



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**N-ASETİLSİSTEİNİN SAPD HASTALARINDA
İLACA BAĞLI OTOTOKSİSİTEYİ ÖNLEYİCİ
ETKİNLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cahit UÇAR

KAYSERİ – 2010



T.C

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**N-ASETİLSİSTEİNİN SAPD HASTALARINDA
İLACA BAĞLI OTOTOKSİSİTEYİ ÖNLEYİCİ
ETKİNLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cahit UÇAR

Danışman

Doç. Dr. Bülent TOKGÖZ

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Eğitim ve öğrenim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma ve çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü fedakarlığı yapan sevgili anne ve babama,

Bu süreç içerisinde kendilerini çok ihmal ettiğim, çok sevdiğim sabırlı, anlayışlı ve fedakar eşim Pınar' a ve sevgili kızım, antidepresanım Şevval' e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	4
2.1.1. Evreleme	5
2.1.2. Etyoloji.....	5
2.1.3. KBH'nın seyri	6
2.1.4. KBH'da Semptom ve Bulgular	6
2.1.5. KBH'da Tanı.....	7
2.1.6. KBH'da Tedavi.....	7
2.2. PERİTON DİYALİZİNDE ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLAR.....	9
2.2.1. Kateter Çıkış Yeri ve Tünel Enfeksiyonu	9
2.2.2. SAPD ilişkili Peritonit	10
2.2.2.1. İnsidans ve Risk Faktörleri.....	10
2.2.2.2. Tanı	10
2.2.2.3. Tedavi	11

2.3. OTOTOKSİSİTE VE İLAÇLAR.....	12
2.3.1. Ototoksosite	12
2.3.1.1. Ototoksitenin Saptanmasında Odiyometri	13
2.3.2. Vankomisin	14
2.3.3. Amikasin	14
2.3.4. Amikasin ve Vankomisinin İntraperitoneal Farmakokinetiği	16
2.4. N-ASETİLSİSTEİN.....	17
2.4.1. Kimyasal Yapı Ve Özellikleri.....	17
2.4.2. Farmakokinetik ve Metabolizma	18
2.4.3. Etki Mekanizması	19
2.4.4. Endikasyon	20
2.4.5. Yan Etki ve Toksisite	20
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	46
EK TABLOLAR.....	59
KABUL VE ONAY	63

KISALTMALAR

ABD	: Ana Bilim Dalı
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
APD	: Aletli Periton Diyalizi
ASHA	: American Speech-Language-Hearing Association
BD	: Bilim Dalı
cm	: Santimetre
Da	: Dalton
dB	: Desibel
dl	: Desilitre
DM	: Diabetes Mellitus
D/P	: Diyalizat/Plazma
EÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
gr	: Gram
HOCl	: Hidroksi Klorür
HO₂⁻	: Perhidroksil
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HD	: Hemodiyaliz
Hz	: Hertz
İD	: İdame Dozu
İP	: İntraperitoneal
İV	: İntravenöz
JNK	: c-Jun N-Terminal Kinaz
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok

kg	: Kilogram
L	: Litre
m²	: Metrekare
mm³	: Milimetreküp
mcg	: Mikrogram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
MRSA	: Metisilin Rezistan Stafilokokus Aureus
MSSA	: Metisilin Sensitif Stafilokokus Aureus
NAS	: N-asetilsistein
NFkB	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrik Oksit
O₂⁻	: Süperoksit
OH	: Hidroksil
PD	: Periton Diyalizi
PMNL	: Polimorfonüvelilökosit
PTO	: Pure Ton Odiyometri
RNA	: Ribonükleikasit
r-RNA	: Ribozamal Ribonükleikasit
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SOD	: Süper Oksit Dismutaz
SPSS	: Statitcal Packages for Social Sciences
ss	: Standart Sapma
Ü	: Ünite

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no
Tablo 1: KBH Evreleri.....	5
Tablo 2: KBH’na Neden Olan Hastalıklar ve Türkiye’deki İnsidansları.....	5
Tablo 3: Türkiye’de 2008 Yılı Verilerine Göre RRT tipleri.....	8
Tablo 4: SAPD İlişkili Peritonit Etkenleri	11
Tablo 5: SAPD Hastalarında İntraperitoneal Antibiyotik Dozları	12
Tablo 6: Vankomisinin Farklı Uygulamalar Sonrası Serum Konsantrasyonları	16
Tablo 7: Vankomisinin Farklı Uygulamalar Sonrası Diyalizat Konsantrasyonları	17
Tablo 8: Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri	25
Tablo 9: Hastaların KBH Etiyolojileri	26
Tablo 10: Hastaların Otorik Şikayetleri	26
Tablo 11: Hastaların Periton Sıvı Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar	27
Tablo 12: Bazal İşitme Testlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	28
Tablo 13: Erken Dönem İşitme Testlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	28
Tablo 14: Geç Dönem İşitme Testlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	28
Tablo 15: Erken ve Geç Dönem İşitme Kayıplarının Gruplar Arası Karşılaştırılması	29
Tablo 16: Ototoksisite Gelişen Hastaların Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	29

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1: EÜTF Nefroloji SAPD Ünitesinde Yapılan Çalışma	2
Şekil 2: EÜTF Nefroloji SAPD Ünitesinde Yapılan Çalışmanın Sonuçları	2
Şekil 3: EÜTF Nefroloji SAPD Ünitesinde Yapılan Çalışmada İP Toplam Antibiyotik Dozları ile İşitme Kaybı Arasındaki İlişki.....	3
Şekil 4: NAS'ın Kimyasal Yapısı	17
Şekil 5: NAS Metabolizması	19
Şekil 6: Ortalama İşitme Kayıplarının Gruplar Arası Karşılaştırılması	30
Şekil 7: NAS ve Kontrol Grubunda İşitme Testlerindeki Değişimler	31
Şekil 8: Kontrol Grubunda Yaş ile İşitme Kaybı Arasındaki İlişki	32
Şekil 9: Kontrol Grubunda Antibiyotik Dozları ile İşitme Kaybı Arasındaki İlişki	32

ÖZET

AMAÇ: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD) tedavisinin en önemli komplikasyonu peritonittir. Amikasin ve vankomisin SAPD ilişkili peritonit tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklerdendir. Bu antibiyotiklerin sık görülen yan etkilerinden biri ototoksisitedir. Ototoksik etkiden artmış oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır. N-asetilsistein (NAS) artmış oksidatif stres ile ilgili birçok hastalığın tedavi veya profilaksisinde kullanılan bir moleküldür. NAS tiyol grubu içerir ve antioksidan etkilidir. Bu çalışmada SAPD ilişkili peritonit nedeniyle kullanılan antibiyotiklere bağlı gelişebilen ototoksisitenin NAS ile önlenip önlenemeyeceği ve henüz fark edilmeyen derecede işitme kaybı gelişip gelişmediği araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışmaya Şubat 2008- Nisan 2010 tarihleri arasında, SAPD uygulayan ve ilk kez SAPD ilişkili peritonit geçiren 60 hasta alındı. SAPD ilişkili peritonit tanısı periton sıvı beyaz küre sayısı $100/\text{mm}^3$ ve üzerinde olması ve bunun % 50 ve daha fazlasının polimorf nüveli lökosit (PMNL) olmasıyla konuldu. Hastalar NAS alan (n=30) ve kontrol (n=30) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki gruba tedavi öncesi (Bazal), 1.hafta (Erken dönem) ve 4.hafta (Geç dönem) olmak üzere düşük (PTO-1) (0.25-8 KHz) ve yüksek (PTO-2) (10-16 KHz) frekans işitme testi yapıldı. Tedavi süresince aldıkları toplam amikasin ve toplam vankomisin dozları kaydedildi.

BULGULAR: Tedavi ve kontrol gruplarının işitme testleri karşılaştırıldığında, bazal işitme testleri arasında fark yoktu. Geç dönem düşük ve yüksek frekans işitme testlerinde NAS alan grubun işitme testleri kontrol grubuna göre daha iyiydi ($p < 0.05$). NAS alan grupta erken ve geç dönem düşük frekans işitme testleri bazal işitme testi ile kıyaslandığında aralarında anlamlı fark yoktu. Kontrol grubunda erken ve geç dönem düşük frekans işitme testleri bazal işitme testi ile kıyaslandığında işitme testlerinin zamanla giderek kötüleştiği gözlemlendi ($p < 0.001$). NAS'ın düşük frekans işitme fonksiyonlarında ototoksisiteden koruyucu etkisi olduğu görüldü. NAS alan

grupta erken ve geç dönem yüksek frekans işitme testleri bazal işitme testi ile kıyaslandığında her iki işitme testi de bazale göre daha iyiydi ($p < 0.05$). Kontrol grubunda erken ve geç dönem yüksek frekans işitme testleri bazal işitme testi ile kıyaslandığında işitme testlerinin zamanla giderek kötüleştiği gözlendi ($p < 0.001$). Bu bulgu NAS'in yüksek frekans işitme fonksiyonlarında ototoksisiteden koruyucu etkisinin yanı sıra bozulmuş işitme fonksiyonu üzerine tedavi edici etkisinin de olabileceğini düşündürdü. Kontrol grubunda, düşük ve yüksek frekans işitme testlerindeki bozulma ile toplam amikasin ve vankomisin dozları arasında ilişki olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Bu bulgu intraperitoneal (İP) amikasin ve vankomisinin ototoksik etkisinin doza bağımlı olduğunu gösterdi.

SONUÇ: Bu alışmada İP amikasin ve vankomisinin hem düşük hem de yüksek frekans işitme testlerinde ototoksisite yapabileceği ve bu ototoksik etkinin doza bağımlı olduğu tespit edildi. Ucuz, etkili, güvenilir ve güçlü bir antioksidan ilaç olan NAS'in, SAPD ilişkili peritonitli hastalarda intraperitoneal amikasin ve vankomisine bağlı ototoksisiteyi önlemede tek başına etkili olduğu bulundu. Ayrıca yüksek frekanslarda meydana gelen işitme fonksiyon bozukluklarında ise tedavi edici etkinliğe sahip olduğu ortaya ıktı.

ANAHTAR KELİMELE: Amikasin, intraperitoneal tedavi, NAS, ototoksisite, SAPD ilişkili peritonit, vankomisin,

ABSTRACT

Protective effect of NAS from drug induced ototoxicity in patients with CAPD peritonitis

Aim: Peritonitis currently continues to be one of the leading complications of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Aminoglycosides and vancomycin are used in the treatment of CAPD peritonitis despite their potential risk for ototoxicity. The ototoxicity risk of intraperitoneally administered aminoglycosides and vancomycin has been investigated by a number of studies. Of the mechanisms that are held responsible for aminoglycoside and vancomycin ototoxicity, the most frequently emphasized mechanisms are reactive oxygen types resulting in damage to internal ear. NAC is a molecule used in the treatment and profilaxy of many diseases related to oxidative stress. NAC includes tiol group and claimed to have powerful antioxidant properties. In this study, it was aimed to investigate whether the ototoxicity due to antibiotics used for CAPD peritonitis can be prevented by NAS.

Method: Sixty patients were included in this study who first developed CAPD peritonitis attacks from February 2008 to April 2010. CAPD peritonitis was diagnosed when the peritoneal fluid white cell count was $100/\text{mm}^3$ or greater and when 50% or more of these PMNL. Patients were divided into two groups; those taking NAC (n=30) and control group (n=30). Low frequency [PTA-1 (0.25-8 KHz)] and high frequency [PTA-2 (10-16 KHz)] hearing function tests were performed on the two groups before the treatment [Baseline], at the end of the first (Early follow-up) and the fourth week's after the treatment (Late follow-up). The total doses of vancomycin and amikacin were recorded.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in terms of hearing functions at the beginning. Baseline hearing function tests in patients taking NAC were not different compared with those of the control group. However patients taking NAC had better hearing function tests at the end of the fourth week's treatment compared with those of the control group ($p < 0.05$). There were no statistical differences between the baseline low frequency hearing function tests and the first and the fourth week's low frequency hearing function tests in patients taking NAC. The first and fourth week's low frequency hearing functions worsened compared with the baseline low frequency hearing functions in the control group ($p < 0.001$). It was seen that NAC had a protective effect from the ototoxicity on low frequency (0.25-8 KHz) hearing functions. The first and the fourth week's high frequency hearing functions improved compared with the baseline high frequency hearing functions in patients taking NAC ($p < 0.05$). The first and fourth week's high frequency hearing functions worsened compared with the baseline high frequency hearing functions in control group ($p < 0.001$). This result suggests that NAC may have a curative effect on impaired hearing functions in addition to the protective effect on high frequency hearing functions.

It was found that there was a statistically significant relationship between the impairment of low and high frequency hearing functions and the total doses of amikacin and vancomycin ($p < 0.001$). This finding shows that the ototoxic effect of intraperitoneal (IP) amikacin and vancomycin was related to the dose given.

Conclusion: The present study suggests that intraperitoneal aminoglycoside and vancomycin administration in CAPD patients can cause low and high frequency hearing losses, and this ototoxic effect is related to the dose given. It was found that an effective, safe and cheap antioxidant NAC alone prevents ototoxicity associated with intraperitoneal amikacin and vancomycin in patients with CAPD peritonitis. In addition, it was revealed that NAC also has a curative effect on impairment of high frequency hearing functions.

Keywords: amikacin, CAPD peritonitis, intraperitoneal treatment, NAC, ototoxicity, vancomycin.

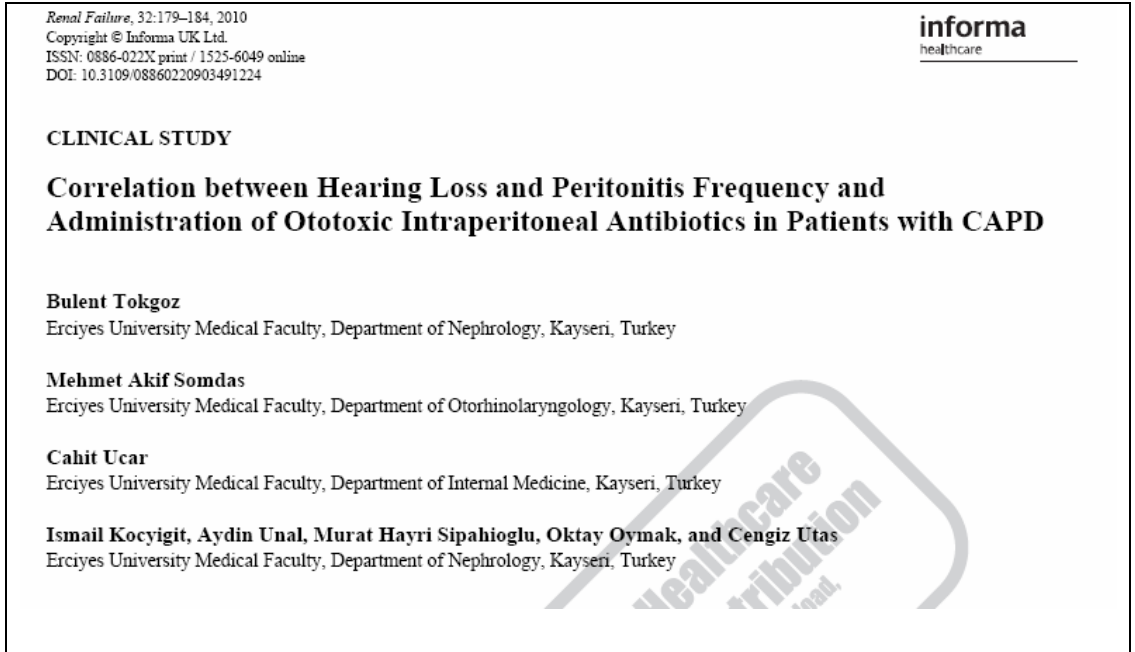
1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış bir halk sağlığı sorunudur. KBH, böbrek fonksiyonlarının aylar/yıllar alan bir süre içinde geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır (1). Böbrek fonksiyonlarının objektif bir göstergesi olan glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ölçümüne dayanarak KBH beş evreye ayrılır (2) (Tablo 1). GFH 15 ml/dakika/1,73m²'nin altına düştüğünde evre V KBH söz konusudur. Evre V KBH aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak isimlendirilir ve kalıcı renal replasman tedavisi (RRT) endikasyonu vardır.

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD), SDBY aşamasına gelmiş hastalarda başvuru RRT yöntemlerinden biridir ve en önemli komplikasyonu peritonittir. SAPD ilişkili peritonit tanısı, tipik belirtilerle başvuran hastada diyalizat lökosit sayısının 100/mm³'ü aşması ve bunun % 50'den fazlasının polimorf-nüveli (PMN) lökosit olmasıyla konur (3). SAPD ilişkili peritonit tanısı konur konmaz antibiyotik tedavisi ampirik olarak başlanmalıdır. Ampirik tedavide başvuru antibiyotiklerden amikasin ve vankomisin önde gelen yan etkisi ototoksisitedir. SAPD ilişkili peritonit tedavisinde kullanılan ototoksik potansiyele sahip ilaçların bu hasta grubunda işitme kaybına yol açıp açmadığı konusunda çok sınırlı sayıda çalışma vardır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalardan bir kısmında ilaçlar intraperitoneal (İP) yolla uygulandığı için kanda düzeylerinin belirgin olarak yükselmediği öne sürülmüş ve ototoksisitenin ortaya çıkmadığı iddia edilmiştir. Olgu sayısı düşük bazı araştırmalarda ise ototoksisitenin ortaya çıkabileceği belirtilmiştir.

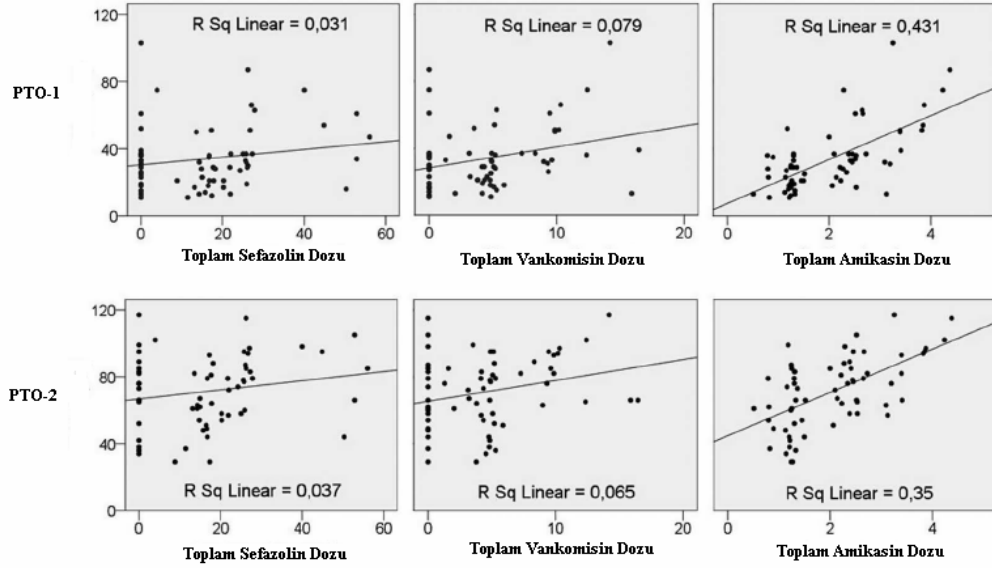
Sonuç olarak SAPD ilişkili peritonit tedavisinde İP yolla uygulanan ototoksik potansiyele sahip vankomisin ve/veya amikasinine bağlı işitme kaybı gelişip gelişmediği konusu yeterince açığa kavuşmamıştır. EÜTF Nefroloji BD SAPD ünitesinde izlenen hastalar üzerinde yaptığımız kesitsel bir araştırmada (Şekil 1) peritonit geçiren hastalarda, geçirmeyenlere kıyasla anlamlı derecede işitme kaybı geliştiği ortaya konmuştur (4) (Şekil 2). Ayrıca bu çalışmada işitme kaybı gelişimi ile amikasin kullanımının doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (Şekil 3).



Şekil 1: EÜTF Nefroloji SAPD Ünitesinde Toplam 106 Hasta Üzerinde Yapılan Çalışma (4).

Peritonit geçiren grup ile kontrol grubunun işitme kaybının derecesine göre karşılaştırılması							
		Normal	Hafif	Orta	Ağır	Total	p
PTO-1							
Peritonit Grubu	(n = 64)	23 (35.9%)	33 (51.6%)	4 (6.3%)	4 (6.3%)	—	0.001
Kontrol Grubu	(n = 42)	32 (76.2%)	10 (23.8%)	—	—	—	
PTO-2							
Peritonit Grubu	(n = 64)	—	15 (23.4%)	15 (23.4%)	32(50%)	2 (3.1%)	0.001
Kontrol Grubu	(n = 42)	16 (38.1%)	22 (52.4%)	4 (9.5%)	—	—	
PTO-1: 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 6000 Hz PTO-2: 8000, 12000, 14000, 16000 Hz							

Şekil 2: EÜTF Nefroloji SAPD Ünitesinde yapılan çalışmada peritonit geçiren grupla peritonit geçirmeyen grup arasındaki işitme fonksiyonlarının karşılaştırılması (4).



Şekil 3: EÜTF Nefroloji SAPD Ünitesinde yapılan çalışmada İP toplam antibiyotik dozları ile işitme kaybı arasındaki ilişki (4).

Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada N-asetilsistein (NAC) kullanımının hemodiyaliz hastalarında başka bir aminoglikozit antibiyotik olan gentamisine bağlı ototoksisiteyi azalttığı bildirilmiştir (5). Kateter enfeksiyonu gelişen gentamisin tedavisi kullanan hastaların yarısına günde iki kez 600 mg NAC tablet verilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre kontrol grubunda 11 hastada (%55) işitme fonksiyonlarında bozulma tespit edilirken, tedavi grubunda sadece 2 hastada (%10) işitme fonksiyon bozukluğu gelişmiştir ($p=0,003$) (5). NAC artmış oksidatif stres ile ilgili birçok hastalığın tedavi veya profilaksisinde kullanılan, tiyol grubu içeren ve antioksidan etkisi olan bir moleküldür. NAC oksidatif stresi azaltıcı etkisini, sistein ve/veya glutatyon miktarını artırarak ve serbest sülfidril grupları içeren disülfid molekülleri oluşturarak gösterir (6).

Bu çalışmanın amacı SAPD ilişkili peritonit tedavisinde İP yolla uygulanan ototoksik potansiyele sahip antibiyotiklere bağlı gelişebilen işitme kaybı üzerine NAC kullanımının koruyucu etkinliğini ortaya koymaktır. Bugüne kadar söz konusu hasta grubunda ototoksisiteyi önlemeye yönelik bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli nedenlere bağlı olarak nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak kaybı ile karakterize bir sendromdur. Hastalığın başlangıcından itibaren renal replasman tedavisi ihtiyacı ortaya çıkıncaya kadarki süre temelde yatan nedene göre değişiklikler gösterir. Süreç başladıktan sonra glomerüler filtrasyon hızı (GFH) zamanla azalır. GFH azaldıkça üremiye bağlı semptomlarda artış olur. Türkiye’de 2008 yılı verilerine göre renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 756 ve insidansı ise milyon nüfus başına 188 olarak saptanmıştır (7).

2.1.1. Evreleme

KBH, GFH'na göre beş evreye ayrılır (2) (Tablo 1).

Tablo1: Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

Evre	GFH
Evre 1	GFH 90 ml/dk/1,73m ² ve üzerindedir. Ancak beraberinde renal hasar bulguları vardır.
Evre 2	GFH 60-89 ml/dk/1,73m ² arasındadır. Persistan albüminüri mevcuttur.
Evre 3	GFH 30-59 ml/dk/1,73m ²
Evre 4	GFH 15-29 ml/dk/1,73m ²
Evre 5	GFH 15 ml/dk/1,73m ² 'nin altındadır (Son dönem böbrek yetmezliği)

2.1.2. Etiyoloji

KBH'na yol açan nedenlerin dağılımı ülkeden ülkeye, cinsiyet ve ırka göre farklılıklar göstermesine rağmen hastalığın etyolojisinde en sık neden Diabetes Mellitus'tur (DM) (8). Ülkemizde de DM etyolojide en sık görülen nedendir (Tablo 2).

Tablo 2: Kronik Böbrek Hastalığına Neden Olan Hastalıklar ve Türkiye'deki İnsidansları (7).

Hastalık	İnsidans (%)
Diabetes Mellitus (DM)	27,9
Hipertansif Böbrek Hastalığı	26,4
Kronik Glomerülonefrit	8,7
Renal Vasküler Hastalıklar	1,2
Pyelonefrit	4,2
Amiloidoz	2,1
Kistik Renal Hastalıklar	4,4
Diğer Nedenler	7,8
Etiyolojisi Bilinmeyen	16,1

2.1.3. KBH'nın Seyri

KBH sürecinde temel sorun, böbrek fonksiyonlarının önlenemez bir şekilde bozulması sonucu hastalığın son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesidir (9). Böbrek fonksiyonları bozuldukça hem hastalığın komplikasyonları, hem de buna bağlı mortalite ve morbidite artmaktadır. Hastalığın seyri ve ilerlemesi GFH ölçümü, kreatinin klirensinin hesaplanması veya serum kreatininin takip edilmesi ile veya takipteki hastanın renal replasman tedavisi ihtiyacının ortaya çıkması ile değerlendirilebilir (2). GFH, böbrek yetmezliğinin hem tanısında hem de takibinde en önemli parametrelerden biridir.

Böbrek hastalığı bazı hastalarda uzun yıllar süren yavaş bir seyir izlerken, bazı hastalar ise kısa sürede son döneme ulaşmaktadır. Bu seyir hastadan hastaya ve etyolojiye göre farklılık gösterebilir. Yaş, ırk, cinsiyet, bazı genetik faktörler ve bazal böbrek fonksiyonları gibi değiştirilemeyen faktörler de böbrek hastalığının ilerlemesine katkıda bulunur (2).

2.1.4. KBH'da Semptom ve Bulgular

KBH'da semptomlar GFH'da azalma ile paralel olarak ortaya çıkmaya başlar. GFH 35-50 ml/dk'nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Genellikle ilk semptom gece idrara çıkmadır (noktüri). GFH'nda azalma ile birlikte nefron başına düşen solüt yük artışı nedeniyle hastalar gece de idrara çıkmaya başlarlar. Tüm sistem ve dokuları ilgilendiren üremik semptomlar şunlardır (10-12):

Nörolojik sistem: Davranış değişiklikleri, hafıza ve konsantrasyon bozuklukları, uyku bozuklukları, nöromüsküler irritabilite, periferik nöropati, baş ağrısı, irritabilite, kramplar, demans, depresyon, yorgunluk, huzursuz bacak sendromu, psikoz, konvülzyon, stupor, koma.

Gastrointestinal sistem: İştahsızlık, tat alma bozuklukları, bulantı, kusma, gastrointestinal ülserler ve kanama, hıçkırık, stomatit, parotit, kilo kaybı, pankreatit.

Kardiyovasküler sistem: Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon ya da hipotansiyon, asit, ödem, plevral effüzyon, aritmiler, perikardit, kardiyomegali, kalpte iletim defektleri, kardiyomyopatiler, azalmış diyastolik kompliyans, perikardit.

Solunum sistemi: Plevrit, dispne, ortopne, öksürük, hemoptizi, uyku-apne sendromu, akciğer ödemi.

Cilt: Kserozis, pigmentasyon, kaşıntı, üremik frost.

Hematolojik sistem: Anemi, trombosit fonksiyon bozuklukları, immun defektler, kanama, hiperkoagülabilite.

Kas-İskelet sistemi: Artralji, artropatiler, proksimal myopati, periartiküler ve yumuşak doku kalsifikasyonları, karpal tünel sendromu, kas güçsüzlüğü, adinamik kemik hastalığı, vitamin-D metabolizma bozuklukları, osteitis fibroza, osteomalazi, osteoporoz, amiloidoz.

Endokrin sistem: Büyüme geriliği, hiperprolaktinemi, dislipidemi, glikoz intoleransı, hiperparatiroidi, impotans, azalmış libido.

Diğer sistemler: Hiperkalemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hipermagnezemi, hipokalsemi, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hipotermi, üremik ağız kokusu, kilo kaybı.

2.1.5. Tanı

Kan üre azotu ve kreatinin düzeyinde yükseklik böbrek yetmezliği tanısının konulmasında önemli parametrelerdir. Akut ve kronik böbrek yetmezliğinin ayrımı ise daha ileri tetkikler gerektirebilir. Böbreklerin küçüldüğünün radyolojik olarak gösterilmesi, aneminin varlığı, üremik kemik hastalığı bulgularının ortaya çıkışı, öyküde hastalığın en sık nedenleri olan DM ve hipertansiyon gibi hastalıkların bulunması KBH tanısını kolaylıkla koydurabilir. Semptomların uzun süreli olması ve palyatif önlemlerle tamamen giderilememesi de hastalığın kronik olduğunun dolaylı göstergeleri olabilir (13).

2.1.6. Tedavi

KBH sürecindeki bir hastaya klinik yaklaşım birçok faktörü içermektedir. Böbreklerin rezervlerini saptamak, geri döndürülebilir faktörleri düzeltmek, hastalığın ilerlemesini durdurmak ya da yavaşlatmak, komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini artırmak ve SDBY evresinde diyaliz veya transplantasyon gibi RRT yöntemlerini uygulamak hastalık tedavisinde temel basamakları oluşturmaktadır.

Transplantasyon günümüzde SDBY tedavisinde seçilecek altın standart yöntemdir. Diyalize göre daha efektif ve rölatif maliyeti daha düşüktür (14,15).

Ancak tüm dünyada temel sorun transplantasyon yapılacak böbrek bulmaktır. Bu nedenle diyaliz tedavileri renal replasman amacıyla en sık başvurulanan yöntemlerdir.

Temel olarak iki tip diyaliz yöntemi vardır:

1. Hemodiyaliz (HD)

2. Periton diyalizi (PD)

Bu iki diyaliz yönteminin hangisinin daha iyi olduğu, daha uzun hasta sağkalımı sağladığı tam olarak ortaya konamamıştır (16). PD'nin HD'e eşit hatta seçilmiş gruplarda daha üstün olduğu gösterilmekle beraber bu yöntemlerin birbirlerine göre bazı avantaj ve dezavantajları olduğu bilinerek hastaya uygun olanının seçilmesi gerekir (17).

Tablo 3: Türkiye' de 2008 Yılı Verilerine Göre RRT tipleri

Renal Replasman Tipi	n	%
Hemodiyaliz	46659	77,0
Periton Diyalizi	6109	10,1
Transplantasyon	7824	12,9
Toplam	60592	100,0

2.1.6.1. Hemodiyaliz: HD, bir diyalizör vasıtasıyla solüt moleküllerin vücuttan temizlenmesi esasına dayanan bir yöntemdir. Yarı geçirgen bir membrandan oluşan diyalizör, suyun ve küçük molekül ağırlıklı maddelerin geçişine izin verirken, protein ve kan hücreleri gibi daha büyük solütlerin geçişini engeller. Membran boyunca solüt transportu difüzyon ya da ultrafiltrasyona dayalı konveksiyonla gerçekleşir (18,19).

2.1.6.2. Periton diyalizi: PD, SDBY'de kullanılan bir diğer RRT yöntemidir. Periton membranının KBH'nın tedavisinde bir diyaliz membranı olarak kullanılması fikri 1920'lerde ortaya çıkmış ve 1950'ye kadar intraperitoneal diyaliz yaklaşık 100 kez kullanılmıştır. İlk kez 1923 yılında böbrek yetmezlikli bir kadına Ganter tarafından

uygulanmıştır (20). 1959 yılında Maxwell peritoneal kaviteye yerleştirdiği basit bir kateter aracılığı ile uygun şekilde hazırlanmış diyaliz sıvısı kullanarak aralıklı periton diyalizini gerçekleştirmiştir (21).

1960'ların başında ticari olarak üretimine başlanan şişeler içindeki PD solüsyonları, 1980'lerde yerini plastik torba içindeki solüsyonlara bırakmıştır. Bu tarihten sonra PD, plastik torbaların taşınabilirlik özellikleri nedeniyle yaygınlık kazanmıştır. Ülkeden ülkeye büyük değişiklikler göstermekle birlikte dünyadaki KBH hastalarının %15-20 kadarı PD uygulamaktadır. Türkiye' de 2008 verilerine göre 6109 (% 10,1) KBH hastası PD tedavisi görmektedir.

Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyona yol açmaları, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasının esaslarını oluşturmaktadır. PD sistemi temel olarak, peritona giriş sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, belirli bir süre tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde olmaktadır. Diyalizatın periton boşluğunda beklediği dönemde, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre gibi azotlu maddeler ve diğer üremik toksinler difüzyonla diyalizata geçerler. Diyalizat ve kan arasındaki konsantrasyon farkı azaldıkça difüzyon hızı azalır ve kan ile diyalizat konsantrasyonu eşitlendiğinde difüzyon durur (22). Ultrafiltrasyon, diyalizat içindeki ozmotik maddelerin (sıklıkla glukoz) yarattığı, kan ve diyalizat arasındaki ozmotik fark sayesinde gerçekleşir. Kan ve diyalizat arasında ozmotik eşitlik sağlanıncaya kadar su kapillerlerdeki kandan periton boşluğuna geçer. Ultrafiltrasyon sonucunda hastaya verilen diyalizattan daha fazla sıvıyı geri almak mümkün olur (23).

2.2. PERİTON DİYALİZİNDE ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLAR

2.2.1. Kateter Çıkış Yeri ve Tünel Enfeksiyonu: Diyaliz kateterinin vücuttan çıktığı bölgeye kateter çıkış yeri, peritondan kateter çıkış yerine kadar olan kısmı içine alan deri alta yola da kateter tüneli adı verilir. Çıkış yerinde pürülan akıntı enfeksiyonun varlığını gösterir. Bir çıkış yeri enfeksiyonu kateter-epidermal bileşkede eritemin olması veya eritem olmaksızın pürülan akıntının varlığı olarak tanımlanır (24). En ciddi ve sık rastlanan çıkış yeri patojenleri *Staphylococcus*

aureus ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bu mikroorganizmalar sıklıkla peritonite de yol açarlar. Metisilin Rezistan *Stafilokokus aureus* (MRSA) hariç oral antibiyotik tedavisi İP tedavi kadar etkilidir (25).

Ampirik antibiyotik tedavisine hemen başlanabilir. Alternatif olarak çıkış yerinden alınan kültürlerinin sonucu çıkana kadar beklenebilir. Ampirik tedavi daima *S. aureus*'u kapsamalıdır. Antibiyotik tedavisi çıkış yeri görünümü tamamı ile normal olana kadar sürdürülür.

2.2.2. SAPD İlişkili Peritonit

SAPD ilişkili peritonit, PD tedavisi gören SDBY hastalarında en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Enfeksiyon insidansını azaltmak için yeni stratejiler geliştirmek, enfeksiyona yatkın hastaların risk faktörlerini daha iyi anlamak ve bu enfeksiyonların tedavisi için daha iyi tedavi stratejileri geliştirmek için yoğun çaba harcanmaktadır.

2.2.2.1. İnsidans ve Risk Faktörleri: SAPD ilişkili peritonit hızı PD tedavisinin ilk başladığı yıllara göre önemli ölçüde azalmıştır. Başlangıçta enfeksiyon hızı 1 enfeksiyon/12 hasta ayı iken, son raporlarda bu hız 24-60 ay başına 1 enfeksiyon arasında değişmektedir (26). 2007 verilerine göre ülkemizde SAPD ilişkili peritonit hızı 39 ay başına 1 enfeksiyondur (7). Bu ilerleme risk faktörlerinin daha iyi tanınmasının yanı sıra teknik ilerlemeler ile de ilişkilidir.

2.2.2.2. Tanı: SAPD ilişkili peritonit, diyalizatta lökosit sayısının $100/\text{mm}^3$ ve/veya üzerinde olması ve bu hücrelerin % 50'den fazlasının PMN lökosit olması olarak tanımlanır. Karın ağrısı ve ateş, bu laboratuvar bulgulara eşlik edebilir. En önemli bulgu periton sıvısının bulanıklaşmasıdır. Karın ağrısı olup periton sıvısı berrak olan hastalarda pankreatit başta olmak üzere diğer karın ağrısı yapabilecek sebepler ekarte edilmelidir. SAPD ilişkili peritonit düşünülen hastadan hızlı bir şekilde periton sıvı örneği alınmalı ve lökosit sayımı, gram boyama, kültür için laboratuara gönderilmelidir.

Peritonite bağlı ölüm sepsise bağlı, peritonit başlangıcından sonraki 14 gün içinde ve periton diyalizat kültürü pozitifliği ile birlikte olan veya peritonit nedeniyle hastaneye yatırılan hastanın hastanede yattığı süre içinde meydana gelen ölüm olarak tanımlanır (27). Peritonite bağlı ölüm, hastaların % 1-6 sında meydana gelir. Peritonite bağlı ölüm oranı, peritonit hızındaki azalmaya rağmen değişmemiştir.

Tablo 4: SAPD İlişkili Peritonit Etkenleri

Etken Mikroorganizma	%
Gram (+) mikroorganizmalar	67
Gram (-) mikroorganizmalar	28
Mantarlar	3
Anaerobik mikroorganizmalar	2

Fakat kültür pozitifliği bütün peritonit epizotlarında gözlenmeyebilir. Genel olarak bütün peritonit epizotlarının yaklaşık % 20'si kültür negatiftir (28). Kültür negatifliğinin en önemli sebebi standart kültür tekniğine uyulmamasıdır. Bu tekniğe uyulduğu zaman kültür negatifliği % 5'in altına düşmektedir. Son dönemdeki önemli bir sorunda antibiyotik dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasıdır. Bu mikroorganizmaların sebep olduğu SAPD ilişkili peritonitte mortalite ve morbidite sonuçları oldukça kötüdür.

2.2.2.3. Tedavi: SAPD ilişkili peritonit tedavisinde birçok antibiyotik protokolü mevcuttur. Tedavide en önemli nokta SAPD ilişkili peritonit şüphesi bulunan hastada, periton sıvısından lökosit sayımı, gram boyama, kültür gibi gerekli tetkikler gönderildikten sonra sonuçlar beklenmeden hemen ampirik antibiyotik tedavisine başlanmasıdır. Ampirik antibiyotik tedavisi hem gram-pozitif hem de gram-negatif mikroorganizmaları kapsamalıdır. Gram-pozitif mikroorganizmalar için vankomisin veya sefalosporin, gram-negatif mikroorganizmalar için aminoglikozitler veya üçüncü kuşak sefalosporinler seçilmelidir. Çoğu merkez sefazolin veya sefalotin gibi birinci kuşak bir sefalosporinle bir aminoglikozit kombinasyonunu kullanmaktadır. Bazı merkezler ise metisilin dirençli mikroorganizmaların oranındaki artıştan dolayı gram-pozitif mikroorganizmalar için seçilecek ilacın vankomisin olması gerektiğini savunmaktadır. Gram-negatif etkinlik için seçilebilecek ilaçlar aminoglikozitler, seftazidim, sefepim, karbapenemlerdir. Tek antibiyotik kullanımı da mümkündür. Yapılan çalışmalarda imipenem/silastatin tedavisinin sefazolin+seftazidim kombinasyonu kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı durum sefepim ile vankomisin+netilmisin kombinasyonun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da gösterilmiştir (29). Kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılık testleri çıkar çıkmaz uygun antibiyotik tedavisine geçilmelidir. Tedavi en az iki hafta sürdürülmelidir.

Antibiyotikler genellikle intraperitoneal (İP) verilir. Çünkü bu yolla hem yüksek konsantrasyonlarda lokal antibiyotik seviyesi elde edilir hem de antibiyotiklerin sistemik yan etkilerinden kaçınılmış olur. İP antibiyotikler iki şekilde verilebilir: Kontinü (devamlı) ve intermittan (aralıklı). Devamlı İP antibiyotik tedavisinde antibiyotikler her değişim seansında periton solüsyonuna eklenir. Aralıklı tedavide ise antibiyotikler günde bir kez periton solüsyonuna katılır ve sistemik dolaşıma antibiyotiğin yeterli emilimi için en az 6 saat peritonda solüsyonun kalması sağlanır.

Tablo 5: SAPD Hastalarında İP Antibiyotik Dozları

Antibiyotik	Aralıklı	Devamlı
Amikasin	2 mg/kg	YD 25, İD 12
Gentamisin	0.6 mg/kg	YD 8, İD 4
Tobramisin	0.6 mg/kg	YD 8, İD 4
Sefazolin	15 mg/kg	YD 500, İD 125
Sefepim	1000 mg	YD 500, İD 125
Sefalotin	15 mg/kg	YD 500, İD 125
Seftazidim	1000-1500 mg	YD 500, İD 125
Seftizoksım	1000 mg	YD 250, İD 125
Vankomisin	15-30 mg/kg 5-7 günde bir	YD 1000, İD 25
Ampisilin-Sulbaktam	2000 mg/12 saat	YD 1000, İD 100
İmipenem-Silastatin	1000 mg	YD 500, İD 200

YD: Yükleme Dozu **İD:** İdame Dozu, Rezidüel renal fonksiyonu olan hastalarda doz % 25 artırılmalıdır. Devamlı tedavi dozları diyalizat sıvısına mg/L şeklindedir.

2.3. OTOTOKSİSİTE VE İLAÇLAR

2.3.1. Ototoksisite: Ototoksisite, kohlear ve/veya vestibüler olarak iç kulak dokularının, ilaçlar ve terapötik ajanlar nedeni ile hücresel dejenerasyonu ve fonksiyonel olarak bozulmasıdır (30). Epidemiyolojik çalışmalara göre tüm işitme bozukluklarının % 1,2'si ilaçlara bağlı ototoksisitedir. Ototoksisiteye yol açan ilaçların % 75 gibi büyük bir bölümünü antibiyotikler oluşturur. Herhangi bir ajanın ototoksik sayılabilmesi için, uygulama sonrasında saf ses odyometrisinde bilateral 250-20000 frekansları arasında herhangi bir frekansta 20 dB artış veya birbirini takip eden iki frekansta 10 dB artış kabul edilmiş bir kriterdir (31). İşitme kaybının sınıflandırılması ise American Speech-Language-Hearing Association (ASHA 1994)'in belirlediği sınıflamaya göre yapılmaktadır (31).

Oral, sistemik veya topikal ilaç kullanımı iç kulakta toksik etki yapabilmeye yetecek konsantrasyona ulaşabilir. Ototoksik maddelere bağlı olarak meydana gelen başlıca yakınmalar; işitme kaybı, dengesizlik ve vertigo olmakla birlikte en sık ve çoğu zaman ilk olarak karşılaşılan yakınma kulakta çınlamadır. Kulakta çınlama ve işitme kaybı genellikle bilateral ve simetriktr. Ancak tek taraflı bulgular ile de nadir de olsa karşılaşıldığı bildirilmektedir. Vestibüler belirtiler, orta derecede dengesizlikten bulantı kusma ile seyreden ciddi vertigoya kadar giden klinik tablolar şeklinde olabilir. Vestibüler belirtiler genellikle kompanzasyon mekanizmaları ile zaman içinde hafifler ancak toksik maddelerin cinsine, alım şekli ve süresine bağlı olarak total vestibüler kayıp da söz konusu olabilir (31). Semptomlar kalıcı, geçici, tek veya çift taraflı olabilir. Ototoksisite halen sensörinöral işitme kayıplarının önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Ototoksisitede görülen işitme kaybı her zaman sensorinöral karakterdedir.

2.3.1.1. Ototoksisitenin Saptanmasında Odiyometri: Odiyometri, her bir frekansta işitme eşiklerini gösteren bir yöntemdir. İşitme eşiği, herhangi bir frekansta verilen seslerin duyulabildiği en düşük ses şiddeti düzeyidir. Test edilen frekanslar insan kulağının işitme yetisinin olduğu frekans yelpazesinin (20-20000) tamamını değil ancak konuşmanın anlaşılması için önemli olan frekansları (250-8000 Hz) kapsar. Klinik çalışmalarda genellikle 20-20000 Hz frekans aralığını ölçen odiyometrilere kullanılmaktadır. Ölçümler arasında farklılık olmaması için uluslararası standartlara uygunluk gerekmektedir.

Kalibrasyonlar, 1964 yılında uluslararası standartlar organizasyonu ve 1969 yılında da Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü tarafından oluşturulan protokollere göre yapılmaktadır.

Protokoller her yıl revizyondan geçirilerek güncelleştirilmektedir. İnsan kulağı 20-20000 Hz arasındaki frekans aralığına karşı hassastır. Bununla beraber, konuşma için kritik frekanslar 125 Hz ve 8000 Hz'dir. Odiyometri sistemlerinin çoğu 125-8000 Hz arasında sinyal üretirler. 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz ve 8000 Hz de sinyal üretirler. Bazıları da 1500 Hz, 3000 Hz, 6000 Hz ve 10000 Hz gibi ara frekansları da içerirler (32).

2.3.2. Vankomisin: Vankomisin glikopeptid yapıda bir antibiyotik olup 1450 dalton ağırlığında trisiklik bir polipeptiddir. Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarında yer alan peptitlerle kompleks oluşturarak peptidoglikan sentezini inhibe eder. Ayrıca protoplast hasarı oluşturarak RNA (Ribonükleik asit) sentezi üzerine de etkili olurlar. Aerob ve anaerob gram-pozitif bakterilere etkilidir. Lipit membranını aşamadığından gram-negatif bakterilere etkisizdir (33). Özellikle MRSA, koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokoklara bakterisidal etki gösterirken enterokoklara karşı bakteristatik etki gösterir. Vankomisin oral yoldan alındığında emilmez. Kas içi uygulamaları ağırlıdır. Bu yüzden damar içi yavaş infüzyonla verilir. Yarılanma ömrü 6-8 saattir. Tamamı böbreklerden atılır. Anürik hastalarda yarılanma ömrü 7 güne kadar uzar (34). SAPD ilişkili peritonitte uygulama şekli İP 30 mg/kg haftada bir şeklindedir. En sık rastlanan yan etkileri ototoksisite ve nefrotoksisitedir. Ototoksisite doza bağımlıdır. Kulakta çınlama ve yüksek tonlarda işitme kaybı ile başlar. Kalıcı ve ilerleyici olabilir.

2.3.3. Amikasin: Amikasin aminoglikozid grubu bir antibiyotik olup kimyasal olarak aminosiklitol halkasına glikozidik bağlarla bağlanmış 4 amino şeker grubu taşır. Ribozomların 30S ünitesine geri dönüşümsüz bağlanarak protein sentezini inhibe ederek etki eder. Konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterir. Tedavi sırasında direnç gelişiminin oldukça nadir görülmesi en önemli avantajıdır. Özellikle gram negatif bakterilere karşı çok etkilidir. Gastrointestinal sistemden emilimi çok kötü olduğu için parenteral yol kullanılır. Vücuttan böbrekler yolu ile atılır. Yarı ömrü 3-4 saattir. Anürik hastalarda yarı ömrü 40-50 saate kadar uzar (35).

SAPD ilişkili peritonit tedavisinde kullanım şekli İP 1x500 mg beş günde bir şeklindedir. Amikasininde vankomisin gibi en sık rastlanan iki yan etkisi ototoksisite ve nefrotoksisitedir. Ototoksisite genellikle geriye dönüşümsüzdür.

İlk olarak kohleanın bazal parçasının erken zararına bağlı normal işitmeyi engellemeyen yüksek frekanslı ses kaybı ortaya çıkar. Daha sonra orta ve düşük frekanslı sesler etkilenir, vestibüler fonksiyonlar nadiren etkilenir.

Ototoksik antibiyotiklerin başında aminoglikozitler ve vankomisin gelir. Ucuz ve etkili olmaları nedeni ile bu ilaçlar dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hastaların işitme ve denge fonksiyonlarının korunması açısından bu ilaçların ototoksisitelerini önleyici çalışmalar değer kazanmaktadır. Aminoglikozitler ve vankomisin hem kohleaya (işitme organı) hem de vestibüler (denge) organa toksik etki gösterir. Ancak bu yerlerden birine olan toksik etki diğerine göre daha belirgin olabilir. Örneğin streptomisin vestibüler toksik etkisi ve neomisin kohlear toksik etkisi diğer aminoglikozitlerden daha fazladır (36).

Aminoglikozitlerin ve vankomisinin kohleada, dış ve iç tüy hücrelerinde, nöronların afferent bölgelerinde, iç kulakta ve perilenfada biriktikleri gösterilmiştir. Bu birikim sonucu dentrit ve aksonlarda dejeneratif değişikliklere neden olurlar. Doz veya serum konsantrasyonları ile perilenfa konsantrasyonları arasında doğru ilişki olduğu ve perilenfadan eliminasyonlarının serumdan eliminasyonlarına göre daha uzun zaman aldığı gösterilmiştir. Ototoksik oluş mekanizmasını hücre düzeyinde aydınlatmayı amaçlayan yeni çalışmalarda, polikasyon yapısındaki aminoglikozitlerin kohleadaki polianyonik maddeler olan glikozaminoglikanlara bağlandıkları gösterilmiş ve bu bağlanmanın endolenfa iyon içeriğini bozarak endokohlear potansiyelin düşmesine ve dış tüy hücrelerinde ve iç kulaktaki diğer yapılarda dejenerasyona yol açtığı ortaya konmuştur (37).

Aminoglikozitler ve vankomisinin kohleaya toksik etkilerine bağlı olarak oluşan işitme kaybı, genellikle tedaviye başladıktan sonra birkaç gün içinde ortaya çıkar. Ototoksik belirtiler antibiyotik uygulamasına son verdikten bir süre sonra ortadan kalkarken, sağırılık ve vertigoda olduğu gibi bazen ilaç kesilmesinden sonra ortaya çıkıp ilerleme gösterebilir. Ototoksisitenin görülmesi için her zaman uzun süreli tedavi gerekli değildir. Bazı hastalarda tek dozdan sonra bile işitme kaybı görülebilir. Vankomisin ve aminoglikozitlere bağlı vestibüler toksisite işitme kaybı ile birlikte veya tek başına ortaya çıkabilir (38).

Başlangıçta baş ağrısı, bulantı, kusma ve sersemlik ile kendini gösterir. Bu semptomlara vertigo, nistagmus, ataksi gibi daha ciddi vestibüler bozukluklar eşlik edebilir. Bu antibiyotiklere bağlı ototoksisiteye katkısı olabilecek çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörlerden en önemlileri tedavi süresi, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, daha önce bu antibiyotikleri kullanmış olma, tedavide başka bir ototoksik ilacın eş zamanlı kullanılmasıdır.

Bu antibiyotiklerin ototoksik etkilerinin önlenmesinde, bu ilaçların mümkün olduğunca kısa süre kullanılması, serum konsantrasyonlarının yakın takibi, diğer ototoksik ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılması, ototoksik etkiyi önleyici ilaçların kullanımı yararlı olabilir (39).

2.3.4. Vankomisin ve Amikasinin İP Farmakokinetiği: Bu ilaçların sistemik uygulamalarında görülen ototoksitenin İP uygulamada da sık görüldüğünü 106 SAPD hastası üzerinde yaptığımız çalışmada göstermiştik (4). SAPD ilişkili peritonit tedavisinde ototoksiste gelişmesi üzerine etkili etken peritonit durumunda periton membranının geçirgenliğinin değişmesi olabilir. Enfeksiyon durumunda periton membranının geçirgenliği artar ve bunun sonucu olarak bu antibiyotiklerin peritondan sistemik dolaşıma Emilimi artar. Vankomisinle ilgili yapılan bir çalışmada İP verilen vankomisinin % 50'si sistemik dolaşıma geçerken, peritonit varlığında bu oran % 90'a çıkabilmektedir (40). Vankomisin ve amikasinin intravenöz (İV) ve İP uygulamalarını karşılaştıran çalışmalarda, her iki veriliş yolundan sonraki serum konsantrasyonları birbirine yakın bulunmuştur. Ancak İV ve İP uygulamalar karşılaştırıldığında, SAPD ilişkili peritonit tedavi başarısı ve periton diyalizat sıvısındaki antibiyotik konsantrasyonu açısından İP uygulamanın bariz üstünlüğü söz konusudur. İlaçların periton membranından Emilimini etkileyen çeşitli faktörler vardır. İlacın molekül ağırlığı, proteine bağlanıp bağlanmaması, volüm dağılımı, iyonik yükü, su veya lipitte çözünürlüğü, peritonun yüzey alanı ve geçirgenlik durumu, peritonit varlığı, kan akım hızı, diyalizatın peritonda kalma süresi, diyalizatın dekstroz konsantrasyonu ilaçların peritondan sistemik dolaşıma Emilimini etkileyen faktörlerdir.

Tablo 6: Vankomisinin Farklı Uygulamalar Sonrası Serum Konsantrasyonları (41)

Veriliş Yolu	24.saat	72.saat	168.saat
Vankomisin İV (15 mg/kg)	19.8	15.4	8.6
Vankomisin İP (30 mg/kg)	21.0	15.1	7.0

Serum Konsantrasyonu (mcg/ml)

Tablo 7: Vankomisinin Farklı Uygulamalar Sonrası Diyalizat Konsantrasyonları(41)

Veriliş Yolu	6. saat	12. saat	48. saat	144. saat
Vankomisin İ.V.(15 mg/kg)	5.8	4.3	3.0	2.3
Vankomisin İ.P.(30 mg/kg)	610	59.2	4.7	3.6

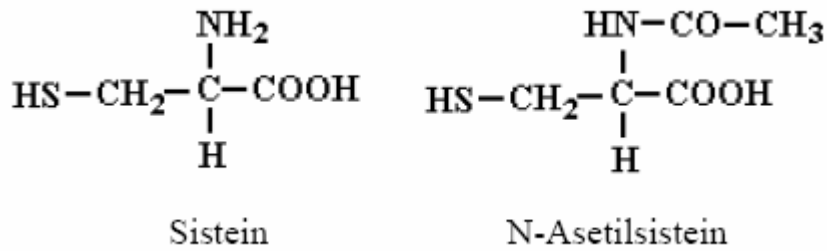
Diyalizat Konsantrasyonu (mcg/ml)

2.4. N-ASETİLSİSTEİN

N-asetilsistein (NAS), yaklaşık 50 yıldır solunum sistemi hastalıklarında mukolitik ajan olarak kullanılan bir aminoasittir (42,43). Yıllar içerisinde oksidatif stresle ilişkili ya da redükte glutatyon gereksiniminin arttığı durumlarda, etkili olduğu gözlenen NAS'ın bir antioksidan olarak kullanımı, giderek yaygınlaşmaktadır (44).

2.4.1. Kimyasal Yapı ve Özellikleri

Serbest tiyol (SH) grubu içeren NAS, Şekil 1'de görüldüğü gibi; L-sistein aminoasidinin N-asetil türevidir. Beyaz renkte bir tiyol bileşiği olan NAS'ın kapalı formülü "C₅H₉NO₃S" ve molekül ağırlığı 163,2 g/mol'dür (6).

**Şekil 4:** Sistein ve NAS'ın Kimyasal Yapıları

Sisteinin L-izomerinden türeyen L-NAS, biyokimyasal olarak aktiftir ve organizmada tiyol grupları için önemli bir kaynak oluşturur. D-NAS ise, sistein ve

redükte glutatyona metabolize olamadığı için, inaktif izomer olarak kabul edilir (43, 44). NAS, sistein türevi olmasına rağmen, sahip olduğu asetil grubundan dolayı, sisteine göre suda daha çok çözünür ve daha az toksiktir; ayrıca, dimerizasyon ve oksidasyona daha az meyillidir (44).

2.4.2. Farmakokinetik ve Metabolizma

NAS'ın absorpsiyonu, organizmada dağılımı, metabolizması ve organizmadan atılımı; uygulama şekline bağlı olarak değişebilmektedir. NAS, organizmaya oral, İV ve topikal (ör: aerosol) yoldan verilebilir. NAS, topikal olarak kullanıldığında; sistein ya da redükte glutatyon miktarlarında sistemik bir artış olmadığı kanıtlanmıştır. Plazma düzeyi İV uygulamayla hızla yükselen NAS'ın, bazı yan etkilere yol açabileceği görülmüştür. Bu nedenle, NAS'ın oral kullanımı tercih edilmektedir (44).

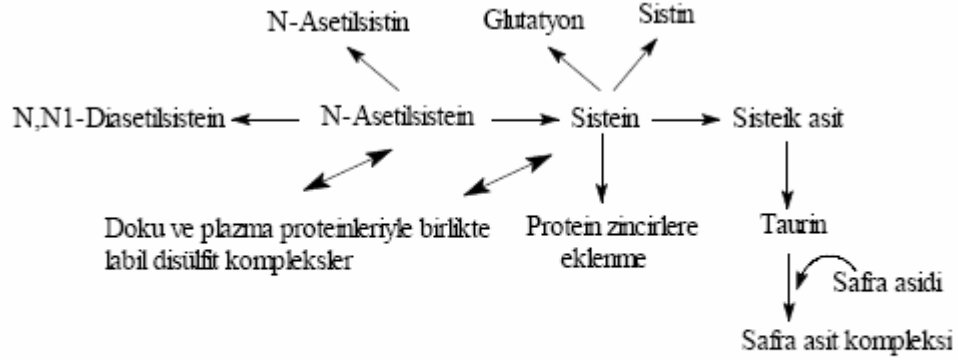
Absorpsiyon: Oral alımı takiben, düşük mide pH'sında nötr hale gelen NAS, hızla ve hemen hemen tamamı bağırsaklardan emilir. Radyoaktif işaretlenmiş NAS'ın, oral alımdan sonra, sadece % 3'ünün feçesle atıldığı gösterilmiştir. Oral alınan NAS, bir saat içerisinde maksimum kan ve plazma konsantrasyonlarına ulaşır ve hatta alımı takiben 10-12 saat sonra bile, plazmada tespit edilebilir (42). NAS, plazmada farklı formlarda bulunabilmektedir. Total NAS'ın 1/3'ü serbest olarak bulunmakta; geri kalanı ise N,N1-diasetilsistein olarak veya düşük molekül ağırlıklı plazma proteinlerine disülfid bağıyla konjüge olarak bulunmaktadır. Serbest ve proteinlere bağlı NAS arasında dinamik bir denge vardır (6).

Metabolizma: Oral alınan NAS, ince bağırsak ve karaciğerde yüksek oranda ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Portal dolaşımla karaciğere gelen NAS'ın çok az bir kısmı değişmeden kalır ve NAS, başta sistein ve inorganik sülfid olmak üzere çeşitli metabolitlere dönüştürülür. Sisteinin az bir kısmı da safra asitleriyle atılan taurine dönüşmektedir (Şekil 2) (42).

Biyoyararlanım: Oral yoldan alınan ve hiçbir değişikliğe uğramayan NAS'ın biyoyararlanımı, % 4-10 olarak bulunmuştur. Düşük biyoyararlanım, NAS'ın intestinal lümen ve mukoza hücrelerinde deasetile edilmesine ve proteinlere disülfid bağıyla konjüge olmasına bağlanmaktadır (6).

Vücuttaki dağılım hacmi 0.33 L/kg ve renal klirensi 0.21 L/saat/kg olan serbest NAS'ın plazma yarılanma ömrü, 2.27 saattir (45).

Atılım: NAS, başlıca inorganik sülfat şeklinde idrarla atılır. Radyoaktif olarak işaretlenmiş ve oral yoldan alınan NAS'ın 24 saatlik idrarda geri kazanılabilirliği, % 13-38 olarak bulunmuştur (42).



Şekil 5:NAC Metabolizması

2.4.3. Etki Mekanizması

Oral alınan NAS'ın organizmada başlıca etkisi, ekstraselüler sistin ve sistein düzeylerini artırması ve organizma için serbest tiyol kaynağı oluşturmaktır (42). İn vivo ve in vitro çalışmalarla, NAS'ın redükte glutasyon biyosentezini artırdığı gösterilmiştir. İn vivo NAS, eritrosit, karaciğer ve akciğer hücrelerinde hem intraselüler redükte glutasyon düzeylerini artırmakta ve hem de redükte glutasyon depolarını yenilemektedir (44).

NAS, redükte glutasyon sentezini uyararak glutasyon-S-transferaz aktivitesini de artırmakta ve böylece redükte glutasyon bağımlı detoksifikasyon mekanizmalarına katkı sağlamaktadır.

Serbest tiyol grupları, serbest oksijen radikallerine karşı savunmada esansiyel kabul edilmektedir (46). NAS'ın antioksidan etkisi, redükte glutasyon öncüsü olmasının yanı sıra, doğrudan serbest radikalleri toplayabilme özelliğine de bağlanmaktadır (44, 46). Oksidanlara maruz kalan NAS, sahip olduğu serbest tiyol gruplarıyla disülfid bağı oluşturarak; direkt olarak antioksidan etki göstermektedir (6).

NAS hücreler için çok toksik bir serbest oksijen radikali olan HOCl (Hidroksiklorür) için güçlü bir toplayıcıdır. Ayrıca HO[•] (Hidroksil) ve H₂O₂ (Hidrojen peroksit) üretimini de azaltmaktadır. Sürekli olarak % 100 oksijene maruz bırakılan hayvan

modelleri üzerinde, NAS'in akciğerleri koruduğu gösterilmiştir (46). Diğer taraftan, NAS'in mukolitik etkisi, yapısında bulunan serbest tiyol grubuyla, balgamin mukoprotein moleküllerindeki disülfid köprülerini kırmasına bağlı olarak açıklanmaktadır. NAS'in metabolik aktivitesinden büyük oranda serbest tiyol grubu sorumlu olmasına rağmen; amin grubuna bağlı asetil ünitesi de, NAS'i oksidasyona karşı daha stabil ve dirençli hale getirmektedir (6).

2.4.4. Endikasyon

NAS'in tedavi amacıyla kullanıldığı hastalıklar arasında, akut respiratuvar distress sendromu, fibröz alveolitis, pulmoner ödeme neden olan toksik materyallerin inhalasyonu, kronik bronşit, kistik fibrozis gibi solunum sistemi hastalıkları, angina pectoris ve akut miyokard infarktüsü gibi kardiovasküler hastalıklar sayılabilir (43, 44). Ayrıca, asetaminofen zehirlenmesinde yaklaşık 20 yıldır yeterli redükte glutatyon düzeylerini sağlamak amacıyla, İV infüzyon veya oral yoldan antidot olarak kullanılmaktadır. Zehirlenmede hedef organ karaciğer ve hasara neden olan metabolit N-asetil-p-benzokinonemin'dir. Bu toksik metabolit redükte glutatyon ile detoksifiye edildiğinden; aşırı doz asetaminofen alınımı, kısa sürede redükte glutatyon depolarını boşaltmakta ve toksik metabolitin detoksifikasyonu yapılamamaktadır (44).

2.4.5. Yan Etki ve Toksisite

Fareler için oral letal doz, 7888 mg/kg'ın üzerindedir. Hayvanlarda yapılan fertilité çalışmalarında, 250 mg/kg dozda herhangi bir yan etkiye rastlanmamış ve hatta 2000 mg/kg dozlarda bile teratojenik etki gözlenmemiştir. Aynı durum, laktasyon dönemi için de geçerlidir. NAS'in gebelik sürecinde güvenle kullanılabileceği deneysel çalışmalarla gösterilmiş olsa da, yeterli sayıda klinik çalışma olmadığı için, hamilelikte NAS kullanımı henüz netlik kazanmamıştır (42).

Mukolitik ajan olarak 3x600 mg ve asetaminofen zehirlenmelerinde 140 mg/kg dozlarında oral olarak kullanılan NAS'in yan etkisi yok denilebilecek kadar azdır. Bununla beraber, nadiren de olsa hastalarda bulantı, kusma, stomatit, rinore ve ateş yapabilir. Oral kullanımın güvenilirliğinin tersine; İV uygulanan NAS ile anafilaktoid reaksiyonlar, kasıntı, bronkospazm ve hipotansiyon görülebilir. Emilimi etkileyen aktif kömür dışında, NAS'in herhangi bir ilaçla etkileşimi de bildirilmemiştir (42).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Semiha ve Asım Kibar Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi periton diyalizi polikliniğinde takip edilen ve renal replasman tedavisi olarak SAPD uygulayan hastalar üzerinde Şubat 2008- Nisan 2010 tarihleri arasında yapıldı.

Çalışma öncesi İç Hastalıkları A.B.D. ve Tıp Fakültesi Dekanlık lokal etik kurul onayı alındı (Etik kurul onay no: 09/171) ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışmaya alınan hastaların tümüne yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak yöntemler ve yan etkileri hakkında bilgi verildi. Bütün hastalardan testlerin uygulanabilmesi, fizik muayenelerin yapılabilmesi için gerekli yazılı izin belgesi alındı. Tüm hastaların isim, soy isim, yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikleri kaydedildi.

Çalışmaya ilk kez SAPD ilişkili peritonit tanısı konan 60 gönüllü hasta dahil edildi ve tüm hastalar çalışmayı tamamladı. Daha önce SAPD ilişkili peritonit geçiren ve/veya daha önceden tespit edilen aşikar işitme kaybı hikayesi olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı:

1.Grup (Tedavi Grubu): Hastalara SAPD ilişkili peritonite yönelik İP antibiyotik tedavisi + N-asetilsistein 600 mg tablet (Asist®; Bilim İlaç Sanayi Ticaret A.Ş., Türkiye) 2x1 yedi gün verildi.

2.Grup (Kontrol Grubu): N-asetilsistein almayıp sadece SAPD ilişkili peritonite yönelik İP antibiyotik tedavisi alan grup.

SAPD ilişkili peritonit tanısı karın ağrısı ve periton sıvısında bulanıklaşma şikayetiyle başvuran hastalarda periton sıvı beyaz küre sayısı $100/\text{mm}^3$ ve üzerinde olması ve bunun % 50 ve daha fazlasının polimorf nüveli lökosit (PMNL) olmasıyla konuldu. Tüm hastalardan rutin tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler çalışıldı. Kültür tekniklerine uygun şekilde periton sıvı kültürü alındı. Periton sıvı kültürü ve diğer rutin tetkikleri tamamlanan hastalara ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Ampirik antibiyotik tedavisi olarak sefazolin 1x2 g İP + amikasin 6 mg/kg İP (beş günde bir) veya vankomisin 15-30 mg/kg İP (beş-yedi günde bir) + amikasin 6 mg/kg İP (beş günde bir) başlandı. Periton sıvı kültür sonuçları çıkınca tedavi yeniden düzenlendi.

Bütün hastaların işitme testi öncesi Kulak-Burun-Boğaz polikliniğinde rutin muayenesi yapıldı. Kulak zarı bütünlüğü bozulmuş 3 hasta çalışma dışı tutuldu. Hastalar baş dönmesi, kulakta çınlama, dengesizlik ve işitme azlığı açısından sorgulandı. Her iki grupta da aşağıda belirtilen zamanlarda işitme eşikleri tespit edildi:

- Bazal: SAPD ilişkili peritonit tedavisi öncesi
- Erken Dönem (1.hafta): Tedavinin 8 ± 2 . günü
- Geç Dönem (4.hafta): Tedavinin 28 ± 2 . günü

İşitme testi AC 40 Audiometer (Interacoustics, Denmark) marka cihaz kullanılarak “pure tone audiometry” (PTA) ve timpanometri yöntemiyle yapıldı. Hava ve kemik ileti yolu ölçümleri yapıldı. İşitme testi Kulak-Burun-Boğaz Bölümü Odiyoloji laboratuvarında yetkili bir odiyometrist tarafından yapıldı. İşitme testleri düşük frekans ve yüksek frekans olmak üzere iki grupta yapıldı:

-PTO-1: 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Hz

-PTO-2: 10000, 12000, 14000, 16000 Hz

İşitme testi düşük ve yüksek frekanslar için ayrı ayrı yapıldı. İşitme kaybının derecelendirilmesi 0-110 desibel (dB) ses şiddeti aralığında yapılan ölçümlere göre değerlendirildi. Ototoksisite American Speech-Language-Hearing Association (ASHA 1994)'in kriterlerine göre belirlendi. Ototoksisite işitme testinde bazal değere göre herhangi bir frekansta 20 dB artış veya birbirini takip eden iki frekansta 10 dB artış olarak tanımlandı (31). İşitme kaybının derecelendirilmesi Tablo 6'da gösterilmiştir.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri için SPSS 15.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlayan veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x} \pm ss$) olarak verildi. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde dağılım ortanca (%25-%75) olarak tanımlandı. Normal dağılıma uygunluğu 'Kolmogorof-Smirnov' testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılığı değerlendirmede One Way Anova (Tukey testi) kullanıldı. Nonparametrik testler için ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Korelasyon için Pearson korelasyon analizi uygulandı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tedavi grubunda (NAC alan) 30, kontrol grubunda (NAC almayan) 30 olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Klinik ve demografik özellikleri benzer gruplar oluşturulmaya çalışıldı. Tedavi ve kontrol gruplarının yaş ortalaması sırası ile 45.0 ± 13.2 ve 49.9 ± 15.2 idi. Tedavi grubundaki 30 hastanın 15'i erkek (% 50), 15'i kadındı (% 50). Kontrol grubundaki 30 hastanın 18'i erkek (% 60), 12'si kadındı (% 40). Tedavi ve kontrol gruplarının SAPD tedavi süreleri (ay) ortanca değeri sırası ile 31 (13.5-68.25) ve 40 (15.5-72) idi. Tedavi ve kontrol gruplarının vücut yüzey alanı (m^2) ortalaması sırası ile 1.68 ± 0.24 ve 1.68 ± 0.18 idi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, renal replasman tedavi süreleri ve vücut yüzey alanı açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tedavi ve kontrol gruplarının toplam sefazolin dozları (gr) ortanca değeri sırası ile 14 (10-28) ve 18 (10-28) idi. Tedavi ve kontrol gruplarının toplam vankomisin dozları (gr) ortanca değeri sırası ile 4 (1.5-6) ve 4 (0-6) idi. Tedavi ve kontrol gruplarının toplam amikasin dozları (gr) ortanca değeri sırası ile 1.5 (1-1.5) ve 1.25 (1-1.6) idi. Her 2 grup arasında toplam sefazolin, vankomisin ve amikasin dozları açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tedavi ve kontrol gruplarının kan lökosit sayısı ortalaması sırası ile 7960 ± 2558 ve 8410 ± 2276 idi. Tedavi ve kontrol gruplarının hemogloblin (g/dl) değerleri ortalaması

sırası ile 9.5 ± 1.0 ve 9.2 ± 1.2 idi. Tedavi ve kontrol gruplarının albümin (g/dl) değerleri ortalaması sırası ile 2.9 ± 0.4 ve 3.0 ± 0.4 idi. Her iki grup arasında kan lökosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu ve albümin değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Tedavi ve kontrol gruplarının periton lökosit sayısı (mm^3 'te) ortanca değeri sırası ile 3175 (1547-5325) ve 2350 (1700-4225) idi. Tedavi ve kontrol gruplarının Kt/V (diyaliz yeterlilik göstergesi) ortalaması sırası ile 2.34 ± 0.46 ve 2.46 ± 0.75 idi. Tedavi ve kontrol gruplarının D/P (diyalizat/plazma) kreatinin değerleri ortalaması sırası ile 0.72 ± 0.13 ve 0.79 ± 0.11 idi. Tedavi ve kontrol gruplarının rezidüel idrar miktarı (ml) ortanca değeri sırası ile 125 (0-700) ve 100 (0-787) idi. Her iki grup arasında periton lökosit sayısı, Kt/V değerleri, D/P kreatinin değerleri ve rezidüel idrar miktarı açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Klinik ve Demografik Özellikler	Tedavi Grubu (NAC Alan)	Kontrol Grubu (NAC Almayan)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	45.0 $\pm$ 13.2	49.9 $\pm$ 15.2	0.19
SAPD Süresi (ay)	31 (13.50-68.25)	40 (15.5-72.0)	0.51
Vücut Yüzey Alanı (m^2)	1.68 $\pm$ 0.24	1.68 $\pm$ 0.18	0.97
Kan Lökosit Sayısı (mm^3)	7960 $\pm$ 2558	8410 $\pm$ 2276	0.47
Hemoglobin (g/dl)	9.5 $\pm$ 1.0	9.2 $\pm$ 1.2	0.33
Albümin (g/dl)	2.9 $\pm$ 0.4	3.0 $\pm$ 0.4	0.17
Rezidüel İdrar Miktarı (ml/gün)	125 (0-700)	100 (0-787)	0.80
Toplam Sefazolin Dozu (gr)	14 (10-28)	18 (10-28)	0.15
Toplam Amikasin Dozu (gr)	1.5 (1-1.5)	1.25 (1.0-1.6)	0.66
Toplam Vankomisin Dozu (gr)	4 (1,5-6)	4 (0-6)	0.70
Periton Lökosit Sayısı (mm^3)	3175 (1547-5325)	2350(1700-4225)	0.09
Kt/V	2.34 $\pm$ 0.46	2.46 $\pm$ 0.75	0.48
D/P Kreatinin	0.72 $\pm$ 0.13	0.79 $\pm$ 0.11	0.06

Çalışmaya alınan hastaların KBH etyolojileri değerlendirildiğinde en sık sebep DM idi. Hastaların KBH etyolojileri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların KBH Etolojileri

Etyoloji	Tedavi Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	Toplam (n=60)
Diabetes Mellitus	9 (% 30)	11 (% 36.7)	20 (% 33.3)
Hipertansiyon	6 (% 20)	6 (% 20)	12 (% 20)
Glomerülonefrit	0 (% 0)	2 (% 6.7)	2 (% 3.3)
Polikistik böbrek	1 (% 3.3)	0 (% 0)	1 (% 1.7)
Amiloidoz	3 (% 10)	1 (% 3.3)	4 (% 6.7)
Bilinmeyen	11 (% 36.7)	10 (% 33.3)	21 (% 35)

Bütün hastalar çalışma öncesi baş dönmesi, tinnitus, işitme azlığı ve dengesizlik açısından sorgulandı ve sonuçları kaydedildi. Gruplar arasında baş dönmesi, tinnitus, işitme azlığı ve dengesizlik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların otolojik şikayetlerle ilgili bulguları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 10: Hastaların Otolojik Şikayetleri

Şikayet	Tedavi Grubu(n=30)	Kontrol Grubu(n=30)	p
Baş Dönmesi			
Var	11 (% 36.7)	7 (% 23.3)	0.44
Yok	19 (% 63.3)	23 (% 76.7)	
Tinnitus			
Var	13 (% 43.3)	12 (% 40)	0.87
Yok	17 (% 56.7)	18 (% 60)	
İşitme Azlığı			
Var	1 (% 3.3)	2 (% 6.7)	0.61
Yok	29 (% 96.7)	28 (% 93.3)	
Dengesizlik			
Var	2 (% 6.7)	2 (% 6.7)	0.97
Yok	28 (% 93.3)	28 (% 93.3)	

Çalışmaya alınan hastaların periton sıvı kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar sırasıyla şu şekildeydi: Gram pozitif mikroorganizma % 53.3, gram negatif mikroorganizma % 15.0, kültür negatif % 30.0, mantar % 1.7. Periton sıvı kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Periton Sıvı Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Tedavi Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	Toplam (n=60)
Gram Pozitif			
S. epidermidis	5 (% 16.6)	4 (% 13.3)	9 (% 15.3)
MSSA	4 (% 13.3)	3 (% 10.0)	7 (% 11.9)
MRSA	3 (% 10)	4 (% 13.3)	7 (% 11.9)
KNS	5 (% 16.6)	2 (% 6.7)	7 (% 11.9)
Enterokok	0 (% 0)	2 (% 6.7)	2 (% 3.4)
Gram Negatif			
Psödomonas	3 (% 10)	1 (% 3.3)	4 (% 6.8)
E. coli	1 (% 3.3)	2 (% 6.7)	3 (% 5.1)
Diğer	1 (% 3.3)	1 (% 3.3)	2 (% 3.4)
Mantar	1 (% 3.3)	0 (% 0)	1 (% 1.7)
Üreme Yok	7 (% 23.3)	11 (% 36.7)	18 (% 28.8)

MSSA: Metisilin sensitif stafilokokkus aureus, **MRSA:** Metisilin rezistan stafilokokkus aureus, **KNS:** Koagülaz negatif stafilokok

Çalışmaya alınan hastaların işitme testleri değerlendirildi. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi (bazal) yapılan işitme testleri ile tedavinin 1.haftası (Erken Dönem) ve tedavinin 4.haftası (Geç Dönem) yapılan işitme testleri ayrı ayrı hem gruplar arası hem de kendi grupları içinde karşılaştırıldı. Düşük frekans işitme testleri (PTO-1) kendi aralarında, yüksek frekans işitme testleri (PTO-2) kendi aralarında değerlendirildi. Tedavi ve kontrol gruplarının işitme testleri gruplar arası karşılaştırıldığında geç dönem düşük ve yüksek frekans işitme testlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 12: Bazal İşitme Testlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

İşitme Testi (dB)	NAC Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	P
PTO-1	27.5±13.2	24.4±12.1	0.36
PTO-2	48.7±17.5	38.3±17.7	0.06

Tablo 13: Erken Dönem (1.hafta) İşitme Testlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

İşitme Testi (dB)	NAC Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	P
PTO-1	28.8±12.0	27.6±14.1	0.71
PTO-2	44.0±14.9	43.8±19.2	0.95

Tablo 14: Geç Dönem (4.hafta) İşitme Testlerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

İşitme Testi (dB)	NAC Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	P
PTO-1	25.6±11.6	37.2±13.8	< 0.05
PTO-2	42.8±14.7	55.3±17.1	< 0.05

Her iki grup arasında tedavi öncesi ve erken dönem yapılan işitme testleri arasında anlamlı fark yokken, geç dönem yapılan işitme testleri arasında NAC alan grup lehine istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). NAC alan grupta işitme testlerinde değişiklik gözlenmezken, kontrol grubunda hem düşük frekans hem de yüksek frekans işitme testlerinde kötüye gidiş görüldü.

Erken ve geç dönem işitme testleri, bazal işitme testi ile kıyaslandığında meydana gelen ortalama işitme kaybının (dB) gruplar arası karşılaştırılması Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 15: Erken ve Geç Dönem Ortalama İşitme Kayıplarının Gruplar Arası Karşılaştırılması

	NAC Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	P
Erken Dönem			
PTO-1	1.36±5.85	3.16±6.25	0.25
PTO-2	- 4.73±7.40	5.43±8.56	<0.001
Geç Dönem			
PTO-1	-1.86±5.98	12.76±6.22	<0.001
PTO-2	-5.96±8.89	16.93±8.10	<0.001

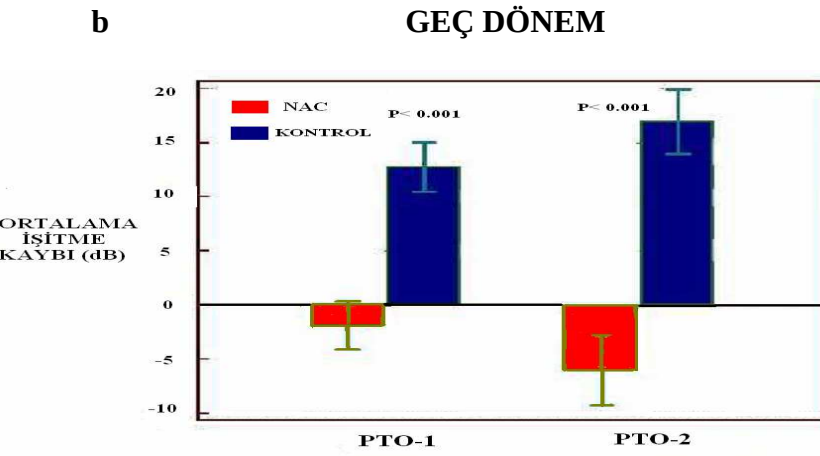
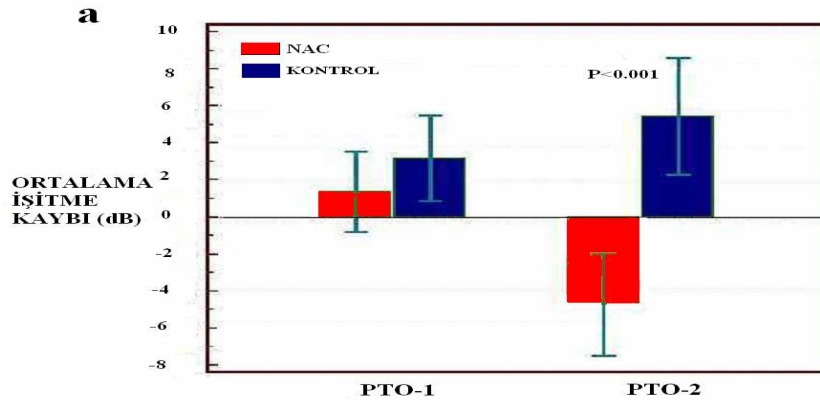
Erken Dönem: SAPD ilişkili peritonit tedavisinin 8±2.günü. **Geç Dönem:** SAPD ilişkili peritonit tedavisinin 28±2.günü

ASHA (1994) kriterlerine (bkz. Genel Bilgiler sayfa 12) göre ototoksisite gelişen hasta sayısı karşılaştırıldığında kontrol grubunda ototoksisite gelişen hasta sayısı belirgin olarak daha yüksekti. Ototoksisite gelişen hasta sayıları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 17).

Tablo 16: Ototoksisite Gelişen Hastaların Gruplar Arası Karşılaştırılması

	NAC Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	P
Erken Dönem			
PTO-1	1 (% 3.3)	3 (% 10)	0.11
PTO-2	1 (% 3.3)	9 (% 30)	<0.05
Geç Dönem			
PTO-1	0 (% 0)	15 (% 50)	<0.001
PTO-2	1 (% 3.3)	21 (% 70)	<0.001

ERKEN DÖNEM

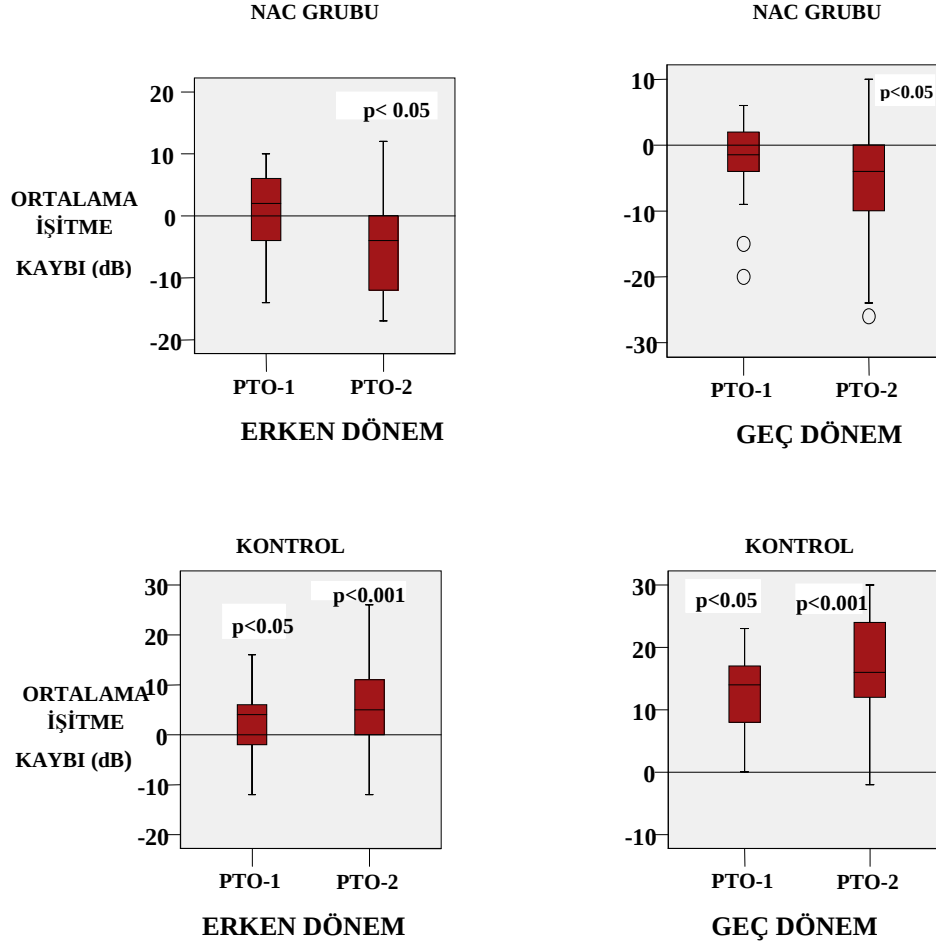


Şekil 6: Bazal İşitme Testlerine Göre Ortalama İşitme Kayıplarının Gruplar Arası Karşılaştırılması. **(a)** Erken Dönem (SAPD ilişkili peritonit tedavisinin 8±2.günü). **(b)** Geç Dönem (SAPD ilişkili peritonit tedavisinin 28±2.günü).

NAC alan ve kontrol gruplarının yapılan işitme testleri ayrıca birbirinden bağımsız olarak kendi içlerinde de karşılaştırıldı. NAC alan grupta düşük frekans işitme testleri (PTO-1) değerlendirildiğinde; erken dönemde bazale göre ortalama 1.36 dB’lik işitme kaybı varken geç dönemde bazale göre ortalama 1.86 dB’lik bir iyileşme mevcuttu. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Yüksek frekans işitme testleri (PTO-2) değerlendirildiğinde; bazale göre erken dönemde ortalama 4.73 dB’lik, geç dönemde ise ortalama 5.96 dB’lik iyileşme görüldü. Yüksek frekans işitme testleri (PTO-2)’nde hem erken dönemde hem de geç dönemde görülen bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

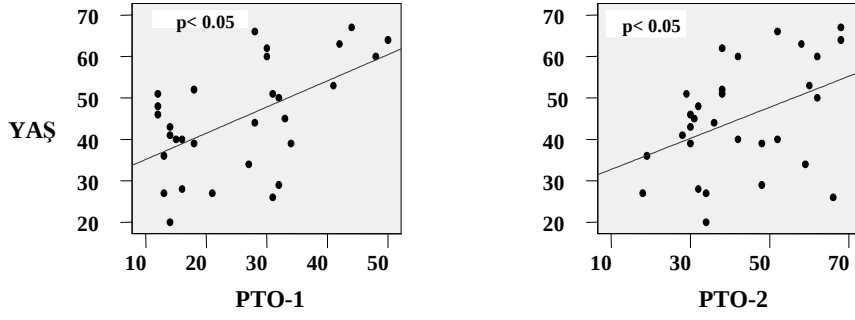
Kontrol grubunda düşük frekans işitme testleri (PTO-1) değerlendirildiğinde; bazale göre erken dönemde ortalama 3.16 dB’lik, geç dönemde bazale göre ortalama 12.76

dB'lık bir işitme kaybı mevcuttu. Düşük frekanslarda hem erken dönemdeki hem de geç dönemdeki bu işitme kayıpları istatistiksel olarak anlamlıydı ve p değerleri sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.001$ idi. Yüksek frekans işitme testleri (PTO-2) değerlendirildiğinde; bazale göre erken dönemde ortalama 5.43 dB'lık, geç dönemde bazale göre ortalama 16.93 dB'lık bir işitme kaybı mevcuttu. Hem erken dönem hem de geç dönem yüksek frekanslardaki bu işitme kayıpları istatistiksel olarak anlamlıydı ve p değerleri sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.001$ idi (Şekil6, 7).



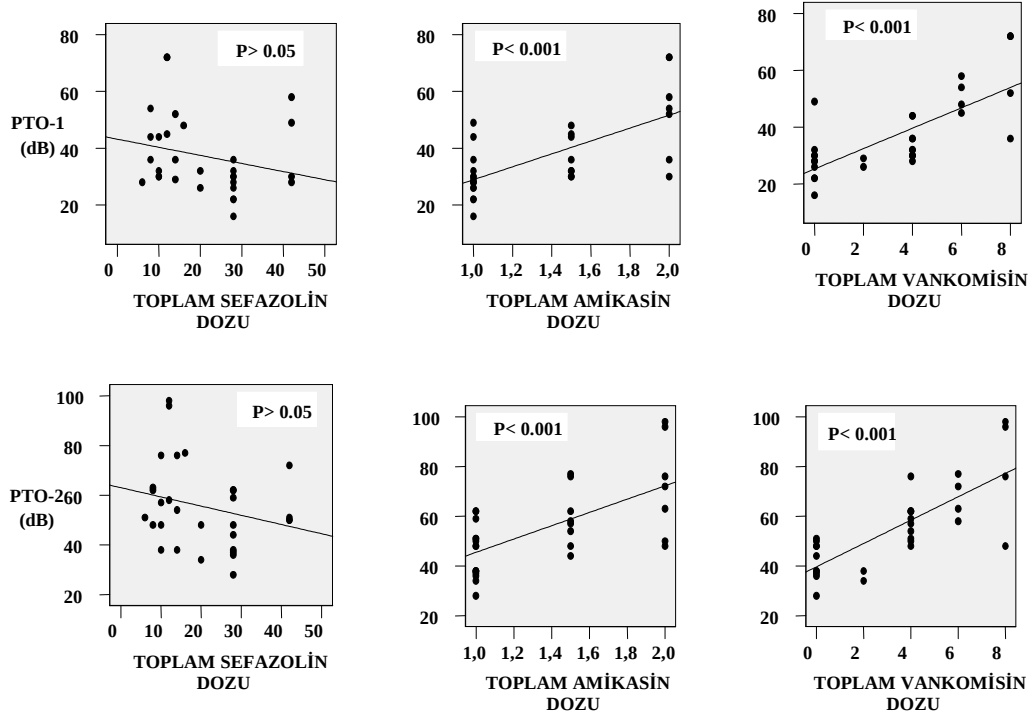
Şekil 7:NAC grubu ve kontrol grubunda bazale göre erken ve geç dönem işitme testlerindeki değişimler PTO-1: 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Hz PTO-2: 10000, 12000, 14000, 16000 Hz

Her iki grupta SAPD süresi ve yaş ile işitme kaybı arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Tedavi ve kontrol grubunda SAPD süresi ile işitme kaybı arasında anlamlı ilişki yoktu ($p > 0.05$). Kontrol grubunda yaş ile işitme kaybı arasında anlamlı ilişki vardı ($p < 0.05$). Yaş arttıkça özellikle yüksek frekans işitme testlerinde kötüye gidiş görüldü (Şekil 8).



Şekil 8: Kontrol grubunda yaş ile işitme kaybı arasındaki ilişki. PTO-1: 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Hz PTO-2: 10000, 12000, 14000, 16000 Hz

Toplam amikasin dozu ve toplam vankomisin dozu ile tedavi sonrası (Geç Dönem) işitme testleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Kontrol grubunda toplam amikasin dozu ile geç dönem işitme kaybı arasında anlamlı ilişki vardı ($p < 0.001$). Toplam amikasin dozu arttıkça işitme testlerinde kötüye gidiş gözlemlendi (Şekil 9). Kontrol grubunda toplam vankomisin dozu ile geç dönem işitme kaybı arasında da anlamlı ilişki vardı ($p < 0.001$). Toplam vankomisin dozu arttıkça işitme testlerinde kötüye gidiş gözlemlendi (Şekil 9).



Şekil 9: Kontrol grubunda toplam antibiyotik dozları ile işitme kaybı arasındaki ilişki PTO-1: 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Hz PTO-2: 10000, 12000, 14000, 16000 Hz

5.TARTIŞMA

SAPD ilişkili peritonit, PD tedavisi gören SDBY olan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Tedavide kullanılan antibiyotikler oral, İV ve İP yolla verilebilir. Genellikle tercih edilen yöntem antibiyotiklerin İP verilmesidir (25). Amikasin ve vankomisin tedavide sık kullanılan ve ototoksik yan etkileri olabilen antibiyotiklerdir. Bu ilaçlara bağlı gelişen ototoksisite prevalansı % 3-25 arasında değişmektedir. Ancak yüksek frekans işitme testleri kullanıldığında bu oran % 62'ye kadar yükselmektedir (47,48).

Bu ilaçların sistemik uygulamalarında görülen ototoksisitenin İP uygulamada da sık görüldüğünü 106 SAPD hastası üzerinde yaptığımız çalışmada göstermiştik (4). SAPD ilişkili peritonit tedavisinde ototoksisite gelişmesi üzerine etkili etken peritonit durumunda periton membranının geçirgenliğinin değişmesi olabilir. Enfeksiyon durumunda periton membranının geçirgenliği değişir ve bunun sonucu olarak bu antibiyotiklerin peritondan sistemik dolaşıma emilimi artar. Vankomisinle ilgili yapılan bir çalışmada İP verilen vankomisinin % 50'si sistemik dolaşıma geçerken, peritonit varlığında bu oran % 90'a çıkabilmektedir (40). Tobramisin ile ilgili yapılan başka bir çalışmada; İP verilen tobramisinin sistemik dolaşıma emilim hızı peritonitli hastalarda peritoniti olmayan hastalara göre 3 kat daha hızlı olduğu ortaya konmuştur (49).

Ayrıca aminoglikozitler ve vankomisin en önemli eliminasyon yolu böbrekler olduğu için KBH olan hastalarda bu antibiyotiklerin yarılanma ömrü 8-10 kat uzamaktadır. Bu sebeple SAPD yapan hastalarda aminoglikozit ve vankomisine bağlı ototoksisite gelişme riski önemli ölçüde artmaktadır.

Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda, Nikolaidis ve arkadaşları SAPD ilişkili peritonitte tobramisin İP verilmesinin işitme fonksiyonlarında herhangi bir kayba yol açmadığını savunmuşlardır (50). Bununla birlikte bu çalışmada aminoglikozit ototoksisitesinin tespit edilememesinin muhtemel sebebi işitme testlerinin sadece düşük frekanslarda yapılmış olmasıydı (250-10.000 Hz).

Benzer bir şekilde Gendeh ve arkadaşları da SAPD hastalarında serum ilaç düzeylerini ölçerek yaptıkları çalışmada İP gentamisin tedavisinin ototoksisite riskinde artışa yol açmayacağını savunmuşlardır (51). Ancak bu çalışmada da sadece düşük frekans işitme testleri yapılmıştı (125-8.000). Aynı araştırmacılar bu çalışmanın devamı niteliğindeki başka bir çalışmada, tekrarlayan İP gentamisin tedavisinin ototoksisite riskinde artışa yol açacağını ve ayrıca vankomisin ve aminoglikozitlerin birlikte kullanımının hafif derecede bir işitme kaybına yol açacağını rapor etmişlerdir (52, 53).

Mars ve arkadaşları SAPD ilişkili peritonit olan hastalara İP aminoglikozit tedavisi başlamadan önce ve tedaviden 3 hafta sonra işitme testleri yapmışlar ve hastalarda herhangi bir işitme kaybı gelişmediğini rapor etmişlerdir (54). Ancak bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı faktörü sadece 6 hastayı kapsıyor olmasıdır. Van der Hulst ve arkadaşları tarafından yapılan 19 hastayı kapsayan başka bir çalışmada ise İP gentamisin tedavisi verilen hastalar değerlendirilmiş, gentamisin serum düzeyleri normal sınırlarda olmasına rağmen yüksek frekanslarda işitme kaybı geliştiği tespit edilmiştir (55).

Vankomisin aminoglikozitler kadar sık olmasa da ototoksik olduğu iyi bilinen bir antibiyotiktir. Vankomisine bağlı ototoksisite prevalansının % 8-11 arasında değişmektedir (56). Son yıllarda SAPD ilişkili peritonit etkenleri içinde metisilin dirençli stafilokok suşlarının artması sebebiyle hem önemi hem de kullanımı giderek artmaktadır. 6-8 saat olan yarı ömrü böbrek yetmezliğinde 7 güne kadar uzamaktadır. Bu yüzden SDBY olan hastalarda vankomisinin ototoksisite başta olmak üzere muhtemel yan etkileri daha sık görülmektedir.

SAPD ilişkili peritonitli hastalarda, İP vankomisin tedavisi ile ototoksisite ilişkisini araştıran literatürde çok sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Morton ve arkadaşları tarafından yapılan 42 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastalara düşük ve yüksek frekans işitme testleri (125-8.000 Hz ve 10.000-20.000 Hz) yapılmış, vankomisin tedavisi ve işitme kaybı arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir (57).

Gendeh ve arkadaşları yaptıkları 25 hastayı kapsayan bir çalışmada vankomisini İP verilmesinin tek başına ototoksisiteye yol açmayacağı, aminoglikozitlerle birlikte kullanıldığında hafif derecede bir işitme kaybına yol açacağını belirtmişlerdir (53).

Van der Hulst ve arkadaşları tarafından yapılan ve yine hem düşük hem de yüksek frekans işitme testlerinin değerlendirildiği çalışmada ise İP vankomisin tedavisinin yüksek frekanslarda işitme kaybıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (55). Gucek ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise İP vankomisin tedavisinin yüksek frekanslarda işitme kaybıyla ilişkili olduğu ancak bu ilişkinin sadece 65 yaş üstü hastalarda anlamlı olduğu tespit edilmiştir (58).

Tokgöz ve arkadaşları tarafından yapılan, İP ototoksik antibiyotik uygulaması ve SAPD ilişkili peritonit sıklığıyla işitme kaybı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada toplam amikasin dozu ve toplam vankomisin dozu ile hem düşük frekans hem de yüksek frekans işitme kaybı arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (4). Ayrıca aynı çalışmada peritonit sıklığı ile işitme kaybı arasında da ilişki olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada ise kontrol grubunda toplam amikasin ve toplam vankomisin dozları ile işitme kaybı arasında kuvvetli ilişki vardı. Toplam amikasin dozu arttıkça hem düşük frekans hem de yüksek frekanslarda işitme kaybının arttığı görüldü ($p < 0.001$). Toplam vankomisin dozu arttıkça hem düşük hem de yüksek frekanslarda işitme kaybının arttığı görüldü ($p < 0.001$). Amikasin ve vankomisinin ototoksik etkisinin doza bağımlı olduğu düşünüldü.

Aminoglikozit kullanımında ilk olarak kohleanın bazal kıvrımındaki tüylü hücreler etkilendiği için işitme kaybı öncelikle yüksek frekanslardadır (16000 Hz ve üzeri). Daha sonra Corti organının diğer hücreleri de etkilenebilir ve apikal hücrelere ve nöronal yapılara doğru ilerleyebilir. Hastalar 3000-4000 Hz seviyesinde 30 dB' lik kayıp oluşmadan durumu fark etmezler. Ototoksisiteden etkilenen hastaların

yarısında ilacın kesilmesi ile durum düzelebilir. Fakat düzelme 1 hafta ile 6 ay arasında meydana gelmektedir. Vestibüler sistemde ise kristanın ampullaris apeksindeki tüylü hücreler ve utriküler ve sakküler makulanın striolar bölgesi en sık etkilenen bölgelerdir (59, 60).

Aminoglikozit ototoksisitesine yatkınlık oluşturabilen risk faktörleri arasında mitokondrial 12S rRNA da A1555G mutasyonu, 60 yaş üzerinde olma, daha önceden bir işitme kaybı öyküsünün olması, böbrek yetmezliği, başka bir ototoksik ilaç ile beraber kullanım, tedavinin 10 günden daha uzun sürmesi ve birlikte gürültüye maruziyet sayılabilir (60-62).

Aminoglikozitler; lipid çözünürlüğü olmayan, polikasyonik ve büyük yapıli molekülledir ve tüylü hücrelerin içine mekanoelektriksel transdüser kanallar yolu ile girerler (63, 64). Bundan sonra oluşan aminoglikozit-demir kompleksi, araşidonik asit metabolizmasından oluşan serbest oksijen radikalleri gibi elektron vericileri ile reaksiyona girer. Aminoglikozitler tarafından serbest oksijen radikalleri vasıtasıyla aktive edilen c-Jun N-Terminal Kinaz (JNK) hücre apoptozisine katkıda bulunur. Bu enzimin akış yönündeki hedefi transkripsiyon faktörü olan aktive Protein-1' dir. Bundan sonra çekirdekte nükleer faktör kappa B (NFkB)'de gen translokasyonları meydana gelir ve mitokondriden sitokrom-c salgılanır.

En son aşamada kaspazlar (kaspaz 8, 9 ve 3) vasıtasıyla mitokondri membranı hasarlanarak hücre apoptozise uğramaktadır. Ayrıca hücre ölümü kaspazdan bağımsız mekanizmalar ile de olabilir. Apoptozis burada intrinsik mekanizmalı apoptozistir (65, 66). Burada kilit rolü serbest oksijen radikalleri oynamaktadır.

Aminoglikozit ototoksisitesini açıklamak için birçok hipotez öne sürölse de bugün için en çok kabul gören ve üzerinde durulan görüş serbest oksijen radikallerinin iç kulakta meydana getirdiğı hasardır (67). Transgenik fare modelinde kanamisine bağıli işitme kaybını önlemede iç kulak dokusunda antioksidan bir enzim olan süperoksit dismutazın seviyesinin artırılmasının etkili olduğı gösterilmiştir (68). Bu oksidatif stresin aminoglikozite bağıli ototoksisitede önemli bir role sahip olduğı fikrini desteklemektedir.

Aminoglikozit ototoksisitesini önlemede genel ototoksik ajanlardan korunma prensiplerine uymak önemlidir ancak tek başına yeterli değildir. Bu prensiplerin yanı

sıra ototoksisite oluşum mekanizmasında meydana gelen olay ve mediatörler üzerinden etkili bir takım yöntemleri de göz önünde bulundurmak gerekir. Bu antibiyotiklere baēlı ototoksisiteyi önlemek için genel yöntemler arasında kan ilaç düzeylerini ölçmek, mümkün olduēunca tedavi süresini kısaltmak veya ilaç dozunu azaltmak, daha az toksik olan bir alternatif var ise bu ilacın kullanılması aynı zamanda işitme ve vestibüler fonksiyonlarının monitorize edilmesi gibi yöntemler sayılabilir. Ancak tavsiye edilen bu yöntemlerin hiçbirisi ototoksisiteyi önlemede tek başına etkili bulunmamıştır (69, 70). Burada ototoksisiteyi tespit etmede özellikle yüksek frekans işitme testleri değerlidir. Mekanizma üzerine etkili yöntemler ise daha çok demir şelasyonu ve serbest radikaller üzerinden çalışmaktadır (71, 72).

Birçok madde serbest radikal oluşumunu engelleme özelliēine sahiptir. Nitro-L arginine metil ester (L-NAME), Nörotrofin-3, Ebselen , α -tokoferol (Vitamin E) ve α -lipoik asit, edaravon, bir demir şelatörü olan desferroksamin ve dihidroksibenzoat, salisilat ve N-asetilsistein (NAS) bu maddelerden en önemlileridir.

Yukarıdaki maddelerle ilgili yapılan birçok çalışmada, aminoglikozit ve vankomisin ile birlikte antioksidan tedavi verilmesinin ototoksisiteyi önlediēi gösterilmiştir (73). Sha ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada aspirinin aminoglikozite baēlı ototoksisitede koruyucu etkiye sahip olduēunu göstermişlerdir (74).

Sistein aminoasidinin N-asetil türevi olan NAS yıllardır mukolitik ajan olarak solunum sistemi hastalıklarında kullanılmaktadır (40, 41). Antioksidan etkinliēi uzun yıllardır bilinen NAS'ın ototoksisiteyi önleyici etkisi ile ilgili çalışmalar son yıllarda oldukça artmıştır. Serbest oksijen radikallerinin aşırı miktarda üretildiēi ya da antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldıēı durumlarda, oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması, oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidatif stres, nükleik asitler, proteinler ve lipidler gibi temel hücre bileşenlerinin, oksidanlarla etkileşimi sonucu oluşan toksik bileşiklerin birikimiyle ortaya çıkan bir durumdur. Ayrıca oksidanlar, enflamatuvar mediatörler olarak da kabul edilmektedir (75).

Son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla, NAS'in güçlü bir antioksidan olduēu gösterilmiş ve fizyopatolojisinde oksidatif stresin rol aldıēı çeşitli tip kanser ve HD hastalarının tedavi protokollerine eklenmiştir (76, 77). NAS'in antioksidan etkisi, birçok farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. En önemlisi, NAS'in bir redükte

glutasyon prekürsörü olmasıdır. İn vivo ve in vitro çalışmalarla, redükte glutasyon biyosentezini artırdığı gösterilen NAS (25); hem intraselüler redükte glutasyon düzeylerini ve depolarını artırmakta ve hem de ekstraselüler sistin ve sistein düzeylerini artırarak organizma için serbest tiyol kaynağı oluşturmaktadır. Martino ve arkadaşları bir ay arayla 12 seans süresince İV olarak 1 ve 2 gr NAS verilen HD hastalarında kan redükte glutasyon düzeylerinin yükseldiğini gözlemişlerdir (77).

Redükte glutasyon prekürsörü olmasının yanı sıra; NAS, direkt olarak O_2^- , HO^- , H_2O_2 , $HOCl$ gibi serbest oksijen radikal türevlerini toplayabilme özelliğine de sahiptir. NAS, yapısında bulunan sisteinin serbest tiyol grupları arasında disülfid bağları oluştururken; maruz kaldığı serbest oksijen radikal türevlerini de indirgeyerek etkisiz hale getirmektedir. Plazma gibi hücre dışı ortamlarda, serbest tiyol grupları, serbest oksijen radikallerine karşı savunmada çok önemli bir role sahiptir (75, 78).

NAS'ın antioksidan etkisi, sahip olduğu serbest tiyol grubuna bağlı olduğuna göre; çeşitli patolojik durumlarda kullanılan NAS, öncelikle doku ve plazmanın tiyol içeriğini destekleyecek ve oksidatif stres şartlarında hızla tüketilen tiyolün belli bir düzeyde tutulmasını sağlayacaktır. Diğer taraftan NAS, çok yüksek dozlarda kullanıldığında bile, gayet iyi tolere edilebilen minimum yan etkiye sahip terapötik bir ajandır. Birçok çalışmada da NAS'ın plazma glukoz düzeylerini, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini etkilemediği belirlenmiştir.

NAS karaciğer, kalp, böbrek ve akciğer üzerine olan çeşitli maddelerin toksik etkilerini başarılı bir şekilde düzeltmektedir (79-81). NAS'ın ayrıca bakteriyel menenjit ile ilişkili işitme kaybını, sisplatinin iç kulak saçlı hücrelerinde yaptığı hasarı ve gentamisine bağlı nefrotoksisiteyi düzelttiği çalışmalarda gösterilmiştir (82-84). Farr ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmasında NAS'ın kan-beyin bariyerini geçtiğini ve ototoksisiteyi önleyici etkisini merkezi sinir sisteminde direk olarak gösterdiğini bulmuşlardır (85).

NAS'ın ototoksisiteyi önleyici etkisini araştırmak özellikle SAPD tedavisi gören KBH hastalarında önemlidir. Çünkü bu hasta grubu yaşamları boyunca artmış oksidatif strese maruz kalmaktadırlar. Üremik sendrom ve kronik inflamatuvar durum sürekli serbest oksijen radikalleri üretilmesine yol açar. Ayrıca bu hasta grubunda Vitamin C ve Vitamin E eksikliği, glutasyon sisteminin aktivitesinin azaldığı

gösterilmiştir. Bu durum antioksidan savunma sistemlerini olumsuz etkilemekte artmış oksidatif strese katkıda bulunmaktadır (86).

KBH hastalarında artmış oksidatif stres, artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Antioksidan tedavi genel popülasyonda kardiyovasküler olayları önlemede etkisiz olmasına rağmen bu hasta grubunda Vitamin E ve NAS'ın kardiyovasküler riski anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (87). Aminoglikozit ve vankomisin ototoksisitesinin patofizyolojisinde de serbest oksijen radikallerinin önemli rolü göz önüne alındığında NAS tedavisinin ototoksisiteyi önleyici etkisinin normal popülasyondan ziyade bu hasta grubunda daha yararlı olacağı düşünülmektedir.

Yang ve arkadaşları tarafından 17 fare üzerinde yapılan bir çalışmada, sitrin maruziyetine bağlı ototoksisitenin NAS tarafından azaltıldığı gösterilmiştir (88). Sitrin maruziyeti iç kulak tüy hücrelerinin ölümüne hem apoptozis yoluyla hem de nekrotik yolla neden olmaktadır ve genellikle orta ve yüksek frekansta işitme kaybına yol açmaktadır.

Low ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, baş-boyun kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda radyasyona bağlı ototoksisite değerlendirilmiş ve NAS'ın radyasyon sonrası kohlear hücre apoptozisi ve iç kulakta serbest oksijen radikali üretimini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (89). Radyoterapi sonrası 72. saatte NAS eklenmesiyle kohlear hücre ölümünün azaltıldığı flowsitometri yöntemiyle gösterilmiştir. NAS kullanımının güvenli ve etkili olduğu, baş-boyun kanserleri sebebiyle radyoterapi alan hastalarda işitme kaybını azalttığı sonucuna varılmıştır.

Okur ve arkadaşları tarafından karboplatine bağlı ototoksisitenin değerlendirildiği bir hayvan çalışmasında, ratlara karboplatin uygulaması yapılmış ve karboplatinin ratların kohleasında nitrik oksit (NO) seviyelerini yükselterek işitme kaybını indüklediği gösterilmiştir. Karboplatin uygulamasından 30 dk önce İP verilen NAS'ın, karboplatine bağlı ototoksisitede NO üretimini inhibe ederek koruyucu etki gösterdiği rapor edilmiştir (90).

Feghali ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sisplatine bağlı ototoksisitede NAS'ın koruyucu etkisi araştırılmış. NAS'ın hem 8.sinir hücrelerinde hem de iç kulak tüy hücrelerinde sisplatine bağlı hasarda koruyucu olduğu gösterilmiştir (91).

Theneshkumar ve arkadaşları tarafından yapılan bir hayvan çalışmasında ise İP verilen NAS'ın sisplatine bağlı ototoksisiteyi önlediği gösterilmiştir (92).

Thomas ve arkadaşları tarafından yapılan sisplatine bağlı ototoksistede NAS ve salin infüzyonunun koruyucu etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada ise NAS verilen grupta bazal işitme testlerine göre 7.gün yapılan düşük frekans işitme testlerinde belirgin iyileşme görüldüğü tespit edilmiştir. Salin infüzyonu verilen grupta ise belirgin ototoksiste gelişmiştir (93).

Sinswat ve arkadaşları tarafından yapılan bir hayvan çalışmasında, İP gentamisin ile birlikte İP antioksidan tedavi verilen ve verilmeyen grup karşılaştırılmıştır. Her iki grup hem işitme testi yapılarak hem de içkulak dokusundan biyopsi alınarak ototoksiste açısından değerlendirilmiştir. Antioksidan tedavi verilen grupta işitme testlerinde ortalama 30 dB iyileşme ve biyopsi değerlendirmesinde korti organının yüzey kısmındaki saçlı hücrelerin kaybında azalma tespit edildiği rapor edilmiştir (94).

Feldman ve arkadaşları kateter ilişkili bakteriyemi nedeniyle gentamisin tedavisi alan 40 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları NAS alan ve almayan şekilde iki gruba ayırmışlar, hastalara tedavi öncesi ve gentamisin tedavisi bittikten 6 hafta sonra düşük ve yüksek frekans işitme testi yapmışlar. NAS alan grupta hastaların % 10' unda, kontrol grubunda ise hastaların % 55' inde ($p < 0.05$) ototoksiste geliştiğini tespit etmişler ve NAS'ın HD hastalarında aminoglikozit ototoksitesini önlemede güvenilir ve etkin bir ilaç olduğunu belirtmişlerdir (4).

Bu çalışmada NAS alan grup ile kontrol grubunun yapılan işitme testleri hem gruplar arası hem de birbirinden bağımsız olarak kendi içlerinde karşılaştırıldı. NAS alan grupta hem erken dönem hem de geç dönem düşük frekans işitme testlerinde bazale göre anlamlı bir değişiklik görülmedi ($p > 0.05$). NAS'ın İP amikasin ve vankomisin tedavisine bağlı ototoksistede düşük frekansta koruyucu etkinliği ortaya çıktı.

NAS alan grupta, erken ve geç dönem yüksek frekans işitme testleri ile bazal işitme testleri karşılaştırıldığında; işitme fonksiyonlarında bazal değerlere göre erken dönemde ortalama 4.73 dB, geç dönemde ise 5.96 dB iyileşme görüldü ($p < 0.05$).

Daha önce yapılan çalışmalarda, NAS'ın yüksek frekans işitme fonksiyonlarını etkileyen ototoksistede koruyucu olduğu gösterilmişti. Bu çalışmada literatürden

farklı olarak yüksek frekansta işitme fonksiyonlarında NAS'ın koruyucu etkinliğinin yanı sıra tedavi edici etkinliğinin de olduğu tespit edildi. Bu yüzden NAS ototoksik ilaç kullanan hastalarda sadece profilaksi amacıyla değil, yüksek frekanslarda işitme kaybı gelişmiş tüm hastalarda tedavi amacıyla da kullanılabileceği fikri ortaya çıktı.

KBH hastalarında artmış oksidatif stres durumundan tüm sistemler gibi işitme sisteminin de etkilenmesi kaçınılmazdır. NAS'ın antioksidan etkiyle (özellikle de glutasyon sisteminin aktivitesini artırarak) işitme sisteminde oksidatif stresi ve serbest oksijen radikallerini azalttığı, böylece yüksek frekansta işitme fonksiyonlarında tedavi edici etkinliğinin ortaya çıktığı düşünüldü.

Kontrol grubunda erken ve geç dönem yapılan düşük frekans işitme testleri ile bazal düşük frekans işitme testleri karşılaştırıldığında; işitme fonksiyonlarında bazal değerlere göre erken dönemde ortalama 3.16 dB, geç dönemde ise 12.76 dB kayıp görüldü ($p < 0.001$). Kontrol grubunda düşük frekans işitme fonksiyonlarında belirgin bir kötüye gidiş gözlemlendi.

Kontrol grubunda erken ve geç dönem yapılan yüksek frekans işitme testleri ile bazal yüksek frekans işitme testleri karşılaştırıldığında; işitme fonksiyonlarında bazal değerlere göre erken dönemde ortalama 5.43 dB, geç dönemde ise 16.93 dB kayıp görüldü ($p < 0.001$). Kontrol grubundaki hastalarda yüksek frekans işitme fonksiyonlarında da belirgin bozulma görüldü.

Erken dönem işitme testleri bazal ile karşılaştırıldığında düşük frekansta NAS alan grupta 1 (% 3.3) hastada ototoksisite gelişirken kontrol grubunda 3 (% 10) hastada ototoksisite gelişti ($p > 0.05$). Yüksek frekanslarda ise NAS alan grupta 1 (% 3.3) hastada ototoksisite gelişirken kontrol grubunda 9 (% 30) hastada ototoksisite gelişti ($p < 0.05$).

Geç dönem işitme testleri bazal ile karşılaştırıldığında düşük frekansta NAS alan grupta hiçbir hastada ototoksisite gelişmezken kontrol grubunda 15 (% 50) hastada ototoksisite gelişti ($p < 0.001$). Yüksek frekanslarda ise NAS alan grupta 1 (% 3.3) hastada ototoksisite gelişirken kontrol grubunda 21 (% 70) hastada ototoksisite gelişti ($p < 0.001$).

Kontrol grubunda hem düşük hem de yüksek frekans işitme fonksiyonlarında bozulma, amikasin ve vankomisin sistematik uygulamalarında görülen ototoksik

etkilerinin İP uygulamalarda da ortaya çıkabileceğini gösterdi. Özellikle yüksek frekanslardaki işitme kaybının daha dikkat çekici boyutlarda olması literatür bilgisiyle uyumluydu. Ayrıca NAS alan grupta düşük frekans işitme fonksiyonlarında değişme olmayıp kontrol grubunda düşük frekans işitme fonksiyonlarında bozulma olması NAS'in ototoksisiteyi önleyici etkinliğini ortaya koymasından dikkat çekiciydi. Her iki grubun bazal düşük ve yüksek frekans işitme fonksiyonlarında fark olmayıp geç dönem işitme fonksiyonlarında NAS alan grup lehine fark olması NAS'in ototoksisiteyi önleyici etkinliğini destekleyen başka bir bulguydu.

Kontrol grubunda toplam amikasin ve toplam vankomisin dozuyla işitme kaybı arasında ilişki bulundu ($p < 0.001$). Toplam amikasin ve toplam vankomisin dozu arttıkça işitme fonksiyonlarında kötüye gidiş görüldü. Bu bulgu amikasin ve vankomisinin sistemik uygulamalarında görülen ototoksik etkilerinin İP uygulamalarda da ortaya çıkabileceğini gösterdi.

Literatürde İP vankomisin tedavisinin güvenilir olduğu, bu uygulama şeklinde ototoksik etkisinin olmadığı vurgulanmıştır. Bu çalışmada toplam vankomisin dozuyla işitme kaybı arasında ilişki olmasının muhtemel sebebi, başka bir ototoksik ilaç olan amikasin ile birlikte kullanımı sonucu ortaya çıkan sinerjistik etki olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada yaş ile işitme kaybı arasında ilişki olduğu bulundu. Yaşlanmayla birlikte işitme fonksiyonlarında azalma bilinen bir durumdur. Yaş ile işitme kaybı arasındaki ilişkiye hem bu yaşlanma sürecinin etkisi hem de yaşlı hastaların amikasin ve vankomisin ototoksisitesine daha duyarlı olmasının etkili olduğu düşünüldü. Sonuç olarak yaş arttıkça vankomisin ve amikasinin ototoksik etkisinin belirgin olarak arttığı kanaatine varıldı.

Özetle bu çalışmada NAS'in düşük frekans işitme fonksiyonlarında ototoksisiteden koruyucu etkisinin, yüksek frekans işitme fonksiyonlarında ise koruyucu etkisinin yanı sıra tedavi edici etkinliğinin de olduğu ortaya çıktı. Amikasin ve vankomisin tedavisinin sistemik uygulamalarında görülen ototoksik etkilerinin İP uygulamalarda da ortaya çıkabileceği görüldü. Bu ototoksik etkidenden yaşlı hastaların daha fazla etkilendiği ortaya çıktı. Bu ototoksik yan etkinin güçlü bir antioksidan olan NAS ile önlenebileceği düşünüldü.

Sonuç olarak ototoksisite hastalarda işitme ve denge fonksiyonunu bozarak hayat kalitesini olumsuz etkileyen bir durumdur. Ototoksisite amikasin ve vankomisin tedavisinden sonra azımsanmayacak oranda ortaya çıkabilen bir yan etkidir. Amikasin ve vankomisin ototoksisitesinin mekanizmasında artmış oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır. Ucuz, etkili, güvenilir ve güçlü bir antioksidan ilaç olan NAS, SAPD ilişkili peritonitli hastalarda İP amikasin ve vankomisine bağlı ototoksisiteyi önlemede tek başına etkilidir. Yüksek frekanslarda meydana gelen işitme fonksiyon bozukluklarında ise tedavi edici etkinliğe sahiptir.

6.SONUÇLAR

SAPD ilişkili peritonitli hastalarda İP antibiyotik kullanımına bağlı ototoksisite üzerine NAS'ın koruyucu etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır:

1. NAS alan grup ve kontrol grubunun tedavi öncesi düşük ve yüksek frekans işitme eşikleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.
2. NAS alan grup ve kontrol grubunun erken dönem düşük ve yüksek frekans işitme eşikleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.
3. NAS alan grup ve kontrol grubunun geç dönem düşük ve yüksek frekans işitme eşikleri karşılaştırıldığında, NAS alan grubun işitme eşikleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü.
4. Erken dönem işitme testleri bazal ile karşılaştırıldığında düşük frekansta NAS alan grupta 1 (% 3.3) hastada ototoksisite gelişirken kontrol grubunda 3 (% 10) hastada ototoksisite gelişti. Yüksek frekanslarda ise NAS alan grupta 1 (% 3.3) hastada ototoksisite gelişirken kontrol grubunda 9 (% 30) hastada ototoksisite gelişti.

5. Geç dönem işitme testleri bazal ile karşılaştırıldığında düşük frekansta NAS alan grupta hiçbir hastada ototoksisite gelişmezken kontrol grubunda 15 (% 50) hastada ototoksisite gelişti. Yüksek frekanslarda ise NAS alan grupta 1 (% 3.3) hastada ototoksisite gelişirken kontrol grubunda 21 (% 70) hastada ototoksisite gelişti.
6. NAS alan grubun bazal ile erken ve geç dönem düşük frekans işitme testleri karşılaştırıldığında; erken dönemde çok hafif bir işitme kaybı, geç dönemde ise işitme testinde çok hafif bir iyileşme tespit edildi ancak bu bulgular istatistiksel açıdan anlamlı değildi.
7. NAS alan grubun erken ve geç dönem yüksek frekans işitme testleri bazal işitme testleri ile karşılaştırıldığında, işitme testlerinde bazale göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak iyileşme gözlendi.
8. Kontrol grubunun bazal ile erken ve geç dönem düşük frekans işitme testleri karşılaştırıldığında, hem erken dönemde hem de geç dönemde bazale göre istatistiksel açıdan anlamlı bir işitme kaybı gelişti.
9. Kontrol grubunun bazal ile erken ve geç dönem yüksek frekans işitme testleri karşılaştırıldığında, hem erken hem de geç dönemde bazale göre istatistiksel açıdan anlamlı olan bir işitme kaybı gelişti.
10. Kontrol grubunda yaş ile düşük ve yüksek frekans işitme kaybı arasında ilişki vardı. Yaş arttıkça işitme fonksiyonlarının bozulduğu tespit edildi.
11. Kontrol grubunda toplam amikasin dozuyla düşük ve yüksek frekans işitme kaybı arasında ilişki, toplam vankomisin dozuyla yüksek frekans işitme kaybı arasında ilişki vardı. Amikasin ve vankomisinin ototoksik etkisi doza bağımlıydı.

KAYNAKLAR

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-100.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1.
3. La Milia V, Virga G, D'Amico M, Russo R, Corciulo R, Amici A, De Vecchi A, Feriani M, Treating peritonitis in peritoneal dialysis: guideline from the Italian Society of Nephrology. *Ital Nefrol* 2007; 24: 149-64.
4. Tokgoz B, Somdas M, Ucar C et al. Correlation between Hearing Loss and Peritonitis Frequency and Administration of Ototoxic Intraperitoneal Antibiotics in Patients with CAPD. *Renal Failure* 2010; 32: 179–84.

5. Feldman L, Efrati F, Eviatar E, et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney International* 2007; 72: 359–63.
6. Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in antioxidant therapy. *Respir Med* 1998; 92: 609-23.
7. Registry of the Nephrology Dialysis and Transplantation in Turkey. Registry 2008. Available from: URL: [http://www.tsn.org.tr/registry/Registry 2008 Eng.pdf](http://www.tsn.org.tr/registry/Registry%2008%20Eng.pdf).
8. Stack AG, Port FK. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarının Demografisi. Erek E (çev); In: Diyaliz Tedavisi, Nissenson AR, Fine RN, Süleymanlar G, Erek E (Çeviri Editörleri), 3. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara;2004, 1-6.
9. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997 Jun;51(6):1908-67.
10. Vanholder RC, Glorieux G, De Smet R, Lameire NH. Uremic Toxicity. In: Davison AM; Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winerals CG, Oxford Textbook of Clinical Nephrology (3rd ed) Oxford University Press. Newyork 2005;1717-27.
11. Amerling R, Levin NW. Uremia. In: Massry SG, Glassock RJ, Textbook of Nephrology (4th ed) Lipincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001; 555-61.
12. Niwa T, Ringoir SM, Masry SG. Uremic toxicity. Proceedings of the Third International Symposium on Uremic Toxicity. A superb compilation of original articles by international experts. *Kidney Int* 1997;62:1-92.

13. Cassidy MJD, Ter Wee PM. Assessment and Initial Management of The Patient with Failing Renal Function. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winerals CG. Oxford Textbook of Clinical Nephrology (3rd ed) Oxford University Press. Newyork 2005;1687-1716.
14. Laupacis A, Keown P, Pus N et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50(1): 235-42.
15. Russell JD, Beecroft ML, Ludwin D, Churchill DN. The quality of life in renal transplantation a prospective study. *Transplantation* 1992; 54(4): 656-60.
16. Collins AJ, Hao W, Xia H et al. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(6): 1065-74.
17. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(3): 334-42.
18. Olbricht C, Lonnemann G, Koch KM. Haemodialysis, haemofiltration, and complications of technique. In: Davison AM; Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winerals CG. Oxford Textbook of Clinical Nephrology (3rd ed) Oxford University Press. Newyork 2005; 1927-54.
19. Depner TA. Kinetics of hemodialysis. In: Masry SG, Glassock RJ. Textbook of Nephrology (4th ed) Lipincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001; 1474-80.
20. Mehrotra R, Nolph KD. Current Status of Peritoneal Dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K. Textbook of Peritoneal Dialysis 2nd (ed) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000: 19-35.

21. Maxwell MN, Rockney RE, Kleeman CR, Twiss MR. Peritoneal dialysis. 1. Technique and application. J Am Med Assoc 1979;170(8):917-24.
22. Gotloib L, Shostak A, Wajsbrot V. Functional structure of the peritoneum as a dialysing membrane. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K. Textbook of Peritoneal Dialysis (2nd ed) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000:19-35.
23. White R, Granger DN. The peritoneal microcirculation in peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K. Textbook of Peritoneal Dialysis (2nd ed) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000;107-33.
24. Flanigan MJ, Hochstetler LA, Langholdt D, Lim VS. Continuous ambulatory peritoneal dialysis catheter infections: diagnosis and manegement. Perit Dial Int 1994; 14(3):248-54.
25. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J. Peritoneal dialysis related infections recommendation:2005 update. Perit Dial Int 2005; 25: 107-31.
26. Kim DK, Yoo TH, Ryu DR, Xu ZG, Kim HJ, Choi KH, Lee HY, Han DS, Kang SW: Changes in causative organism and their antimicrobial susceptibilities in CAPD peritonitis. Perit Dial Int 2004 24: 424-32.
27. Fried L, Bernardini J, Johnston JR, Piraino B: Peritonitis influences mortality in peritoneal dialysis patients. J Am Soc Dial 1996, 7: 2176-82.
28. Lye WC, Wong PL, Leong SO, Lee EJ: Isolation of organisms in CAPD peritonitis: a comparison of two techniques. Adv Perit Dial 1994, 10:166-68.

29. Wong KM, Chan YH, Cheung CY, Chak WL, Choi KS, Leung SH, et al. Cefepime versus vancomycin plus netilmicin therapy for continuous ambulatory peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1): 127–31.
30. Chiodo AA, Alberti PW. Experimental, clinical and preventive aspect of ototoxicity, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251(7):375-92.
31. American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA* 1994; 36: 11-19.
32. Koç C Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi; 2004 Güneş kitabevi: S 73-87.
33. Murray BE, Nannini EC. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinopristin-dalphopristin) and lipopeptides (daptomycin). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005: 417-35.
34. Ulusoy S, Gram-pozitif etkinliği olan antibiyotikler. Ulusoy S, Usluer G, Ünal S (Editörler). *Önemli ve sorunlu gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında vankomisin*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2004: 353-66.
35. Bartal C, Danon A, Schleaffer F et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med*. 2003; 114(3): 194-8.

36. Aran JM. 1990. Physiopathology of sensory hair cells: in vivo and in vitro studies on aminoglycoside uptake and toxicity, p. 42-46. In Grandori F, Cianfrone G and Kemp T. (ed.), Cochlear mechanisms and otoacoustic emissions. Advances in Audiology, vol. 7. Karger, Basel.
37. Beaubien A, Desjardins S, Ormsby E et al. Delay in hearing loss following drug administration: a consistent feature of amikacin ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 1990; 109:345-52.
38. Brummett, R and Fox K. Vancomycin- and erythromycin induced hearing loss in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:791-96.
39. Hidayat L, Hsu K, Quist R, Shriner K and Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2138-44.
40. Rubin J. Vancomycin absorption from the peritoneal cavity during dialysis-related peritonitis. *Perit Dial Int* 1990; 10: 283-5.
41. Gene Morse D, Denise F, Michael A, Apicella B et al. Comparative Study of Intraperitoneal and Intravenous Vancomycin Pharmacokinetics during Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1987; 31(2): 173-7.
42. Kelly GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern Med Rev* 1998; 3: 114-27.
43. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of Nacetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 6-20.

44. Atkuri KR, Montavani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine-a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7: 355-9.
45. Sochman J. N-Acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later what do we know and what would we like to know? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1422-8.
46. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of Nacetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 593-7.
47. Black FO, Pesznecker SC. Vestibular ototoxicity. Clinical consideration. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 713-36.
48. Fausti S, Henry J, Schaffer H et al. High frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J Infect Dis* 1992; 165: 1026-32.
49. Rubin J. Tobramycin absorption from the peritoneal cavity during dialysis-related peritonitis. *Perit Dial Int* 1990; 10: 295-7.
50. Nikolaidis P, Vas S, Lawson W, et al. Is intraperitoneal tobramycin ototoxic in CAPD patients? *Perit Dial Int* 1991; 11(3): 156–161.
51. Gendeh BS, Said H, Gibb AG, Aziz NS, Zahir ZM. Gentamicin administration via peritoneal dialysis fluid: The risk of ototoxicity. *Journal of Laryngology and Otology* 1991;105:999–1001.

52. Gendeh BS, Said H, Gibb AG, Aziz NS, Kong N, Zahir ZM. Gentamicin ototoxicity in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Journal of Laryngology and Otology* 1993;107:681-5.
53. Gendeh BS, Gibb AG, Aziz NS, Kong N, Zahir ZM. Vancomycin administration in continuous ambulatory peritoneal dialysis: The risk of ototoxicity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(4):551-8.
54. Mars RL, Moles K, Pope K, Hargrove P. Use of bolus intraperitoneal aminoglycosides for treating peritonitis in endstage renal disease patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis and continuous cycling peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 280-4.
55. Van der Hulst RJ, Boeschoten EW, Nielsen FW, Struijk DG, Drechler WD, Tange RA. Ototoxicity monitoring with ultra-high frequency audiometry in peritoneal dialysis patients treated with vancomycin or gentamicin. *Otorhinolaryngol Related Spec* 1991;53(1):19–22.
56. Shields RK, Martello JL, Potoski BA. Is vancomycin ototoxicity a significant risk? *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(10): 4572-74.
57. Morton LP, Reynolds L, Zent R, Rayner BL. Hearing thresholds in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1992; 8: 150-2.
58. Gucek A, Bren AF, Hergouth V, Lindic J. Cefazolin and netilmicin versus vancomycin and ceftazidime in the treatment of CAPD peritonitis. *Adv Perit Dial* 1997;13: 218-20.
59. Rizzi MD, Hirose K. Aminoglycoside ototoxicity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15(5): 352-7.

60. Roland JT, Cohen NL. Vestibular and auditory ototoxicity. In: Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schüller DE, eds. Otolaryngology Head & Neck Surgery, 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1998;3186-97.
61. Priuska EM, Schacht J. Mechanism and prevention of aminoglycoside ototoxicity: outer hair cells as targets and tools. Ear Nose Throat J 1997;76(3): 164-170.
62. Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside ototoxicity. Pharmacogenomics 2005;6(1): 27-36.
63. Wu W, Sha S, Schacht J. Recent advances in understanding aminoglycoside ototoxicity its prevention. Audiol Neurotol 2002; 7: 171-74.
64. Sha S, Zajic G, Epstein CJ et al. Overexpression of superoxide dismutase protects from kanamycin-induced hearing loss. Audiol Neurotol 2001; 6: 117-23.
65. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. Kidney Int 2007;72(8): 931-5.
66. Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity: therapeutic opportunities. Drug Discov Today 2005;10(19):1313-21.
67. Nomura K, Naruse K, Watanabe K, Sokabe M. Aminoglycoside blockade of Ca^{+2} -activated K^{+} channel from rat brain synaptosomal membranes incorporated into planar bilayers. J Membr Biol 1990;115(3): 241-51.

68. Marcotti W, van Netten SM, Kros CJ. The aminoglycoside antibiotic dihydrostreptomycin rapidly enters mouse outer hair cells through the mechano-electrical transducer channels. *J Physiol* 2005;567: 505-21.
69. Black F, Pesznecker S, Stallings V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity. *Otol Neurotol* 2004; 25: 559-69.
70. Munckhof W, Grayson M, Turnidge J. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 645-63.
71. Song BB, Schacht J. Variable efficacy of radical scavengers and iron chelators to attenuate gentamicin ototoxicity in guinea pig in vivo. *Hear Res* 1996;94(1-2): 87-93.
72. Sha SH, Schacht J. Stimulation of free radical formation by aminoglycoside antibiotics. *Hear Res* 1999;128(1-2): 112-8.
73. Sinswat P, Wu W, Sha SH, Schacht J. Protection from ototoxicity of intraperitoneal gentamisin in guinea pig. *Kidney Int* 2000; 58: 2525-32.
74. Sha SH, Qiu J, Schacht J. Aspirin to prevent gentamicin-induced hearing loss. *N Engl J Med* 2006; 354: 1856-57.
75. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82: 291-5.
76. Abe M, Takiguchi Y, Ichimaru S, Tsuchiya K, Wada K. Comparison of the protective effect of N-acetylcysteine by different treatments on rat myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Pharmacol Sci* 2008; 106: 571-7.

77. Martino C, Gianello P, Manfredini P et al. Antioxidant activity of Nacetylcysteine in patients undergoing haemodialysis. In Free Radicals, Nitric oxide and Inflammation: Molecular, Biochemical and Clinical Aspects. Antalya, Turkey, 2001.
78. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. Arch Biochem Biophys 1990; 280: 1-8.
79. Prescott L, Illingworth R, Critchey J et al. Intravenous N-acetylcysteine: The treatment of choice for paracetamol poisoning. BMJ 1979; 2: 1097-100.
80. Arstall M, Yang J, Stafford I et al. N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction. Circulation 1995; 92: 2855-62.
81. Tepel M, van der Giet M. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reduction in renal function by acetylcysteine N Engl J Med 2000; 343: 180-4.
82. Klein M, Koedel U, Pfister H et al. Meningitis-associated hearing loss; protection by adjunctive antioxidant therapy. Ann Neurol 2003; 54: 451-8.
83. Feghali J, Liu W, Van de Water T. N-acetylcysteine protection against cisplatin-induced auditory neuronal and hair cell toxicity. Laryngoscope 2001; 111: 1147-55.
84. Mazzon E, Britti D, De Sarro A et al. Effect of N-acetylcysteine on gentamicin-mediated nephropathy in rats. Eur J Pharmacol 2001; 424: 75-83.

85. Farr S, Poon H, Dogrukol A et al. The antioxidants alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMPS8 mice. *J Neurochem* 2003; 4: 245-51.
86. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 1272-80.
87. Boaz M, Smetana S, Weinstein T et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213-18.
88. Yang WP, Hu BH, Chen GD, Bielefeld EC, Henderson D. Protective effect of N-acetyl-L-cysteine (L-NAC) against styrene-induced cochlear injuries *Acta Otolaryngol* 2008; 2: 1-8.
89. Low WK, Sun L, Tan MG, Chua AW, Wang DY. L-N-Acetylcysteine protects against radiation-induced apoptosis in a cochlear cell line. *Acta Otolaryngol* 2008;128(4):440-5.
90. Okur E, Kilinc M, Yildirim I, Kilic MA, Tolun FI. Effect of N-acetylcysteine on carboplatin-induced ototoxicity and nitric oxide levels in a rat model. *Laryngoscope* 2007 ;117(12):2183-6.
91. Feghali JG, Liu W, Van De Water TR. L-n-acetyl-cysteine protection against cisplatin-induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *Laryngoscope* 2001;111(7):1147-55.

92. Theneshkumar S, Lorito G, Giordano P, Petruccelli J, Martini A, Hatzopoulos S. Effect of noise conditioning on cisplatin-induced ototoxicity: a pilot study. *Med Sci Monit* 2009 ;15(7):173-7.
93. Dickey DT, Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced toxicities by N-acetylcysteine and sodium thiosulfate as assessed at the molecular, cellular and in vivo levels. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314(3):1052-8.
94. Sinswat P, Wu WJ, Sha SH, Schacht J. Protection from ototoxicity of intraperitoneal gentamicin in guinea pig. *Kidney Int* 2000; 58(6): 2525-32.

Ek Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik özellikleri (Tedavi Grubu)

İSİM	DOSYA NO	YAŞ	VYA (m ²)	T.A.D. (gr)	T.V.D. (gr)	SAPD SÜRE(ay)	HGB	ALBUMİN
Z.E.	1551641	27	1.63	1.5	0	36	11.3	3.4
Y.L.	1265214	36	1.49	1.0	0	103	10.2	3.1
Y.Ç.	1775877	27	1.58	1.0	4	7	9.7	2.5
T.T.	898772	40	1.67	0.5	6	58	8.2	2.7
S.E.	1385917	39	1.41	1.5	6	57	9.0	2.9
Ş.Y.	1429956	34	1.46	1.0	6	31	8.9	2.2
S.V.	1567387	45	2.10	1.0	4	6	8.8	2.6
S.A.	1798921	48	1.62	1.0	4	54	7.2	2.8
Ö.Y.	1503912	46	1.59	2.5	2	42	9.8	2.7
N.U.	1269075	60	1.68	1.5	8	45	8.8	3.0
M.Y.	721177	66	1.93	1.5	4	72	7.7	3.2
M.Y.	1475142	43	1.29	2.0	4	6	8.6	2.3
M.V.	1065163	53	1.68	1.0	6	119	9.7	2.6
M.T.	1367786	20	1.58	1.5	0	5	10.4	2.9
L.D.	1065163	50	1.69	1.5	6	120	11.6	3.5
K.D.	1501465	28	1.85	1.0	2	126	9.6	3.0
İ.Ö.	1058038	64	2.12	1.5	4	67	9.7	2.4
H.Ç.	1669524	51	1.62	1.0	0	19	11.0	3.1
H.Ö.	1424137	29	1.20	0.5	4	18	10.4	2.9
G.Ç.	1200363	26	1.46	1.5	6	72	8.6	2.5
F.Ö.	1294729	63	1.51	1.5	6	30	9.8	3.8
E.Y.	1732996	44	2.24	1.5	0	14	10.1	3.1
B.İ.	1632457	40	1.68	1.0	4	12	9.9	2.7
A.K.	1563933	67	1.53	1.0	8	31	8.7	3.0
A.O.	1314223	51	1.81	2.0	2	76	10.5	3.2
Y.G.	1754152	52	1.79	1.5	0	10	10.4	2.3
Z.G.	1326159	41	2.07	2.0	0	22	8.9	2.4
A.İ.	1772295	39	1.83	1.0	4	6	9.6	3.3
Z.B.	1500348	62	1.76	0.5	4	18	9.8	3.5
F.Ö.	1665426	60	1.54	2.0	4	29	10.2	3.1

İSİM	DOSYA NO	Kt/V	İDRAR	PERİTON SIVI WBC	BAZAL PTO-1	BAZAL PTO-2	ERKEN DÖNEM PTO-1	ERKEN DÖNEM PTO-2	GEÇ DÖNEM PTO-1	GEÇ DÖNEM PTO-2
Z.E.	1551641	3.10	100	6600	8	36	17	29	13	18
Y.L.	1265214	2.54	100	4100	21	21	17	20	13	19
Y.Ç.	1775877	2.65	200	11000	36	53	27	55	21	34
T.T.	898772	1.55	0	3720	18	59	22	50	15	52
S.E.	1385917	2.34	0	2500	28	48	24	40	34	48
Ş.Y.	1429956	2.68	500	2100	36	62	31	49	27	59
S.V.	1567387	2.12	700	8100	28	57	28	40	33	31
S.A.	1798921	2.12	0	4200	18	36	21	32	12	32
Ö.Y.	1503912	3.40	1000	3200	14	43	21	52	12	30
N.U.	1269075	1.82	300	3150	46	78	56	64	48	62
M.Y.	721177	2.16	700	4900	32	56	28	44	28	52
M.Y.	1475142	2.34	0	490	18	28	20	26	14	30
M.V.	1065163	2.41	0	1330	45	78	53	67	41	60
M.T.	1367786	1.67	1200	1100	12	34	14	32	14	34
L.D.	1065163	2.25	0	2300	33	66	41	54	32	62
K.D.	1501465	1.94	1250	460	14	35	18	28	16	32
İ.Ö.	1058038	1.92	600	4900	52	78	48	66	50	68
H.Ç.	1669524	2.15	100	1200	21	36	21	48	12	29
H.Ö.	1424137	1.70	1000	3000	28	42	32	43	32	48
G.Ç.	1200363	2.69	0	7860	36	75	30	78	31	66
F.Ö.	1294729	2.10	0	1620	42	62	44	55	42	58
E.Y.	1732996	2.22	0	5200	30	34	39	20	28	36
B.İ.	1632457	2.83	800	5700	14	42	18	42	16	42
A.K.	1563933	2.06	0	3000	64	78	50	62	44	68
A.O.	1314223	2.31	150	4200	30	62	36	58	31	38
Y.G.	1754152	2.10	400	11400	14	28	10	28	18	38
Z.G.	1326159	3.43	2400	890	16	32	22	33	14	28
A.İ.	1772295	2.74	300	8760	14	32	20	30	18	30
Z.B.	1500348	2.34	100.	2700	28	37	28	36	30	38
F.Ö.	1665426	2.73	100	370	29	35	30	40	30	42

T.A.D.: Toplam amikasin dozu T.V.D.: Toplam vankomisin dozu HGB: Hemogloblin VYA: Vücut yüzey alanı

Ek Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların klinik ve demografik özellikleri (Kontrol Grubu)

İSİM	DOSYA NO	YAŞ	VYA (m ²)	T.A.D. (gr)	T.V.D. (gr)	SAPD SÜRE (ay)	HGB	ALBÜMİN
Ü.C.	1228145	48	1.72	2.0	8	72	8.2	2.6
S.K.	1040824	63	1.85	1.5	4	21	9.7	2.3
Ş.A.	1467139	59	1.73	1.5	4	46	8.6	2.3
Ş.M.	1242919	68	1.67	1.0	0	5	9.1	3.1
S.E.	1160152	68	1.70	2.0	8	8	7.9	2.6
S.K.	1124455	20	1.17	1.0	2	22	8.8	3.0
Ö.E.	1182243	61	1.79	1.5	4	84	8.6	2.7
N.K.P.	1270221	62	1.58	1.5	4	57	9.7	2.6
M.D.	1106212	55	2.09	1.0	0	110	8.7	3.0
M.B.	927132	36	1.38	1.0	4	50	10.0	3.4
M.K.	1721080	72	1.70	2.0	6	16	8.9	3.0
M.Ö.	1366980	62	1.56	2.0	8	72	8.1	2.3
K.Y.	1501465	28	1.50	1.0	2	122	9.5	3.6
İ.D.	1461551	29	1.83	2.0	4	44	9.2	3.3
S.B.	664765	33	1.57	1.0	0	100	7.7	3.8
İ.A.	1116527	57	1.59	1.0	0	70	10.4	3.3
T.Ö.	1517550	42	1.52	2.0	8	31	8.4	3.8
H.K.	737864	68	1.95	1.5	4	180	8.9	2.8
H.D.	1567208	62	1.63	1.5	6	32	9.0	3.1
G.A.	1301301	62	1.53	1.5	6	13	8.7	3.0
E.K.	1172882	33	1.81	1.0	4	9	14.2	3.4
N.E.	1061490	43	1.53	1.0	0	104	9.2	2.8
D.Ö.	1525165	60	1.89	2.0	6	36	9.0	2.8
B.D.	1243002	67	1.78	1.0	4	14	8.8	3.0
Y.G.	1136636	54	1.95	1.0	0	22	9.4	3.1
B.Ş.	1276783	38	1.83	1.0	0	68	10.2	3.6
F.Ö.	1631102	36	1.54	1.0	4	34	9.2	2.9
Y.A.	1520204	38	1.68	1.0	0	61	10.0	3.2
H.D.	1798990	25	1.78	1.0	0	3	11.2	3.4
G.Ş.	1423248	48	1.62	1.5	0	3	9.5	3.2

İSİM	DOSYA NO	Kı/V	İDRAR	PERİTON SIVI WBC	BAZAL PTO-1	BAZAL PTO-2	ERKEN DÖNEM PTO-1	ERKEN DÖNEM PTO-2	GEÇ DÖNEM PTO-1	GEÇ DÖNEM PTO-2
Ü.C.	1228145	2.11	0	8900	18	32	30	32	36	48
S.K.	1040824	2.54	100	670	28	52	30	64	44	76
Ş.A.	1467139	3.89	2500	6350	24	31	20	48	30	57
Ş.M.	1242919	2.10	100	3200	34	38	36	46	49	51
S.E.	1160152	2.02	0	400	56	98	68	98	72	96
S.K.	1124455	2.74	750	3200	21	28	14	20	29	38
Ö.E.	1182243	3.22	1100	3210	32	33	30	42	32	48
N.P.	1270221	4.34	1000	2100	14	32	30	40	36	54
M.D.	1106212	2.59	0	1100	18	36	14	28	32	48
M.B.	927132	3.85	750	1800	18	36	22	48	30	62
M.K.	1721080	3.75	1100	6340	37	62	42	72	58	72
M.Ö.	1366980	2.30	0	1400	58	84	66	95	72	98
K.Y.	1501465	2.73	50	3100	18	22	20	30	26	34
İ.D.	1461551	1.52	0	2400	13	28	8	30	30	50
S.B.	664765	2.30	0	2300	14	24	11	35	28	38
İ.A.	1116527	2.05	0	1000	18	32	28	37	26	48
T.Ö.	1517550	1.80	0	4200	34	50	36	38	52	76
H.K.	737864	1.78	0	8300	32	34	36	56	32	62
H.D.	1567208	2.21	100	1800	22	34	28	60	45	58
G.A.	1301301	3.29	900	1900	29	51	42	50	48	77
E.K.	1172882	2.15	550	8000	11	28	15	33	28	51
N.E.	1061490	2.00	500	4300	16	23	20	28	30	38
D.Ö.	1525165	1.42	300	7000	32	45	30	52	54	63
B.D.	1243002	3.12	100	3600	32	34	20	28	36	59
Y.G.	1136636	2.13	0	2200	14	20	20	32	28	50
B.Ş.	1276783	2.00	1500	1200	11	37	17	32	22	37
F.Ö.	1631102	1.94	0	1800	36	52	38	56	44	62
Y.A.	1520204	2.10	200	2200	14	29	20	34	22	36
H.D.	1798990	1.60	1000	1400	10	18	12	18	16	28
G.Ş.	1423248	2.22	500	2600	20	28	26	32	30	44

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Araş. Gör Dr. Cahit UÇAR'a ait “ N-Asetilsisteinin SAPD Hastalarında İlaça Bağlı Ototoksisiteyi Önleyici Etkinliği” adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 24.06.2010

İmza :

Başkan : Prof. Dr. Kadri GÜVEN..... İmza

Üye : Prof. Dr. Muhammet GÜVEN İmza

Üye : Prof. Dr. Kürşat ÜNLÜHIZARCI..... İmza

Üye : Doç. Dr. Bülent TOKGÖZ..... İmza

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ramazan COŞKUN İmza