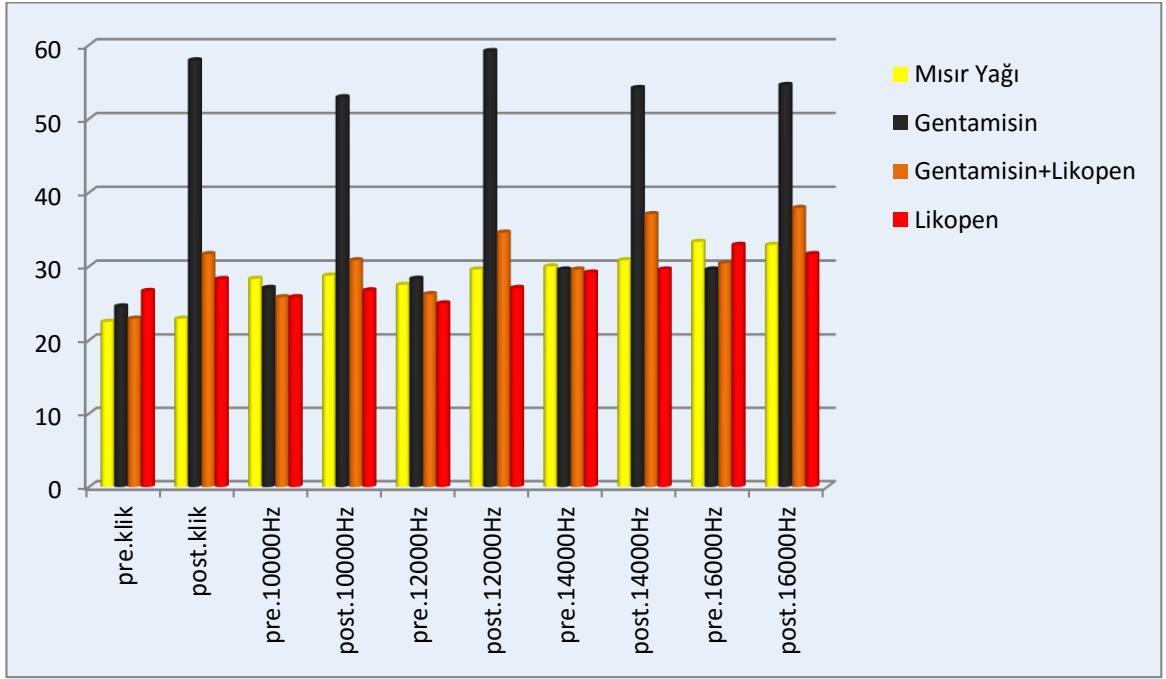
ABR	Mısır yağı (corn oil)	Gentamisin	Gentamisin +Likopen	Likopen	Gruplar arası P
Pre.Klik	22,50	24,58	22,92	26,67	0,204
Post.Klik	22,92	57,92	31,67	28,29	<0,001
P	0,747	<0,001	<0,001	0,458	
Pre.10000	28,33	27,08	25,83	25,83	0,479
Post.10000	28,75	52,92	30,83	26,75	<0,001
P	0,714	<0,001	<0,001	0,658	
Pre.12000	27,50	28,33	26,25	25,00	0,222
Post.12000	29,58	59,17	34,58	27,08	<0,001
P	0,627	<0,001	<0,001	0,364	
Pre.14000	30,00	29,58	29,58	29,17	0,950
Post.14000	30,83	54,17	37,08	29,58	<0,001
P	0,627	<0,001	<0,001	0,788	
Pre.16000	33,33	29,58	30,42	32,92	0,094
Post.16000	32,92	54,58	37,92	31,67	<0,001
P	0,814	<0,001	<0,001	0,377	

### Gruplar arası karşılaştırma;

Gruplar arasında tedavi sonrası verilerde uyumlu anlamlı farklar görüldü. ( $p<0,001$ ). Bu farkın gentamisin grubunun tedavi sonrası değerlerindeki artıştan kaynaklandığı tespit edildi (Tablo 5),(Grafik 1). Gentamisin ile gentamisin-likopen alan gruplardaki ABR eşiklerindeki değişim karşılaştırıldığında; gentamisin ile birlikte likopen alan grupta yalnız gentamisin alan gruba göre ABR eşiklerinin korunduğu saptandı ( $p<0,001$ )(Tablo 5).

**Tablo 5:** Gentamisin ve gentamisin+likopen grubunun karşılaştırılması (dBSPL)

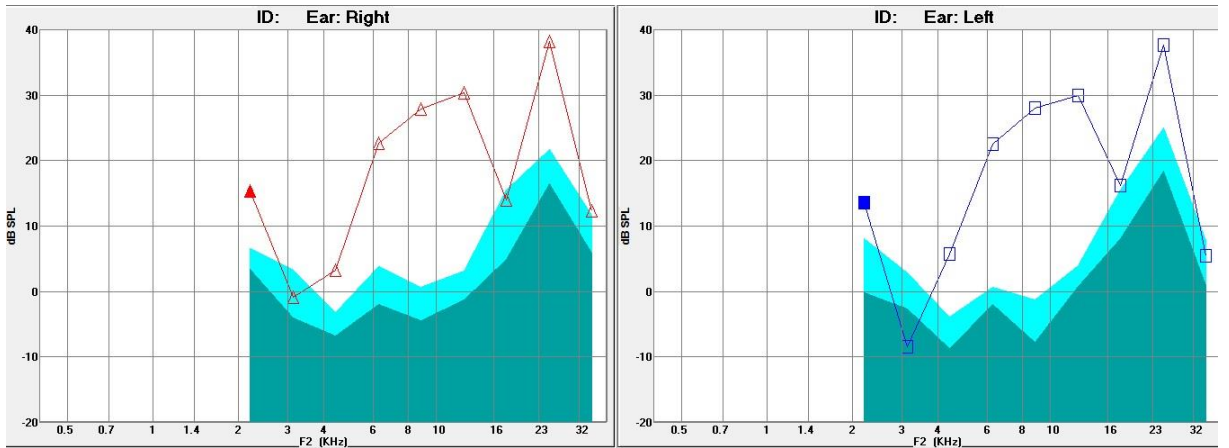
Gruplar	Klik	10000 Hz	12000 Hz	14000 Hz	16000 Hz
Gentamisin	33,34± 14,46	25,84±11,50	30,84±13,73	24,59±14,45	25,00±13,84
Gentamisin +Likopen	8,75±5,37	5,00±3,39	8,33±7,23	7,50±8,30	7,50±5,43
P değeri	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001



**Grafik 1:**Gruplara göre ABR verilerinin grafiksel görünümü (dB SPL)

## DPOAE Sonuçları

### Grup içi Karşılaştırma



**Şekil 20:**Yüksek frekans DPOAE ölçümü (dB SPL)

**Mısır Yağı(Corn Oil) Kontrol grubu:** Bu grupta işlem öncesi ve sonrası tüm parametrelerde anlamlı ve istatistiki farklılıklar gözlenmemiştir (2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 12000, 17000, 25000 ve 35000 Hz), ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).Bu

gruptaki sonuçla likopenin çözücüsü olan saf mısır yağının otoakustik emisyon değerlerine herhangi bir etkisinin olmadığı anlaşılmıştır.

**Gentamisin Grubu:** DPOAE yanıtlarında 2000,3000,4000, 6000, 8000, 12000, 17000 ve 25000 Hz de anlamlı ( $p<0,001$ ) azalmalar mevcutken, 35000 Hz'de azalma gözlenmedi ( $p>0,05$ ),(Tablo 6).

**Gentamisin+Likopen Grubu:** DPOAE cevaplarında ise 2000, 3000, 4000, 6000, 8000 Hz'de anlamlı bir düşüş gözlenmezken ( $p>0,05$ ),12000, 17000,25000 ve 35000 Hz de anlamlı düşüşler görüldü ( $p<0,001$ ),(Tablo 6).

**Likopen Grubu:** DPOAE cevaplarında sadece 35000 Hz'de anlamlı ( $p<0,001$ ) düşüş gözlenirken, diğer tüm frekanslarda (2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 12000, 17000, 25000) farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ),(Tablo 6).

#### **Gruplar arası karşılaştırma;**

Tedavi öncesindeki değerlerde bütün frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ve homojen dağıldığı tespit edildi (Tablo 6),(Grafik 2).

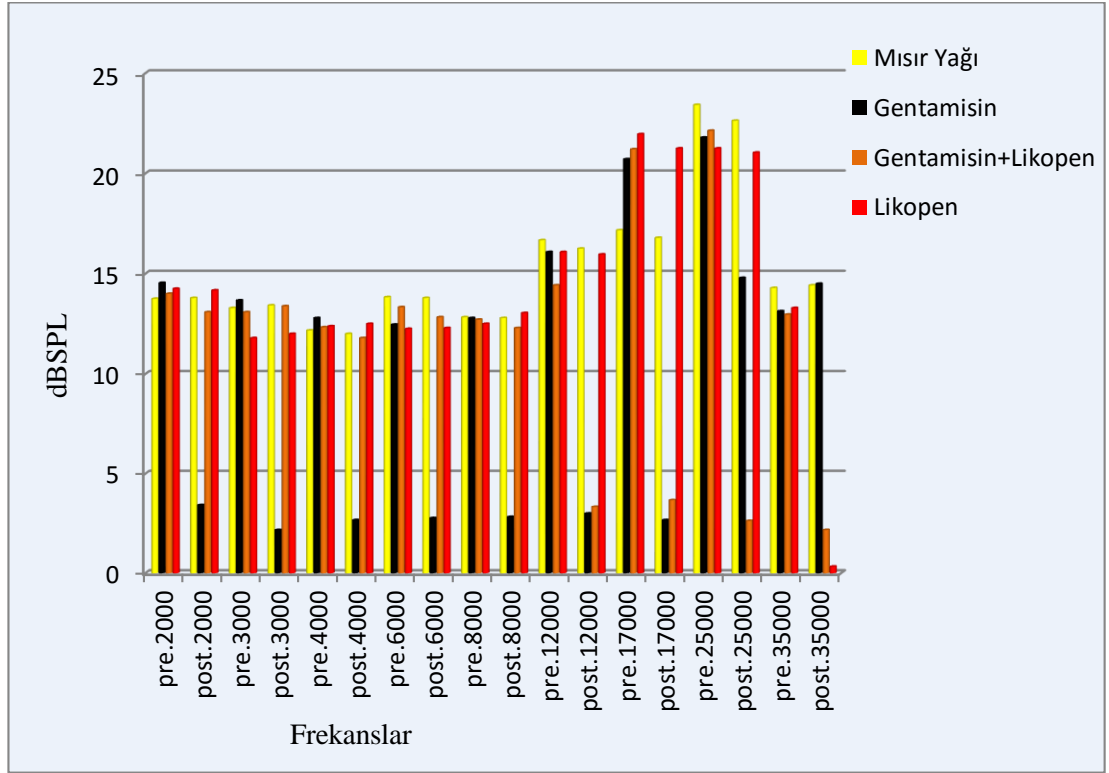
İşlem sonrası 2000,3000,4000, 6000, 8000'de anlamlı ( $p<0,001$ ) azalmalar gözlenmesinin nedeni gentamisin grubundaki düşüş olduğu gözlendi. Gentamisin grubu ile birlikte gentamisin+likopen grubunda da 12000, 17000, 25000 Hz'de anlamlı düşüşler görüldü ( $p<0,001$ ), (Tablo 6),(Grafik 2).

35000 Hz gentamisin grubunda anlamlı istatistiki düşüş görülmezken sadece likopen verilen grupta ve gentamisinin likopen ile birlikte verilen grupta düştüğü görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo 6),(Grafik 2).

**Tablo 6:** DPOAE istatistiksel sonuçları (dBSPL)

DPOAE	Mısır Yağı	Gentamisin	Gentamisin +Likopen	Likopen	Gruplararası P
Pre.2000	13,75	14,54	14,00	14,25	0,767
Post.2000	13,79	3,42	13,08	14,17	<0,001
P	0,955	<0,001	0,003	0,866	
Pre.3000	13,29	13,67	13,08	11,79	0,024
Post.3000	13,42	2,17	13,38	12,00	<0,001
P	0,850	<0,001	0,016	0,714	
Pre.4000	12,17	12,79	12,33	12,38	0,684
Post.4000	12,00	2,67	11,79	12,50	<0,001
P	0,745	<0,001	0,010	0,832	
Pre.6000	12,83	12,46	13,33	12,25	0,220
Post.6000	12,79	2,77	12,83	12,29	<0,001
P	0,942	<0,001	0,005	0,925	
Pre.8000	12,83	12,79	12,71	12,50	0,927
Post.8000	12,79	2,83	12,29	13,04	<0,001
P	0,940	<0,001	0,005	0,370	
Pre.12000	16,67	16,08	14,42	16,08	0,001
Post.12000	16,25	3,00	3,33	15,96	<0,001
P	0,342	<0,001	<0,001	0,820	
Pre.17000	17,17	20,71	21,21	21,96	<0,001
Post.17000	16,79	2,67	3,67	21,25	<0,001
P	0,692	<0,001	<0,001	0,623	
Pre.25000	23,42	21,79	22,13	21,25	0,159
Post.25000	22,63	14,79	2,63	21,04	<0,001
P	0,427	<0,001	<0,001	0,869	
Pre.35000	14,29	13,13	12,96	13,29	0,248
Post.35000	14,42	14,50	2,17	0,33	<0,001
P	0,851	0,120	<0,001	<0,001	





**Grafik 2:**Gruplara göre DPOAE verilerinin grafiksel görünümü (dB SPL)

## 5.TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz bu çalışmadaki amacımız gentamisin ototoksisitesine karşı, güçlü bir antioksidan madde olan likopenin koruyuculuğunu objektif test yöntemlerinden olan ABR ve OAE testleriyle değerlendirmektir. Aminoglikozidler koklear ve vestibüler hücrelerin oksidatif stres vasıtasıyla apoptotik yol ile ölümüne neden olur. Aminoglikozid antibiyotiklerin ilk etki yaptığı yer, dış tüylü hücrelerdir. Daha önce yapılan çalışmalara göre, ilk önce dış tüylü hücreler ve daha sonra iç tüylü hücreler tutulmaktadır. Kokleadaki etkilenim bazal turdan başlamakta, apikal tura doğru ilerlemekte, stria vaskülarise kadar uzanmakta, yüksek dozlarda gangliyon hücrelerinde de dejenerasyon olmaktadır.

Ülkemizde yapılan ve bizim çalışmamıza da ışık tutan diğer bir çalışmada Özkırış ve ark. yapmış olduğu sisplatin ototoksisitesine karşı likopenin koruyuculuğunun araştırılmasıyla ilgili çalışmadır. Bu çalışmada da toplam 35 adet sağlıklı erişkin dişi sıçan kullanılmıştır. Çalışmada ki sıçanların bir kısmına 15 gün boyunca karın içi yolla sisplatin verilirken bir kısmına da gavaj yolla likopen ve yine karın içi yolla sisplatin verilmiştir. Sadece sisplatin verilen sıçanlarda DPOAE değerlerinin 1,5 kHz dışındaki tüm değerlerin çok fazla etkilendiği görülürken likopen ve sisplatin birlikte alan grupta ise etkilenmenin olmadığı görülmüştür. Sisplatin alan gruptaki sıçanlarda dış tüylü hücrelerin, spiral gaglion ve stria vaskülarisin etkilendiği histopatolojik araştırma sonucu ortaya çıkmıştır.[78]

Yine ülkemizde yapılan Bayındır ve ark. yapmış olduğu ve sisiplatin ototoksisitesinin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise toplam 38 adet yetişkin dişi sıçan üzerinde çalışılmış ve likopen verilen gruptaki sıçanların DPOAE değerlerinde sadece düşük frekansların (0,5 ve 1 KHz) korunduğu gözlenmiştir .Bu çalışmada da sisplatine bağlı ototoksisite gelişmiştir.[79]

Daha önce deney sıçanları üzerinde yapılan bir çalışmada likopenin, kolit nedenli karaciğer hasarını önlemede zeytinyağından ve sentetik bir antioksidan olan L-NAME'den daha yararlı olduğunu ortaya konmuştur [93,126]. likopen, özellikle kanser sürecinde kolorektal kanserli dokularda tümör aktivitesini azaltabilmekte, tümöral hücrelerin yayılımını yavaşlatabilmekte ve bu hücrelerin daha ileriki

aşamalara kadar giderek tamamen tümöre dönüşme mekanizmasını kısmen de olsa önleyebilmektedir [127].

Deney sıçanları üzerinde yapılan diğer bir çalışmada da deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan böbrek I/R modelinde likopen'in etkileri araştırılmış ve BUN, kreatinin değerlerinin; tedavi grubunda, iskemi grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edilmiştir [128].

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. Aminoglikozid ototoksisitesinde koruyucu ya da önleyici ajanların bu mekanizmalar temelinde etki ettiği düşünülmektedir [129].

Emisyonların olması normal biçimde çalışabilen iç kulağın tüm anatomik ve fizyolojik alanlarını doğrular. Bu baziller zar, korti organı, stria vaskularis aktivitesiyle ortaya çıkan iç kulak sıvısı ve dış tüylü hücrelerin sağlamlığını gerektirir. Emisyonlar bu sistemler olumsuz etkilendiğinde kaybolur. Kokleadaki küçük hasarlar DPOAE ile daha odyograma yansımadan önce tespit edilebilir. Arnold ve ark. [130] azalan koklear fonksiyonu bulmak üzere emisyonla test ettiler. Emisyon ve geniş frekans duyma arasındaki ilişkiyi araştırdılar. En sonunda geniş frekans işitiminin emisyonları etkilediğini ve bu alanda pür ton eşikleri ile henüz bulunmamış olan dış tüylü hücrelerdeki küçük farklılıklara karşı emisyonların daha duyarlı olduğunu söylediler.

ABR ile eşik bulma imkanının kalmadığı durumlarda bize yardımcı olan bir test türüdür. Bunlar çoğunlukla; yeni doğanlar, bebeklerde, zihinsel engellilerde, deneysel hayvan çalışmaları ve işitme kaybı olmadığı halde varmış gibi davrananlarda [131,132,133]. İşitme kaybı az veya dalgalanmalar gösteren şekillerde de olsa önemli konuşma ve öğrenme güçlüğüne neden olabilir. Bu nedenle ABR, yeni doğanların özellikle yüksek riskli olanların taranmasında uygulanabilir. Bu çalışmalarda küçük çocuklarda ve yeni doğanlarda ABR' nin doğruluğu ispatlanmıştır. Bu olgularda, diğer davranış tekniklerinin uygulamadaki zorlukları

nedeniyle ABR üstünlüğünü ortaya koyar. Yoğun bakım ünitelerine yatırılan yüksek riskli yeni doğanlarda uygulanabilecek en doğru test yöntemidir. Deneysel kobay çalışmaları da sübjektif 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. Bizim çalışmamızın literatürde daha önce yapılmadığını, ancak benzer çalışmaların yapıldığını gördük. Bizim çalışmamızda;

**1. Grupta** (kontrol grubu, saf mısır yağı verilen) ABR sonuçlarında; klik, 10000 Hz, 12000 Hz, 14000 ve 16000 Hz'de işitme eşiklerinde anlamlı artış olmadığı gözlemlendi. ( $p > 0,05$ ). DPOAE' da ölçüm yaptığımız frekanslarda (2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 12000, 17000, 25000, 35000) yine anlamlı bir düşüş saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Bu grupta, çalışmamızda kullanılan likopenin çözücüsü olarak kullanılan mısır yağının işitme üzerine herhangi bir olumlu veya olumsuz etkisinin olmadığı anlaşıldı.

**2. Grupta** (gentamisin grubu) ABR sonuçlarında; klik, 10000 Hz, 12000 Hz, 14000 Hz ve 16000 Hz'de anlamlı artışlar gözlemlendi. DPOAE' da ise 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 12000, 17000 ve 25000 Hz de anlamlı ( $p < 0,001$ ) azalmalar mevcutken, 35000 Hz'de azalma gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). Gentamisin verilen grupta ototoksik etkiyi elektrofizyolojik test sonuçlarıyla göstermiş olduk.

**3. Grupta** (gentamisin ve likopenin beraber verildiği) ABR sonuçlarında; Klik, 10000, 12000, 14000, 16000 Hz de işitme eşiklerinin korunduğu görüldü ( $p > 0,05$ ). DPOAE cevaplarında ise 2000, 3000, 4000, 6000, 8000 Hz'de anlamlı bir düşüş gözlenmezken ( $p > 0,05$ ), 12000, 17000, 25000 ve 35000 Hz'de anlamlı düşüşler görüldü ( $p < 0,001$ ).

**4. Grupta** (Likopen alan) ABR sonuçlarında; klik uyaranda, 10000, 12000, 14000 ve 16000 Hz' de anlamlı farklılık ( $p > 0,05$ ) yoktu. DPOAE ölçümlerinde; sadece 35000 Hz'de anlamlı ( $p < 0,001$ ) düşüş oldu. Diğer frekanslarda (2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 12000, 17000, 25000) farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). Bu

sonuçlardan da likopenin işitme üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını göstermiş olduk.

## 6.SONUÇLAR

Bu çalışma aminoglikozid grubu antibiyotiklerden olan gentamisin'in oluşturduğu ototoksitede likopenin olası koruyucu etkisini göstermek için yapılan literatürdeki ilk çalışmadır. Sadece gentamisin alan grupta ABR değerlerinde anlamlı düşüş ve DPOAE değerlerinde anlamlı düzeyde azalma gözlemlendi. Gentamisin ile likopeni birlikte alan grupta yalnız gentamisin alan gruba göre ABR eşiklerinin ve DPOAE yanıtlarının korunduğu, bu grubun bazal ölçümleriyle herhangi bir fark olmadığı gözlemlendi. Bu bilgiler doğrultusunda, sıçanlarda gentamisin tarafından oluşturulan ototoksitesinde likopenin koruyucu etkisi olduğu sonucuna varıldı. Buna rağmen likopenin olası toksik etkileri üzerinde daha ayrıntılı ve farklı dozlarda da durulmalı, farklı tekniklerle ve farklı tatbik süreleri denenerek yeni çalışmalar yapılmalıdır.

## 7.KAYNAKLAR

- [1]. DORETTO MC, MARSEILLAN RF, PINTO-GONCALVES R, OLVERIRA 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, MANOLIDIS S, STEWART MG, WEBER P, OWERIS 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 Ca<sup>2+</sup> activated K<sup>+</sup> channel from rat brain synaptosomal membranes incorporated into planar bilayers". *J Membr Biol.*;115:241-251, 1990.
- [6]. MARCOTTI 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, WHITWORTH 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, BAILE 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]. FISCHEL-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]. YAPING,Z. , SUPING,Q. , WENLI,Y. , ZHENG,X. , HONG,S. , SIDE,Y. , DAPU,W. , 'Antioxidant activity of lycopene extracted from tomato paste toward strichloromethyl peroxy radical' *Food Chemistry*,2002 y.n. 77:sf. 209-212.
- [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]. Akyıldız, N. (1998). *İşitme ve denge organlarının morfolojisi*. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1, 3-22.
- [21]. KAYALI,H. , ŞATIROGLU, G. , TAŞYÜREKLİ, M., 'İnsan Embiyolojisi' 6.Basım Evrim yayın evi.1989
- [22]. SCHOENWOLF GARY, G. , 'Larsen's Human Embryology' 5. Baskı Churchill Livingstone,2014
- [23]. AKYILDIZ ,N. *Orta kulak anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Anakara Bilimsel Tıp Yayınevi 1998
- [24]. ASLAN,A.,BELGİN,E.*Kulak anatomisi ve işitme fizyolojisi.Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisinde*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi 2004.
- [25]. AUSTİN,D. *Kulak anatomisiOtolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. In BALLENGER JJ, SNOW JB, editors. Hafız G. çev ed.İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2000.
- [26]. BELGIN,E. , SAHLI, S. 'Temel Oyoloji' Syf.32 Güneş Kitap Evi 2015



- [27]. BASAR, F. AYGUN, C. GUVEN, AG. '19 Mayıs üniversitesi yeni doğan taraması ilk yıl sonuçları ' 24;43-51.2007
- [28]. AKYILDIZ N. 'Kulak hastalıkları mikrocerrahisi' Bilimsel tıp yayınevi Ankara 2002
- [29]. GERCEKER, M. 'KBB hastalıkları ve baş boyun cerrahisi' MN Medikal ve Nobel kitap evi Ankara 2014
- [30]. CLARK, JG. , *Uses and abuses of hearing loss classification ASHA*.1981;23:493-500
- [31]. NICKBAKT, M. BORZOO, S. 'Conductive and mixed hearing losses' Between summer and autumn korean J.Audio 18:13-18 2014
- [32]. MOLLER AR. 'Hearing anatomy physiology and disorders of auditory system'. Second Edition. 2006
- [33]. AGHA , M. EID, AF. ABU SAMRA, M. 'Congenital hearing loss'. IS DT enoug Alexsandra J.Med. 50:113-121 2014
- [34]. SHCLOSS ,MD. 'Congenital anomalies of external auditory canal and middle ear'. New York Oxford university press 119-24 1997.
- [35]. SWARTZ JD, FAERBER EN. 'Congenital malformations of the external and middle ear' high-resolution CT findings of surgical import. AJR 1985;144:501-6.
- [36]. SENNAROGLU L, SAATCI I. 'A new classification for cochleovestibular malformations'. Laryngoscope. 2002; 112: 2230-41.
- [37]. BRENDA, L. , LONSBURY-MARTIN , MARTIN, GK. , LUEBKE, AE. In BALLENGER, JJ. , SNOW, JB. , Editors. SENOCAK, D. , çev ed. 'İşitme ve vestibüler sistemlerin Fizyolojisi' Otolaringoloji Bas Boyun cerrahisi. 15. baskı. İstanbul 1996. sf. 879 -929.
- [38]. JUDKINS, RF. , LI, H. *Surgical anatomy of the rat middle ear*. Otolaryngol Head and Neck Surg. 1997
- [39]. FLEISCHER, G. *Evolutionary Principles of the Mammalian middle ear*. Adv Anat Embryol Cell Biol 1978.
- [40]. ZIMMER, WM. , DEBORAH, FR. , SAUNDERS, JC. *Middle-ear development VI: Structural maturation of the rat conducting apparatus*. Anatomical Record 1994.
- [41]. DANIELS, HJ. , FULGHAM, RS. , BRINN, JE. , BARRETT, KA. *Comparative anatomy of Eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1982.

- [42]. HELLSTRÖM,S. , STENFORS,LE. *The pressure equilibrating function of pars flaccida in middle ear mechanics*. Acta Physiol Scand 1983.
- [43]. ALBİİN,N. , HELLSTRÖM,S. , STENFORS,LE. , CERNE,A. *Middle ear mucosa in rats and humans*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1986.
- [44]. HELLSTRÖM,S. , SALÉN,B. , STENFORS, LE. *Anatomy of the rat middle ear. A study under the dissection microscope*. Acta Anat 1982.
- [45]. MUTLU,C., ÇELİK,O. , *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi,Ototoksisite* İzmir Turgut Yayıncılık,2007.
- [46]. HALMAGY,GM. , FATTORE,CM. , CURTHOYS,IS. , WADE,S. *Gentamicin vestibulotoxicity*. Otolaryngol Head Neck Surg 1994.
- [47]. BLACK,FO. , PESZNECKER,SC., HOMER,L., STALLINGS,V. *Benign paroxysmal positional nystagmus in hospitalized subjects receiving ototoxic medications*. Otol Neurotol2004.
- [48]. STRİNGER,S. , MEYERHOFF,W. , WRİGHT,C. In: PAPARELL, MM. , SHUMRİCK,DA. (eds), . *Ototoxicity 'Otolaryngology '* , Philadelphia 1991, y.n. 1653- 69.
- [49]. PİEL, İJ. , MEYER, D. , PERLİA,CP. , WOLFE,VI. *Effects of cis-diamminedichloro platinum on hearing function in man*. 'Cancer Chemother Rep' 1974.
- [50]. HENDERSON,D. , BİELEFELD,EC. , HARRİS ,KC. , HU, BH. *The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss*. 'Ear Hear' sayı 27 2006 sf.1-19.
- [51]. ARTAL-SANZ, M. , TAVERNARAKİS,N. *Proteolytic mechanisms in necrotic cell death and neurodegeneration*. 'FEBS Lett' sayı: 5792005 sf. 3287-96.
- [52]. ABİ-HACHEM,R. , ZİNEA, R. , VAN,DE. , WATER,T. *The injured cochlea as a target for inflammatory processes, initiation of cell death pathways and application of related otoprotective strategies*. 'Recent Pat CNS Drug Discov' sayı:5 2010 sf.147-63.
- [53]. LOW, W.-K. , SUN,L. , TAN,MG. , CHUA,AW. , WANG, D.-Y, 'LN Acetylcysteine protects against radiation-induced apoptosis in a cochlear cell line'.Acta Otolaryngol Sayı:128 2008 sf.440-5
- [54]. HENGARTNER,MO. *Apoptosis. 'DNA destroyers'*. Nature sayı 412 2001 sf.27-9.
- [55]. STENNİCKE,HR. , SALVESEN,GS. *Caspases 'controlling intracellular signals by protease zymogen activation'*. Biochim Biophys Acta 2000 sf.299-306.

- [56]. KİM,T-H. , ZHAO,Y. , BARBER,MJ. , KUHARSKY,DK. , YİN,X-M. *Bid-induced cytochrome crelease is mediated by a pathway independent of mitochondrial permeability transition pore and Bax.J Biol Chem* sayı.275 2000 y.n.39474-81.
- [57]. KOCA,N. , KARADENİ, F. ‘*Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve antioksidan savunma sistemler*’. *Gıda Mühendisliği Dergisi* 2003 y.n.16:32-7.
- [58]. JACOBSON,MD. ‘*Reactive oxygen species and programmed cell death*’. *Trends Biochem Sci* 1996 y.n.21:83-6.
- [59]. DİPLOCK,AT. ‘*Defense against reactive oxygen species*’. *Free Radic Res* 1998 y.n.29:463-7.
- [60]. REHMAN,A. , COLLİS,CS. , YANG,M.’*The effects of iron and vitamin C cosupplementation on oxidative damage to DNA in healthy volunteers*’. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 y.n.246:293-8.
- [61]. HECK,DE. , KAGAN,VE. , SHVEDOVA,AA. , LASKİN,JD. ‘*An epigrammatic (abridged) recounting of the myriad tales of astonishing deeds and dire consequences pertaining to nitric oxide and reactive oxygen species in mitochondria with an ancillary missive concerning the origins of apoptosis*’. *Toxicology* 2005 y.n.208:259-71.
- [62]. APEL,K. , HİRT,H. ‘*Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction*’. *Annu Rev Plant Biol* 2004 y.n.55:373-99.
- [63]. KOJDA,G. , HARRİSON,D. ‘*Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure*’. *Cardiovasc Res* 1999 y.n.43:652-71.
- [64]. AU,JL. , PANCHAL,N. , Lİ,D. ‘*Apoptosis: a new pharmacodynamic endpoint*’. *Pharm Res* 1997 y.n. 14: 1659-71.
- [65]. Lİ,L. , NEVİLL,G. , FORGE,A. ‘*Two modes of hair cell loss from the vestibular sensory epithelia of the guinea pig inner ear*’. *J. Comp. Neurol* 1995 y.n. 355 sf. 405-417.
- [66]. SHA,SH. , SCHACHT,J. *Formation of free radicals by aminoglycoside antibiotics. Hear. Res* 1999 y.n.128 sf.12-118.
- [67]. BODMER,D. , BRORS, D. , PAK,P. , BODMER,M. , RYAN,AF. ‘*Gentamicin induced hair cell death is not dependant on the apoptosis receptor Fas*’. *Laryngoscope* 2003 y.n.113: 452-5.
- [68]. RYBAK,LP. , WHİTORTH,CA. ‘*Aminoglycoside ototoxicity: herapeutic opportunities*’. *Drug Discov Today* 2005 y.n. 10: 1313-21.

- [69]. FINKEL,T. ‘*Oxygen radicals and signaling*’. *Curr. Opin. Cell. Biol* 1998 y.n.10 sf.248 253.
- [70]. ASSOCIATION,AS-L-H. ‘*Guidelines for the audiological management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy*’. *Asha* 1994 y.n.36:11-9.
- [71]. DURRANT,J. , CAMPBELL,K. , FAUST, SA. , GUTHRIE,O., JACOBSON,G. ‘*American Academy of Audiology Position Statement and Clinical Practice Guidelines*’. *Ototoxicity Monitoring* 2009 sf.3-9.
- [72]. KEMP,DT. ‘*Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system*’. *J Acoust Soc Am* 1978 y.n.64:1386-91.
- [73]. LIBERMAN,M. , ZUO,J. , GUINAN, JR J. ‘*Otoacoustic emissions without somatic motility: Can stereocilia mechanics drive the mammalian cochlea?*’ *J Acoust Soc Am* 2004 y.n.116:1649.
- [74]. ZHENG,J, SHEN,W, HE,DZZ, *et al.* ‘*Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells*’. *Nature* 2000 y.n.405:149-55.
- [75]. CAMPBELL,K. *Audiologic monitoring for ototoxicity*. In: ROLAND,P., RUTKA,J (eds), *Ototoxicity* (ed) *BC Decker Publishers, Hamilton, Canada* 2004 sf. 153-60.
- [76]. PROBST,R. , LONSBURY-MARTIN,BL. , MARTIN,GK. ‘*A review of otoacoustic emissions.*’ *J Acoust Soc Am* 1991 y.n.89:2027-67.
- [77]. LONSBURY-MARTIN,BL. , MARTIN,GK. ‘*The clinical utility of distortion-product otoacoustic emissions*’. *Ear Hear* 1990 y.n.11:144-54.
- [78]. OZKIRIS,M. ,KAPUSUZ,Z.,KARAÇAVUS, S.,SAYDAM,L “*Eur Arch Otorhinolaryngol*” ‘*Sisplatin ototoksitesine karşı likopenin koruyuculuğu*’ 2013:270(12): 3027-33
- [79]. CICEK,MT, KALCIOĞLU, TM. , BAYINDIR,T. “*Turk J.Med. Sci.*” ‘*Sisplatin ototoksitesine karşı likopenin koruyuculuğu*’ 2014:44(4):582-5.
- [80]. AYGÜN,G. ‘*Akılci Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar*’ *İÜ.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*.2002 y.n.31:39 54.
- [81]. RYBAK,MJ. , FRANKOWSKI,JJ. , EDWARDS ,DJ. , ALBRECHT,LM. ‘*Ultrafiltration coefficient of isolated glomeruli of rats aged 4 days to maturation*’. *Kidney int.* 1985 y.n.28:926 928.
- [82]. YANAGIDA,C. , İTO,K. , KOMIYA,I. , HORIE,T. ‘*Protective effect of fosfomycin on gentamicininduced lipid peroxidation of rat renal tissue*’. *Chemico-Biological Interactions*.2004 y.n.148(3):139-147.

- [83]. BLASER,J. , KONİG,C. ‘Once-daily dosing of aminoglycosides’. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995 y.n.14(12)1029-1038 .
- [84]. GÜR,D. ‘Aminoglikozid antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve Türkiye’deki durum’. *Mikrobiyol Bül* 1996 y.n.30:197-205.
- [85]. MİSTİK,R. ‘Aminoglikozid antibiyotikler ve günde tek doz kullanımları’. *Klinik derg* 2000 y.n.13:43-5.
- [86]. ÖZBAKKALOĞLU,B. ‘Aminoglikozidle’r. *Antibiyot Ted Bül* 1999 y.n.7:142-6.
- [87]. PASCUAL,C. , GONZALEZ,R. , TORRİCELLA,RG. ‘Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals’. *J Ethnopharmacol* 1994 y.n. 41(1-2):9-13.
- [88]. DOBROWOLSKİ,JW. , VOHORA,SB. , SHARMA,K. , SHAH,SA. , NAQVI,SA. , DANDİYA,PC. ‘Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products’. *J Ethnopharmacol* 1991y.n. 35(1):77-82.).
- [89]. SUDİNA,GF. , MİRZOEVA,OK. , PUSHKAREVA,MA. , KORSHUNOVA,GA. , SUMBATYAN,NV. , VARFOLOMEEV,SD. ‘Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxigenase inhibitor with antioxidant properties’. *FEBS Lett* 1993 y.n. 329(1-2):21-24.
- [90]. MALDONADO,PD. , BARRERA,D. , RİVERO,I. , MATA,R. , MEDİNA-CAMPOS,ON. , HERNANDEZ-PANDO,R et al. ‘Antioxidant S-allylcysteine prevents gentamicin-induced oxidative stres and renaldamage’. *Free Radical Biology Medicine* 2003 y.n.35(3):317-324.
- [91]. CUZZOCREA, S. , MAZZON,E. , DUGO,L. , SERRAİNO, I. , Dİ PAOLA,R. , BRİTTİ,D et al. ‘A role for superoxide in gentamicin-mediated nephropathy in rats’. *Eur. J, Pharmacol.* 2002 y.n. 450(1):67-76.
- [92]. SEHİRLİ,AO. , SENER,G. , SATIROĞLU,H. , AYANOĞLU-DÜLGER,G. ‘Protective effect of Nacetylcysteine on renal ischemia-reperfusion injury in the rat’. *J Nephrol.* 2003 y.n. 16(1):75-80.
- [93]. KAYAALP,O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* Ankara Feryal Matbaacılık, 2002 sf. 282-283.
- [94]. SHEPPARD,D. , LAMPİRIS,HW. ‘Antifungal agents. katzung bg(eds). *Lange Basic & Clinica Pharmacology*’. *J Ethnopharmacol* 1994 y.n. 41(1-2):9-13.
- [95]. MOSTAFA,BE. , TAWFİK,S. , HEFNAWİ,NG. , HASSAN,MA. , İSMAİL,FA. ‘The role of deferoxamine in the prevention of gentamicin ototoxicity: a histological and audiological study in guinea pigs’.*Acta Otolaryngol.* 2007 y.n.127(3): 234-9.

- [96]. SCHACHT,J. ‘*Biochemical basis of aminoglycoside ototoxicity. Otolarynol. Clin. North Am*’. 1993 y.n.26: 845-856.
- [97]. ŞENER,G. , YEĞEN,BÇ. ‘*İskemi reperfüzyon hasarı*’. *Klinik Gelişim* 2009 y.n.22 (3): sf.5- 13.
- [98]. KARABULUT,R. , SÖNMEZ,K. , SANCAK,B. , TÜRKYİLMAZ,Z. , DEMİROĞULLARI, B. , OZEN,IO. , EKİNGEN,G. , CANDAN,S. , BAŞAKLAR,AC. , KALE,N. ‘*Effects of amrinone on bilateral renal ischemia/reperfusion injury*’. *Urol Res.* 2002 y.n. 30(3):164-8.
- [99]. VALKO,M. , LEİBFRİTZ,D. , MONCOL,J. , CRONİN,MT. , MAZUR,M. , TELSER,J. ‘*Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease*’, *Int. J. Biochem Cell Biol.* 2007 y.n. 39 sf. 44-84.
- [100]. ÖZEL,Y. ‘*Ratlarda Karaciğer İskemi/Reperfüzyon Hasarında Grape Seed Proanthocyanidin Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi*’.İstanbul 2006
- [101]. VİNCENT,AM. , RUSSELL,JW. , LO, P. , FELDMAN,EL ‘*Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy*’. *Endocrine Reviews.* 2004 y.n 25 sf.612–628.
- [102]. AKKUŞ,İ. *Serbest Radikaller ve Fizyolojik Etkileri.* Konya 2. Baskı, Mimoza Yayınları, 1995.
- [103]. RODRİGUEZ,C. , MAYO,JC. , SAİNZ,RM. , ANTOLÍN,I. , HERRERA,F. , MARTÍN,V. , REİTER,RJ. ‘*Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin*’. *J Pineal Res* 2004 y.n.36 sf. 1-9.
- [104]. STAHL W. , SİES H. ‘*Review Lycopene: a biologically important carotenoid for humans*’. *Arch Biochem Biophys.*1996 y.n. 336(1): sf. 1-9.
- [105]. YAPİNG,Z. , SUPİNG,Q. , WENLİ,Y. , ZHENG,X. , HONG,S. , SİDE,Y. , DAPU,W. , ‘*Antioxidant activity of lycopene extracted from tomato paste towardstrichloromethyl peroxy radical*’ *Food Chemistry*,2002 y.n. 77:sf. 209-212.
- [106]. CADENAS,E. , PACKER,L. , *Handbook of antioxidants. Marcel Dekker. Inc. New York* 1996
- [107]. MASHİMA,R. , WİTTİNG,PK. , STOCKER,R. ‘*Oxidants and antioxidants in atherosclerosis*’. *Curr Opin Lipidol.* 2001 y.n. 12(4) sf. 411-418.
- [108]. BOİLEAU,TW. , CLİNTON,SK. , ZARİPHEH,S. , MONACO,MH. , DONOVAN,SM. , ERDMAN,JW. *Testosterone and food restriction modulate hepatic lycopene isomerconcentrations in male F344 rats. J Nutr*’2001. y.n. 131(6): 1746-52.

- [109]. ROUSSEAU,EJ. , DAVISON,AJ. , DUNN,B. '*Protection by beta-carotene and related compounds against oxygen-mediated cytotoxicity and genotoxicity: implications for carcinogenesis and anticarcinogenesis*'. *Free Radic Biol Med*.1992y.n.13(4): sf.407-433.
- [110]. HANDELMAN,GJ. '*The evolving role of carotenoids in human biochemistry*'. *Nutrition*.2001 y.n. 17(10): 818-22.
- [111]. CANENE-ADAMS K., CAMPBELL JK., ZARÏPHEH S., JEFFERY EH., ERDMAN JW. '*The tomato as a functional food*'. *J Nutr*.2005 y.n.135(5): 1226-30
- [112]. STAHL,W. , SÏES,H. '*Bioactivity and protective effects of natural carotenoids BBA Molecular basis of disease vol. 2005 y.n.1740: 2: sf.101-107*
- [113]. KUCUK,O. , SARKAR,FH. , DJURÏC,Z. , SAKR,W. , POLLAK,MN. , KHACHÏK,F. , BANERJEE,M. , BERTRAM,JS. , WOOD,DP. '*Effects of lycopene supplementation in patientswith localized prostate cancer*'.*Exp Biol Med (Maywood)*. 2002 y.n. 227(10): 8815
- [114]. BRAMLEY,PM. '*Is lycopene beneficial to human health*'. *Phytochemistry*.2000 y.n.54(3): 233-6.
- [115]. KHACHÏK F., CARVALHO L., BERNSTEIN PS., MUIR GJ., ZHAO DY., KATZ NB. '*Chemistry, distribution and metabolism of tomato carotenoids and their impacton human health*'. *Exp Biol Med (Maywood)*.2002 y.n. 227(10): 845-51.
- [116]. STAHL,W. , SÏES,H. '*Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from Heat processed than from unprocessed tomato juice in humans*'. *J Nutr*. 1992 y.n.122(11) sf. 2161-6.
- [117]. GIOVANNUCCI,E.'*Tomatoes, tomato-based products, lycopene and cancer: review of the epidemiologic literature*'. *J Natl Cancer Inst*.1999 y.n. 17; 91(4): sf 317-31
- [118]. ERHARDT,JG. , MEÏSNER,C. , BODE,JC. '*Lycopene, beta-carotene and colorectal denomas*'. *Am J Clin Nutr*. 2003 y.n.78(6): sf.1219-24.
- [119]. KHACHÏK,F. , SPANGLER,CJ. , SMÏTH,JC. JR., CANFIELD,LM. , STECK,A. , PFANDER,H. '*Identification, quantification, and relative concentrations of carotenoids and theirmetabolites in human milk and serum*'.*Anal Chem*.1997 y.n. 15; 69(10): sf. 1873-81
- [120]. RAO,AV. , FLESHNER,N. , AGARWAL,S. '*Serum and tissue lycopene and biomarkers of oxidation in prostate cancer patients: a case-control study*'. *Nutr Cancer*.1999 y.n. 33(2): sf.159-64.
- [121]. PELLEGRINI,N. , RÏSO,P. , PORRÏNI,M. '*Tomato consumption does not affect the total antioxidant capacity of plasma*'. *Nutrition*. 2000 y.n.16(4): sf.268-71.

- [122]. AMES,BN. , SHİGENAGA,MK. , HAGAN, TM. ‘*Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging*’. *Proc Natl Acad Sci USA*.1993 y.n. 90: sf.7915-7922.
- [123]. AMES, BN. , GOLD, LS. , WİLLET, WC. ‘*Causes and prevention of cancer*’. *Proc Natl Acad Sci USA*.1995 y.n. 92: sf. 5258-5265.
- [124]. WİTZTUM, JL. ‘*The oxidation hypothesis of antherosclerosis*’.*Lancet*.1994 y.n. 344: sf. 793-5.
- [125]. HALLİWELL, B. , AESCHBACH,R. , LOLİGER, J. , ARUOMA, OI ‘*The characterization of antioxidant*’ *Food and Chemical Toxicology*,1995 y.n. 33 sf. 601-617.
- [126]. ÖZKAL,B. Likopen’in Sitoprotektif Etkileri. ‘yüksek lisans tezi’. *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı* s.n.52.2011
- [127]. SAHİN, K., OZERCAN, R., ONDERCİ, M., SAHİN, N., KHACHİK, F., SEREN, S., KUCUK, O., 2007, *Dietary Tomato Powder Supplementation in The Prevention of Leiomyoma of The Oviduct in The Japanese Quail Nutrition and Cancer*, 2007 y.n.59, s.n.70-75.
- [128]. KAYA,C.‘*Ratlarda deneysel renal iskemi/reperfüzyon hasarı üzerine likopen’in etkilerinin araştırılması*’ *Gazi üniversitesi tıp fakültesi çocuk cerrahi anabilim dalı uzmanlık tezi*2014 s.n.23
- [129]. BROWN,AM. , MCDOWEL, B. , FORGE,A. “Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment”. *Hear Res*;42:143-156, 1989
- [130]. 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.
- [131]. AKYILDIZ,AN. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Cilt 2*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 415-443,2002.
- [132]. KATZ,J. *Handbook of Clinical Audiology*. Williams & Wilkins, Baltimore, s.n.317-386, 1994.
- [133]. ÖZDAMAR,O. *İşitsel Beyin Sapı Sınıflandırılması*. In: Muş N (Ed.). *İşitsel Beyin Sapı Cevapları: Temel Bilgiler ve Klinik Uygulamaları*. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi s.n.35-55, 1996.
- [134]. BASUT, O.(2007) ‘*Dış orta kulak ve Hastalıkları*’ (Ders Notları).Alındığı Tarih;15.06.2015 Adres; [http://kbb.uludag.edu.tr/ders\\_notları](http://kbb.uludag.edu.tr/ders_notları).