

T1704



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DENEYSEL AMİKASİN OTOTOKSİSİTESİ ÜZERİNE ERDOSTEİNİN ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Levent ÖNÜR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Hasan Ümit ÖZÇAĞLAR

"Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

Antalya, 2005

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ Kİ
1972

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında büyük emeği olan, bilgi ve tecrübesiyle her zaman desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hasan Ümit Özçağlar'a, bir Kulak Burun Boğaz uzmanı olarak yetişmemde gösterdikleri değerli katkılarını her zaman minnetle hatırlayacağım değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Oktay Dinç, Prof. Dr. Esor Balkan , Doç. Dr. Bülent V. Ağırır, Yrd. Doç. Dr. Kenan Güney ve özellikle Yrd. Doç. Dr. Alper Derin'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamda gösterdikleri büyük katkılardan ötürü Dr. Narin Derin'e, Uzm. Dr. Murat Turhan'a, hayvan deneyleri sırasında yardımını esirgemeyen, zamanını ve bilgisini paylaştığım Odyoloji uzmanı sayın Sevilay Kılıçarslan'a, tezimin istatistiğinde büyük desteğini gördüğüm Öğr. Gör. Dr. Mehmet Yardımsever'e en derin teşekkürlerimi sunarım.

Kendileriyle çalışmaktan onur duyduğum ve büyük zevk aldığım tüm değerli mesai arkadaşlarıma da sevgilerimi sunar, büyük başarılarla meslek hayatlarını devam ettirmelerini gönülden dilerim.

İÇİNDEKİLER

	<u>S a y f a</u>
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2 - 22
2.1. Ototoksisite	2
2.2. Aminoglikozid Antibiyotikler	3
2.3. Aminoglikozidlerin Ototoksik Etki Mekanizmaları	3
2.4. Aminoglikozid Ototoksisitesinin Kliniği	5
2.5. Amikasinin Farmakolojisi	5
2.6. Erdosteinin Yapısı ve Özellikleri	6
2.7. İç Kulak Fizyolojisi	8
2.8. İşitme Yolları	12
2.9. Beyin Sapı İşetsel Uyarılmış Potansiyelleri (BİUP)	14
2.10. Otoakustik Emisyonlar	17
2.11. Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAE)	19
2.12. Evoked Otoakustik Emisyonlar	20
2.12.1. Transient Evoked Otoakustik Emisyonlar (TEOAE)	20
2.12.2. Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar (SFOAE)	20
2.12.3. Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE)	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23 - 25
4. SONUÇLAR	26 - 49
5. TARTIŞMA	50 - 57
6. KAYNAKLAR	58 - 65

KISALTMALAR

BIUP	Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri
DPOAE	Distortion Product Otoacoustic Emisyon
DSH	Dış Saçlı Hücre
IPL	Interpeak Latency
I/O	Input/Output
OAE	Otoakustik Emisyon
SFOAE	Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar
SOAE	Spontan Otoakustik Emisyonlar
SPL	Sound Pressure Level
IEOAE	Transient Evoked Otoakustik Emisyonlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1.	Duktus cochlearisin transvers kesiti 11
Şekil 2.2.	Bir cochlea kıvrımının şematik kesiti 12
Şekil 4.1.	$F_1=F_2=65\text{dB SPL}$ primer şiddetinde tüm grupların DPOAE amplitüdüleri 33
Şekil 4.2.	2380 Hz. de 35dB-80dB SPL stimuluslarda tüm grupların I/O yanıtları 34
Şekil 4.3.	3369 Hz. de 35dB-80dB SPL stimuluslarda tüm grupların I/O yanıtları 35
Şekil 4.4.	4761 Hz. de 35dB-80dB SPL stimuluslarda tüm grupların I/O yanıtları 36
Şekil 4.5.	6299 Hz. de 35dB-80dB SPL stimuluslarda tüm grupların I/O yanıtları 37
Şekil 4.6.	Tüm gruplarda 2380Hz, 3369Hz, 4761Hz ve 6299Hz. frekanslarında OAE'ların alındığı amplitud eşikleri. 38
Şekil 4.7.	Sağ kulak BİUP işitme eşikleri karşılaştırılması 42
Şekil 4.8.	Sağ kulak I. Dalga latanslarının karşılaştırılması 42
Şekil 4.9.	Sağ kulak III. Dalga latanslarının karşılaştırılması 43
Şekil 4.10.	Sağ kulak V. Dalga latanslarının karşılaştırılması 43
Şekil 4.11.	Sağ kulak I-III IPL karşılaştırılması 44
Şekil 4.12.	Sağ kulak III-V IPL karşılaştırılması 44
Şekil 4.13.	Sağ kulak I-V IPL karşılaştırılması 45
Şekil 4.14.	Sol kulak BİUP işitme eşikleri karşılaştırılması 45
Şekil 4.15.	Sol kulak I. Dalga latanslarının karşılaştırılması 46
Şekil 4.16.	Sol kulak III. Dalga latanslarının karşılaştırılması 46
Şekil 4.17.	Sol kulak V. Dalga latanslarının karşılaştırılması 47
Şekil 4.18.	Sol kulak I-III IPL karşılaştırılması 47
Şekil 4.19.	Sol kulak III-V IPL karşılaştırılması 48
Şekil 4.20.	Sol kulak I-V IPL karşılaştırılması 48
Şekil 4.21.	Grupların örnek BİUP traseleri 49

ÇİZELGELER DİZİNİ

S a y f a

Çizelge 2.1.	Kohlear sıvıların kimyasal kompozisyonu (mM=mikromol, mV=milivolt)	9
Çizelge 4.1.	Amikasin grubunun 2380 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	26
Çizelge 4.2.	Amikasin sonrası Erdosteine grubunun 2380 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	26
Çizelge 4.3.	Amikasin+Erdosteine grubunun 2380 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	27
Çizelge 4.4.	Erdosteine grubunun 2380 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	27
Çizelge 4.5.	Kontrol grubunun 2380 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	27
Çizelge 4.6.	Amikasin grubunun 3369 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	28
Çizelge 4.7.	Amikasin sonrası Erdosteine grubunun 3369 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL)değerleri	28
Çizelge 4.8.	Amikasin+Erdosteine grubunun 3369 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	28
Çizelge 4.9.	Erdosteine grubunun 3369 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	29
Çizelge 4.10.	Kontrol grubunun 3369 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	29
Çizelge 4.11.	Amikasin grubunun 4761 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	29
Çizelge 4.12.	Amikasin sonrası Erdosteine grubunun 4761 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	30
Çizelge 4.13.	Amikasin+Erdosteine grubunun 4761 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	30
Çizelge 4.14.	Erdosteine grubunun 4761 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	30
Çizelge 4.15.	Kontrol grubunun 4761 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	31
Çizelge 4.16.	Amikasin grubunun 6299 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	31
Çizelge 4.17.	Amikasin sonrası Erdosteine grubunun 6299 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	31

Çizelge 4.18.	Amikasin+Erdosteine grubunun 6299 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	32
Çizelge 4.19.	Erdosteine grubunun 6299 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	32
Çizelge 4.20.	Kontrol grubunun 6299 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri	32
Çizelge 4.21.	65dB'de 6299 Hz de grupların emisyon amplitüd değerleri (dB SPL)	33
Çizelge 4.22.	4761Hz de 70dB, 75dB ve 80dB uyarılarında tüm grupların emisyon değerleri (dB SPL)	37
Çizelge 4.23.	6299Hz de 65dB, 70dB, 75dB ve 80dB uyarılarında tüm grupların emisyon değerleri (dB SPL)	38
Çizelge 4.24.	Çizelge 4.24. Amikasin grubunun BIUP değerleri (ms=milisaniye)	39
Çizelge 4.25.	Amikasin sonrası Erdosteine grubunun BIUP değerleri	39
Çizelge 4.26.	Amikasin+Erdosteine grubunun BIUP değerleri	40
Çizelge 4.27.	Erdosteine grubunun BIUP değerleri	40
Çizelge 4.28.	Kontrol grubunun BIUP değerleri	41
Çizelge 4.29.	Tüm grupların BIUP ortalama değerleri	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aminoglikozid grubu antibiyotikler, sıklıkla ağır enfeksiyonlarda, oral emilimleri çok az olduğundan topikal veya parenteral olarak kullanılmaktadır.

Dokudaki antibiyotik konsantrasyonunu vücut sıcaklığı, pH, elektrolit konsantrasyonu, oksijen basıncı ve hematokrit gibi bir çok faktörler etkilemektedir (1).

Aminoglikozidler parenteral alındıktan sonra iç kulakta, perilenf sıvısında yavaş yavaş birikmeye başlar ve 3-6 saat içerisinde perilenf konsantrasyonları pik seviyesine ulaşır. 24 ile 36 saat içerisinde de perilenfdeki konsantrasyonları en az seviyeye iner (1). Ototoksik etkinin topikal uygulamadan sonra da oluşabileceği bildirilmiştir (2-4).

Aminoglikozid kullanımı ile ortaya çıkan ototoksisitenin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hücrede ve mitokondride oksidatif enzimatik reaksiyonların durması ve bunun sonucunda hücre ölümünün oluştuğu düşünülmektedir (5, 6).

İnsanlarda ve deney hayvanlarında yapılan ultrastrüktürel incelemeler sonucunda aminoglikozid ototoksisitesinden etkilenen primer bölge dış titrekt tüylü hücrelerdir. Daha sonra iç titrekt tüylü hücreler, stria vaskularis ve 8. sinir lifleri etkilenmektedir (5-8).

Yapılan deneysel çalışmalarda aminoglikozidlere bağlı ototoksisitenin antioksidan ajanlarla önlenebileceği gösterilmiştir (9, 10).

Bu çalışmanın amacı, ratlarda deneysel olarak ototoksik bir ajan olan amikasin ile oluşturulan ototoksisiteyi Otoakustik Emisyonlar (OAE) ve Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri (BIUP) ile belirlemek ve izlemek, ayrıca antioksidan özelliği invitro ve invivo gösterilmiş bir ajan olan Erdosteine kullanımı ile ototoksisitenin azaltılabilir yada önlenebilir olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ototoksisite

Ototoksisite işitme ve dengeyi bozan önemli nedenlerden biri olmaya devam etmektedir. Günümüzde bu konuda KBB hekimlerine düşen ödevler, ototoksik ilaçlar hakkında diğer bilim dallarındaki meslektaşlarına bilgi vermek, bu tür ilaçları kullanan hastaları yakından takip ederek toksik etkinin başladığını saptamak ve ilacın kesilmesi ya da değiştirilmesi konusunda meslektaşlarını uyarmak ve sonuçta geriye kalan ototoksik etkinin rehabilitasyonunu sağlamak olarak özetlenebilir.

Sensorinöral işitme kaybı ile gelen olgularda her türlü ilaç ve kimyevi maddeler sorgulanmalıdır. Kullandığımız bir toksik maddenin ototoksik olduğunun söylenebilmesi için kabul edilmiş kriter şudur: Eğer bir madde bilateral olarak 250 ile 8000 frekansları arasındaki herhangi bir frekansta 10 dB'lik işitme kaybına neden oldu ise bu madde ototoksiktir. Bazı yazarlar bunu 20dB'lik işitme kaybı olarak kabul etmektedir.

Ototoksik maddelere bağlı olarak meydana gelen başlıca yakınmalar; işitme kaybı, çınlama, dengesizlik ve vertigodur. Bu yakınmalar arasında en sık ve çoğu zaman da ilk olarak karşılaşılan yakınma tinnitustur. Bu olgularda tinnitus ve işitme kaybı genellikle bilateral ve simetriktr. Ancak, tek taraflı bulgular ile nadir de olsa karşılaşıldığı bildirilmektedir. Vestibüler belirtiler, orta derecede dengesizlikten bulantı-kusma ile seyreden ciddi vertigo ve hatta ossilopsiye (Görülen sabit objelerin hareket ediyormuş gibi algılanması) kadar giden değişken bir klinik tablo ortaya çıkartabilir. Ancak, vestibüler belirtiler, genellikle kompensasyon mekanizmaları ile zaman içinde hafifler. Ancak, toksik maddelerin cinsine, alım şekli ve süresine bağlı olarak total vestibüler kayıp da söz konusu olabilir.

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

altında olduğu bilinmesine rağmen, bu olgularda ototoksik ilaçların kontrolsüz kullanımı medikolegal sorunlara yol açacaktır. Bu tip ilaçların kullanıldığı hallerde ilacın etkilerinin monitörize edilmesi yolu ile hastada meydana gelebilecek toksik etkilerin çok erkenden tanınabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, koklear implantlı çocuklarda ya da büyüklerde ototoksik ilaçların kullanılmaması önerilmektedir.

2.2. Aminoglikozid Antibiyotikler

Aminoglikozid antibiyotiklerin ototoksik etkileri ilk aminoglikozid antibiyotik olan streptomisin keşfinden bu yana bilinmektedir (5, 7). Bu grupta yer alan bütün ilaçlar değişik oranlarda da olsa ototoksik etkiye sahiptirler. Aminoglikozidlerin ortalama ototoksisite oranı %2-25 arasında bildirilmektedir (11-17). Bütün dünyada yılda yaklaşık 2 milyon kişinin aminoglikozid ilaçlar kullandığı düşünüldüğünde önemli sayıda insanın aminoglikozidlere bağlı ototoksisite riski ile karşı karşıya olduğu ortaya çıkmaktadır (18). Kahlmeter ve Dahlager (19) 10.000 hasta üstünde aminoglikozid antibiyotiklerin kokleaya yaptıkları toksik etkiyi araştırmışlar ve gentamisin %8.6, tobramisin %6.1, amikasin %13.9 ve netilmisin %2.4 oranında toksik olduğunu bulmuşlardır. Bu etki bazılarında hem koklea hem de vestibül üzerinde ortaya çıkarken bazı aminoglikozid antibiyotikler sadece kokleotoksik ya da vestibülotoksiktirler (streptomisin, dihidrostreptomisin ve gentamisin primer olarak vestibülotoksiktir; amikasin, kanamisin, neomisin primer olarak kokleatoksiktir).

2.3. Aminoglikozidlerin Ototoksik Etki Mekanizmaları

Aminoglikozidlerin ototoksik etkisi, antibiyotik etkilerinden bağımsızdır. Bu ilaçların mide-bağırsak sisteminden absorpsiyonu son derece düşük olduğu için, ototoksik etki hemen hemen daima parenteral kullanım sırasında karşımıza çıkmaktadır. Ancak, bağırsaklara, mesaneye, periton içine, plevraya ya da geniş yara sahalarına lokal uygulanması sırasında, hızla absorbe oldukları ve serumda yüksek konsantrasyona eriştikleri için, ototoksisite ile karşılaşıldığı bildirilmiştir. Oral alım ile ototoksik etkinin ortaya çıktığı tek aminoglikozid neomisinidir.

Aminoglikozid antibiyotiklerin ilk etki yaptığı yer, dış titrektir tüylü hücrelerdir. Histopatolojik çalışmalara göre, ilk önce dış titrektir tüylü hücreler ve daha sonra iç titrektir

tüylü hücreler tutulmaktadır. Olay bazal turdan başlamakta ve apikal tura doğru ilerlemektedir. Stria vaskularis de etkilenebilmektedir; ancak ganglion hücreleri sağlam kalmaktadır. Sinir lifleri ancak titretilen tüylü hücreler kaybolduktan sonra tutulmaktadır ve burada görülen lezyonlar titretilen tüy hücre lezyonlarına sekonder olarak gelişen lezyonlardır. Aminoglikozid antibiyotikler kendileri artı elektrik yüklü oldukları için eksi elektrik yüküne sahip hücre ve mitokondri membranlarına kolayca bağlanmaktadır. Bu bağlanma hücre ve mitokondri membranında yer alan fosfatidilinositol ile reaksiyona girerek olmaktadır. Bu bağlanma membranın permeabilitesini arttırmakta ve sonuçta hücre magnezyum kaybetmektedir. Normal olarak titretilen tüylü hücrelerde, özellikle mitokondrilerde, yüksek konsantrasyonda magnezyum vardır. Magnezyum kaybı magnezyumun ko-faktör olarak görev aldığı oksidatif enzimatik reaksiyonları durdurmakta ve bu yüzden hücre ölümü ortaya çıkmaktadır (5, 6). Ayrıca hücre zarındaki permeabilitenin artması aminoglikozidin hücre içine girmesini de sağlar. Artan permeabilite, ayrıca, diğer ototoksik maddelerin hücre içine girişini de kolaylaştırır. Bu bağlamda aminoglikozidin hücre içerisine girmesi enerjiye bağımlı bir süreçtir ve dolayısıyla aminoglikozid lokal metabolizmayı da olumsuz etkilemektedir. Aminoglikozidler, ayrıca, kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını da reversibl olarak bloke ederler. Hutchin and Cortopussi (20) aminoglikozid ototoksisitesinde, mitokondrilerde var olan genetik materyaldeki özelliklerin (12s mitokondriyal rRNA'nın 1255. noktasında mutasyon) önemli olduğunu ve bu nedenle bazı bireylerin genetik olarak aminoglikozidlere daha hassas olduğunu bildirmişlerdir.

Mutasyonel aminoglikozid hassasiyetinin sadece anneden geçen bir genetik özellik olduğu sanılmaktadır. Özellikle Asya kökenli ırklarda aminoglikozid hassasiyeti olan aileler bildirilmiştir. Aminoglikozidler vestibülotoksik etkilerini, Corti organına ve vestibüler makulaya bağlanarak yapmaktadırlar. Buralara bağlanma özelliği özellikle gentamisin ve dihidrostreptomisinde vardır. Bu iki ilaç önce tip I daha sonra da tip II hücreleri etkilemektedirler. Ayrıca, ampuller kristalarda ve utrikuler ve sakuler makulada da aminoglikozidlere bağlı değişiklikler gösterilmiştir.

Lauterman(9) ve Hangfu(10) hayvanlarda yaptıkları çalışmada aminoglikozidlere bağlı toksisitenin glutatyon ya da tiroksin verilmesi ile önlenebileceğini göstermiştir.

Glutasyon peroksidaz vücutta oksidatif stresi önleyen en önemli enzimlerden birisidir. Tiroksin ise hücrelerdeki oksidatif mekanizmalar üzerine düzenleyici etkiye sahiptir. Aminoglikozid ototoksisitesini önlemek bakımından önerilen diğer bir madde de poli-L-aspartik asittir. Ancak, bu konuda insanlar üzerinde yapılmış çalışmalar yoktur.

2.4. Aminoglikozid Ototoksisitesinin Kliniği

Aminoglikozid ototoksisitesi tinnitus, işitme kaybı ya da vertigo şeklinde ortaya çıkar. Genellikle birden fazla semptom bir arada görülmektedir. Ototoksik etki aminoglikozidin kullanılmaya başlamasının hemen sonrasında ortaya çıkar ve ilaç kesildikten sonra da devam edebilir. Hastaların yaklaşık yarısında ilaç kesildikten sonraki 1 hafta 6 ay içinde semptomlar da gerilemektedir. Eğer işitme kaybı aminoglikozid başlanmasından sonraki ilk günlerde ortaya çıkarsa ve erkenden fark edilerek ilaç kesilirse işitmenin düzelme olasılığı daha fazladır. Eğer belirtiler uzun süredir varsa kalıcı hasar ortaya çıkma olasılığı (hücre ölümü) çok daha fazladır. Diğer taraftan, aminoglikozidlere bağlı vestibülotoksik etki genellikle kalıcıdır. Araştırmacılar bunun nedeninin vestibülotoksisitenin geç saptanmasına bağlı olduğunu düşünmektedirler.

2.5. Amikasinin Farmakolojisi

Kullanılan aminoglikozidler arasında yarı sentetik ilk türevidir. Kanamisin A dan türetilmiştir. Bu özelliği nedeniyle gentamisin, kanamisin ve tobramisin gibi doğal aminoglikozidleri inaktive eden bakteriyel enzimlere dayanıklıdır. Bu yüzden en geniş spektrumlu aminoglikoziddir.

Aminoglikozidler bakterisid etkilidirler.

Terapötik indeksi küçük olup, ağız yoluyla kullanılmazlar. Suda fazla çözünürler. Aminoglikozidler penisilinler veya sefalosporinler ile geçimsizlik gösterirler.

Moleküllerinin fazla polar olması nedeniyle en az lipofilik olan antibiotiklerdir. Bu nedenle gastroentestinal sistemden çok az emilirler. Sadece parenteral kullanılırlar.

Polar oluşu nedeniyle bakterilere aktif transportla girerler. Bu yüzden zorunlu anaerobik bakterilere girmezler ve etkisizdirler. Bakteri ribozomlarının 30 S alt birimine irreversible bağlanarak protein sentezini inhibe ederler.

En duyarlı bakteri spektrumu gram (-) aerobik bakterilerdir. Gram(+) koklarda aminoglikozidlere duyarlıdırlar.

Aminoglikozidlerin bakteriler üzerinde minimum inhibitör konsantrasyonları farklıdır. Amikasinin 1-16 mg/ml arasındadır.

Aminoglikozidlere bakteriler çapraz rezistans gösterirler. Diğer üyelere rezistans olan bakteri suşları genellikle amikasine duyarlıdırlar. Amikasine rezistan olan suşlar genellikle diğer tüm aminoglikozidlere rezistandırlar.

Farmakokinetiği

Oral yolla kullanılmazlar. Yanık, yaralanmış veya ülserli cilt bölgesine ve eklem boşluğuna lokal uygulamalarda sistemik toksik etki yapacak kadar fazla oranda absorbe edilirler.

Plazma proteinine hiç bağlanmazlar ya da %30 oranında düşük bağlanırlar. Böbrek korteksinde plazmadakinin 10-50 katı konsantrasyonda birikirler. Bu yüzden nefrotoksik etkileri fazladır. Eliminasyonları esas olarak böbrekten itrah yoluyla ve glomerüler filtrasyon şeklinde olur.

Toksik doz/terapötik doz oranı düşük olduğundan tüm hastalarda doz ayarlaması iyi yapılmalıdır,

Amikasin iç kulakta, özellikle işitme fonksiyonunu bozar yani koklea toksik bir ajandır. Rütin olarak günde 15 mg/kg dozu İM veya İV verilir. Doz ikiye veya üçe bölünür.

2.6. Erdosteinin Yapısı Ve Özellikleri

Klinikte mukolitik ve ekspektoran özelliği dolayısıyla oral olarak yaygın bir şekilde kullanılan erdosteinin bazı özellikleri aşağıda sıralanmıştır.

Fizikokimyasal özellikleri: Erdosteine doğal bir amino asit olan homosisteinin bir formu olup bu amino asitin N-tiolaktonik şeklidir. Kimyasal adı N-(karboksimetiltioasetil) homosistein tiolaktondur.

Farmakokinetik özellikleri: Erdosteine oral olarak alındıktan sonra hızla absorbe olur. Oral tek bir dozdan sonraki T max : 1.2 saattir Alındıktan sonra hızla en az üç adet aktif metabolite dönüştürülür: N-tioglikolil homosistein (Met I), N-asetilhomosistein (Met II) ve homosistein (Met III). Bunların herbirinin ortak özelliği serbest tiyol gruplarını içermesidir.

Erdosteinein yarılanma ömrü 1.4 saattir. Ancak metabolitlerin tek tek yarılanma ömürleri birbirinden farklıdır. Örneğin Met I'in yarılanma ömrü 1.2 saat, Met II nin yarılanma ömrü ise 2.7 saattir.

Klinik olarak erdosteinein kullanım endikasyonları

1. Mukus ve mukopürülen içeriğinin sulandırılması veya ekspektorasyonun artırılarak ventilasyonun sağlanması:

- a) Akut ve kronik bronkopulmoner hastalıklar (akut ve kronik bronşitin alevli veya stabil fazları, bronşektaziler, hipersekretuar bronşiyal astma)
- b) Üst respiratuar yolun akut ve kronik hastalıkları (rinit, sinüzit, farenjit, larenjit trakeit).

2. Bronşiyal hastalıkların gelişimini önlemek amacıyla:

- a) Amfizemin eklendiği hipersekretuar bronkopulmoner rahatsızlıklar
- b) Sigara içenlerdeki kronik bronşitler.

3. Profilaktik olarak ve cerrahiden sonra solunum başarısının sağlanması amacıyla:

- a) Bronkopnömoni
- b) Pulmoner atalektaziler.

Erdosteine, mukusun yapısını modüle eden, viskoziteyi azaltıp mukosilier transportu arttıran bir mukolitik ve mukoregülatör ajandır. Ayrıca bronşiyal mukus salgısını seyreltici ve ekspektoran özelliği yanında, taşıdığı serbest bir -SH grubu ile hem serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek hem de elastaz enziminin aktivitesini inhibe ederek etkisini gösterir (21)

Yapılan laboratuvar ve deneysel çalışmalarda erdosteinein antioksidan etkinliği gösterilmiştir (22, 23,24, 25, 26, 27).

2.7. İç Kulak Fizyolojisi

Perilenf: Son yıllarda, az miktarda perilenfin BOS' tan kaynaklandığına dair çok sayıda kanıt ortaya çıkmıştır. Anatomik olarak, koklear akuaduktus gerçek bir duktal doku olmadan gevşek areolar dokuyla dolu olan dar bir kanaldır ve bu kanaldan sıvı girişi en iyi durumda bile çok yavaş olacaktır. Klinik olarak bu, stapes cerrahisi sırasında ayırdedilebilir. Operasyonda perilenfin yenilenmesi çok yavaş bir biçimde gerçekleşir. Oval pencere açıldığında yoğun perilenf akımının olduğu vakalarda temporal kemik incelendiğinde koklear akuaduktusların anormal patent oldukları görülmüştür. Bu hastalarda cerrahiden önce sıklıkla azalmış koklear işlev saptanır.

Perilenf kimyasal olarak ekstrasellüler sıvıyı andırır, sodyumdan zengin, potasyumdan fakirdir (140 mEq/L 'ye karşı 5,5-6,25 mEq/L). Protein içeriği, BOS'tan hatırı sayılır derecede yüksek olacak biçimde ortalama 200 mg/100 ml' dir. Diğer kimyasal özellikler, perilenfin periotik boşlukların duvarlarındaki damarlardan kaynaklanan plazmanın ultrafiltratı olduğu ihtimalini göstermektedir. Böylece perilenfatik sıvı dengesi, çoğu ekstrasellüler sıvı için geçerli olduğu gibi, büyük oranda hidrostatik ve osmotik basınç dengesinin kontrolü altında olacaktır. Bu dengedeki önemli fakat henüz ölçülmemiş olan bir faktör, perilenfte bulunan mukopolisakkaritlerin polimerizasyon miktarı ve durumudur.

Endolenf: Her ne kadar stria vaskülarisin endolenfin oluşumundan sorumlu olduğuna inanılmışsa da, çok sayıda diğer bölgenin de bir rolü olabilir. Otik duktusların içindeki belli bazı boşluklar endolenfe benzemeyen maddeler içerirler.

Endolenf, potasyumdan zengin (140-160 mEq/L) ve sodyumdan fakir (12-16 mEq/L) içeriğiyle intrasellüler sıvıya benzer. Protein içeriği perilenfinkinden hafifçe daha düşüktür. Radyoaktif işaretlerne çalışmaları, baziler membranın bu iyonlara karşı geçirgen olmadığını, oysa Reissner membranının konsantrasyon gradyanına karşı K⁺ iyonlarını skala mediaya taşıma da aktif biçimde görevli olduğunu göstermiştir. Taşıma aktivitesi, skala mediadan ayrılan işaretlenmiş K⁺ iyonlarının hızlı bir biçimde stria vaskülaris kapillerlerinde ortaya çıkmasıyla gösterilmiştir. Stria hücreleri endolenfin hem emilmesinde ve hem de salgılamasında aktif olarak görevlidir. Benzer şekilde

ampullanın planum semilunatumunun hücreleri ve kristaların eğimleri üzerindeki hücreler de endolenfin oluşumunda ve emilmesinde aktif çalışırlar.

Endolenfatik keseye doğru longitudinal bir akım söz konusudur. Küçük partiküllü madde ve radyoaktif sülfür bu yapıya doğru çökerler. Kesede bulunan sıvı, daha yüksek bir protein (5 g/100 mL) ve serumunkilere benzer sodyum ve potasyum değerleri içermesi bakımından diğer her hangi bir yerde bulunan endolenften farklıdır. Bu bulgular, bu bölgede büyük miktarda sıvı emilimi olduğunu göstermektedir. Kesenin halıya benzer duvarlarında yer alan emici tipteki hücreler bu düşünce için anatomik bir temel sağlamaktadır.

Çizelge 2.1. Kohlear sıvıların kimyasal kompozisyonu (mM=mikromol, mV=milivolt)

Kohlear sıvıların kimyasal kompozisyonu				
	scala timpani	sakala vestibuli		
	Perilenf	Perilenf	Endolenf	BOS
Sodium (mM)	148	141	1,3	149
Potassium (mM)	4,2	6	157	3,1
Chloride (mM)	119	121	132	129
Bicarbonate (mM)	21	18	31	19
Calcium (mM)	1,3	0,6	0,023	
Protein (mg/dl)	178	242	38	24
PH	7,3	7,3	7,4	7,3
Potential (mV)	0	<3	85	0

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

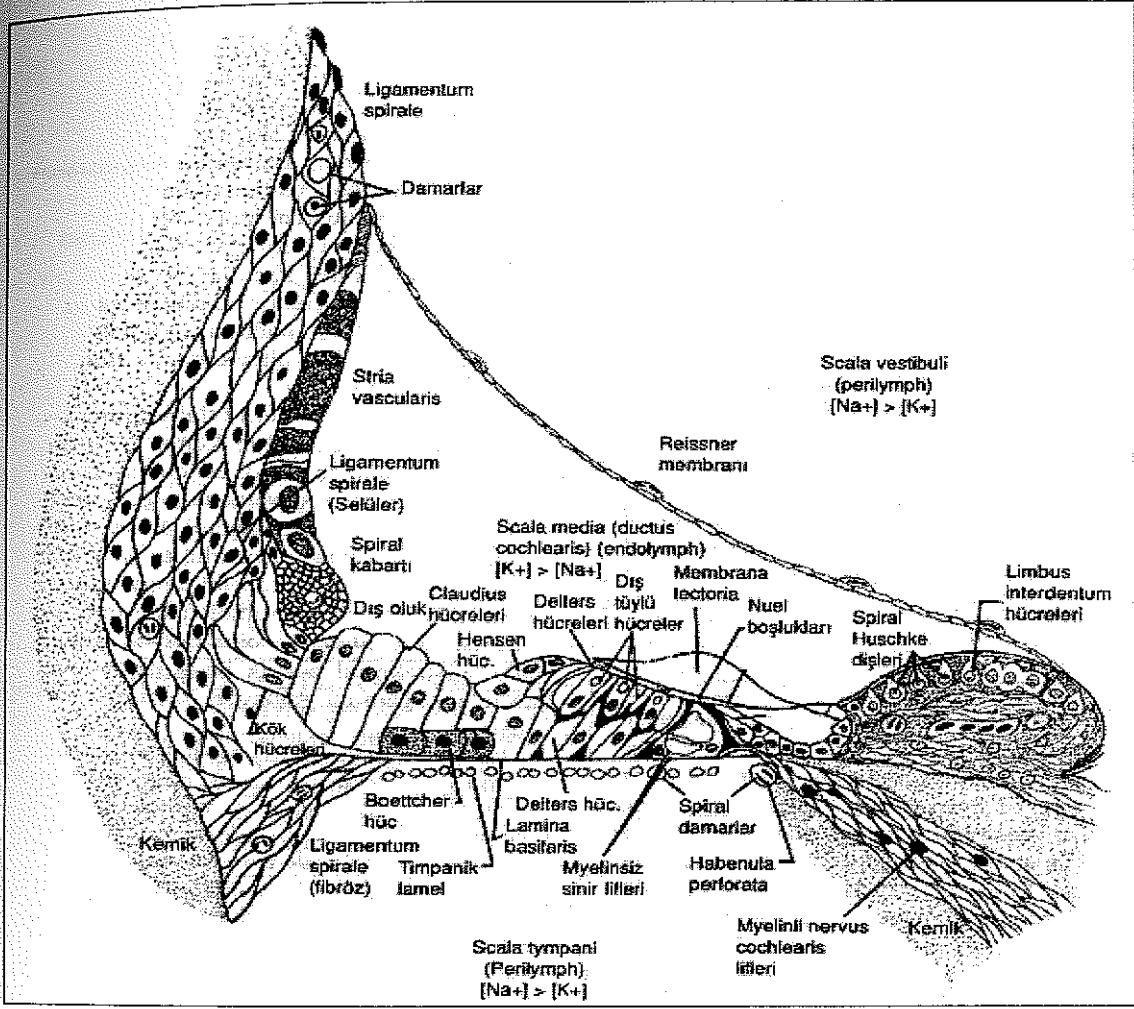
Bazal turda baziler membran daha gergindir ve baziler membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeniyle ses dalgası bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir noktada, baziler membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır. Baziler membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde baziler membran amplitüdüleri bazal turda en yüksek seviyededir. Buna karşılık alçak frekanslarda baziler membran amplitüdü apikal turda en yüksek seviyeye erişir, Bu yüzden yüksek frekanslı seslerde gezinen dalga bazal turda kalır, fakat alçak frekanslı seslerde bazal turdan başlayarak apikal tura kadar devam eder. Orta kulaktaki lineer özelliklerin aksine baziler membrandaki titreşim amplitüdüleri nonlineerdir. Yani şiddetin artması ile amplitüd aynı oranda artmaz ve bu özellik yüksek frekanslarda daha belirgindir.

Corti organının iç ve dış titreşim tüylü hücreleri mekanik (akustik) enerjinin elektriksel (nöral) enerjiye transdüksiyonunda major rol oynar. Transdüksiyon olayının meydana gelişinde titreşim tüy ve stereosilia kompleksinin rolü olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. Stereosiliyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları vardır. Bu kanallar stereosiliyaların hareketleri ile açılır veya kapanırlar. Baziler membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanırlar.

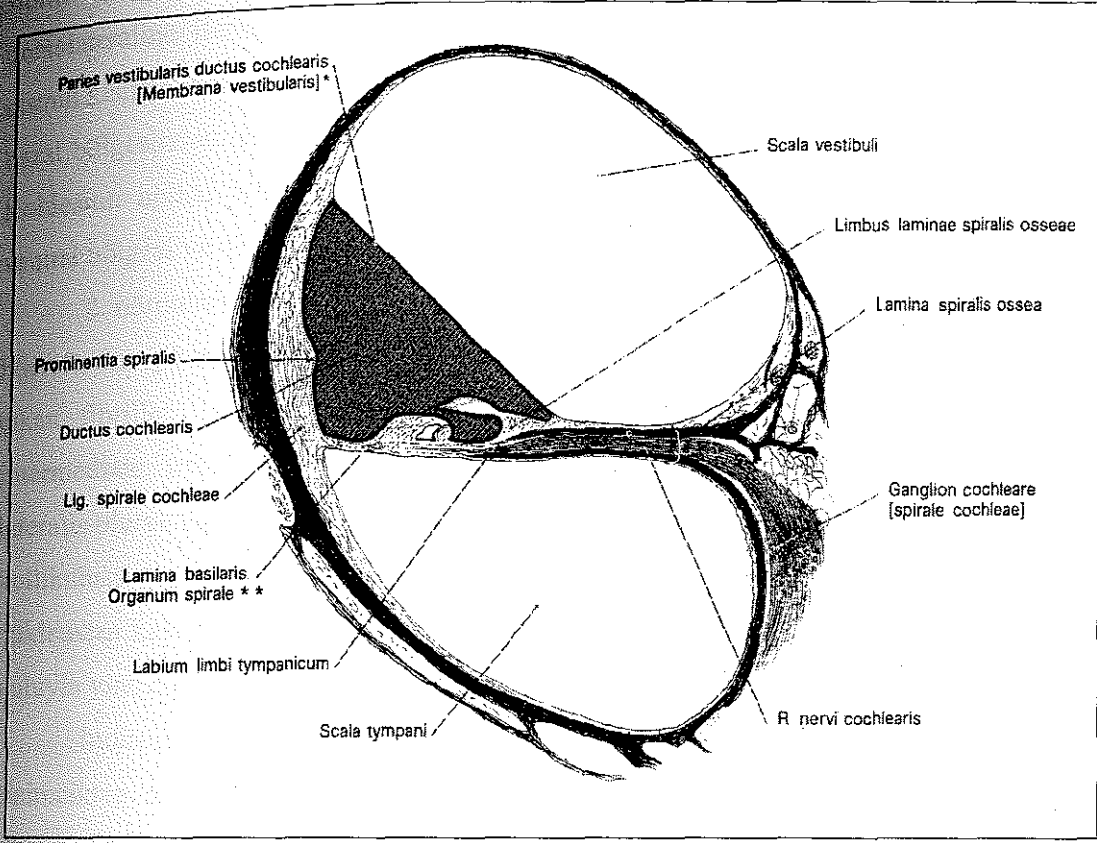
Endolenfde +80 mv'luk bir endolenfatik potansiyel vardır. Buna karşılık titreşim tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektriki yük bulunur. Bu yük iç titreşim tüylü hücrelerde -45 mv, dış titreşim tüylü hücrelerde ise -70 mv'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K iyonları akımı ortaya çıkar ve bir takım kimyasal transmitterler aracılığı ile K akımı bir elektriksel polarizasyon ortaya çıkarır.

Sonuçta, baziler membran hareketleri elektriki akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan afferent sinir liflerine bu elektriki potansiyel aktarılır. Sinir lifleri ile hücreler arasında spesifik bir nörotransmitter olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Sinir lifleri ilgili oldukları titreşim tüylü hücrelerin özelliklerini aynen yansıtırlar. Karakteristik frekansı ve nonlineer özellikler, aynen sinir liflerindedir görülür. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre corti organında kodlanmış olur. Bu enerjide sinir impulsları doğurarak sesin VIII. sinir lifleriyle merkeze

iletilmesine sebep olur. Ses uyarınları taşıdıkları frekanslara göre beyinde değişik yerlerde sonlanır. Yüksek tonlar işitme merkezinin derinliklerinde düşük tonlar ise yüzeylerinde sonlanır.



Şekil 2.1. Duktus cochlearisin transvers kesiti.



Şekil 2.2. Bir cochlea kıvrımının şematik kesiti.

2.8. İşitme Yolları

Ascendan işitme yolları veya afferent işitme yolları olarak isimlendirilen bu yollar, impulsları, korti organından audituar kortekse iletirler.

Reseptör hücreler, kokleadaki korti organı boyunca uzanan tüylü hücrelerdir. Myelinsiz sinir fibrilleri tüylü hücrelerden, fibrillerin myelinize olmaya başladığı yer olan kokleanın kemik modiolusuna doğru uzanırlar. Modiolustaki kısa bir seyirden sonra periferik uzantıları, spiral ganglionda bulunan hücrenin gövde kısmına ulaşırlar. Spiral gangliondaki nöron, kohlea ile serebrum arasındaki dört nöronun ilkidir. Buradaki bipolar nöronların santral fibrilleri, vestibüler sinir fibrilleri ile birleşmek üzere internal akustik meaya girerler. Akustik kanal ve meatusu geçerek posterior kranial fossaya ulaşırlar ve serebellopontin köşede beyin sapına girerler. Kohlear

fibriller beyin sapına girdikten sonra iki ana dala ayrılırlar. Bir grup, restiform cismin dorsolateraline ilerleyerek dorsal kohlear nükleusta sonlanır. Diğer grup, restiform cismin kısmen venteromedialinde kalarak ventral kohlear nükleusta sonlanır. Kohleanın bazal bölgesinden gelen fibriller dorsal kohlear nükleusun dorsal bölgesinde sonlanır. Kohleanın apikal bölgelerinden kaynaklanan fibriller ise dorsal kohlear nükleusun ventral bölgesi ve ventral kohlear nükleusta sonlanırlar.

2. nöronların hücre gövdeleri ventral ve dorsal kohlear nükleuslarda bulunur. Bu hücrelerden çıkan aksonlar iki yol izlerler. Direkt yolda, ventral kohlear nükleustan çıkan fibriller ve dorsal kohlear nükleustan çıkan fibrillerin çoğu dorsal ve intermediate trapezoid cisimcikte çaprazlaşmak suretiyle, karşı tarafta lemnisküs lateralis olarak devam ederler. Bunlar süperior oliver nükleusta sonlanmazlar ve inferior kollikulusu da geçerek thalamusun medial genikulat ganglionuna devam ederler. Dorsal nükleustan kaynaklanan ve çaprazlaşmayan fibrillerin ise ipsilateral lemnisküs lateralis yoluyla yine direkt olarak medial genikulat ganglionuna ulaştıklarına inanılmaktadır.

İndirekt yol ventral kohlear nükleustan başlar, aksonlar ventral trapezoid cisimcikten mediale doğru geçerler ve bir kısmı üçüncü nöronlarına ulaşmak üzere süperior oliver nükleusta sonlanırlar. Süperior oliver nükleus, hem kohlear nükleuslardan, hem de trapezoid nükleustan fibriller alan önemli bir bölgedir. Süperior oliver nükleustan kaynaklanan fibriller lemnisküs lateralisle yukarı doğru çıkarlar ve bir kısmı inferior kollikulustan geçerler, bir kısmı da burada sinaps yaparlar. Colliculus inferiorlar düzeyinde her iki tarafı birbirine bağlayan komissüral lifler vardır. Böylece, bir kulaktan kaynaklanan impulslar karşı tarafa da geçer. Inferior kollikulusta sinaps yapmayan fibriller, medial genikulat cisme varırlar. Inferior kollikulustan kaynaklanan fibriller de thalamusun medial genikulat nükleusunda sonlanırlar. Bu nükleus küçük bir ventral ve büyük bir dorsal bölgeden oluşur. Audituar impulsların çoğu dorsal bölgeye ulaşır. İşitme yolunun dördüncü nöronlarının gövdeleri medial genikulat cismin dorsal bölgesinde bulunurlar. Bunların aksonları, audituar radyasyon veya traktus genikulotemporalis adı verilen yolla laterale doğru uzanır ve serebral hemisferlerden transvers temporal giruslarda (Heschl girusu) sonlanırlar. İşitme korteksi, karşı taraf işitme korteksi ile korpus kallosum aracılığı ile ilişkidir (28).

2.9. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri (BİUP)

İşitsel uyarılmış potansiyeller, işitme yolundaki değişik işitme sistemi nöron gruplarından kökenini alan elektrik aktivitelerinin kayıdır. İşitsel stimulusa ilk cevaplar 1939 yılında Pauline Davis tarafından EEG zemininde gösterilmiştir. 1958' de ilk kez Geisler ve arkadaşları bilgisayarlı ortalama tekniği ile erken latanslı uyarılmış potansiyelleri elde etmişlerdir. Sohmer ve Feinmeser 1967 yılında kulak memesi ve vertekse yerleştirdikleri elektrotlardan, stimulus başlangıcından sonra 8 msn içinde, maksimum amplitüdü $0.5\mu V$ olan yedi negatif dalgayı, auditor sinir ve beyin sapı aktivitesi olarak kaydetmişlerdir. Dalgaları N_1' den N_7' ye kadar mastoid negatif komponent olarak belirtmişlerdir. Jewett 1970 yılında bunları Romen rakamları ile I' den VII' ye kadar verteks pozitivitesi tabiriyle sınıflandırılmıştır (29).

İşitsel uyarılmış potansiyeller cevabın latansı, skalp lokalizasyonu, cevabın kaynağı gibi çeşitli kriterlere göre sınıflandırılabilirler. En fazla kullanılanı ise cevabın latansına göre yapılanıdır.

- 0-10 msn : Erken latanslı komponentler
- 10-50 msn : Orta latanslı komponentler
- 50-300 msn : Geç latanslı komponentler

Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri erken latanslı komponentler içinde yer alır. Topografik çalışmalar hem verteks, hem de kulak memesi veya mastoid elektrotlarının aktif olduğunu göstermiştir. Jewett ve Williston "near field" ve "far field" kaydetme tekniklerini başlatmışlardır. BİUP, verteks ve mastoid bölgeden kaydedilebilen, yedi ayı "far field" uyarılmış potansiyelleri olarak tanımlanabilir. Yani BİUP' ta kaydedici elektrotlar sinyal kaynağından uzaktadır.

Moller ve Janetta'nın beyin ameliyatlarında işitme sinirinden direkt olarak yaptıkları BİUP kayıtlarına dayanılarak, bu dalgaların kaynaklanmış olduğu bölgeler şunlardır (30).

- Dalga I : Audituar sinir distali
Dalga II : Audituar sinir proksimali
Dalga III : Kohlear nukleus (Pons)
Dalga IV : Superior oliver kompleks (Pons)
Dalga V : Lateral lemniskus (Pons)
Dalga VI : Inferior kollikulus
Dalga VII : “ ”

VI. ve VII Dalga derivasyonları spekülatifdir. Komponentlerin tüm bireylerde tanımlanmasından beri, klinik uygulamalarda çoğunlukla I, III ve V. Dalga ölçümleri rutin olarak yapılmaktadır. II, IV, VI ve VII. dalgalar her zaman bulunmayabilmektedir. Pek çok laboratuarda BİUP abnormaliteleri şu şekilde belirlenmektedir:

- Spesifik komponentlerin yokluğu
- Latans ve interpeak latans değişiklikleri
- Amplitüd değişiklikleri

Değişik laboratuvarların latans değerleri, kullanılan teknik ve yöntemlere göre belli sınırlar içinde varyasyonlar göstermektedir. Kullanılan uyaran türü, verilış sıklığı, süresi, şiddeti, deri elektrotlarının yerleştirilme pozisyonları gibi faktörler latans ve amplitüdüleri etkileyen faktörler içinde sayılabilir.

Genelde BİUP kaydında uyaran olarak klik sesi kullanılır. Klik sesi, fiziksel olarak kare dalga görünümünde olup platosu 100µs olan bir sestir. Akustik polarite ya da faz, stimulusun önemli bir parametresidir. Amaca göre rarefaction, condensation ya da alternate şekilde kullanılabilir. Rarefaction klik uygulandığında stimulusun ilk parçası timpan membranda dışarı doğru bir hareket ve buna bağlı olarak kohlear basiller membranda yukarı doğru bir hareket meydana getirir. Condensation klik uygulandığında stimulusun ilk parçası timpan membranı içe doğru, basiller membranı dışı doğru hareket ettirir. Alternate polarite ise bu iki polarite şeklinin bir karışımıdır. Rarefaction klikleri, condensation kliğe oranla daha belirgin dalga formu ortaya çıkarırlar. Ancak her iki klik türü de artefaktlı traseler oluşturabilirler. Buna karşılık alternate klikler, artefaksız ve belirgin dalga formları oluşturmaları nedeniyle tercih edilebilmektedir.

Kayıt lokalizasyonları, dalga formunu latans yönünden etkilememekle beraber, amplitüdleri etkilemektedirler.

Azalan stimulus şiddeti ile dalga latanslarında artış, amplitüdlerinde düşüş meydana gelir. Bu artış ve düşüş, yüksek şiddetlerden düşük şiddetlere doğru logaritmik tarzda olur. Stimulus şiddetinin değişmesi interpeak latansı etkilemez.

Klik tekrarlama oranının artması, dalga latanslarında, erken komponentlerden geç komponentlere doğru gittikçe artan tarzda bir uzama meydana getirir.

BIUP ölçümlerinde amaçlardan biri, işitsel uyarılmış potansiyellerin kaydedilebildiği en düşük stimulus şiddetini saptamaktır. Bu değer BIUP eşigidir. Stimulus şiddeti azaldıkça dalga amplitüdleri azalır, latansları artar. Stimulus özellikleri olan şiddet, frekans, stimulus tekrarlama oranı gibi özelliklerle, cevap özellikleri olan amplitüd ve latans arasındaki ilişkiye input-output fonksiyonu adı verilir. Stimulus şiddetiyle ilgili input-output fonksiyonlarından yararlanarak işitme kaybının tipiyle ilgili indirekt sonuçlar çıkarmak mümkündür. Örneğin rekrutmanlı flat sensorinöral işitme kayıplarında şiddet-latans fonksiyon eğrisi ani bir yükselme gösterir. Bununla birlikte yüksek frekanslarda belirgin işitme kaybı olan bazı koklear patolojiler bu etkiyi göstermezler. İletim tipi işitme kayıplarında eğri normal eğriye paralel, ancak latanslarında gecikme mevcuttur. Retrokoklear patolojilerde ise yüksek latanslardan başlayıp aniden yükselen bir eğri elde edilir (31).

BIUP ölçümleri gerek çocuklarda, gerek erişkinlerde işitsel fonksiyonların değerlendirilmesi ve beyin sapı nörolojik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ölçümler kişinin katkısı olmaksızın, objektif olarak yapılmaktadır.

2.10. Otoakustik Emisyonlar

Dış kulak yolundan tespit edilen hafif şiddette akustik enerji yayılımı olarak tarif edilmiştir.

Koklear kaynaklı olduğu tespit edilen bu akustik enerjinin oluşumunda kokleanın sensoryel hücrelerin rolü vardır.

Kokleada destek ve duyu hücreleri olmak üzere iki grup hücre vardır:

Destek hücreleri: Claudius, Boettcher, Hansen, Deiters ve Pillar hücreleridir.

Duyu hücreleri: İç saçlı hücreler ve dış saçlı hücrelerdir.

İç saçlı hücreler; sayıları 3.500 civarındadır ve tek sıra olarak iç pillar hücrelerin iç tarafında sıralanmışlardır.

Dış saçlı hücreler; sayıları 12.500 civarında olup, dış pillar hücrelerin dış yanında 3-5 sıra halinde sıralanmışlardır. Akustik enerjinin kaynağı olan dış saçlı hücrelerin iç saçlı hücrelerden histolojik ve fizyolojik olarak bazı farkları vardır. Bunlardan biri; iç plazma membranı boyunca, kutikular tabakadan çekirdeğe kadar uzanan yüzey altı sisternaları denen yapıdır. İçlerinde özelleşmiş endoplazmik retikulum içeren bu yapıların dış saçlı hücrelerin hareket yeteneği ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Diğer bir fark, bu hücrelerin Na-K ATPaz (Adenosin Triphosphat) enzimi içermemeleri ve dolayısıyla hareketlerinde ATP'den bağımsız olmalarıdır. Motilite için gerekli enerji bol miktarda ATPaz'a sahip olan stria vasküleristen gelir. Enerjinin stria vasküleristen gelmesi dolayısıyla Korti avasküler bir organdır. Bu durumun sağlandığı avantaj:

- 1) Organ kitlesi azalmış olan Kortinin stimülasyona hassasiyeti artar.
- 2) Kardiyovasküler sesler tespit edilemez.

Emisyonları doğrudan ilgilendiren koklear işitme fizyolojisi hakkındaki bilgilerimizin çoğu Von Bekesy'nin baziller membran fiziği ile ilgili yaptığı araştırma sonucuna dayanmaktaydı. Bekesy 1958 yılında dolaşan dalga teorisini yani farklı frekanslardaki stimülasyonların basiller membranın bu frekanslara karşılık gelen yerlerindeki maksimum harekete neden olduğunu tespit etmişti. Bu maksimum hareketler yüksek frekanslı seslerde bazale yakın, düşük frekanslı seslerde ise apekse yakın bir yerde pik yaptıktan sonra hızla zayıflamaktadır. Bu şekilde kokleanın, sesin

mekanik titreşimlerinin nöral enerjiye çevrilmesi gibi pasif bir işlemde sorumlu olduğu düşünülmekteydi. Daha sonra farklı türde canlıların dış saç hücreleri elektron mikroskopik olarak incelendi ve kontraktil proteinler olan Aktin, Myosin, Alfa aktinin ve tropomyosin bulundu, morfolojileri detaylı olarak incelendi. Dış saç hücrelerinin elektromotil kapasitelerinin bulunması ile kokleanın pasif bir organ olarak algılanması düşüncesi değişti.

Stapedial hareket ile baziller membranın yer değiştirmesi tektorial membran ile retiküler lamina arasında bir sürtünme hareketine ve stereosilyalarda bükülmeye neden olur. Stereosilyaların bu defleksiyonu dış saç hücrelerini depolarize ederek kontraksiyon meydana getirir. Bu hücrelerin aktif olarak kısalması ve uzaması baziller membranın dar bir bölgesindeki hareketin amplikasyonunu sağlar ve aktivite bölgesindeki iç saç hücrelerinden doğan afferent cevabı artırır.

Afferent kohlear sinir liflerinin %90-95'inin iç saç hücrelerinden köken alması SSS'ne işitme bilgileri gönderen hücrelerin dış saçlı hücreler (DSH) değil de iç saçlı hücreler (ISH) olduğunu göstermektedir.

Dış saç hücreleri dolaşan dalgaların lokalize amplikasyonunu işitmenin daha ince ayarla hissedilmesini ve iç saç hücre hassasiyetinin artışı sağlar. Dış saç hücrelerine gelen yoğun efferent innervasyon motilitenin düzenlenmesinde rol oynayabilir. Özellikle DSH'yi etkileyen ototoksikite durumlarında harabiyet bölgelerine uyan frekanslarda frekans seçiciliği azalır ve uç kohlear sinir liflerinin uyarılma eşiği yükselir.

Dış saç hücre aktif amplikasyonunun yan ürünü olarak kokleadan orta kulak yoluyla dış kulak yolu kanalına iletilen enerji olarak tanımladığımız emisyonun kendisi işitme için önemli olmamakla birlikte normal bir süreci yansıtır. Dış saç hücreleri hiçbir kas hücresinin yapamayacağı sıklıkla hareket edebilir. Hareketlerin büyüklüğü düşük frekanslarda en fazla olup, artan frekansla azalır. Dış saç hücrelerinin depolarizasyondaki kontraksiyonu ve dolayısıyla kısaltmaları ve hiperpolarizasyondaki uzamaları siklik bir harekettir.

Sessiz bir ortamda yapılması gereken otoakustik emisyon ölçümleri frekansa spesifik olduğundan kokleanın farklı kısımları hakkında ayrıntılı bilgi almak mümkün olur. Kohlea durumuna karşı yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olması pürton

aynecinde görülmeyen hafif kohlear fonksiyon değişikliklerinin tespit edilmesine olanak sağlar.

Kohlear mekanizmanın hızlı, noninvaziv, objektif, hassas ve frekans seçiciliği gösterilerek tespit edilmesi testin önemini arttırmaktadır.

İç saç hücreleri sağlamken, dış saç hücrelerinin hasara uğraması ortalama 60 dB sensorinöral işitme kaybına neden olur ve bu durumda emisyonlar oluşmaz. Yenidoğanlarda emisyon 10 dB daha yüksek tespit edilmiştir (Meatal volümün küçük olması bu durumdan sorumlu tutulmuştur).

2.11. Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAE)

Eksternal akustik stimülasyon yokluğunda tespit edilen emisyonlardır. Orta kulak kemikçiklerinin fiziksel düzenlenmesi kohlear vibratuar enerjinin timpanik membrana ulaşmasını sağlar. İç kulaktan dış kulağa doğru orta kulak yoluyla olan ters iletim sırasında 1-1,5KHz'de 12 dB şiddetinde bir kayıp olduğu Kemp tarafından hesaplanmıştır. Timpanik membran bu enerjiyi bir hoparlörün diaframı gibi sese çevirir.

SOAE amplitüdü genellikle -10 ile +20 dB sound pressure level arasındadır.

SOAE'lar kulak kanalı içindeki mevcut gürültü içinden 500 ve 3 000 Hz arasında dar pikler olarak ortaya çıkarlar (500 Hz altı akustik fon gürültüsüdür).

Kadınlarda erkeklere göre daha sık, sağ kulaktan sola göre daha sık olmak üzere, normal işiten şahısların %40-50'sinde tespit edilebilir. İnfantlarda karakteristik frekans menzili 0,5-6.000 Hz arasındadır. Siyah ırkta, beyaz ve sarı ırka göre istatistik olarak daha fazla tespit edilmiştir. Normal işiten şahıslarda 20 dB SPL (Sound Pressure Level) üzerine çıkmaz.

SOAE en yüksek insidansı 1-2 KHz arasındadır. Bu, orta kulağın ters iletim fonksiyonunun en etkili olarak 1-2 KHz arasında olmasına bağlanabilir.

SOAE'lar genel anesteziye kaybolmazlar, diüurnal ritim gösterirler (sabah yüksek, akşam düşük). Menstrüasyondan etkilenirler. BOS basıncı yüksekse, SOAE yüksek bulunur.

Sağlıklı bir popülasyonda kulakların sadece bir kısmında SOAE mevcut olduğundan klinik uygulamalarda fazla bir değeri yoktur.

2.12. Evoked Otoakustik Emisyonlar

2.12.1. Transient Evoked Otoakustik Emisyonlar (TEOAE)

İlk kez 1978'de Kemp tarafından tarif edilmiştir. Kulak, klik veya tone burst gibi kısa süreli bir stimulus ile uyarıldığında gecikmiş bir otoakustik emisyon meydana gelir. TEOAE ölçümü için 80 dB şiddetinde ses kaynağı ve hassas bir mikrofona gerekir. Bunlar bir prob içinde bir araya getirilip dış kulak yoluna yerleştirilir. Emisyonlar, stimulusa göre gecikerek ortaya çıktığından, 20 milisaniyelik kayıt aralığının ilk 2 milisaniyelik bölümü sıfırlanarak çizdirilir.

TEOAE eşiği, 30 yaşın altındaki şahsın pürtone işitme eşiğinden ortalama 6 dB daha düşük tespit edilmiştir. TEOAE'lerin amplitüdü 30 dB civarında bir platoya ulaşır ve amplitüd yaşla ters orantılı olarak azalır. TEOAE'lar yeni doğanlarda dahil olmak üzere normal işiten şahısların hemen tamamında kaydedilir. 3 aylık bebeklerde yapılan işitme testlerinde TEOAE taramasının %93, BERA'nın %84 hassasiyete sahip olduğu tespit edilmiştir. Yaşın artması ile TEOAE seviyesi istatistik olarak anlamlı oranda düşmektedir. Küçük bir kulak tarafında emisyonların şiddeti, büyük bir kulak kanalına göre daha fazla olacağından, yaşta amplitüdün azalması kısmen kulak kanalı volümüne bağlıdır. İşitme kaybının 40 dB'den fazla olduğu durumlarda TEOAE'lar kaydedilmez.

TEOAE'lar tüm kohleayı uyaran geniş band sinyal olan klik stimulusa cevap olarak meydana geldikleri için frekanslar hakkında DPOAE'lar kadar spesifik bilgi vermezler.

2.12.2. Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar (SFOAE)

SFOAE'lar ilk defa 1980 yılında Kemp tarafından tarif edilmiştir. Bu uyarılmış emisyonun stimulusu düşük seviyede continue bir stimulus olup düşük frekansdan yüksek frekansa doğru bir tarama yapar. SFOAE'nun amplitüdü -20 ve +10 dB spl arasında değişir. SFOAE'ları aynı anda beraber olduğu uyarıcı stimulustan ayırt etmek için kompleks analiz metodlarının kullanılması gerektiğinden rutin uygulamada sorun oluşturur.

2.12.3. Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE)

Aralarında belirli bir oranda frekans farkı olan F1 ve F2 frekanslarında ve L1 ve L2 şiddetlerinde iki stimulus kokleaya aynı zamanda sunulduğunda bir veya daha fazla frekanslarda akustik enerji yayılımı meydana gelir. Bu enerji yayılımına DPOAE denir. İnsanlarda meydana gelen emisyonların en güçlü olanı $2xF1-F2$ frekansından oluşan distortionla ilgili emisyonudur. İki türlü ölçüm yöntemi vardır:

1) Stimulus şiddet seviyesi aynı tutulurken DPOAE verileri düşük frekansdan yükseğe doğru farklı frekans bölgelerinden kaydedilir. Bu metoda distortion product odyogram (DP-gram) denir.

2) Frekans sabit tutulurken stimulus şiddeti yüksektir. Bu yöntem input/output (I/O) fonksiyonu denir. İnsanlarda en yüksek amplitüdlü DPOAE'lar F1/F2 oranı 1,22 ve bu iki primer pürton farkı 0-15 dB arasında olduğunda tespit edilir.

SOAE'lu bir kişide DPOAE ölçümü yapıldığından spontan emisyon frekansının olduğu frekanstaki DPOAE amplitüdü additif etki nedeniyle daha yüksektir. DPOAE amplitüdü insanlarda genellikle stimulus seviyesinin 60 dB altındadır. 75 dB SPL stimulus şiddetinde dolgunluğa ulaşır. DPOAE'lar işitme eğrisinin 15 dB'den daha düşük olduğu durumlarda daima ölçülebilirken işitme eğrisinin 55-60 dB'den fazla olduğu durumlarda kaydedilemez.

DPOAE'lar 500-8 000 Hz arasında güvenli olarak ölçülebilir. Frekansa spesifik ölçüm sağlar. Performans 500 ve 1.000 Hz'de en zayıf, 4.000 Hz'de en iyi, 2 000 ve 8.000 Hz'de orta derecededir. DPOAE ölçümler sedatize edilmiş tavşanlarda etkilenmemiştir.

DPOAE'ların kaydedilmesi akustik enerjiyi iç kulağa ulaştıran ve daha sonra dış kulağa taşıyan orta kulak mekanizmasının bozulduğu iletim tipi işitme kaybı, Korti organının enerji ihtiyacını sağlayan stria vaskularisin metabolizma değişiklikleri ve endolenfatik hidropsun yaptığı mekanik etki gibi dış saçlı hücrelerle direkt olarak ilgili olmayan mekanizmalardan etkilenebilir.

DPOAE'ler rat ve guinea pig gibi deney hayvanlarında da kolayca elde edilebilirler.

Bugün için klinikte uygulamaya giren otoakustik emisyon türleri TEOAE ve DPOAE'dir. Bunların kullanıldığı yerleri kısaca şu şekilde özetleyebiliriz

1. İşitme kaybı taramaları

a- Yeni doğan, süt çocuğı ve çocuklarda tarama

b- Erişkinler

c- Davranış odyometrisinde zor karar verilen olgularda ve psikojenik işitme kayıplarında

2. Koklea fonksiyonunun monitörizasyonunda

a- İlaç kullanımı (aminoglikozidler, diüretikler, antineoplastik ajanlar)

b- Akustik travma (iş yeri hekimliğı)

c- Dejeneratif prosesler

d- İntraoperatif uyanma

3 Odyolojik ayırıcı tanı:

a- Koklea lezyonları (topodiagnostik)

b- Kokleomekanik tinnitus

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Deney Hayvanları Ünitesi ve Odyoloji Ünitesinin işbirliğiyle gerçekleştirilen bu çalışmada, 3 aylık (190-210 gr.) 40 adet erkek Wistar albino rat kullanılmıştır.

Çalışma boyunca, ratların bulunduğu ortam ısısı $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ da sabit tutularak 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsü uygulanmıştır. Tüm hayvanlar, deney süresince standart ticari sıçan yemi ve musluk suyuyla beslenmişlerdir.

Testler yapılmadan önce hayvanların dış kulak yolu ve timpanik membranları otoskop ile incelenerek, dış kulak yolunda serümen varsa temizlenmiş; timpanik membranda ve orta kulakta patoloji olmadığı verifiye edilmiştir.

Her grupta 10 rat olmak üzere çalışmamız 5 grupta yapılmıştır.

Kontrol Grubu (n=10): Bu gruptaki ratlara 14 gün süresince distile su (0,1ml./gün orogastrik sonda ile gavaj) ile birlikte izotonik injeksiyonu (0,5ml./gün intramüsküler) yapıldı.

Amikasin Grubu (n=10): Bu gruptaki ratlara 14 gün süresince 600mg/kg/gün intramüsküler amikasin (Amikozit® 500 mg-amikasin sülfat, Eczacıbaşı, Türkiye) injeksiyonu günde tek doz şeklinde yapıldı.

Erdosteine Grubu (n=10): Bu gruptaki ratlara 14 gün süresince 10mg/kg/gün erdosteine (Erdostin® 175 mg/5 ml süspansiyon, İlsan-İltaş, Türkiye) orogastrik sonda ile tek seferde gavaj şeklinde verildi.

Amikasin+ Erdosteine Grubu (n=10): Bu gruptaki ratlara 14 gün süresince amikasin (600mg/kg/gün İM) ve erdosteine (10mg/kg/gün gavaj) verilmiş, erdosteine ilk dozu amikasin injeksiyonundan 1 gün önce başlanmış ve son dozu 1 gün önce bitmiştir.

Amikasin sonrası Erdosteine Grubu (n=10): Amikasin grubunun 14. gündeki ölçümleri yapıldıktan sonra aynı ratlara sonraki 14 gün boyunca 10mg/kg/gün erdosteine gavaj şeklinde verildi ve tekrar ölçümleri yapıldı.

Test öncesi anestezide amikasin grubunun 14 gün ölçümleri için ketamin hidroklorid (30 mg/kg) ve xylazine (6 mg/kg) kullanılmış, daha sonra bu ratlara 14 gün boyunca erdosein verilerek üretan (1.2 gr/ kg) anestezisi altında tekrar ölçümleri yapılmıştır. Diğer grupların 14.gündeki tüm ölçümleri için ise üretan (1.2 gr/ kg) kullanılmıştır.

DPOAE ölçümleri Otodynamics İLO92 V-5 (ILO system-Otodynamics Ltd) cihazı ve programı ile yapılmıştır. Uygun anesteziyi takiben ratlar sestten arındırılmış test odasına alınmış ve dış kulak yoluna yerleştirilen özel kulak probu (neonatal C4.5C) ile primer F_1 ve F_2 tonları verilmiştir.

DPOAE ölçümleri için primer stimulus şiddetleri 65 dB olarak verildi. F_1 ve F_2 frekansları; $F_1=F_2$ ve $F_2/F_1=1.220$ ve test rezolüsyonu her bir frekans aralığı için 3 nokta taranması şeklinde cihaz ayarlandı. Primer tonların (F_1 ve F_2) amplitüdları sabit tutulurken, 1001 – 6299 Hz aralıklarında (1001, 1184, 1416, 1685, 2002, 2380, 2832, 3369, 4004, 4761, 5652, 6299 Hz.) DPOAE taraması yapıldı. Bu işlem sonunda I/O (uyarı/cevap) ve noise floor (gürültü zonu)'nin ortaya çıktığı DP-gram tablosu oluştu. I/O değerleri için eşik (threshold) ve eşiküstü (suprathresould) ölçümler primer tonların (F_1 ve F_2) 80'den 35 dB SPL'ye kadar 5'er dB'lik azaltılması suretiyle tekrarlandı. DP-gram'da gürültü zemininden, en az 3 dB veya daha fazla magnituddeki $2F_1 - F_2$ amplitüdları DPOAE varlığı olarak kabul edildi.

Ölçümler sağ kulaktan yapılmıştır ve yaklaşık 2 dakika sürmüştür.

Tüm ratların 2380, 3369, 4761 ve 6299 Hz frekansındaki emisyon değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Testler esnasında ölü bir rata DPOAE yapılarak cihazın doğruluğu kontrol edildi.

BIUP ölçümleri sırasında "Medelec Audiostar Portable Evoked Response Audiometer" kullanılmıştır. Erken, orta ve geç latanslı işitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarının kayda alınarak sağlayan bu cihaz ile normal bir işitme testinde de kullanılan 1-10 msn' lik erken latanslı cevaplar ölçülmüştür.

Kayıt öncesinde, anestezi altındaki ratlar, sestten arındırılmış test odasına alınmış, kayıt işlemi gümüş iğne elektrotlarla gerçekleştirilmiştir. Referans elektrot vertekse, aktif kayıt elektrotu ölçülen kulağın mastoidine yerleştirilmiş, toprak elektrot

olarak, bir gümüş disk elektrot, ratın kuyruğuna bağlanmıştır. Uyarım için kullanılan klik sesi, BIUP cihazına ait "intraauricular headset" (Medelec S 51013)'in dış kulak kanalına yerleştirilen özel prop ucu ile (Medelec İnsertearphone Dual 54455/A) ölçümü yapılan kulağa verilmiştir. Çalışmamızda alternating fazda klik kullanılmıştır. 0.1 ms sürekliliği olan bu stimulus, saniyede 10 tekrar hızı ile, işitsel sistemde aksiyon potansiyeli oluşumunu sağlamak için 1024 kez verilmiştir. Cihazın teknik özelliklerine bağlı olarak 200 Hz-3KHz band-pass filtresi kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda ratların BIUP ölçümlerinde, BIUP eşiği olarak V. Dalga'nın saptanabildiği en düşük klik stimülüs şiddeti 70-90 dB arasında belirlendiğinden, çalışmamızda eşik üstü 70 dB nHL sabit şiddeti kullanılmıştır. Ayrıca 90 dB'den başlanarak 20 dB'lik azalan basamaklarla eşik taraması yapılmıştır. Ölçümlerin bitiminde elde edilen veriler, cihazın analiz modunda gözlenerek kaydedilmiştir. Kayıtlarda I, III ve V. Dalga latansları ile I-III, III-V ve I-V interpeak latansları ve eşik değerleri değerlendirmeye alınarak test tamamlanmıştır. Elde edilen traselerde sadece I Dalga latans uzamaları Koklear patoloji mevcudiyeti, V Dalga, I-III ve I-V IPL uzamaları ise retrokoklear işitsel patoloji mevcudiyeti lehine yorumlanmıştır. Elde edilen veriler kontrol ve çalışma grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Ölçümler bittiğinde Deney Hayvanları Etik Kurulunun onayı ile tüm hayvanlara intraperitoneal yüksek doz pentobarbital sodyum verilerek ötenazi uygulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistik sonuçların değerlendirilmesi SPSS 10.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ üzeri değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Distortion product otoakustik emisyon (DPOAE) çalışmalarında, tüm ratlarda 80dB-35dB arasında 5dB'lik azalan değerlerde ölçümler yapıldı ve her ölçümde toplam 12 ayrı frekansta (1001, 1184, 1416, 1685, 2002, 2380, 2832, 3369, 4004, 4761, 5652, 6299 Hz.) kohlear fonksiyonlar tarandı. Tarama sonucunda gürültü seviyesinin 3 dB üzerindeki yanıtlar olumlu olarak yorumlandı.

İstatistik değerlendirmede 80dB-35dB arasında ve 2380 Hz, 3369 Hz, 4761 Hz ve 6299 Hz'deki emisyon değerleri Mann-Whitney U testi kullanılarak analize tabi tutuldu ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

2380 Hz, 3369 Hz, 4761 Hz ve 6299 Hz'de tüm grupların emisyon değerleri aşağıda gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Amikasin grubunun 2380 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,6
4.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13,5
5.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23,4
10.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Çizelge 4.2. Amikasin sonrası Erdosteine grubunun 2380 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6
2.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	6	-
4.rat	-	-	-	-	-	-	2,3	2,4	3,6	14,9
5.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,2
6.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22,3
10.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Çizelge 4.3 Amikasin+Erdostein grubunun 2380 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	-	3,7	3	8,3	20,3
2.rat	-	-	-	0,5	-	-	-	-	5,2	4,9
3.rat	-	-	-	-	-	-	4,3	7,6	14,9	16,8
4.rat	-	-	-	-	-	4,7	-	3,5	13,5	22
5.rat	-	-	-	-	-	-	6,2	5,2	3,1	13,4
6.rat	-	-	-	-	-	13,1	9,9	8,1	11,9	14,3
7.rat	-	-	-	-	-	-	3,4	2,2	4,2	11,2
8.rat	-	0,4	8,4	14,6	17,1	15,9	16,2	23,8	26,6	24,5
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Çizelge 4.4 Erdostein grubunun 2380 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri.

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	10,6	14,1
2.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30,7
4.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24,1
5.rat	-	-	-	-	1,5	-	-	-	10,4	9,9
6.rat	-	-	-	-	-	2,4	-	5,1	0,5	21,7
7.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8.rat	-	-	-	-	-	-	-	5,4	13,9	19,3
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4
10.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	17,8	14,3

Çizelge 4 5 Kontrol grubunun 2380 Hz. de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	-	-	0,6	4,7	18,5
2.rat	-	-	-	-	-	4,5	6	8,4	8,4	12,1
3.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	8,1	4,6
5.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16,6
6.rat	-	-	4,6	-	-	-	-	-	-	36,2
7.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1
10.rat	-	-	-	3	4,6	7,9	11,1	17	27	24,5

Çizelge 4 6 Amikasin grubunun 3369 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15,7
2.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,4
3.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26,8
4.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18,9
5.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,4
6.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	23,1
10.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21,8

Çizelge 4 7. Amikasin sonrası Erdosteın grubunun 3369 Hz de emisyon magnitude (dB SPL)değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24,4
2.rat	-	0,6	-	-	-	-	-	-	-	19,4
3.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,8
4.rat	-	-	-	-	-	-	5	-	2,1	21,7
5.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11
6.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,8
7.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15,5
8.rat	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,5
10.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28

Çizelge 4 8 Amikasin+Erdosteın grubunun 3369 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	7,7	5,1	11,6	15	26,5
2.rat	-	-	-	-	-	0,3	-	6,3	0,1	35,6
3.rat	-	-	-	-	0,2	-	8,5	12,8	18,5	37,7
4.rat	-	-	-	0,2	9,1	7,2	12,1	10,6	21,2	-
5.rat	-	-	-	-	-	-	3,5	1,6	13,1	17
6.rat	-	-	-	-	-	-	2,2	9,9	22,9	10,7
7.rat	-	-	-	-	1,2	-	9,1	4,4	3,7	8,1
8.rat	-	-	4,3	13,8	14,6	16,5	16,7	21,2	28,5	14,4
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25,8
10.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	35,8

Çizelge 4.9. Erdostein grubunun 3369 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	-	-	5,1	13,4	33
2.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	33,1
4.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	5,1	24,7
5.rat	-	-	-	-	-	-	-	3,7	13,1	8
6.rat	-	-	-	-	-	1,3	-	4,7	7,4	25,8
7.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8.rat	-	-	-	-	-	-	-	9,9	11,8	21
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	2,3	-	5
10.rat	-	-	-	-	-	-	3,4	-	20,9	25,4

Çizelge 4.10 Kontrol grubunun 3369 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	2,6	-	0,2	13,4	36,1
2.rat	-	-	-	-	7,5	7,7	11,4	11,1	12,4	22,9
3.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13,1
4.rat	-	-	-	-	-	-	1,8	1,4	12,1	8,5
5.rat	-	-	-	-	-	-	1,5	2,3	1,2	19,8
6.rat	-	-	-	-	-	-	4,7	-	1,7	37,3
7.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,5
8.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10.rat	-	-	-	3,6	2,5	-	19,8	29,7	28,3	16,7

Çizelge 4.11 Amikasin grubunun 4761 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	0,1	-	-	-	26,4
2.rat	-	-	-	-	-	-	-	2	9	19,1
3.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.rat	-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	31,7
5.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17,5
6.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,9
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	1,9
10.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,7

Çizelge 4.12 Amikasin sonrası Erdosteine grubunun 4761 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	-	-	1,1	8,1	29,2
2.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24
3.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	2,3	16,2
4.rat	-	-	-	-	-	13,9	14,4	7,7	10,1	26,7
5.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25
6.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2
7.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13,5
8.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,1
10.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	33,8

Çizelge 4.13 Amikasin+Erdosteine grubunun 4761 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	8,8	30,3	12,8	15,9	18,8	31	30,7
2.rat	-	-	-	3,7	26,2	11,2	7,8	15,9	17,2	35,1
3.rat	-	-	-	-	23,1	16,6	22,1	24,7	31,5	29,6
4.rat	-	-	7,8	14,8	32,8	25,9	24	28,6	39,2	40
5.rat	-	-	-	1,9	22,6	12,4	15,1	21,5	30,8	31
6.rat	-	-	3,4	15,2	29,2	28,7	15,8	32,5	37,1	39,5
7.rat	-	-	2,5	8	31,7	3,6	21	17,4	23,8	20,5
8.rat	5,4	14	15,7	23	40,5	28,7	30,2	36,8	39,7	-
9.rat	-	-	-	-	24,4	3,5	7,2	14,2	20,5	30,2
10.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	42,3

Çizelge 4.14 Erdosteine grubunun 4761 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	1,5	6,6	11	31,9	9,7	18,3	21,2	29,1	36,4
2.rat	-	-	-	-	10,5	-	-	3,1	6,9	10,3
3.rat	-	-	2,2	-	16	10,1	4,6	9,9	7,9	28,6
4.rat	-	-	0,3	-	21,6	3,5	11,1	9,5	18,4	29,4
5.rat	-	-	7,5	12,8	29,6	19,2	20,8	20,2	31,5	33,5
6.rat	-	-	-	1,5	33,8	24	22	25,3	24,1	41
7.rat	-	-	-	-	-	-	3,7	7,4	-	20,2
8.rat	-	-	-	-	12,2	11,5	17	19,7	25,1	38,4
9.rat	-	-	-	6,6	28,8	9,3	-	26,1	26,6	30,8
10.rat	-	-	-	-	28,3	17,8	20,5	16,4	40,4	41,2

Çizelge 4 15. Kontrol grubunun 4761 Hz de emisyon magnitüde (dB SPL) değerleri.

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	0,7	-	-	1,9	25,2	12,6	2,8	15,1	27,5	33,7
2.rat	-	-	-	13,9	28,7	21,3	20	21,5	26,6	24,3
3.rat	-	-	-	-	3,3	-	-	-	0,2	5,4
4.rat	-	-	15,7	14,5	14,9	13	20,9	24,8	34,9	30,9
5.rat	-	-	-	-	16,9	7,6	15	8,7	20,3	30,9
6.rat	-	-	1,6	12,9	26,3	11,2	6,3	10,1	20,9	39,9
7.rat	4,1	-	-	-	-	-	-	-	-	31,1
8.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	0,8	2
9.rat	-	-	-	-	-	-	1,9	1,9	6,8	7,6
10.rat	-	-	2,9	3,9	34,3	38,8	40,9	42,6	42,3	6,3

Çizelge 4 16. Amikasin grubunun 6299 Hz de emisyon magnitüde (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	7,5	6
3.rat	-	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-
4.rat	-	-	-	-	-	-	1,1	2,4	-	-
5.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7.rat	-	-	-	-	-	-	3,9	-	-	-
8.rat	-	-	-	3,6	-	-	-	3,9	17,9	16,7
9.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,3

Çizelge 4 17 Amikasin sonrası Erdosteine grubunun 6299 Hz de emisyon magnitüde (dB SPL) değerleri.

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.rat	-	-	-	0,3	-	-	-	-	-	-
3.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4.rat	-	-	-	-	2,1	0,8	6,2	4,7	19,5	29,6
5.rat	-	-	-	-	-	-	0,8	4	-	-
6.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	5,2	-
8.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9.rat	-	-	-	-	4,7	-	-	-	-	0,5
10.rat	-	-	-	1,4	1,2	-	-	-	-	-

Çizelge 4.18. Amikasin+Erdostein grubunun 6299 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

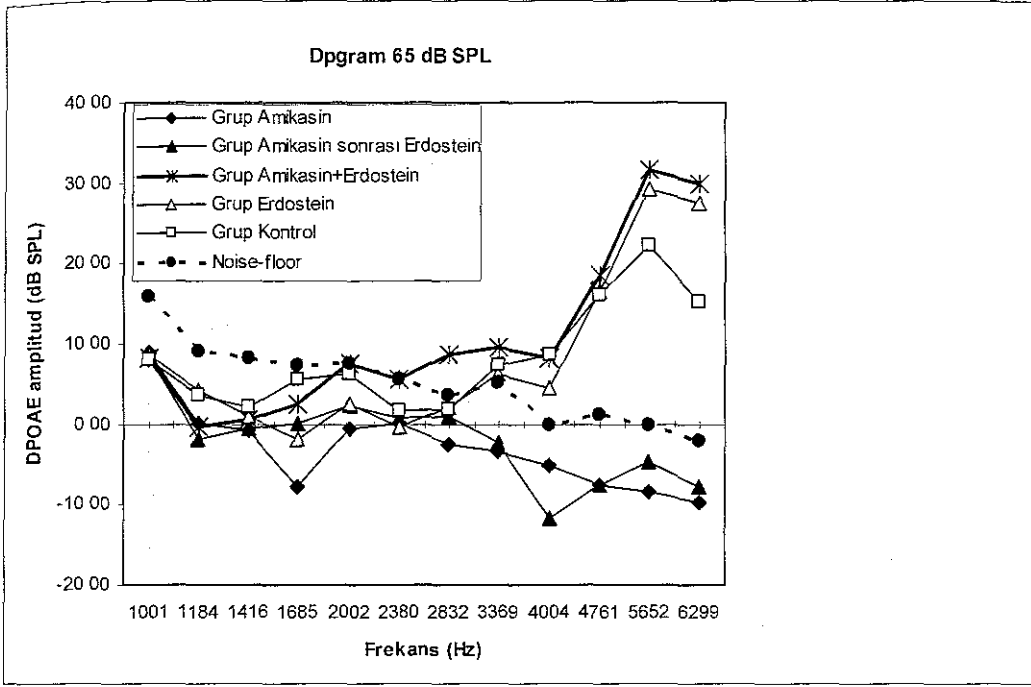
	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	5,3	17,2	24,5	28,4	40,4	41,5	42,9	29
2.rat	-	-	2,7	12,7	28,2	35	31,1	41,3	33,7	39,2
3.rat	-	-	-	-	18,5	13	32,9	37	34,6	27,7
4.rat	-	-	9	17,5	24,8	31,9	34,7	38,8	43,1	33,6
5.rat	-	-	-	-	21,7	19,3	23,9	38,2	35,9	33,4
6.rat	-	-	7,1	25,9	25,9	46,8	34,7	37,5	42,9	38,3
7.rat	-	-	11,6	17,8	25,9	24,2	38	27,3	37,6	32,1
8.rat	0,3	9,9	15,2	25,9	29,8	35	39,3	38,9	34	13,7
9.rat	-	1,4	3	17,6	20,5	28,9	28,2	31,2	31	26,8
10.rat	-	-	-	4,3	-	-	-	-	4,8	12,1

Çizelge 4.19 Erdostein grubunun 6299 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	8	16,1	23,6	30,4	31,2	33,9	32,5	33	24,3
2.rat	-	-	-	-	-	9,6	12,8	22,6	20,2	21,1
3.rat	-	-	-	0,1	5,6	17,1	21,6	21,2	21,8	18,5
4.rat	7,1	10,8	7,8	13,7	22,5	28,9	28,1	27,8	22,5	19,6
5.rat	3,5	3,5	7	-	26,9	32	27,5	31,7	5,1	26,1
6.rat	-	4,8	12,5	20,7	36,4	32,8	39,7	39,8	32,3	37
7.rat	-	-	-	-	-	-	8,9	20,8	20,2	29,6
8.rat	-	-	-	-	11	19,2	30,8	-	35,9	27,8
9.rat	-	-	-	11	-	25,5	-	31,4	42,7	39,9
10.rat	0,7	-	14,9	17,9	31,2	39,7	41,7	42,9	46,8	39,9

Çizelge 4.20 Kontrol grubunun 6299 Hz de emisyon magnitude (dB SPL) değerleri

	35dB	40dB	45dB	50dB	55dB	60dB	65dB	70dB	75dB	80dB
1.rat	-	-	10,7	13,5	23,8	30,5	20	34	37,2	31,7
2.rat	7,2	14,5	3,2	31,5	34,2	40,2	42,9	44,5	39,4	37,5
3.rat	-	1,3	-	-	5,9	8,7	19,3	30,1	24,1	20,4
4.rat	-	-	-	-	9,7	2,2	17,3	26,3	18,8	24,2
5.rat	-	0,4	13,3	15,9	23	32,3	12	34,3	28,1	35,5
6.rat	-	0,4	13	18,3	26,3	32,4	26,4	33,6	36,5	29,4
7.rat	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	-
8.rat	-	-	0,2	-	-	-	-	-	-	0,2
9.rat	-	10,4	-	-	-	-	-	-	11,2	11,6
10.rat	-	-	8,1	15	28,9	-	4,5	18	35	11,3



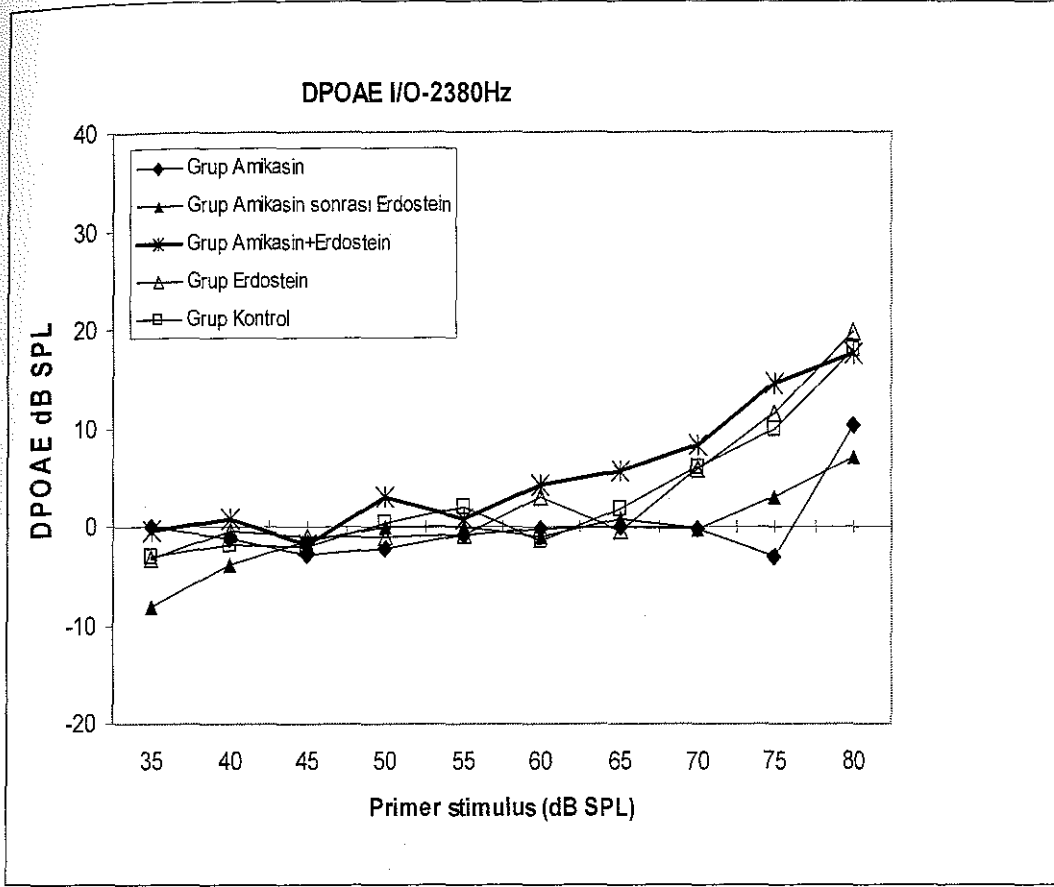
Şekil 4.1 $F_1=F_2=65$ dB SPL primer şiddetinde tüm grupların DPOAE amplitüdleri.

65 dB'de 2380 Hz, 3369 Hz ve 4761 Hz'deki emisyon değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$)

65 dB'de 6299 Hz'deki emisyon değerleri karşılaştırıldığında Amikasin+ Erdosteine grubu ile hem Amikasin hemde Amikasin sonrası Erdosteine grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$), bununla birlikte Amikasin+ Erdosteine grubu, Kontrol grubu ve Erdosteine grubu karşılaştırıldığında bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca Amikasin ve Amikasin sonrası Erdosteine grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. ($p>0.05$).

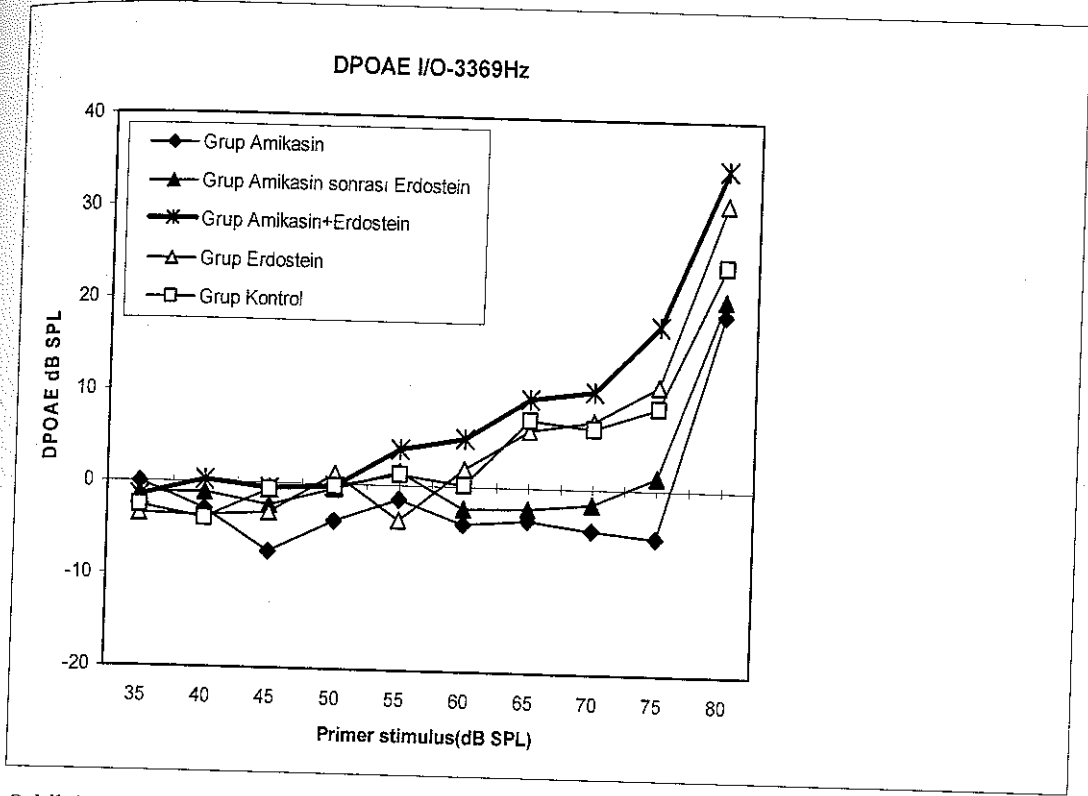
Çizelge 4.21 65 dB'de 6299 Hz de grupların emisyon amplitüd değerleri (dB SPL).

Amikasin (n=10)	Amikasin sonrası Erdosteine(n=10)	Amikasin+Erdosteine (n=10)	Erdosteine (n=10)	Kontrol (n=10)
2,50±1,40	3,50±2,70	32,59±2,05	27,22±3,72	26,74±4,09



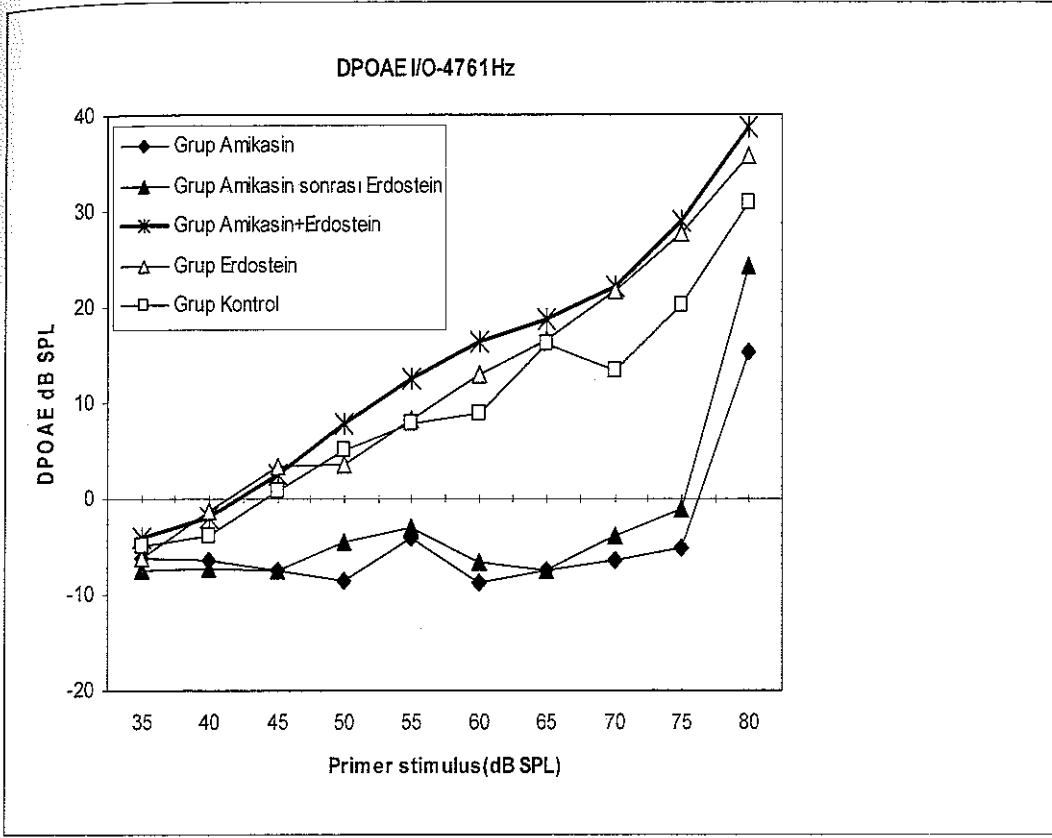
Şekil 4 2 2380 Hz de 35dB-80dB SPL stimuluslarda tüm grupların I/O yanıtları

Tüm grupların 2380 Hz'deki emisyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$)



Şekil 4.3. 3369 Hz de 35dB-80dB SPL stimuluslarda tüm grupların I/O yanıtları.

Tüm grupların 3369 Hz'deki emisyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

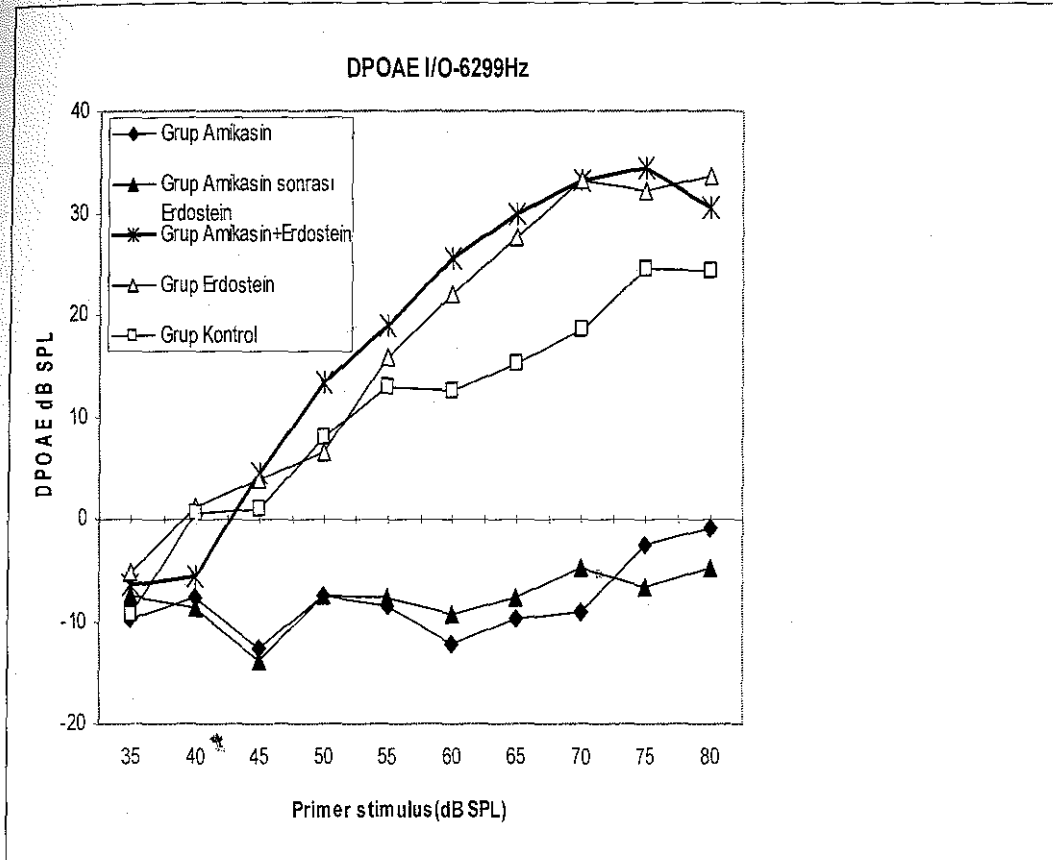


Şekil 4 4 4761 Hz de 35dB-80dB SPL stimuluslarda tüm grupların I/O yanıtları

4761 Hz'de 70dB, 75 dB ve 80dB'deki emisyon değerlerinde Amikasin+ Erdostein grubu ile hem Amikasin hemde Amikasin sonrası Erdostein grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$), bununla birlikte Amikasin+ Erdostein grubu, Kontrol grubu ve Erdostein grubu karşılaştırıldığında bu üç grup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca Amikasin ve Amikasin sonrası Erdostein grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Çizelge 4.22. 4761Hz de 70dB, 75dB ve 80dB uyarılarında tüm grupların emisyon değerleri (dB SPL).

	70 dB	75 dB	80 dB
Amikasin (n=10)	1,30±0,70	4,70±4,30	15,46±4,38
Amikasin sonrası Erdosteine(n=10)	4,40±3,30	6,83±2,34	15,34±3,86
Amikasin+Erdosteine (n=10)	23,38±2,62	30,09±2,70	29,88±3,31
Erdosteine (n=10)	15,88±2,51	23,33±3,61	30,98±3,07
Kontrol (n=10)	17,81±5,07	20,03±4,94	24,23±4,07

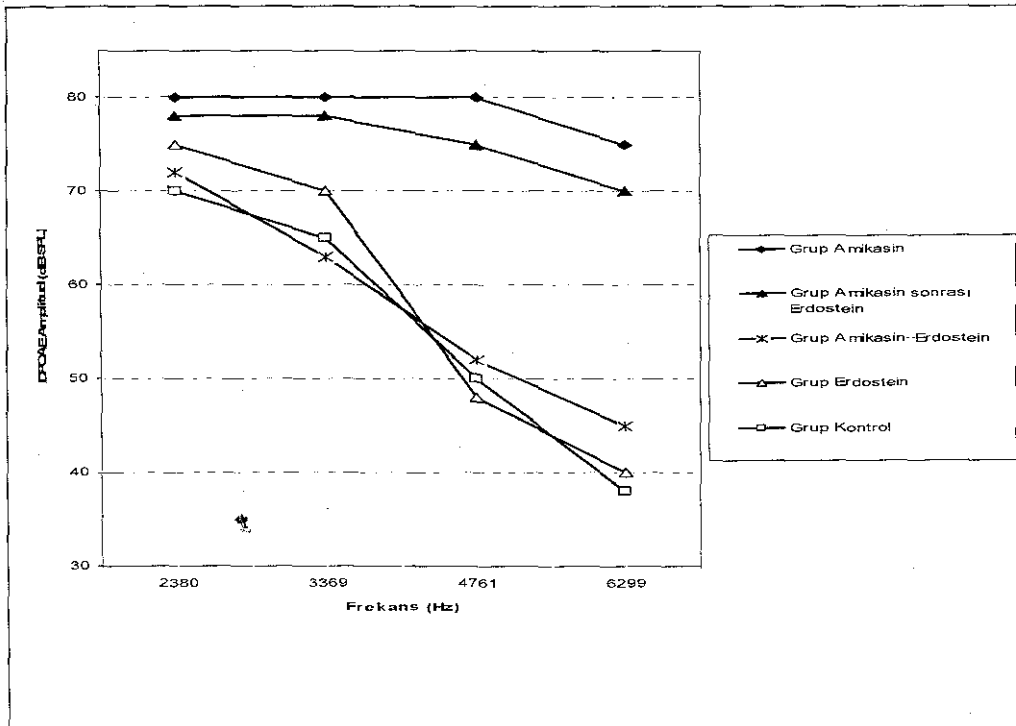


Şekil 4 5 6299 Hz de 35dB-80dB SPL stimuluslarda tüm grupların I/O yanıtları.

6299 Hz'de 65dB, 70dB, 75dB ve 80dB'deki emisyon değerlerinde Amikasin+ Erdosteine grubu ile hem Amikasin hemde Amikasin sonrası Erdosteine grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$), bununla birlikte Amikasin+ Erdosteine grubu, Kontrol grubu ve Erdosteine grubu karşılaştırıldığında bu üç grup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca Amikasin ve Amikasin sonrası Erdosteine grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Çizelge 4.23. 6299Hz de 65dB, 70dB, 75dB ve 80dB uyarılarında tüm grupların emisyon değerleri (dB SPL)

	65dB	70dB	75dB	80dB
Amikasin (n=10)	2,50±1,40	3,15±0,75	12,70±5,20	8,00±4,56
Amikasin sonrası Erdosteine(n=10)	3,50±2,70	4,35±0,35	12,35±7,15	5,05±4,55
Amikasin+Erdosteine (n=10)	32,59±2,05	36,30±1,65	34,05±3,53	28,59±2,92
Erdosteine (n=10)	27,22±3,72	30,08±2,62	28,05±3,93	28,38±2,56
Kontrol (n=10)	26,74±4,09	31,54±3,08	25,76±4,37	22,42±4,21



Şekil 4.6 Tüm gruplarda 2380Hz, 3369Hz, 4761Hz ve 6299Hz frekanslarında OAE'ların alındığı amplitud eşikleri.

BİUP ölçümlerinin istatistik değerlendirilmesinde her iki kulaktaki eşik değerleri, I, III ve V. dalga latansları, I-III, III-V ve I-V IPL değerleri Mann-Whitney U testi kullanılarak analize tabi tutuldu ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Tüm grupların BİUP değerleri aşağıda verilmiştir.

Çizelge 4 24. Amikasin grubunun BİUP değerleri (ms=milisanıye).

	BİUP Eşiği(dB)		I.Dalga (ms)		III.Dalga (ms)		V.Dalga (ms)		I-III IPL (ms)		III-V IPL (ms)		I-V IPL (ms)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
1.rat	50	40	1,71	1,36	3,43	3,20	4,64	4,68	1,71	1,83	1,28	1,60	3,00	3,35
2.rat	50	30	1,79	1,64	3,90	3,45	5,31	5,42	2,10	2,18	1,44	1,75	3,55	3,86
3.rat	50	40	1,60	1,67	3,55	3,59	4,84	4,96	1,95	1,91	1,28	1,36	3,24	3,28
4.rat	30	20	1,52	1,79	4,06	4,06	5,19	5,39	2,58	2,26	1,21	1,40	3,71	3,59
5.rat	30	20	1,60	1,44	3,71	3,51	4,76	4,60	2,10	2,10	1,13	1,09	3,24	3,16
6.rat	20	30	1,48	1,40	3,20	3,90	5,15	5,03	1,71	2,50	1,64	0,93	3,35	3,39
7.rat	50	40	1,71	1,40	3,35	2,53	4,57	4,45	1,64	1,25	1,25	1,87	2,85	3,08
8.rat	30	30	1,83	1,40	3,59	3,78	5,50	4,96	1,83	2,42	1,48	0,89	3,28	3,32
9.rat	30	50	1,44	1,44	3,20	3,20	4,80	5,11	1,75	1,83	1,64	1,87	3,39	3,71
10.rat	50	50	1,71	1,56	2,89	3,82	3,67	6,44	1,91	2,26	1,67	1,52	3,58	3,28

Çizelge 4 25. Amikasin sonrası Erdosteine grubunun BİUP değerleri.

	BİUP Eşiği(dB)		I.Dalga (ms)		III.Dalga (ms)		V.Dalga (ms)		I-III IPL (ms)		III-V IPL (ms)		I-V IPL (ms)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
1.rat	50	50	1,79	1,28	2,92	2,89	4,17	4,02	1,13	1,60	1,21	1,01	2,34	2,61
2.rat	20	20	1,36	1,25	2,96	2,92	3,86	3,86	1,56	1,67	0,89	0,89	2,50	2,61
3.rat	50	20	1,28	1,17	2,73	2,77	4,53	3,75	1,40	1,60	1,79	0,93	3,24	2,53
4.rat	50	30	1,64	1,60	3,28	3,24	4,45	4,40	1,64	1,60	1,13	0,95	2,85	2,75
5.rat	30	30	1,21	1,32	2,73	2,85	3,75	3,86	1,52	1,44	1,01	1,01	2,53	2,46
6.rat	50	20	1,71	1,36	3,28	3,08	4,25	3,78	1,56	1,52	0,93	0,82	2,53	2,42
7.rat	30	20	1,21	1,24	2,92	2,90	3,86	3,90	1,64	1,56	0,74	0,96	2,57	2,60
8.rat	20	50	1,32	1,28	2,92	2,96	4,02	4,10	1,56	1,67	1,09	1,13	2,69	2,81
9.rat	30	30	1,28	1,25	2,92	2,92	3,86	3,94	1,54	1,60	0,93	0,97	2,50	2,61
10.rat	50	50	1,75	1,32	2,65	2,96	3,32	4,02	0,85	1,64	0,66	0,97	1,56	2,71

Çizelge 4 26. Amikasin+Erdosteine grubunun BİUP değerleri

	BİUP Eşiği(dB)		I.Dalga (ms)		III.Dalga (ms)		V.Dalga (ms)		I-III IPL (ms)		III-V IPL (ms)		I-V IPL (ms)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
1.rat	50	20	1,48	1,44	3,28	3,55	4,57	4,33	1,79	2,10	1,01	0,78	3,04	2,89
2.rat	30	30	1,44	1,28	3,20	3,28	4,49	4,57	1,75	1,99	1,25	1,21	3,04	3,28
3.rat	30	30	1,28	1,21	3,16	3,08	4,33	4,33	1,83	1,87	1,17	1,25	3,00	3,12
4.rat	20	20	1,25	1,25	2,85	2,92	3,67	3,94	1,60	1,64	0,82	0,93	2,42	2,65
5.rat	30	30	1,36	1,25	3,08	3,08	4,10	3,94	1,71	1,83	1,01	0,85	2,73	2,69
6.rat	10	10	1,28	1,40	3,04	2,96	4,02	4,06	1,67	1,48	0,97	1,09	2,65	2,65
7.rat	30	30	1,21	1,25	2,65	2,77	3,51	4,02	1,44	1,48	0,85	1,25	2,30	2,81
8.rat	20	20	1,09	1,13	2,81	2,81	3,82	3,86	1,71	1,67	1,01	0,93	2,69	2,69
9.rat	30	30	1,87	1,44	3,47	3,16	5,07	4,21	1,44	1,71	1,60	1,05	3,04	2,77
10.rat	20	30	1,28	1,28	2,77	2,89	3,82	3,75	1,48	1,56	1,01	0,85	2,53	2,42

Çizelge 4 27 Erdosteine grubunun BİUP değerleri

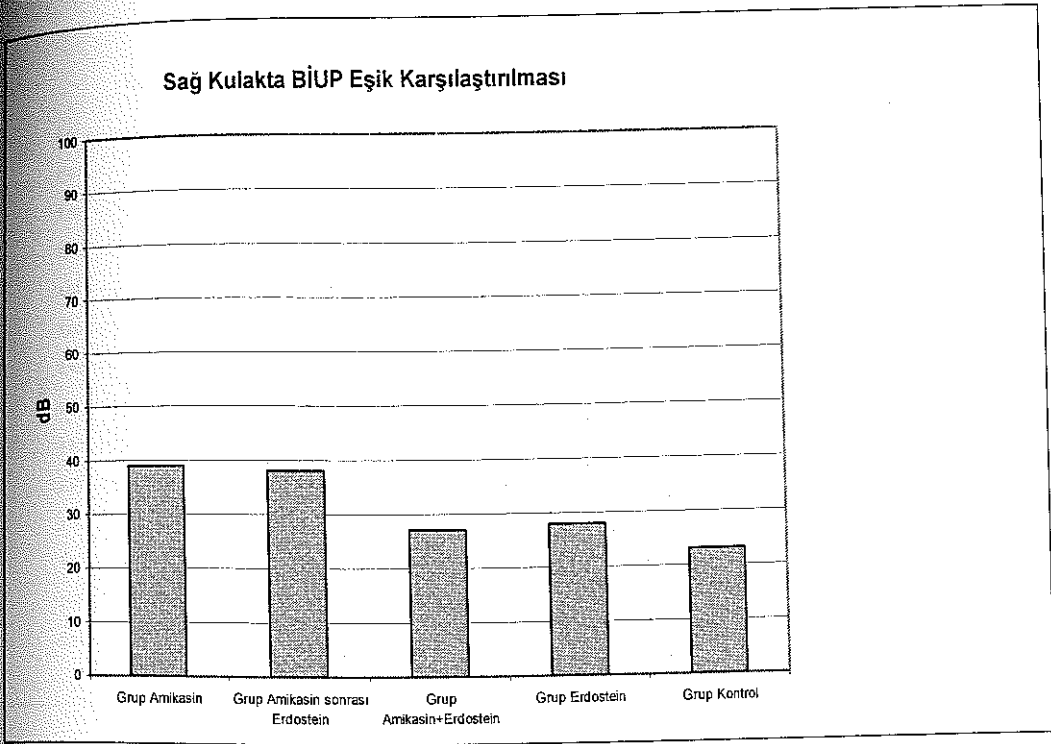
	BİUP Eşiği(dB)		I.Dalga (ms)		III.Dalga (ms)		V.Dalga (ms)		I-III IPL (ms)		III-V IPL (ms)		I-V IPL (ms)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
1.rat	30	20	1,32	1,09	2,77	2,65	3,63	3,51	1,44	1,52	0,85	0,85	2,30	2,42
2.rat	40	20	1,56	1,21	2,61	2,85	4,41	4,14	1,05	1,64	1,71	1,28	2,77	2,92
3.rat	20	20	1,13	1,25	2,81	2,81	3,82	3,63	1,64	1,56	1,01	0,78	2,65	2,38
4.rat	20	20	1,17	1,17	2,81	2,77	3,82	3,55	1,64	1,60	0,97	0,78	2,61	2,38
5.rat	20	30	1,09	1,17	2,77	2,81	3,71	3,78	1,60	1,64	0,93	0,89	2,61	2,57
6.rat	30	20	1,13	1,21	2,77	2,89	3,78	3,90	1,56	1,64	1,01	0,97	2,61	2,69
7.rat	20	20	1,05	1,21	2,77	2,81	3,55	3,75	1,64	1,56	0,78	0,93	2,50	2,50
8.rat	50	20	1,52	1,17	3,08	2,65	4,10	3,67	1,52	1,48	1,01	0,97	2,57	2,46
9.rat	20	30	1,17	1,25	2,92	2,96	4,17	4,21	1,67	1,67	1,21	1,25	2,89	2,90
10.rat	30	20	1,64	1,21	2,65	2,77	4,37	3,86	1,01	1,56	1,71	1,09	2,73	2,65

Çizelge 4.28. Kontrol grubunun BIUP değerleri

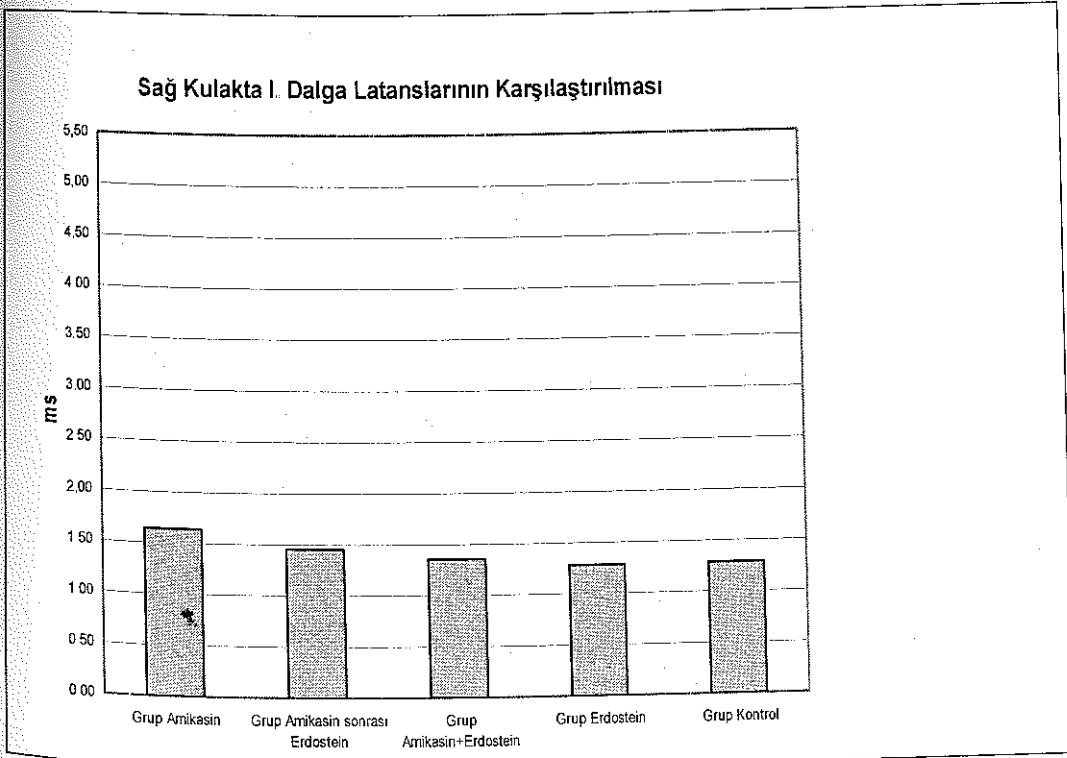
	BIUP Eşiği(dB)		I.Dalga (ms)		III.Dalga (ms)		V.Dalga (ms)		I-III IPL (ms)		III-V IPL(ms)		I-V IPL (ms)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
1.rat	20	20	1,09	1,17	2,61	2,61	3,63	3,67	1,52	1,44	0,93	0,97	2,46	2,46
2.rat	20	30	1,48	1,13	2,73	2,73	3,90	3,55	1,21	1,52	1,09	0,82	2,42	2,34
3.rat	20	20	1,13	1,09	2,73	2,73	3,71	3,71	1,60	1,64	0,93	0,89	2,53	2,53
4.rat	30	30	1,56	1,21	2,96	2,89	4,17	3,75	1,40	1,60	1,21	0,78	2,61	2,53
5.rat	20	20	1,21	1,21	2,77	2,92	3,75	3,98	1,56	1,67	0,97	1,01	2,53	2,73
6.rat	20	20	1,56	1,09	3,00	2,81	4,21	3,90	1,44	1,71	1,21	1,01	2,65	2,73
7.rat	30	20	1,48	1,21	2,85	2,77	4,14	3,78	1,36	1,52	1,17	1,01	2,65	2,53
8.rat	30	30	1,09	1,17	2,61	2,65	4,21	4,25	1,52	1,48	1,60	1,56	3,12	3,08
9.rat	20	20	1,13	1,09	2,77	2,81	3,90	3,78	1,64	1,71	1,05	0,93	2,73	2,69
10.rat	20	20	1,13	1,21	2,73	2,73	3,90	3,90	1,56	1,52	1,17	1,09	2,73	2,65

Çizelge 4.29 Tüm grupların BIUP ortalama değerleri.

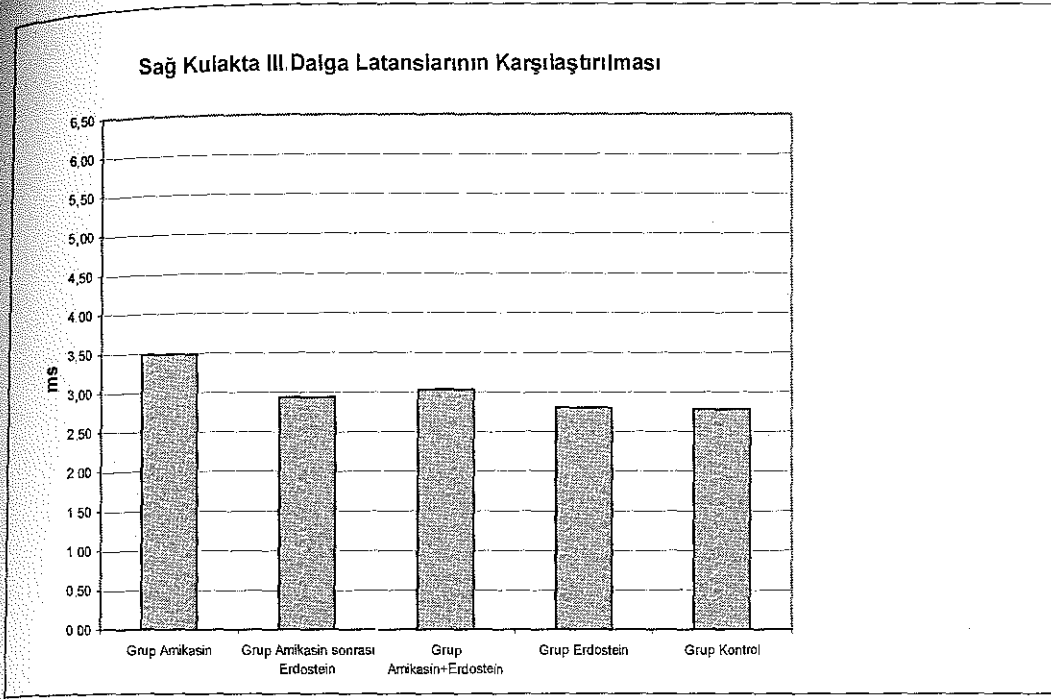
	Amikasin (n=10)	Amikasin sonrası Erdosteine(n=10)	Amikasin+Erdosteine (n=10)	Erdosteine (n=10)	Kontrol (n=10)
Sağ BIUP Eşiği(dB)	39,00±3,79	38,00±4,16	27,00±3,35	28,00±3,27	23,00±1,53
Sağ I.Dalga (ms)	1,64±0,04	1,46±0,08	1,35±0,07	1,28±0,07	1,29±0,07
Sağ III.Dalga (ms)	3,49±0,11	2,93±0,07	3,03±0,08	2,80±0,04	2,78±0,04
Sağ V.Dalga (ms)	4,84±0,16	4,01±0,11	4,14±0,15	3,94±0,10	3,95±0,07
Sağ I-III IPL (ms)	1,93±0,09	1,44±0,08	1,64±0,05	1,48±0,08	1,48±0,04
Sağ III-V IPL (ms)	1,40±0,06	1,04±0,10	1,07±0,07	1,12±0,10	1,13±0,06
Sağ I-V IPL (ms)	3,32±0,08	2,53±0,13	2,74±0,09	2,62±0,05	2,64±0,06
Sol BIUP Eşiği(dB)	35,00±3,42	32,00±4,16	25,00±2,24	22,00±1,33	23,00±1,53
Sol I.Dalga (ms)	1,51±0,05	1,31±0,04	1,29±0,03	1,19±0,01	1,16±0,02
Sol III.Dalga (ms)	3,50±0,14	2,95±0,04	3,05±0,07	2,80±0,03	2,77±0,03
Sol V.Dalga (ms)	5,10±0,18	3,96±0,06	4,10±0,08	3,80±0,07	3,83±0,06
Sol I-III IPL (ms)	2,05±0,12	1,59±0,02	1,73±0,07	1,59±0,02	1,58±0,03
Sol III-V IPL (ms)	1,43±0,12	0,96±0,03	1,02±0,06	0,98±0,06	1,01±0,07
Sol I-V IPL (ms)	3,45±0,08	2,61±0,04	2,80±0,08	2,59±0,06	2,63±0,06



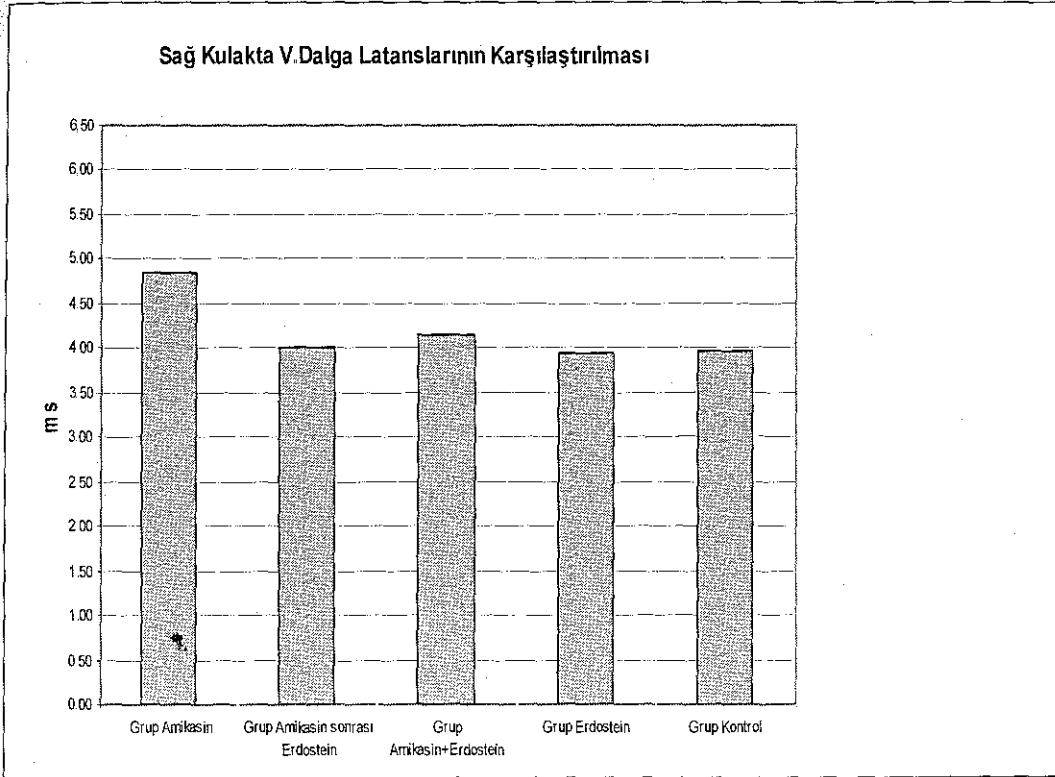
Şekil 4.7. Sağ kulak BIUP işitme eşikleri karşılaştırılması.



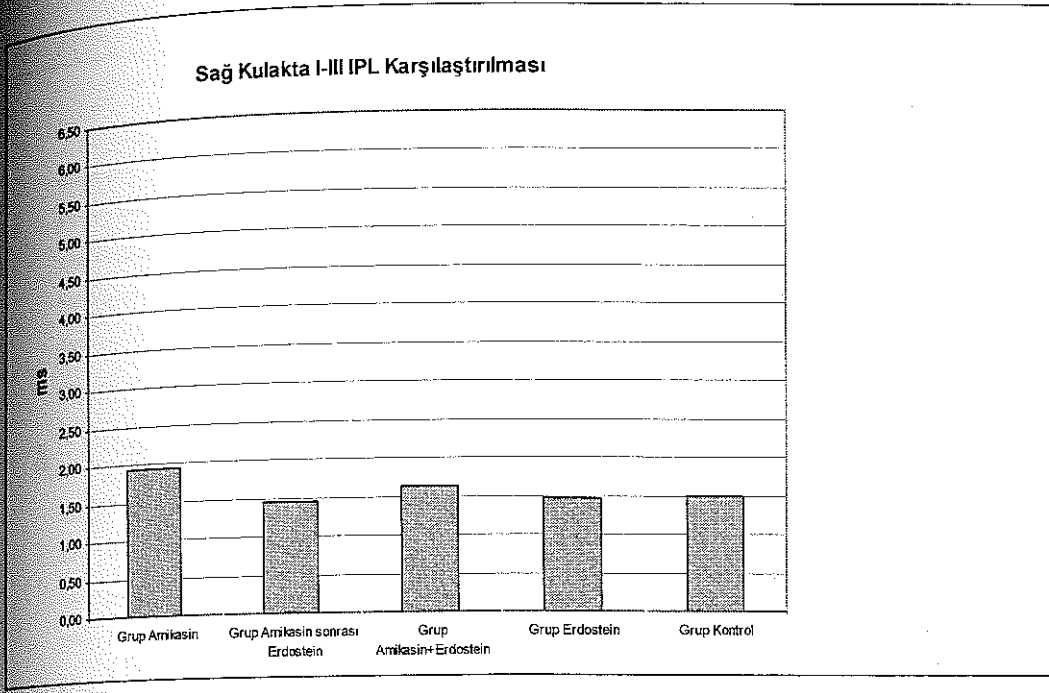
Şekil 4.8. Sağ kulak I. Dalga latanslarının karşılaştırılması.



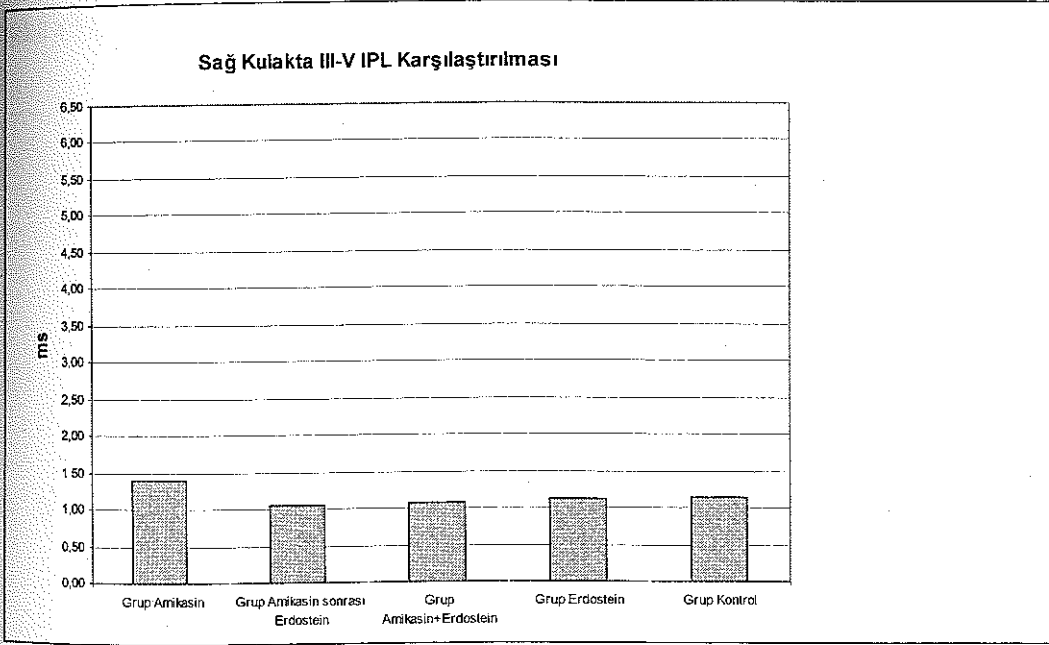
Şekil 4.9 Sağ kulak III Dalga latanslarının karşılaştırılması.



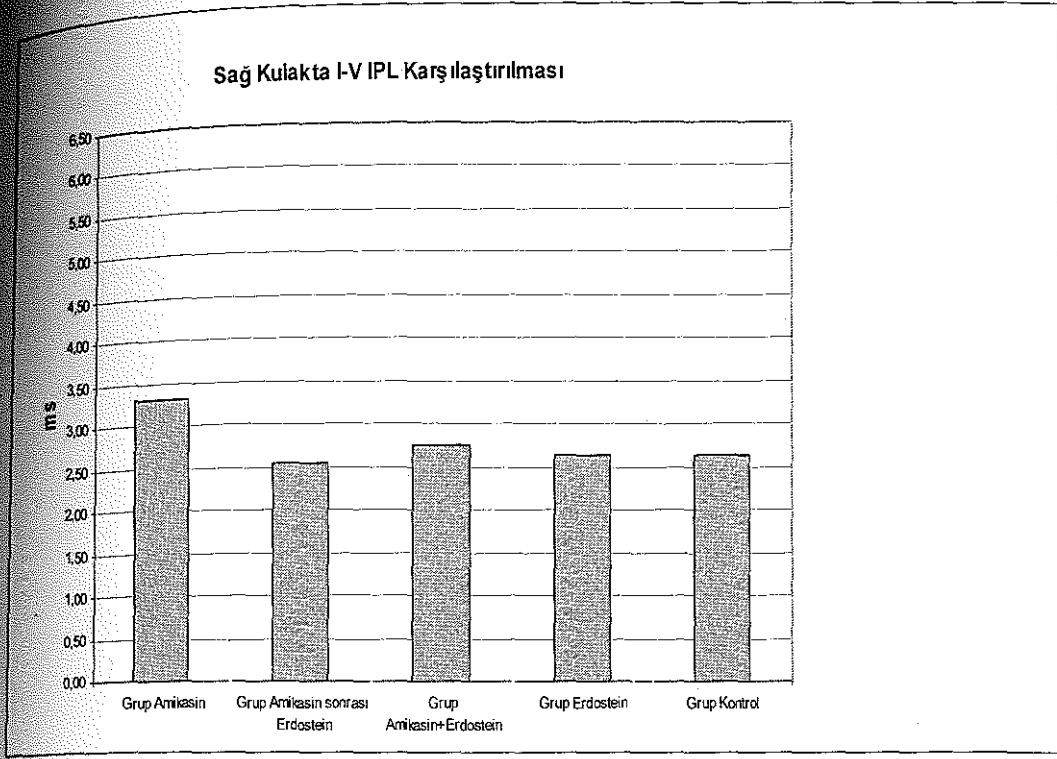
Şekil 4.10. Sağ kulak V Dalga latanslarının karşılaştırılması.



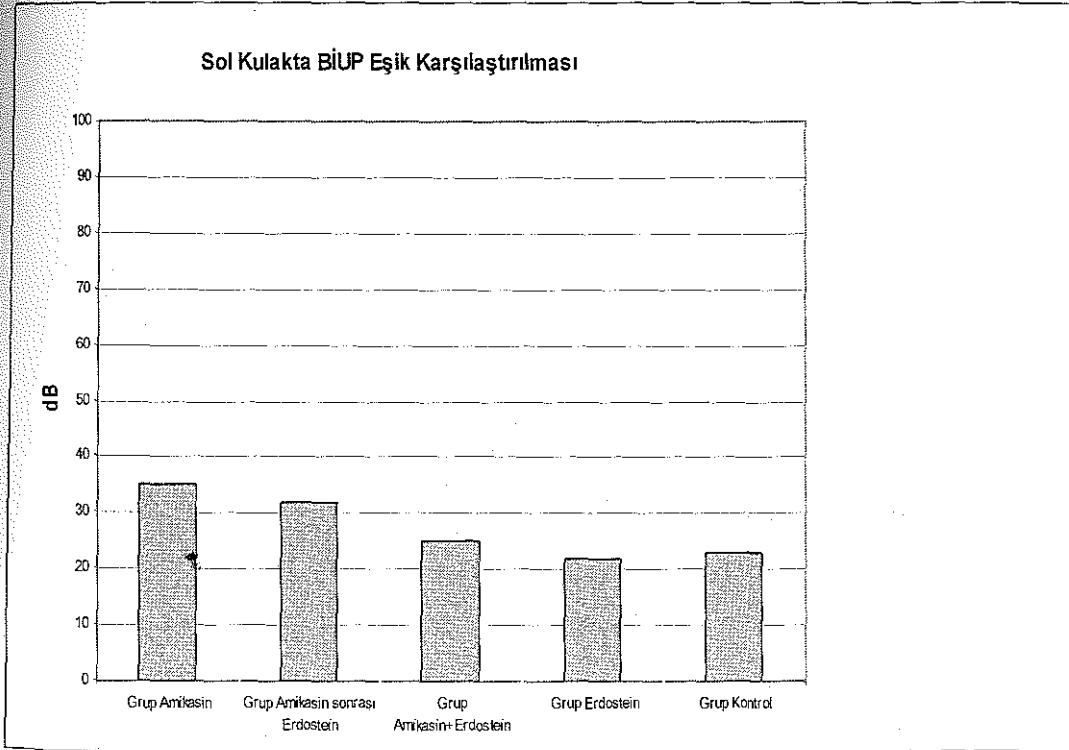
Şekil 4.11. Sağ kulak I-III IPL karşılaştırılması



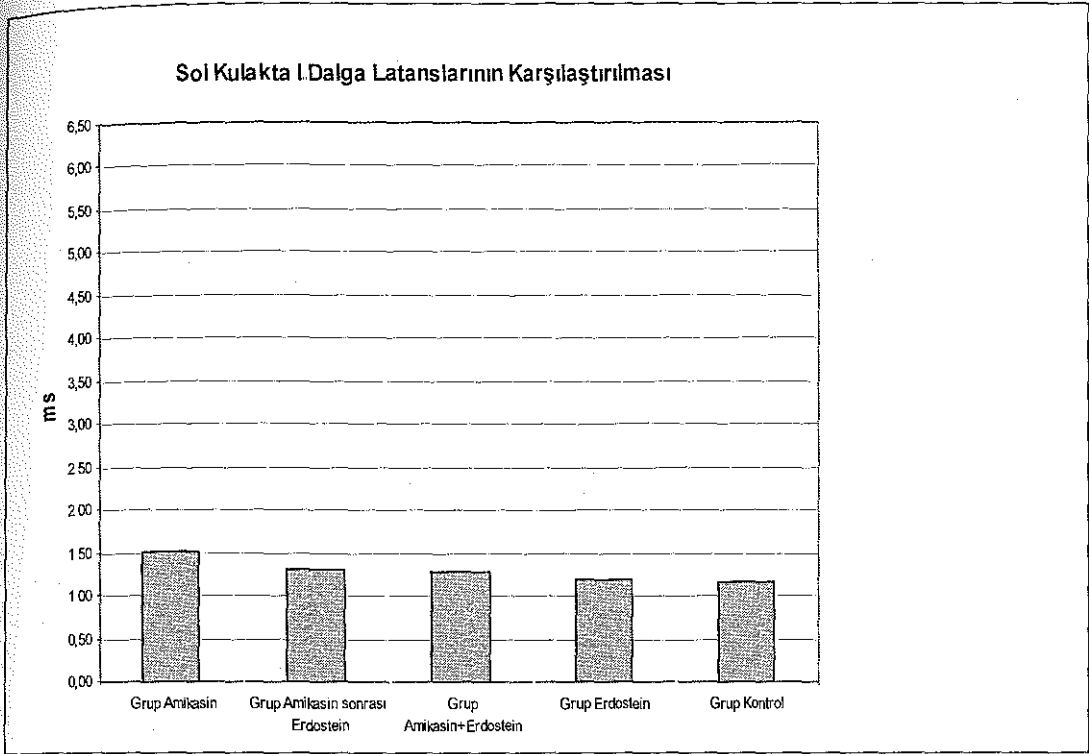
Şekil 4.12 Sağ kulak III-V IPL karşılaştırılması



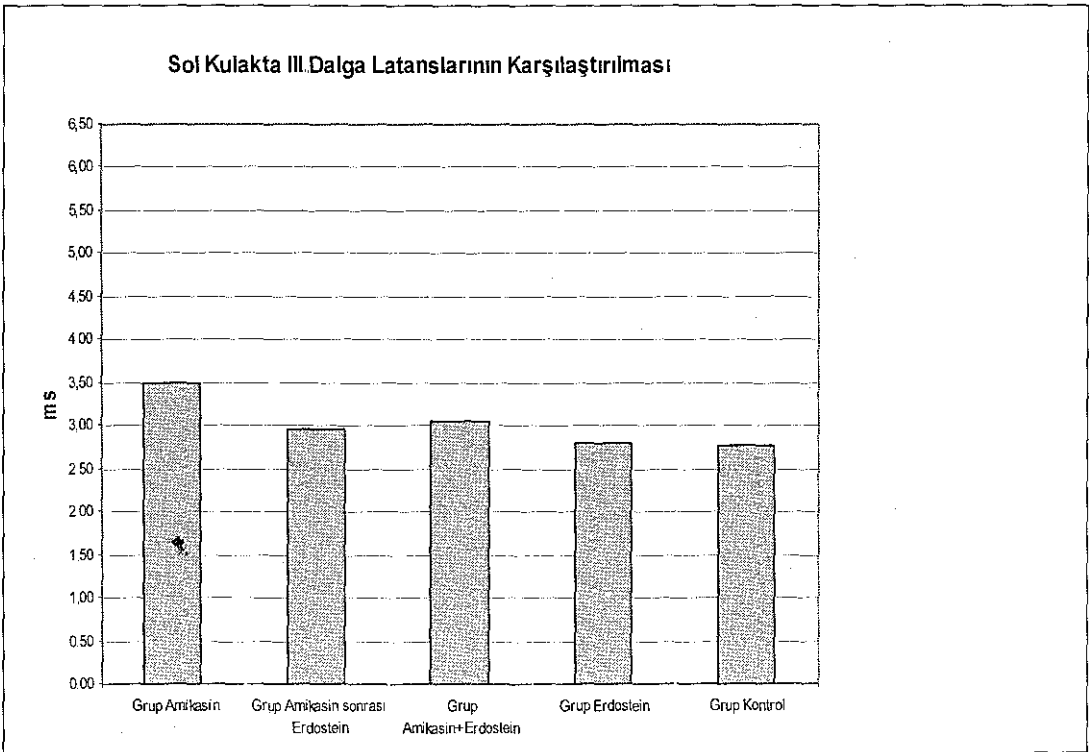
Şekil 4.13. Sağ kulak I-V IPL karşılaştırılması.



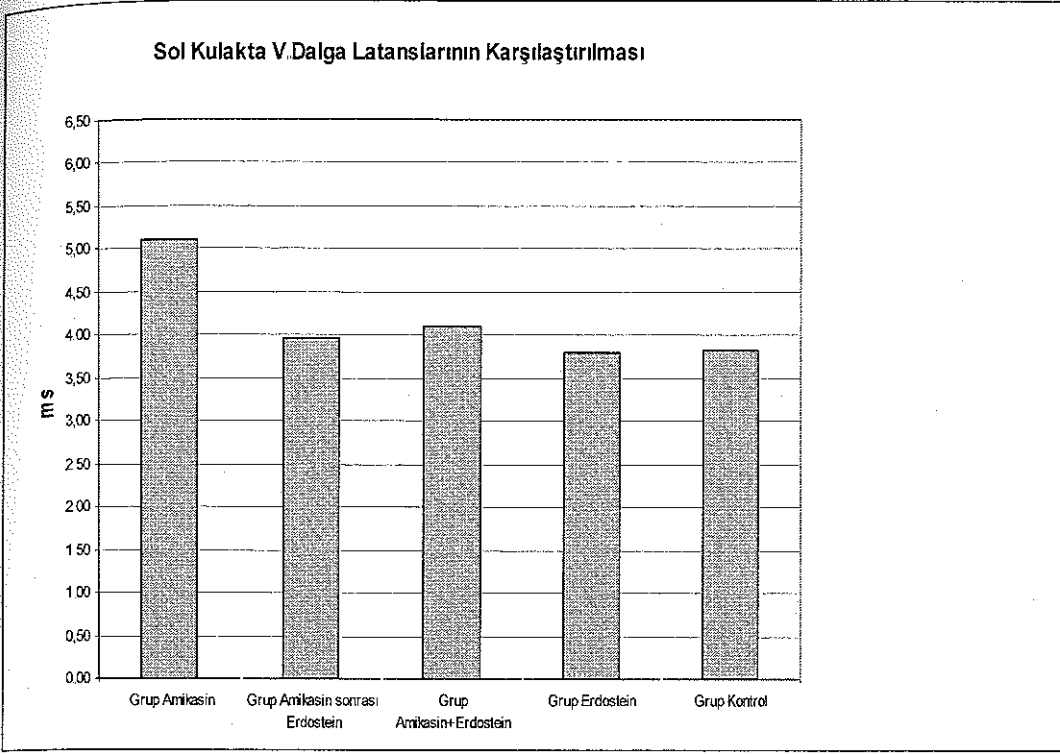
Şekil 4.14. Sol kulak BIUP işitme eşikleri karşılaştırılması.



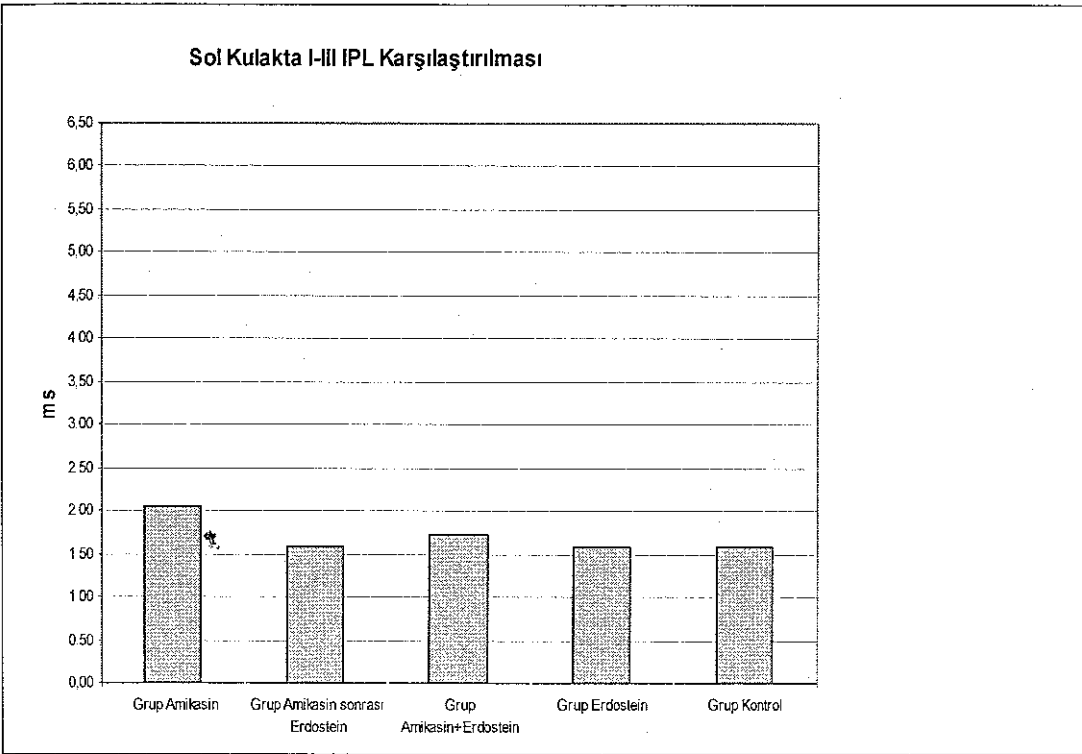
Şekil 4 15 Sol kulak I. Dalga latanslarının karşılaştırılması



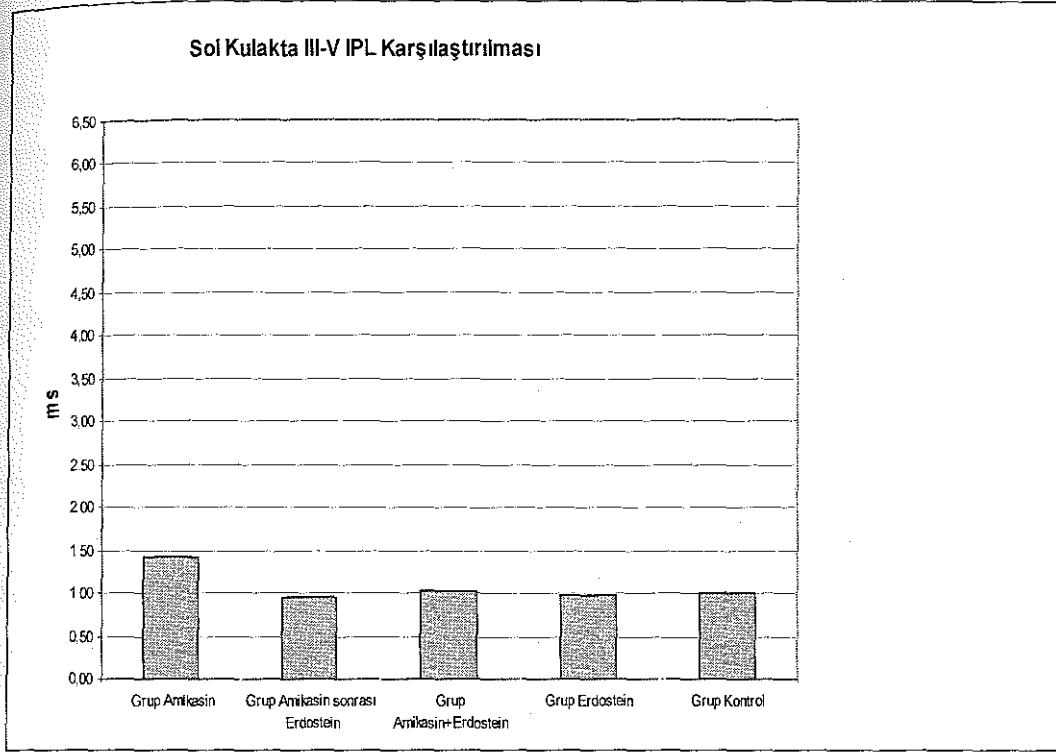
Şekil 4 16 Sol kulak III. Dalga latanslarının karşılaştırılması.



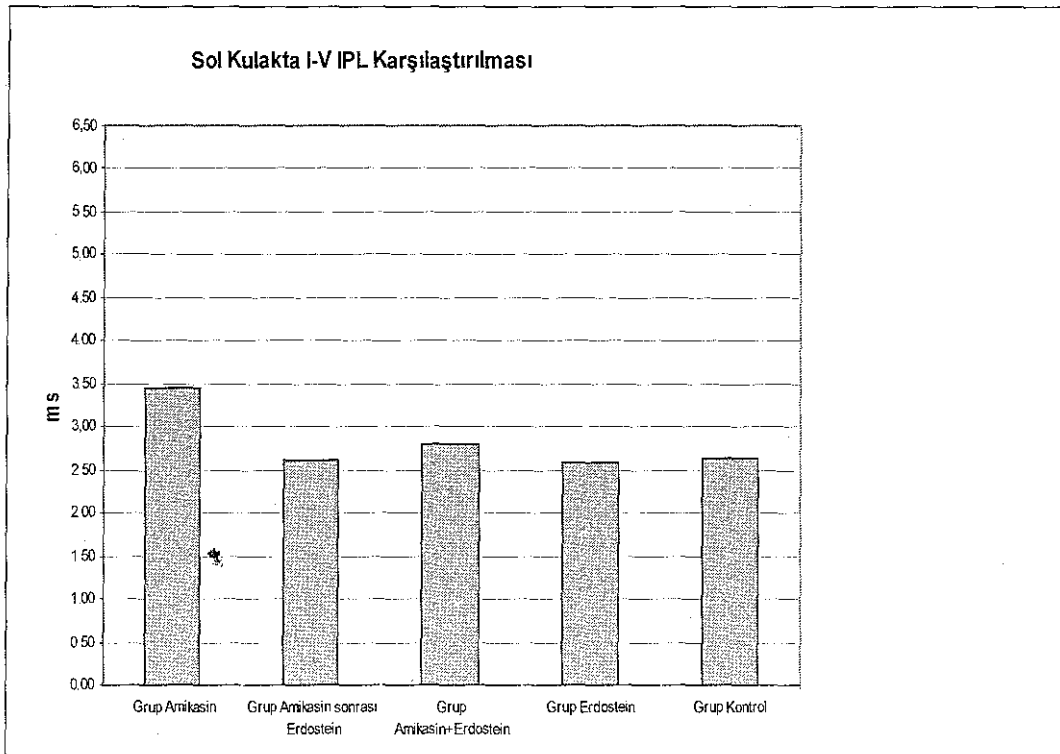
Şekil 4.17 Sol kulak V Dalga latanslarının karşılaştırılması



Şekil 4.18 Sol kulak I-III IPL karşılaştırılması



Şekil 4.19. Sol kulak III-V IPL karşılaştırılması



Şekil 4.20. Sol kulak I-V IPL karşılaştırılması.

Tüm BIUP ölçümlerinde Amikasin grubunun her iki kulaktaki eşik değerleri, I, III ve V. dalga latansları ve I-III, III-V ve I-V IPL değerleri Amikasin+Erdosteine, Erdosteine ve Kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış bulundu ($p<0.05$). Bu gruplara göre Amikasin grubunda dalga latansları uzamış ve eşik değerleri yükselmiş olarak izlendi.

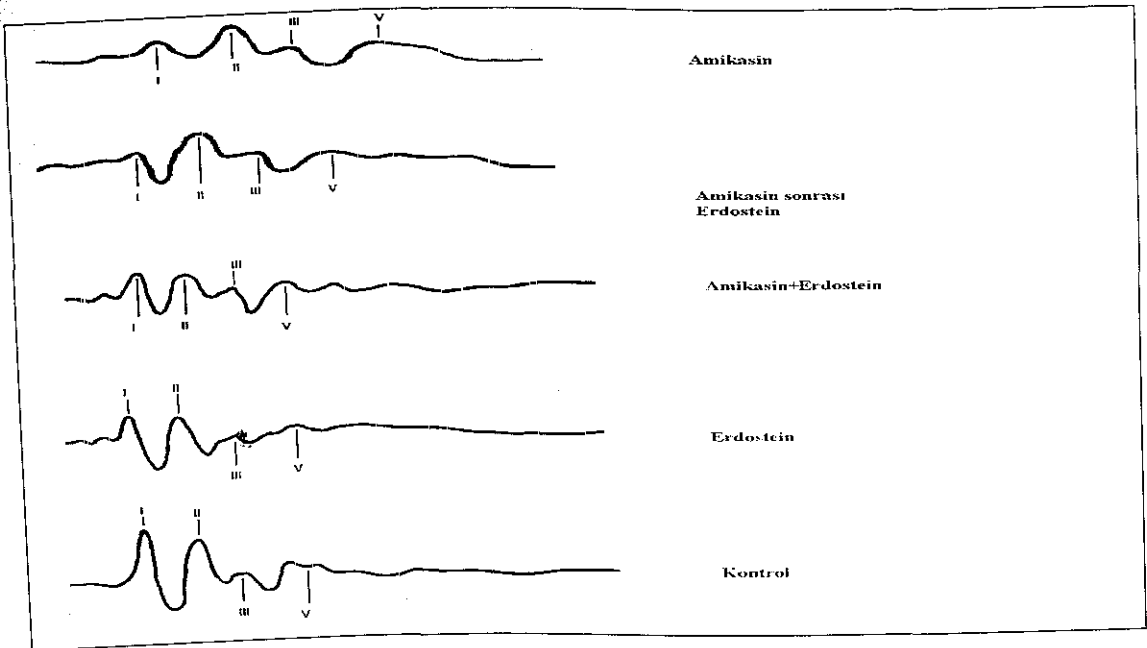
Yine tüm BIUP ölçümlerinde Erdosteine ve Kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Amikasin+Erdosteine ile Amikasin sonrası Erdosteine grubu karşılaştırıldığında sağ kulak eşik değerleri ve sağ kulak I-III IPL değerleri Amikasin sonrası Erdosteine grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış bulundu ($p<0.05$).

Amikasin ile Amikasin sonrası Erdosteine grubu karşılaştırıldığında her iki kulaktaki eşik değerleri dışındaki tüm dalga latanslarında ve IPL değerlerinde Amikasin grubunun değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu ($p<0.05$).

Amikasin+Erdosteine ile Kontrol grubu karşılaştırıldığında sağ kulak III dalga latansı, sol kulak I ve III dalga latansları Amikasin+Erdosteine grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzamış bulundu ($p<0.05$).

Amikasin sonrası Erdosteine grubu ile Kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki kulaktaki BIUP eşik değerleri Amikasin sonrası Erdosteine grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış bulundu ($p<0.05$).



Şekil 4.21. Grupların örnek BIUP traseleri

5. TARTIŞMA

Ototoksisite aminoglikozid tedavisinde belirgin olarak gözlenebilen komplikasyondur (15, 32). Ototoksisite insidansı otolaringoloji literatürlerinde %2-25 civarında bildirilmiştir (11-17).

Aminoglikozid antibiyotiklerin ototoksik etkileri ilk aminoglikozid antibiyotik olan streptomisin keşfinden bu yana bilinmektedir. Hinsaw ve Feldman 1945 de streptomisin uygulamasına bağlı sağırlık vakası bildirmiştir. Waisbren ve Spink 1950 de neomisin deneme raporlarında aminoglikozid uygulamasında ilk kez ototoksisite terimini kullanmıştır (33).

Bazı aminoglikozidlerin ototoksisitesi diğerlerinden daha fazladır. Kanamisin ve amikasin, gentamisin ve tobramisin daha fazla kokleotoksiktirler (2).

Aminoglikozidlerin orta kulağa direkt uygulanmasında ototoksik etki görülebileceği gibi, bu ilaçlarla topikal tedavide de ototoksik etki gözlenebilir (2, 3)

Kahlmeter ve Dahlager (19) 10.000 hasta üstünde aminoglikozid antibiyotiklerin kokleaya yaptıkları toksik etkiyi araştırmışlar ve gentamisin %8.6, tobramisin %6.1, amikasin %13.9 ve netilmisin %2.4 oranında toksik olduğunu bulmuşlardır.

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.

Serumda tek doz aminoglikozid enjeksiyonu sonucunda ilacın en yüksek noktaya çıkışı 1 saatte, önemsenecek seviyeye düşüşü ise 6 saatte olur. Perilenf seviyesi 3-6 saatte en yüksek noktaya ulaşır ve aminoglikozid önemli miktarda uzun bir periyotta perilenfde birikir. Perilenfde 24-36 saatte minimal seviyeye geriler. Perilenfte aminoglikozid seviyesi ile ototoksik etkisi arasında uyum vardır (1).

Antibiyotiğin en yüksek kan seviyesi ile koklear harabiyet arasında istatistiki olarak bağlantı gösterilmiştir (34, 35).

Aminoglikozid antibiyotikler metabolize edilmezler ve böbrekten değişmeden glomerüler filtrasyonla atılırlar (36). Renal fonksiyon yetersizliğinde aminoglikozid atılımı azalır. Artan serum ve perilenf seviyesi nedeniyle ototoksik ve nefrotoksik etki artar (37, 38). Düşen renal klirensin oluşturduğu tabloda aminoglikozidler uzayan

perilenf yarılanma ömrü nedeniyle perilenfden yavaşça temizlenir. Dolayısı ile renal yetmezlik ilacın kan konsantrasyonunu artırır ve özellikle ototoksisite riski artar (1, 32, 35, 39, 40, 41).

Doku konsantrasyonu tipik olarak serumun 1/3 üdür ve vücut sıcaklığı, pH, elektrolit konsantrasyonu, oksijen basıncı ve hematokrit gibi bir çok faktörler bu konsantrasyonu etkiler. Kan-beyin bariyerinin penetrasyonu önemsenmeyecek derecededir (1).

Aminoglikozid antibiyotikler serebrospinal sıvı yolundan çok kapiller yatakla iç kulağa ulaşabilirler. Çünkü serebrospinal sıvı seviyesi yüksek serum seviyesinden çok düşüktür (42). Antibiyotik spiral ligamentten perilenfe girer ve ikinci olarak korti organına ve endolenfe girer (43). Karotid arter enjeksiyonundan sonra aminoglikozidlerin, 1 saat içinde Deiters hücrelerinde, 4 saatte dış tüylü hücrelerde harabiyet yaptığı kanıtlanmıştır (44).

İç kulağın aminoglikozidlerle etkilenmesinde major faktörün hücre membran lipitleri ile etkileşim olduğu ileri sürüldü. Spesifik olarak bu antibiyotiklerin membran yapısının temeli olan ve hücre membran permeabilitesinin kontrolünde esas olan polifosfoinozitol metabolizmasında inhibisyon yaptığı gösterildi (45, 46, 47).

İç kulak sensör hücrelerinde, aminoglikozid ototoksisitesinde iki mekanizma bildirilmiş. Birincisi; tüylü hücrelerin apikal kısımlarında transdüksiyon kanallarının irreversibl blokajı. İkinci mekanizma; hücre devamlılığı ve hayatının devamı için gerekli olan biyokimyasal mekanizmanın irreversibl etkilenmesidir(1). Bu etkiler sonucu tüylü hücrelerde enzimatik aktivitenin katyonik düzensizlik oluşturduğu bunun neticesinde gizli hücre disfonksiyonu ve sıklıkla progressif hücre ölümü gerçekleştiği belirtilmiştir (48).

Tüylü hücrelerde en erken gözlenen ultrastürüktürel değişiklikler; mitokondrial şişmeyi içine alan ve osmotik dens cisim transformasyonundaki dejenerasyondur. Ribozom sayılarında azalma, sitoplazma vakuolizasyonu ve nükleer distorsiyon tüylü hücrelerde devamlı gözlenir. Hücre ölmeden önce, nükleer piknositoz sterosilia bozulması ve sitoplazma çıkışını içine alan bir çok değişiklikler etkilenen hücrede görülmektedir (49).

Aminoglikozidlerin ototoksitesisi sonucu oluşan iç kulak etkilenmeleri sensör hücrelerin azalması şeklindedir. Kokleada tüylü hücre azalması dış tüylü hücrelerin ilk sırasından bazal kıvrımda başlar. Toksisitenin şiddeti arttıkça dış tüylü hücrelerin çoğu azalır ve azalma apekse doğru progresyon gösterir. Sonunda tüylü hücrelerin iç sırası etkilenmeye başlar. Toksisite neticesi tüylü hücrelerin tümü ve korti organında destek hücrelerin çoğu skar dokusu ile doldurulur ve koklea sinir lifleri dejenerasyonu başlar (50).

Dış tüylü hücrelerde azalma daima iç tüylü hücrelerin ve destek hücrelerinin dejenerasyonundan öncedir (49, 51). Bu nedenle ototoksitenin en erken safhalarında dahi dış tüylü hücre fonksiyonlarını gösteren OAE tetkiki bize önemli veriler sağlar.

Aminoglikozid antibiyotiklerin etkilediği spesifik moleküler mekanizma iç kulağın sensor hücrelerinin tahribini hep aynı yönde etkiler. Dolayısı ile toksisitenin belirtileri için her hastada klinikte kullanılan audituar testler hemen hemen aynı bilgiyi verir (48). Klinik olarak bu kokleotoksik etki yüksek frekanslarda işitme kaybı şeklinde ortaya çıkmaktadır (52-54).

İşitme kaybı, rekrutment, konuşmayı ayırt edebilmenin azalması ve tinnitus kombinasyonu tüylü hücrelerin bozulmasıyla oluşan akut koklear bozuklukların karakteristiğidir (55).

Tinnitus genellikle oditor sistemin akut etkilenmesinde iyi bir belirleyicidir. Fakat aminoglikozid ototoksiteleri tinnitusa eşlik etmeyebilir (56).

Aminoglikozidlerin ototoksik etkilerini azaltmak veya önlemek amacıyla çeşitli ajanlar önerilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda, glutatyon verilmesi AG'lerin tüylü hücreler üzerindeki toksik etkilerini sınırlandırmış ve işitme kaybı önlenmiştir. Glutatyon ve glutatyonla bağlı enzimatik reaksiyonların organizmayı serbest radikallerin hasarından koruduğunun ispatlanmış olması ve serbest radikal formasyonunun bir diğer ototoksik mekanizma olması nedeniyle bu görüş ileri sürülmüştür. (9)

Yapılan bir diğer çalışmada kanamisinle birlikte tiroksin verilen hayvanlarda işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyel (BİUP) eşiklerinde daha az artış ve daha az tüylü hücre hasarı olduğu ileri sürülmüş ve bu durum, tiroksinin hücre oksidasyon mekanizmaları üzerindeki düzenleyici etkisine bağlanmıştır (10)

Poly L-Aspartik asit de hayvanlarda antimikrobik etkiyi azaltmadan AG'lerin sellüler ototoksik etkisini azalttığı gösterilmiş bir diğer ajandır(57)

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada fosfomisinin koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. Fosfomisin verilen grupta, histopatolojik olarak iç kulaktaki hasarda azalma gözlenmiştir(58)

AG'lerin serbest radikalleri oluşturdukları için ototoksik oldukları bildirilmiş(59-63). α -lipoik asitin serbest radikalleri yok ederek AG'lerin ototoksik etkilerini azalttığı gösterilmiştir(64).

AG ototoksisitesinin aminoglikozid-demir kompleksi oluşturduğu, bunun da serbest radikallerin meydana gelmesinde ilk basamak olduğu düşünülmüştür. Burada AG ototoksisitesinin azaltılması için Fe şelatörlerinin yararlı etkisi vurgulanmıştır (65).

Neonatal sıçanların koklear tüylü hücrelerinde olası otokoruyuculuğu (otoprotection) belirlemek için büyüme faktörlerinden retinoik asit, insülin ve epidermal büyüme faktörü ve dönüştürücü büyüme faktörü- α test edilmiştir. En iyi koruyuculuk birlikte kullanılan insülin ve dönüştürücü büyüme faktörü-a tarafından sağlanmış, buna karşılık retinoik asit ve insülin tek başlarına anlamlı olmayan çok az koruma sağlamıştır. Kullanılan bu ajanların hiçbiri tüylü hücre rejenerasyonunu harekete geçirmemiştir(66).

Yakın zamanda salisilatların gentamisine bağlı ototoksisiteyi önlediği bildirilmiştir. Bu koruyucu etkiyi sağlayan salisilatların hem antioksidanlar hem de demir bağlayıcı ajanlar gibi hizmet ettikleri sanılmaktadır. Salisilatlar, 19 gün boyunca, gentamisinin de kullanıldığı kobaylarda tek başına gentamisin verilen kontrol grubuna göre işitme kaybını 40 dB' den daha fazla azaltmıştır. Salisilatlar aynı zamanda bazal kıvrımda dış tüylü hücre kaybını %20'ye düşürmüş ve apikal kıvrımda dış tüylü hücreleri bütünüyle korumuştur. Yüksek doz kullanılmasına rağmen ilaçların plazma konsantrasyonları insandaki terapötik dozlarla kıyaslanabilir düzeydedir. Spesifik mekanizma açıklanamamıştır ve sonuçlar henüz insanlarda doğrulanmamıştır(67).

AG ototoksisitesinde bazı faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Tedavi süresi ve doz miktarı ototoksik hasarın şiddeti ve yaygınlığı ile direkt ilişkilidir. Lenoir ve Puel, (68) ratlara 5 gün boyunca 600 mg/kg/gün amikasin vermiş ve kokleada ototoksisiteye bağlı değişiklikleri histolojik olarak göstermişlerdir. Parietti ve ark. (69)

500 ve 1000 mg/kg/gün dozu iki rat grubuna 7 gün boyunca vermiş sonrasında elektron mikroskobu ile rat kokleasını incelemişler. Düşük doz (500 mg/kg/gün) alan grupta dış tüylü hücrelerde minimal bir azalmaya rağmen yüksek doz (1000 mg/kg/gün) alan grupta bazal turdaki tüylü hücre kaybının daha belirgin olduğunu göstermişler. Miman ve ark. (70) deneysel ototoksisite oluşturmak için ratlara 14 gün boyunca 600 mg/kg/gün amikasin vermiş ve sonuçlarının Parietti ve ark. çalışması ile uyumlu olduğunu bildirmişler.

Literatürdeki deneysel ototoksisite modellerini inceledikten sonra yeterli bir ototoksisite oluşturabilmek için kendi çalışmamızda amikasin dozunu 14 gün boyunca 600 mg/kg/gün olarak belirledik.

Aminoglikozid ototoksisitesinin biyokimyasal mekanizmasında serbest oksijen radikallerinin oluşumu, lizozomal destrüksiyon, hücre hasarı ve apoptoz sorumlu tutulmuştur(61).

Klemens ve ark.(71) amikasin ototoksisitesinde koklear dokuda superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, glutathione reductase ve malondialdehyde gibi antioksidanların anlamlı şekilde azaldığı göstermiştir. Lopez ve ark. (72) ise aminoglikozid toksisitesi sonrası koklear dokuda serbest oksijen radikallerinde anlamlı artış tespit etmiştir.

Benzer şekilde birçok yazarın çalışmasında ototoksisiteden artan serbest radikaller sorumlu tutulmuştur (67, 73-75).

Bu bilgilerden yola çıkarak antioksidan etkisi invivo ve invitro gösterilmiş olan ancak aminoglikozid ototoksisitesi üzerine etkisi henüz araştırılmamış olan Erdosteine prepatını çalışmamızda kullandık.

Erdosteine, mukusun yapısını modüle eden, viskoziteyi azaltıp mukosilier transportu arttıran bir mukolitik ve mukoregülatör ajandır(76). Akciğerde reaktif oksijen ürünlerine bağlı komplikasyonları önlediği insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir(22). Yıldırım ve ark (25) cisplatine bağlı nefrotoksisitede, Kalcioğlu ve ark (77) ise cisplatine bağlı ototoksisitede erdosteinin koruyucu etkisi olduğunu bildirmişler. Ratlarda doxorubisin ile oluşan kardiyotoksisitede eritrosit ve plazmada lipid peroksidazın arttığını, erdosteine ile antioksidan enzimlerin, özellikle superoxide dismutase aktivitesinin artarak bu oksidatif hasarın önüne geçilebileceği gösterilmiştir.

(26). Superoxide dismutase, süperoksit radikallerinin detoksifikasyonunda rol oynayan bir enzimdir.

Literatürde erdosteinin aktif metaboliti Met I'in antioksidant aktivitesi yanında mukoregulator ve antifilojistik etkiside bildirilmiştir (78). Başka bir in vitro çalışmada yine Met I metabolitin oksidatif hasara yol açan hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hipoklorik asid (HOCl) oluşumunu önlediği gösterilmiştir (79).

Aminoglikozid ototoksisitesinde bağlı dış saçlı hücrelerde oluşan hasarın erken tespitinde DPOAE ölçümleri yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (80-82).

Işık ve elektron mikroskobu çalışmalarında aminoglikozid ototoksisitesinde ilk etkilenen yerin kokleanın dış saçlı hücreleri olduğu kanıtlanmıştır (49-51). Bu da klinik olarak yüksek frekanslarda işitme kaybı olarak kendini göstermektedir (52-54).

Brown ve ark. (81) hayvanlarda aminoglikozid tedavisi sonrası akustik distorsiyonları ölçtüler. Tedavi edilen ve fonksiyonel değişiklikler gösteren tüm hayvanlarda dış saçlı hücre morfolojisinde değişiklikler buldular. Distorsiyon değişikliklerini dış saçlı hücrelerinin morfolojisindeki değişiklikler görülmeden önce tespit ettiler. OAE' ların ototoksisitenin erken aşamalarında, korti organının ince kısımlarındaki fonksiyonel bozulma ve yapısal değişiklikleri ortaya çıkarmak için gerekli bir yöntem olduğunu ileri sürdüler.

Arnold ve ark.(83), yüksek frekans işitmenin DPOAE' ları etkilediğini ve bu bölgede pür ton eşikleri ile henüz tespit edilmemiş olan dış saçlı hücrelerdeki küçük değişikliklere emisyonların daha hassas olduğunu bildirdiler.

Yamamoto ve ark.(84) üç hafta boyunca 350 mg/kg/gün amikasin verilen ratlarda, tüm BİUP dalga amplitüdlerinde azalma veya kayıp tespit ettiler.

Kakigi ve ark (85) deneysel amikasin ototoksisitesinde BİUP ölçümlerinde yüksek frekanslarda işitme kaybı tespit etmişler, ancak koklear fonksiyonların değerlendirilmesinde BİUP ile DPOAE ölçümleri arasında bir korelasyon izlemediler. Ancak DPOAE'nin IEOAE'ye göre erken koklear hasarın tesbitinde daha hassas olduğunu vurguladılar.

Poblano ve ark. (86) yenidoğanlarda, serumda artmış amikasin düzeyi ile uzamış BİUP I-III IPL arasında korelasyon bularak bunun subklinik nörotoksisiteyi erken tespit

etmede bir işaret olabileceğini vurguladılar. Bu da AG ototoksisitesinin nöral seviyedeki hasarını göstermektedir.

Girod ve ark (87) civcivlerde intraperitoneal tek doz (200 mg/kg) gentamicin enjeksiyonu sonrası BİUP ölçümlerindeki önemli değişikliklerin enjeksiyondan sonraki 5.günde görüldüğünü, bununda ortalama 12 dB civarında eşik artması olarak bildirmiştir.

Shi ve Martin (88) kohleada aminoglikozid toksisitesini tespit etmede DPOAE ile BİUP yöntemini karşılaştırmış. DPOAE'nun BİUP'a göre ototoksisiteyi daha erken gösterdiğini ve daha spesifik olduğunu vurgulamıştır.

Biz çalışmamızda koklear seviyedeki hasarı erken tesbit etmek için benzer literatürlerdeki gibi (80-83) DPOAE testini, ancak hasarın nöral komponentlerinin tayini için BİUP testini kullandık(84, 86, 87). DPOAE testi sonuçlarımız; Brown ve ark, Arnold ve ark, Shi ve ark'larının belirttiği gibi erken koklear lezyonların tayini ve takibinde bu testin önemini vurgulamaktadır. BİUP sonuçlarımızda benzer literatürlere uyumluluk göstermektedir (84, 86, 87). Ancak Kakigi ve ark. çalışmasında vurgulanan, DPOAE ve BİUP arasındaki korelasyon olmaması, bizim bulgularımıza uymamaktadır.

Deneysel ototoksisite oluşturduğumuz Amikasin grubunun 4761 Hz'de 70dB, 75 dB, 80dB ve 6299 Hz'de 65dB, 70dB, 75dB ve 80dB'deki DPOAE bulguları ile Amikasin+Erdostein grubunun sonuçları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit görülmüştür($p<0.05$). Bu da oluşan koklear ototoksisitenin yüksek frekanslarda belirgin olduğunu göstermektedir(52, 53, 54, 83, 85). Ancak mevcut OAE cihazlarının büyük çoğunluğu en fazla 6299 Hz frekansını tarayabildiği için daha yüksek frekanslardaki ototoksisiteyi tesbit şansımız azdır. Amikasin grubunda DPOAE ile yüksek frekanslarda tespit ettiğimiz ototoksisite Amikasin+ Erdostein grubunda izlenmemiştir.

BİUP ölçümlerimizde ise hem Amikasin hemde Amikasin sonrası Erdostin grubunun eşik değerleri Amikasin+Erdostin ve Kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış bulundu ($p<0.05$).

Bunun dışında Amikasin grubunun tüm dalga latansları ve IPL değerleri de Amikasin+Erdostein ve Kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu ($p<0.05$).

Bu da deneysel çalışmamızdaki doz ve sürede AG antibiyotiklerin retrokoklear seviyedeki hasarını göstermektedir.

Amikasin sonrası Erdosteine grubu BIUP sonuçları ile Amikasin grubunun sonuçları karşılaştırıldığında her iki kulaktaki eşik değerleri arasında fark izlenmedi, ancak tüm dalga latansları ve IPL değerleri Amikasin sonrası Erdosteine grubunda kısalmış olarak izlendi ($p<0.05$). Bu sonuç her ne kadar DPOAE sonuçlarıyla uyuşmasa da erdosteine bu grupta sınırlı bir protektif etkisini düşündürmektedir.

Bu sonuçlar göstermektedir ki Amikasin ototoksisitesinde amikasin ile birlikte eşzamanlı olarak uygulanan erdosteine preparatı, ototoksik etkileri yeterince önleyebilmektedir. Bu preventif etkinin, hem koklear hem de retrokoklear seviyede olduğu görülmektedir.

Bu etkinin; erdosteine'in *invivo* ve *invitro* olarak kanıtlanmış olan, artan serbest radikallere karşı ortaya koyduğu antioksidan etki mekanizması üzerinden oluştuğu kanaatindeyiz.

Amikasin kullanımını takibeden erdosteine uygulamalarında BIUP ve DPOAE sonuçları birlikte değerlendirmeye alındığında, çok anlamlı bir preventif etkinin ortaya çıkmadığı ve bu nedenle klinik uygulamalarda eşzamanlı olarak verilecek erdosteine preparatının ototoksisitenin önlenmesinde daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Biz bu deneysel çalışmamızda daha önce literatürlerde rastlanılmamış olan; Erdosteine'in, aminoglozid grubu antibiyotiklerden parenteral ve topikal olarak en sık klinik kullanıma sahip amikasin'in ototoksisitesi üzerine olan preventif etkisini odyolojik olarak ortaya koyduk. Klinikte sık olarak kullanılan bu antibiyotiğin ototoksik etkisinin, yine klinikte sık kullanılan bir preparat ile eşzamanlı verilerek olumsuz etkilerinin önlenebilir olması son derece ümit vericidir. K.B.B hekimleri tarafından da sık kullanılan erdosteine preparatının bundan böyle klinik kullanım öneminin artacağını düşünmekteyiz.

Ancak bu konuda takip edecek biyokimyasal ve histolojik çalışmaların, konunun diğer parametrelerini ortaya koyması bakımından gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Mayerhoff WL. Otolaryngology, 1991;2: 1653-1669
2. George H, McCracken. Aminoglycoside Toxicity in infants and Children. The American Journal of Medicine. 1986 :58-63.
3. Charles GW, William LM and Andrzej R H. Ototoxicity of neomycin and polymyxin B following middle ear application in the Chinchilla and Baboon. The American Journal of Otolaryngology. 1987: 495-99.
4. Gibson W Jr. Deafness due to orally administered neomycin Arch. Otolaryngol. 1967;86: 163-165.
5. Roland JT, Cohen NL. Vestibular and auditory ototoxicity. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause q, Richardson MA, Schuller DE, eds. Otolaryngology Head & Neck Surgery, 2nd ed. St Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1998:3186-97.
6. Riggs Le, Matz GJ, Ryback RP. Ototoxicity. In: Bailey BI, Calhoun KH, eds. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, 2nd ed Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:2165-70.
7. Wackym PA, Starper IS, Newman AN. Cochlear and vestibular ototoxicity In Canalis RF, Lambert PR, eds. The Ear Comprehensive Otolaryngology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:571-85.
8. Forge A, Schacht J: Aminoglycoside Antibiotics Audiol Neurotol 2000;5:3-22.
9. Lauterman I, McLaren J, Schacht J. Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status, Hear Res 1995; 86:15-20
10. Hangfu M, Zhao J, Din D. The prophylactic effect of thyroxine or kanamycin ototoxicity in guinea pigs. Hear Res 1992;61:132-7
11. Matz GJ: Aminoglycoside cochlear toxicity. Otolaryngol Clin North Am 1993;26: 705-709.

12. Black RE, Lau WK, Weinstein RJ, Young LS and Hewitt WL. Ototoxicity of Amikacin. *Antimicrob Agents Chemother*, 1976;9: 956-62.
13. Fee WE. Aminoglycoside Ototoxicity in the Human. *Laryngoscope* 1980;99: 12-15.
14. Lane AZ, Wright GE and Blair OC. Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin. *Am. Med.* 1977;62:911-16.
15. Jackson GG and Arcier G. Ototoxicity of gentamicin in man: A Survey and control analysis of clinical experience in the United States. *J. infect Dis.* 1971:124-130.
16. Lerner SA, Jeligsokip R. and Matz GJ. Comparative Clinical studies of ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin and gentamicin. *Am. J. Med.* 1977;62:914-919.
17. Smith CR, Lipsky JJ, Laskin OL, Helman DB, Mellitis ED, Longstreth J and Leitman PS. Double blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N.Engl.J. Med.* 1980;20:1100-1106.
18. Henley CM, Rybak LP: Developmental ototoxicity. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993;26: 857-862.
19. Kahlmeter G, Dahlager I: Aminoglycoside toxicity and review of medical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Chemother* , 1984;13a (Suppl): 9.
20. Hutchin I, Cortopussi G: Proposed molecular and cellular mechanism for aminoglycoside ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38: 2517-2521.
21. Dechant KL, Noble S. Erdosteine Drugs. 1996 Dec;52(6):875-81.
22. Gazzani G, Fregnan GB, Vandoni G. In vitro protection by erdosteine against oxidative inactivation of alpha-1-antitrypsin by cigarette smoke. *Respiration* 1989; 55: 113-118.
23. Biagi GL, Fregnan GB, Gazzani G, Vandoni G. Erdosteine protection from cigarette smoke-induced loss of alpha 1-antitrypsin activity in rat lungs. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27:235-237.
24. Vagliasindi M, Fregnan GB. Erdosteine protection against cigarette smoking-induced functional antiprotease deficiency in human bronchiolo-alveolar structures. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27:238-241.

25. Yildirim Z, Sogut S, Odaci E, et al. Oral erdosteine administration attenuates cisplatin-induced renal tubular damage in rats. *Pharmacol Res* 2003; 47:149-156.
26. Fadillioglu E, Erdogan H. Effects of erdosteine treatment against doxorubicin-induced toxicity through erythrocyte and plasma oxidant/antioxidant status in rats. *Pharmacol Res* 2003; 47:317-322.
27. Fadillioglu E, Erdogan H, Sogut S, Kuku i. Protective effects of erdosteine against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *J Appl Toxicol* 2003; 23:71-74.
28. Derin T.A. Yaşı Hayvan Modelinde L-Kanitinin Presbiakuzi Üzerine Etkileri. Uzmanlık Tezi, Antalya 2000.
29. Önel H. Ç. Normoakustik diabetes mellituslu hastalarda beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri Uzmanlık Tezi, Antalya 1992.
30. Muş N, Özdamar. Özcan. İşitsel beyin sapı cevapları kitabı, say:63 Ankara -1996
31. Lehnhardt E. Akustisch Evozierte Potantiale (Elke Verlag, Stuttgart). 1988
32. Akiyoshi M, Sato K, Tamura H, Shoji i, Sugahiro K. Relationship between ototoxicity and nephrotoxicity of guinea pigs induced by antibiotics. *Auris, Nasus, Larynx*, 1970;73: 986-991.
33. Hinsaw HC and Feldman WH and Arrol W. Autoradiographical distribution of locally applied dihydrostreptomycin in the inner ear. *Acta Otolaryngol*. 1971;71: 159-165.
34. Bendush CL. Ototoxicity; Clinal considerations and comparative information; in: Whelton A, Neu HC eds: *The aminoglycosides Microbiology, Clinal Use and toxicity*. New York; Marcel Dekker. inc. 1982:454-486.
35. Brummett RE, Fox KE, Bendrick TW. Ototoxicity of tobramycin, gentamicin, amikacin and sisomicin in the guinea pig. *J. Antimicrob: Chemother*, 1978;4: 73-83.
36. Prazma J, Garrison HG, Williford SK, Ferguson SO, Fisher i, Brake A, Klinger LE. Alteration of aminoglycoside antibiotic ototoxicity: Effect of semistarvation. *Ann Otol. Rhinol. Laryngol*. 1983;92: 178-182,

37. Charles HN. Drugs Affecting the inner Ear. A review of Their Clinical Efficacy, Mechanisms of Action, Toxicity, and Place in Therapy. *Drugs*, 1988;36: 754-772,
38. Brummett RE. Effects of antibiotic-diuretic interactions in the guinea pig model of ototoxicity. *Review of infectious Diseases*. 1981;3: 5216-5223.
39. Neu HC, Bendush CL. Ototoxicity of Tobramycin; Acinical overview. *J Infect Dis* 1976;134 : 206-218.
40. Cox CE. Gentamicin *Med Clin North Am* 1970;54: 1312-1318.
41. Boston Collaborative Drug. Surveeillance Program; Drug induced Deafness. *JAMA*, 1973;224: 515-516.
42. Hawkins JE, Boxer GE and Jeninek VC. Concentation of streptomycin in brain and other tissues of cats after acute and chronic intoxication. *Proc Soc. Exp. Biol* 1950;75: 759-761.
43. Balogh K, Hiraide F and ishii D. Distribution of radioactive dihydrostreptomycin in the cochlea an autoradiographic study. *Ann. Otol.* 1970;79: 641-652.
44. Portmann M, Darrouzer J and Coste C. Distribution within the cochlea of dihydrostreptomycin injected into the circulation. *Arc. Otolaryngol.* 1974;100:437-445.
45. Schacht J. Biochemistry of neomycin ototoxicity. *J. Acaust. Soc. Am* 1976;59: 940-944.
46. Schacht J. Molecular mechanisms of aminoglycoside ototoxicity. Abstract of Eighth Midwinter Meeting, Association for Resorch in otolaryngoioy. 1985, pp 68.
47. Stochorst E and Schacht J. Radioactive labeling of phosphonpids and proteins by cochlear perfusion in the guinea pig and the effect of neomycin. *Acta Otolaryngol.* 1977;83:401-409.
48. John LE, John B and Charles PK. Gentamicin induced ototoxicity complicating Clinical Orthopeedics and Related Research, 1986;209: 185-188.
49. Duval AJ and Wersall J. Site of action of stereptomycin upon iner ear sensory cell. *Acta Ototlaryngol* 1964;57: 581-598.

50. Hawkins JE, Johnson LG. Histopathology of cochlear and vestibular toxicity in laboratory animals, Aminoglycoside ototoxicity. Little Brown and Co, 1981, pp 175-214.
51. Wersall J. Structural damage of the organ of corti and the vestibular epithelia caused by aminoglycoside antibiotics in the guinea pig in Lerner SA, Matz GJ, and Hawkins JE. Aminoglycoside ototoxicity. Boston, Little Brown and company, 1981, pp 197-214.
52. Alexander ZL, Grace E, Wright MA, Donald CJ, Blair MD. Ototoxicity and Nephrotoxicity of amikacin. The American Journal of Medicine 1977;62: 911-918.
53. Fausti, SA., Rappaport, BZ., Schechter, M.A, Frey, R.H., Ward, I.T., Brummet, R.E., Detection of aminoglycoside ototoxicity by high-frequency auditory evaluation: selected case studies. Am. J. Otolaryngol. 1984;5:177-182.
54. Aran JM. Electrophysiology of cochlea toxicity in Lerner aminoglycoside ototoxicity. Little Brown and Co 1981, pp 31-47.
55. Juergen IMO. Acute cochlear disorders: The combination of hearing loss, recruitment poor speech discrimination, and tinnitus. Ann Otol. 1980;89: 353-357.
56. Matz GJ. Ototoxic drugs. in Collins SL: Pharmacology in otolaryngology- Head and Neck surgery, Ist. American Academy of Otolaryngology Foundation inc. 1987, pp 20-28.
57. Hulka GF, Prazma I, Brownlee RE. Use of poly-L aspartic acid to inhibit aminoglycoside ototoxicity. Am J Otol 1993;14:325-9.
58. Ohtani I, Okitsu K, Aikawa T, et al. Protective effect of fosfomycin against aminoglycoside ototoxicity. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1985; 47:42-8.
59. Yamane, H., Nakai, Y, Takayama, M., Konishi, K, Iguchi, H, Nakagawa, T, Shibata, S., Kato. A., Sunami, K. and Kawakatsu, C" 1995, The emergence of free radicals after acoustic trauma and strial blood flow. Acta Otolaryngol. Stockh. 519 Suppl., pp, 87-92.

60. Clerici, WJ., Hensley, K, DiMartino, D L and Butterfield, D A, Direct detection of ototoxicant-induced reactive oxygen species generation in cochlear explants. *Hear. Res.* 1996;98:116-124.
61. Hirose, K., Hockenbery, D.M. and Rubel, EW., Reactive oxygen species in chick hair cells after gentamicin exposure in vitro. *Hear. Res.* 1997;104:1-14.
62. Lopez-Gonzalez, M.A., Delgado, P and Lucas, M., Aminoglycosides activate oxygen metabolites production in the cochlea of mature and developing rats. *Hear. Res.* 1999;130-136.
63. Sha, S.H. and Schacht, I, Antioxidants attenuate gentamicin-induced free radical formation in vitro and ototoxicity in vivo: f)-methionine is a potential protectant. *Hear. Res.* 2000;142:34-40.
64. Conlon BI Aran JM, Erre JP, et al. Attenuation of aminoglycoside-induced cochlear damage with the metabolic antioxidant a-lipoic acid. *HearRes* 1999; 128:40-4.
65. Conlon BJ, Perry BP, Smith DW. Attenuation of neomycin ototoxicity by iron chelation. *Laryngoscope* 1998;108:284-7
66. Romand R, Chardin S. Effects of growth factors on the hair cells after ototoxic treatment of the neonatal mammalian cochlea in vitro. *Brain Res* 1999; 825:46-58.
67. Sha S, Schacht J. Salicylate Attenuates Gentamicin-Induced Ototoxicity. *Lab Invest* 1999; 79:807-13
68. Lenoir, M., Puel, J.L., Dose-dependent changes in the rat cochlea following aminoglycoside intoxication II Histological study. *Hear. Res.* 1987;26:199-209.
69. Parietti, C., Vago, P., Humbert, G., Lenoir, M., Attempt at hair cell neodifferentiation in developing and adult amikacin intoxicated rat cochleae. *Brain Res.* 1998;813:57-66.
70. Miman MC, Ozturan O, Iraz M, Erdem I, Olmez E. Amikacin ototoxicity enhanced by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Hear Res.* 2002 Jul;169(1-2):121-9.

71. Klemens JJ, Meech RP, Hughes LF, Somani S, Campbell KC. Antioxidant enzyme levels inversely covary with hearing loss after amikacin treatment. *J Am Acad Audiol* 2003 Apr;14(3):134-43.
72. Lopez-Gonzalez MA, Delgado F, Lucas M. Aminoglycosides activate oxygen metabolites production in the cochlea of mature and developing rats. *Hear Res* 1999 Oct;136(1-2):165-8.
73. Hester, T O., Jones, R O. and Clerici, WJ., Protection against aminoglycoside otic drop-induced ototoxicity by a spin trap: 1. Acute effects. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:581-587.
74. Yamasoba, T., Schacht, I, Shoji, F. and Miller, J.M, Attenuation of cochlear damage from noise trauma by an iron chelator, a free radical scavenger and glial cell line-derived neurotrophic factor in vivo, *Brain Res* 1999;815:317-325.
75. Ohinataab, Y., Yamasoba, T., Schacht, I. and Millers, J.M., Glutathione limits noiseinduced hearing loss. *Hear. Res* 2000;146:28-34.
76. Miyake K, Kaise I, Hosoe H, Akuta K, Manabe H, Ohmori K. The effect of erdosteine and its re active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res* 1999; 48:205-209.
77. Kalcioglu M, Kizilay A, Gülec M, Karatas E, European archives of oto-rhino-laryngology (in-press).
78. Braga PC, Dal Sasso M, Zuccotti I. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneimittelforschung* 2000 Aug;50(8):739-46.
79. Hosoe H, Kaise I, Ohmori K. Effects on the reactive oxygen species of erdosteine and its metabolite in vitro. *Arzneimittelforschung* 2002;52(6):435-40.
80. Henley, C M*, Rybak, L.P., Ototoxicity in developing mammals. *Brain Res. Rev.* 1995;20:68-90.
81. Brown, AM , McDowell, B , Forge, A., Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. *Hear. Res* 1989;42:143-156

82. Brown, AM. and Kemp, DT., Suppressibility of the 211-12 stimulated acoustic emissions in gerbil and man. *Hear. Res.* 1984;13:29-37.
83. Arnold DJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. High-frequency hearing influences lower-frequency distortion-product otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Feb;125(2):215-22.
84. Yamamoto M, Kurata Y, Chiba S. Effects of aminoglycoside antibiotics on the auditory brainstem response and post rotatory nystagmus in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1992 May;18(4):499-503.
85. Kakigi A, Hirakawa H, Harel N, Mount RJ, Harrison RV. Comparison of distortion-product and transient evoked otoacoustic emissions with ABR threshold shift in chinchillas with ototoxic damage. *Auris Nasus Larynx.* 1998 Sep;25(3):223-32.
86. Poblano A, Belmont A, Sosa J, Ibarra J, Vargas AM et al. Amikacin alters auditory brainstem conduction time in newborns. *J Perinat Med.* 2003;31(3):237-41.
87. Girod DA, Park RH, Park DL, Durham D. Changes in the avian cochlea after single high-dose gentamicin. *Am J Otolaryngol.* 2000 Nov-Dec;21(6):379-88.
88. Shi Y, Martin WH. ABR and DPOAE detection of cochlear damage by gentamicin. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1997;8(3):141-55.