

**T.C.**  
**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE GENTAMİSİNE BAĞLI  
GELİŞEN KOKLETOKSİK ETKİYİ ÖNLEMEDE GİNKGO BİLOBA  
VE BETAHİSTİN DİHİDROKLORÜR'ÜN ROLÜNÜN OTOAKUSTİK  
EMİSYONLA ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. FATMA AKYÜREK**

**BOLU**

**2009**



**T.C.  
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE GENTAMİSİNE BAĞLI  
GELİŞEN KOKLETOKSİK ETKİYİ ÖNLEMEDE GİNKGO BİLOBA  
VE BETAHİSTİN DİHİDROKLORÜR'ÜN ROLÜNÜN OTOAKUSTİK  
EMİSYONLA ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. FATMA AKYÜREK**

**TEZ DANIŞMANI  
YRD. DOÇ. DR. AHMET EMRE SÜSLÜ**

**YARDIMCI TEZ DANIŞMANI  
DOÇ.DR SERAP KÖYBAŞI ŞANAL**

**BOLU**

**2009**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübeleriyle bugüne gelmemi sağlayan ve tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen yardımcı tez danışmanım ve bölüm başkanımız saygıdeğer hocam Doç. Dr. Serap Köybaşı Şanal' a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez danışmanlığımı yürüten ve tez araştırmamın konu belirleme, planlama, gerçekleştirme, dokümantasyon gibi her aşamasında katkı gösteren Yrd. Doç. Dr. Ahmet Emre Süslü' ye,

Çok kıymetli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Fahrettin Yılmaz ve Yrd. Doç. Dr. Yusuf Özgür Biçer' e,

Tez çalışmam esnasında sağladığı fiziksel koşullar ve destek nedeniyle hocam sayın Prof. Dr. Aysel Kükner'e

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarım; Dr. Nihat Sessiz, Dr. Murat Şereflican, Dr. Beyhan Yılmaz, Dr. Yasemin Ongun Funda ve Dr. Erkan Tezcan' a,

Odyometristimiz Sema Alkan'a

Ameliyathanede ve kliniğimizde çalışan hemşire ve personelimize,

Hayatım boyunca yanımda olan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Fatma Akyürek

2009

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv-v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii-ix
ÖZET	x-xi
ABSTRACT	xii-xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1    Gentamisin	3
2.1.1    Gentamisinin Farmakolojik Özellikleri	3
2.1.2    Gentamisin Ototoksitesisi	4
2.1.3    Gentamisinin Ototoksitesite Mekanizmaları	6
2.1.3.1    Serbest Oksijen Radikalleri	6
2.1.3.2    Eksitotoksitesite	8
2.1.3.3    Apoptozis	9
2.2    Ginkgo Biloba	11
2.2.1    Ginkgo Bilobanın Etki Mekanizması	12
2.3    Betahistin Dihidroklorür	13
2.3.1    Betahistin Etki Mekanizması	13
2.4    İşitme Fizyolojisi	14
2.4.1    İletim (kondüksiyon) Fazı	14
2.4.1.1    Kemikçik Zincirin Görevi	15
2.4.2    Dönüşüm (Transdüksiyon) Fazı	17
2.4.3    Ses Enerjisinin Sinir Liflerine Aktarılması (Nöral Kodlama)	18
2.4.4    Analiz ve Algılama Fazı (Santral İşitme Sisteminin Fizyolojisi)	19
2.5    Otoakustik Emisyonlar	19
2.5.1    Otoakustik Emisyonların Temel Özellikleri	20

2.5.1.1	Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları	21
2.5.2	Otoakustik Emisyonun Sınıflandırılması	21
2.5.2.1	Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAE)	21
2.5.2.2	Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar	21
2.5.2.3	Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar	22
2.5.2.4	Transient Otoakustik Emisyonlar (TEOAE)	22
2.5.2.5	Distorsiyon Otoakustik Emisyonlar (DPOAE)	22
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1	Etik Kurul İzni	24
3.2	Kullanılan Deney Hayvanları	24
3.3	Deney Protokolu	24
3.3.1	Betahistin Dihidroklorür grubu	24
3.3.2	Ginkgo Biloba grubu	25
3.3.3	Kontrol grubu	25
3.4	Otoakustik Emisyon	25
3.5	Deneklerin Sakrifikasyonu	26
3.5	İstatistik Uygulamalar ve Karşılaştırmalar	27
4.	BULGULAR	28
4.1	Grup İçi Karşılaştırmalar	29
4.2	Gruplar Arasındaki Karşılaştırmalar	34
5.	TARTIŞMA	39
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7.	KAYNAKLAR	49
8.	EKLER	57
	EK 1. Etik Kurul Onayı	
	EK 2. Etik Kurul Değişiklik Onayı	

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

NMDA: N-Metil D- Aspartat

XDH: Ksantin dehidrogenaz

XO: Ksantin oksidaz

NOS: Nitrik oksit sentaz

NO: Nitrik oksit

JNK: C-jun-N-terminal kinaz

PAF: Trombosit aktive edici faktör

OAE: Otoakustik emisyon

SOAE: Spontan otoakustik emisyon

TEOAE: Transient otoakustik emisyon

DPAOE: Distorsiyon otoakustik emisyon

SNR: Sinyal gürültü oranı

İP: İntraperitoneal

2,3 DHB: 2,3 dihidroksibenzoat

CAP: Birleşik aksiyon potansiyeli

MDA: Malonilaldehit

DP: Distorsiyon ürünü

SD: Standart deviasyon

ABR: Beyinsapı Odyometresi (İşitsel Beyin Sapı Yanıtları)

**ŞEKİLLER****Sayfa**

Şekil 1:	Gentamisin kimyasal formülü	4
Şekil 2:	Gentamisin eksitotoksitesi	9
Şekil 3:	Serbest Oksijen Radikallerinin hücre düzeyindeki zararlı etkileri	10
Şekil 4:	Ginkgo Biloba bitkisi	11
Şekil 5:	Kokleanın elektron mikroskopik kesiti	17

<b>TABLULAR</b>	<b>Sayfa</b>
Tablo 4.1: Betahistin grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri ve p değerleri	31
Tablo 4.2: Ginkgo biloba grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri ve p değerleri	31
Tablo 4.3: Kontrol grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri ve p değerleri	32
Tablo 4.4: Betahistin grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri ve p değerleri	33
Tablo 4.5: Ginkgo biloba grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri ve p değerleri	33
Tablo 4.6: Kontrol grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri ve p değerleri	34
Tablo 4.7: Deneklerin ilk OAE ölçümünden elde edilen DP sonuçları ve p değerleri	34
Tablo 4.8: Deneklerin ilk OAE ölçümünden elde edilen SNR sonuçları ve p değerleri	35
Tablo 4.9: Deneklere uygulanan ikinci OAE ölçümünden elde edilen DP sonuçları ve p değerleri	35
Tablo 4.10: Deneklere uygulanan ikinci OAE ölçümünden elde edilen SNR sonuçları ve p değerleri	36
Tablo 4.11: Deneklere uygulanan üçüncü OAE ölçümünden elde edilen DP sonuçları ve p değerleri. Gösterilen frekanslarda ginkgo bilobanın daha koruyucu olduğu görülmektedir.	37
Tablo 4.12: Deneklere uygulanan üçüncü OAE ölçümünden elde edilen SNR sonuçları ve p değerleri. Bu tabloda 2000 frekansında betahistin, 1000 ve 6000 frekanslarında ise ginkgo bilobanın daha koruyucu olduğu görülmektedir.	37

Tablo 4.13: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratan DP ve SNR değişkenlerinin ortalamaları, p ve u değerleri.

Gösterilen frekanslarda betahistin ve ginkgo bilobanın koruyucu etkileri görölmektedir.

## ÖZET

**Fatma Akyürek, Deneysel Hayvan Modelinde Gentamisine Bağlı Gelişen Kokletoksik Etkiyi Önlemede Ginkgo Biloba Ve Betahistin Dihidroklorür'ün Rolünün Otoakustik Emisyonla Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Bolu, 2009.**

Çalışmamızda betahistin ve ginkgo bilobanın gentamisinin neden olduğu ototoksisite üzerindeki profilaktik etkileri araştırıldı. Bu deneyde toplam 30 adet Wistar Albino kobay fare kullanıldı. Fareler, 10'arlı gruplar olarak 3 gruba şu şekilde ayrıldı: a- ginkgo biloba grubu, b- betahistine dihidroklorid grubu ve c- kontrol grubu. Çalışmaya başlamadan önce tüm deneklerin otoskopik muayeneleri yapılarak, dış kulak yollarının doğal ve timpanik membranlarının normal olduğu görüldü. Deney protokolünün ilk aşaması olarak bütün deneklerin otoakustik emisyon ölçümleri yapılarak deneklerin bazal koklear fonksiyonları ölçüldü. Betahistin grubuna 21 gün boyunca ip 5 mg/kg betahistin dihidroklorür, ginkgo biloba grubuna 10 mg/kg ginkgo biloba ve kontrol grubuna ip 0,25cc salin solusyonu uygulandı ve 22. günde deneklerin ikinci otoakustik emisyon ölçümleri yapıldı. Daha sonra her üç gruba 20 gün süresince 8 mg/kg ip gentamisin uygulandı. Gruplara gentamisin uygulanma aşamasında, betahistin grubuna 5 mg/kg betahistin, ginkgo biloba grubuna 10 mg/kg ginkgo biloba ve kontrol grubuna ip salin solusyonu verilmeye devam edildi. Yirmi günlük gentamisin uygulanması sonrasında deneklerin son otoakustik emisyon ölçümleri yapıldı. Deneklere yüksek doz ksilazin ve ketamin verilerek denekler sakrifiye edildi. Her grupta her bir denek için elde edilen emisyon değerlerinin SNR değeri ve DP değerleri dikkate alındı ve grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda kullanıldı. İstatistiksel olarak her bir grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında gentamisin uygulaması sonrasında her üç grupta da emisyon değerlerinde düşüş saptandı. Kontrol grubunda gentamisin uygulaması sonrasında emisyon değerleri, uygulama öncesiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüş saptandı. Böylelikle ototoksisite gerçekleştirilmiş oldu. Gentamisin uygulanması sonrasında her üç grupta emisyon değerlerinde düşüş saptanmasına rağmen, ginkgo biloba ve betahistin grubunun değerlerine bakıldığında kontrol grubuna göre düşüşün daha az olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamsız idi. Bu sonuç kullanılan

ajanların gentamisin ototoksitesine karşı koruyucu özellikleri olduğunu düşündürdü. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ise gentamisin uygulanması sonrasında yapılan emisyon ölçümünde DP1000, DP2000, SNR1000, SNR 2000, SNR 6000 değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandığı, DP1000, DP 2000, SNR 1000 ve SNR 6000 değişkeninde bu farklılığı ginkgo biloba grubunun yarattığı, SNR 2000 değişkeninde ise betahistin grubunun yarattığı görüldü. Sonuç olarak, bu çalışma ginkgo biloba ve betahistin, gentamisin ototoksitesine karşı koruyucu olma özellikleri olabileceğini gösteriyor. Bununla birlikte bu çalışmanın benzer çalışmalar ve histopatolojik verilerle desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Gentamisin, Ginkgo Biloba, Betahistin, Otoakustik emisyon

## ABSTRACT

**Fatma Akyürek, Role of Ginkgo Biloba and Betahistine Dihydrochloride in Prevention of Gentamicin-Induced Cochleotoxicity in an Experimental Model Using Otoacoustic Emission. Medical Specialty Thesis, Bolu, 2009.**

In our study the prophylactic role of ginkgo biloba and betahistine dihydrochloride in gentamicin-induced cochleotoxicity is investigated. A total of 30 Wistar albino rat were used in this experiment. Rats were separated into three groups, each with 10 animals, as follows: a- ginkgo biloba group, b- betahistine dihydrochloride group, and c- control group. Before beginning to the experiment, all of the animals were carefully examined otoscopically, making sure that their external ears and tympanic membranes were normal in each animal. For the first step of the experimental protocol, basal cochlear function of each animal was determined by otoacoustic emission test. Ip 5 mg/kg betahistine dihydrochloride is performed for 21 days to betahistine group, 10 mg/kg ginkgo biloba to ginkgo biloba group and 0,25 cc salin solution to control group and on the 22<sup>nd</sup> day, second evaluations of the otoacoustic emission test were performed. The animals in all of the groups were injected with 8 mg/kg gentamicin intraperitoneally for 20 days. The animals continued to receive 5 mg/kg betahistine dihydrochloride in the betahistine group, 10 mg/kg ginkgo biloba in the ginkgo biloba group and salin solution in the control group. During this period of gentamicin administration, obtaining a final otoacoustic emission test at the end of this period. Animals were than sacrificed while still under the effects of high dose xylazine and ketamin. Comparisons within each group and between the groups were achieved based on SNR and DP values obtained in each animal. Statistically, otoacoustic emission values decreased within each group following the gentamicin administration. In the control group, statistical significant decrease on the emission values were determined compared with before and after the gentamicin injection. Thus, ototoxicity became true. Despite the decrease on the emission values of all three groups, after the gentamicin injection, decrease in the groups of ginkgo biloba and betahistine groups is much smaller than the control group, which is statistically

non-significant. This result give rise to thought that, agent which are used have prevention properties to gentamicin ototoxicity. Based on DP1000, DP1000, DP2000, SNR1000, SNR 2000, SNR 6000 emission values determination following gentamicin administration, there was a statistically significant difference between the groups. It is seen that, in DP1000, DP1000, DP2000, SNR1000, SNR 6000 emission values ginkgo biloba group, in SNR2000 emission value betahistine group makes this difference. In conclusion, this study suggests that ginkgo biloba and betahistine dihydrochloride may have a propylactic role in prevention of gentamicin induced ototoxicity. Further studies, particularly with histopathologic verification may be need in the future to support this conclusion.

**Key Words:** Gentamicin, Ginkgo Biloba, Betahistine, Otoacoustic Emission

## 1. GİRİŞ

Ototoksisite, çeşitli terapötik ajanlar veya kimyasal maddelerle karşılaşma sonucu koklear ve vestibüler organda ortaya çıkan hasarlanma için kullanılan genel bir kavramdır. Birçok ajan ototoksisiteye neden olabilir. Ototoksik ajanlar arasında antibiyotiklerden aminoglikozidler (streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, netilmisin, tobramisin, amikasin), makrolidler (eritromisin, azitromisin, klaritromisin), vankomisin, diüretikler (etakrinik asit, furosemid, bunetanid), antimalaryal ajanlar (kinin), şelat yapıcı ajanlar (deferoksamin), antineoplastik ajanlar (sisplatin, karboplatin, nitrojen mustard, 6-aminonikotinamid, vinkristin, vinblastin) sayılabilir (1).

Aminoglikozidlerin doz bağımlı en önemli yan etkisinin nefrotoksisite ve ototoksisite olduğu bilinmektedir (2). Aminoglikozidlerin ototoksisitelerini hangi mekanizma ile yaptıkları uzun yıllardır merak konusu olmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda hücre bazda koklear tüylü hücrelerde yıkım gösterilmiştir (3), fakat biyokimyasal ve moleküler mekanizma hala tam olarak aydınlatılamamıştır (3, 4). Ototoksisiteyi önlemek için birçok teori ortaya atılmış ancak bunların ancak bir kısmı kayda değer bulunmuştur. Ortak görüş olarak mitokondrial protein sentezinin bozulması, glutamaterjik reseptörlerin N-Metil-D-Aspartat (NMDA) hiperaktivasyon ve serbest oksijen radikalleri üzerinde durulmaktadır (5).

Aminoglikozidlerin ototoksik ve nefrotoksik olmaları klinikte kullanımlarını sınırlandırmaktadır (2). Megalin, özellikle böbrek proksimal tübüllerinde bulunan hücre içi yerleşimli bir reseptördür. Aynı zamanda koklear sensörial hücrelerde de varlığı gösterilmiştir (6). Aminoglikozidlerin yapmış oldukları nefrotoksik ve ototoksik etkinin bu reseptörün farklı bir mekanizma ile hücre içine alınmasına bağlanmış, son yıllarda reseptör antagonisti ile yapılan çalışmalara ağırlık verilmiştir (7).

Aminoglikozidlerin neden olduğu ototoksisiteyi önlemek için beraberinde NMDA reseptör antagonistleri kullanılmış ve ototoksisitenin azaldığı gösterilmiştir (5). Aminoglikozidlerle beraber kullanılan demir şelatörleri ve antioksidan ajanlarla

yapılan çalışmalarda kokleotoksik ve vestibulotoksik etkinin azaldığı ve aminoglikozidlerin serbest oksijen radikalleri üzerinden etki gösterdiği görülmüştür (8). Serbest radikal önleyici ajanlarla pek çok deneysel çalışmalar yapılmış ve ototoksisiteyi önleyici etkileri gösterilmiştir. Bu ajanlar arasında deferoksamin, 2,3 dihidroksibenzoat, alfa-lipoik asit, salisilat, alfa tokoferol, glutatyon, D-metionin sayılabilir (9-17).

Etki mekanizması ve farmakodinamik özelliğinden dolayı vasodilatatör bir ajan olan betahistin dihidroklorür, vasküler kaynaklı kokleovestibüler semptomları olan hastalarda (tinnitus, vertigo) kullanılmaktadır. Ginkgo biloba ise antioksidan, antidiabetik, nöroprotektif, antiastmatik, kardiyoprotektif ve santral sinir sisteminin stimölasyonunda etkili olan bir ajandır (18).

Gentamisin ototoksisitesinde, serbest oksijen radikallerinin önemli rol oynadığı bilindiğinden antioksidan ajanların ototoksik etkiyi önleyebileceği ya da azaltabileceği düşünölmektedir. Bundan yola çıkarak araştırmamızda; (i) oluşturulan hayvan modelinde gentamisin uygulanarak kokleotoksisite oluşturulması hedeflenmiştir, (ii) koklear fonksiyonları gösterdiği bilinen OAE testi kullanılacak ve OAE testi ile koklear fonksiyonlar değerlendirilecektir, (iii) ginkgo bilobanın antioksidan, betahistin dihidroklorürün ise iç kulak kanlanması artırıcı etkilerinden dolayı gentamisinin OAE testi ile gösterilecek olan kokleotoksisitesi üzerindeki profilaktik etkileri araştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

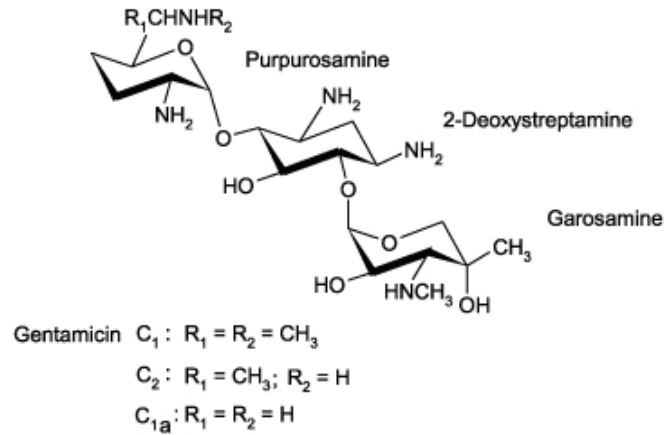
Aminoglikozidler, dünyada yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik grubudur, bakterilerin 30S ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe ederek etki gösterirler (19). Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia marcescens* gibi gram negatif bakterilerin tedavisinde kullanılmaktadırlar (20). Bakterisid etkili, düşük maliyetli, nadiren alerjik reaksiyona neden olurlar (21). Aminoglikozid grubu antibiyotikler arasında dihidrostreptomisin, streptomisin, tobramisin, kanamisin, amikasin, gentamisin yer almaktadır (22).

### 2.1 Gentamisin

Gentamisin en sık kullanılan aminoglikozid grubu antibiyotiktir (21). İlk olarak 1940' lı yıllarda keşfedildikten sonra bakteriyal enfeksiyonlar özellikle de tüberkülozun tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde, tüberkülozun prevalansının yüksek olduğu ülkelerde yaygın olarak kullanılmaktadır (22).

#### 2.1.1 Gentamisin'in Farmakolojik Özellikleri

Gentamisin, aminoglikozid grubundan Mikromonosporia Purpureadan elde edilen, yapıcı birbirine benzeyen üç gentamisin türünün (gentamisin C1, C1a, C2) karışımından ibaret olan bir antibiyotiktir. Tüm aminoglikozidler, glikozid bağlarla birbirine bağlı olan amino şeker ve altı üyeli aminosiklitol halkasından oluşmaktadır (23).



**Şekil 1:** Gentamisinin kimyasal formülü-Aydın H. (24)'den alınmıştır.

Gentamisin, aminoglikozid grubu antibiyotikler içerisinde amikasinin sonra spektrumu en geniş ve antibakteriyel etki gücü en yüksek olan antibiyotiktir. Bakterisidal etkilidir. Özellikle Enterobacteriaceae grubu (E. Coli, Klebsiella, Aerobacter vb.) bakteriler ile Pseudomonas aeruginosa gibi gram-negatif basiller ve penisiline ve metisiline dayanıklı Staph. aureus suşları üzerinde etkilidir. Sayılan bakterilerin hepsi in vitro koşullarda gentamisininin 6µg/ml'den daha düşük konsantrasyonları ile inhibe olurlar. Bu konsantrasyon serumda, intramüsküler 1,5mg/kg gentamisin ile elde edilir (25). Gentamisin polar yapısı nedeniyle hidrofilik, çok az lipofilik özelliktedir. Dolayısıyla gastrointestinal sistemden absorpsiyonları oldukça düşüktür (%1-%3). Ayrıca kan-beyin bariyerini geçemezler. Gentamisin plazma proteinlerine hemen hemen hiç bağlanmaz (25). Vücutta biyotransformasyona uğramadan böbreklerden itrah edilir ve idrarda serumdakinden 10-100 kez daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Gentamisin'in en önemli endikasyonu, aerobik gram negatif basillere bağlı sistemik enfeksiyonlardır.

### 2.1.2 Gentamisin Ototoksitesisi

İlk aminoglikozid olan streptomisin'in üretilmesinden kısa bir süre sonra ototoksik ve vestibülotoksik olduğu anlaşılmıştır (22, 26). Aminoglikozidlerin kokleotoksik ve vestibülotoksik özellikleri değişkendir. Streptomisin ve gentamisin

esas olarak vestibülotoksik iken, amikasin, neomisin, dihidrostreptomisin ve kanamisin ise kokleotoksikdir (26). Kokleotoksik etki, kalıcı sensörinöral işitme kaybı, vestibulotoksik etki ise (dizziness), ataksi ve nistagmus bulguları ile kendisini gösterir (26). Vestibülotoksik etki fizyolojik olarak kompensasyona uğrarken, kokleotoksik etki ise koklear tüylü hücrelerde rejenerasyon olamadığından dolayı kalıcı işitme kaybı olarak görülür (4, 27).

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin (streptomisin, amikasin, gentamisin ve netilmisin) neden olduğu ototoksik etkinin kokleanın bazal kısmından başlayarak apekse ilerlediği, ilk olarak dış titrekt tüylü hücrelerde dejenerasyonun başladığı, tip 1 tüylü hücrelerin, tip 2 tüylü hücrelerden daha duyarlı olduğu, sonrasında ise sırasıyla iç titrekt tüylü hücreler, destek hücreleri, gangliyon spirale ve sinir lifinin etkilendiği bilinmektedir (28). Gentamisin ile yapılan çalışmalarda, destrüksiyonun spiral gangliyon ve sinir liflerinde daha belirgin olduğu, amikasinde ise spiral ligament ve stria vaskularisin daha çok etkilendiği gösterilmiştir (28).

Kokleotoksik etkinin neden dış titrekt tüylü hücrelerde ve kokleanın bazalinde daha belirgin olduğu tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen antioksidanlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Glutasyon düzeyleri kokleanın bazalinde dış titrekt tüylü hücrelerde, apikal dış titrekt tüylü hücreler göre ve bazalde iç titrekt tüylü hücrelere göre daha düşük bulunmuştur. Sha ve ark. (29) yaptıkları in vitro çalışmada glutasyon düzeyinin apikal hücrelerde bazal hücrelerden %25 daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ototoksik etkinin ortaya çıkmasında uygulanan ilacın uygulama yolu (lokal ya da sistemik uygulama), şekli, kullanılan aminoglikozidin türü, tedavi sıklığı ve süresi, emilimi, plazma konsantrasyon düzeyi, eliminasyonu gibi farmakokinetik özelliklerinin yanında tedavi uygulanan kişinin genotipi, yaşı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları gibi pek çok faktör de etkilidir (26). Literatürde ototoksik etkiyi göstermek amacıyla yapılmış olan birçok histolojik çalışma mevcuttur. Kitasato ve ark. (30) yapmış oldukları çalışmada gentamisin, amikasin ve netilmisin karşılaştırılmış ve gentamisinin en kokleotoksik olduğu gösterilmiştir. Nakasima ve ark. (31) Meniere hastalığı üzerinde yaptıkları çalışmada gentamisin kullanımının %90-100 oranında vertigo şikayetini azalttığını, fakat %30 oranında da işitme kaybına yol açtığını görülmüştür.

Park ve Cohen (32) kanamisin ve amikasinin özellikle kokleada toksik etkili olup, streptomisin ve gentamisinin ise vestibüler organda toksik etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Bamonte ve ark. (33) ise benzer bir çalışmada kanamisin, gentamisin, netilmisin, sisomisinin kokleotoksik özelliklerini karşılaştırmışlar, netilmisinin en az toksik, gentamisinin ise en toksik olduğunu göstermişlerdir.

### 2.1.3 Gentamisinin Ototoksikite Mekanizmaları

#### 2.1.3.1 Serbest Oksijen Radikalleri

Yapısında eşleşmemiş, yani tek elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanırlar. Süperoksit ve hidroksil radikali gibi serbest oksijen radikalleri doku hasarının önemli mediatörleridir (34). Hirose ve ark. (35) yaptıkları *in vivo* çalışmada gentamisin sonrası yaklaşık 1 saat içinde hızla oksijen radikallerinin üretilmeye başladığını göstermişlerdir. Choung ve ark. (36) ise benzer bir çalışmada gentamisin uygulanması sonrasında aminofenil floresein ve hidroksifenil floresein ile işaretlenmiş reaktif oksijen radikallerini demonstre etmişler, serbest oksijen radikallerinin üretilmesinden 24 saat sonra koklear hücre hasarının başladığını ve üretilen radikallerin miktarı ile orantılı olarak da koklear stereosilya kaybını göstermişlerdir.

Gentamisinin ototoksik etkisinin serbest oksijen radikalleri üzerinden gerçekleştiği ortak görüş olarak kabul edilmekle beraber, altta yatan biyokimyasal mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan *in vitro* çalışmalarda, gentamisinin ototoksik etkisini lipid peroksidasyonu üzerinden yaptığı belirlenmiştir (37). Bu çalışmalarda kabul edilen dört ana nokta; (i) gentamisinin radikal oluşumunu sağlayan kaskad üzerine direct etkisi yoktur, (ii) gentamisinin bu etkisini gösterebilmesi için ortamda mutlaka  $Fe^{+2/+3}$  iyonu ve araşidonik asite ihtiyaç vardır, (iii) gentamisinin etki gösterebilmesi için redüktif aktivasyona ihtiyaç vardır, (iv) serbest radikal oluşumu için elektron donör olarak ortamda mutlaka oksijen bulunmalıdır (37, 38).

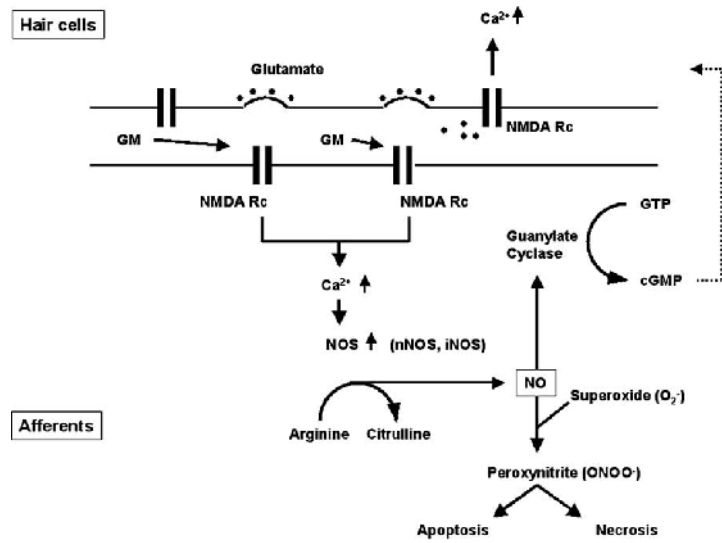
Hücre türüne ve fonksiyonuna göre değişiklik göstermelerine karşın hücre membranında, % 50-60 oranında protein, % 40-80 oranında lipid, %5 oranında karbonhidrat bulunur. Ana membran fosfolipidleri gliserofosfolipid ve sfingolipidlerdir. Gliserolün 1. ve 2. karbonuna yağ asitleri ester bağı ile bağlanmıştır. Gliserolün 3. karbonunda ise oldukça polar ve yüklü iyonik grup fosfodiester bağı ile bağlanmıştır. Fosfatidil inositol esansiyel bir fosfolipiddir. Yapısındaki gliserolün 2. karbonunda ise araşidonik asit içerir. Bu nedenle fosfatidil inositol membranlarda, araşidonik asit deposu gibi görev görür ve gerekli olduğunda prostaglandin sentezi için substrat sağlar. Gentamisin, fosfatidil inositol lipidlerine güçlü olarak bağlanır, ototoksik etkisini fosfatidil inositole bağlanarak gösterir. Aminoglikozid antibiyotiklerin fosfatidil inositol molekülüne bağlanma affinitesi ile ototoksik etkileri arasında korelasyon saptanmıştır (39). Gentamisin membran esansiyel lipidlerinden olan araşidonik asitin üzerinde sitokrom c'yi redükte eder, araşidonik asit ise bu tepkimede elektron donör olarak görev alır, sonuçta hipoksantin ksantin oksidaz sistemi stimüle olur (38). Hücre sel stres durumunda ksantin dehidrogenaz (XDH) enzimi irreversibl olarak ksantin oksidaz (XO) enzimine dönüşür. Gentamisin ototoksitesinde hücre içine giren kalsiyum, kalmaduline bağlanır. Bu bağlanma sonucu aktive olan proteazlar XDH'ın XO'a dönüşümüne neden olurlar. XO süperoksit ve hidrojen peroksit oluşturmak üzere elektronları moleküler oksijene transfer eder ve moleküler oksijenden oksijen radikalleri üretilmiş olur (40).

Koklea, tripeptid glutatyon ve onunla ilişkili glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimler içeren bir korunma sistemine sahiptir. Gentamisin uygulanmasından sonra aşırı miktarda üretilen serbest oksijen radikalleri antioksidan enzimlerin nötralizasyon kapasitesini aşar, bu durum membran lipidlerinin peroksidasyonuna yol açar. Reaktif oksijen radikallerinin plazma membranı ile reaksiyona girmeleri, 4-hidroksinonenal gibi yüksek reaktivite gösteren lipid peroksidasyon ürünlerini ortaya çıkarır sonuçta hücre sel hasar ve hücre ölümü gerçekleşir (25, 36).

### 2.1.3.2 Eksitotoksisite

Aminoglikozid ototoksisitesinin altında yatan önemli bir mekanizma da tüylü hücrelerde oluşan eksitotoksinlerdir (41). Vestibüler sistemde afferent sinirlerin nörotransmisyonu glutamat reseptörleri üzerinden yapılmaktadır. NMDA reseptörü özelleşmiş glutamat reseptörü olup, vestibüler afferentlerin stimülasyonundan sorumlu olan ana reseptördür (42). Aminoglikozidler poliamin benzeri özellikler göstererek NMDA reseptörü üzerindeki poliamin bölgesine agonistik etkilidirler (42). Aminoglikozidlerin NMDA reseptörleri üzerinde poliamin benzeri aktivasyon göstermesi, ototoksisitenin önemli bir nedenidir. Literatürde NMDA antagonistlerinin, gentamisin ototoksisitesini azalttığı gösterilmiştir (43). Aminoglikozid ve poliaminin reaksiyona girmesi sonucu glutamat eksitotoksisitesi oluşur. Glutamat kokleada özellikle de tüylü hücrelerde yoğun olduğu bilinen önemli bir nörotransmitterdir. Glutamat hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunu artırır (42). Hücre içi artan kalsiyum iyonu nitrik oksit sentaz (NOS) salınımını artırır.

Nitrik oksit (NO) iç kulak toksisitesinde önemli rol oynadığı bilinen serbest radikaldir (44). NO'nun fizyolojik konsantrasyonlarda vestibüler sistem ve kokleada nörotransmisyon, işitsel transdüksiyon ve koklear kan akımını regüle ettiği bilinmektedir. NO nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi sayesinde arjininden üretilir. NOS enziminin 3 izotipi vardır, n NOS, e NOS, iNOS. Nöronal ve endotelial NOS enzimi normal koklea tüylü hücreleri ve sinir lifinde gösterilmiştir. Fakat indüklenebilir NOS enzimi sağlam iç kulakta bulunmamaktadır. Gentamisinin poliamin benzeri etkisi sonucu ya da fazla salınan glutamatın NMDA reseptörü üzerindeki uzamış aktivasyonu sonucu hücre içi kalsiyum salınımı artar. Artan hücre içi kalsiyum, kalmaduline bağlanarak NOS enzimini aktive eder, sonuçta hücre içi nitrik oksit (NO) artar. NO direkt sitotoksik etkilidir. Peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>), nitrik oksit(NO) ve süperoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) tarafından oluşturulur ve hızlıca NO<sub>2</sub> ve hidroksil (OH) radikaline dönüşür. Peroksinitrit, hücre üzerine direkt etkili ve en ototoksik olduğu bilinen serbest radikaldir. Sonuçta NMDA reseptörünün aktivasyonu sonucu nitrik oksit, peroksinitrit gibi serbest oksijen radikalleri üretilmiş olur (42).



**Şekil 2:** Gentamisin eksitotoksitesisi-Hong SH ve ark.(42)'dan alınmıştır.

### 2.1.3.3 Apoptozis

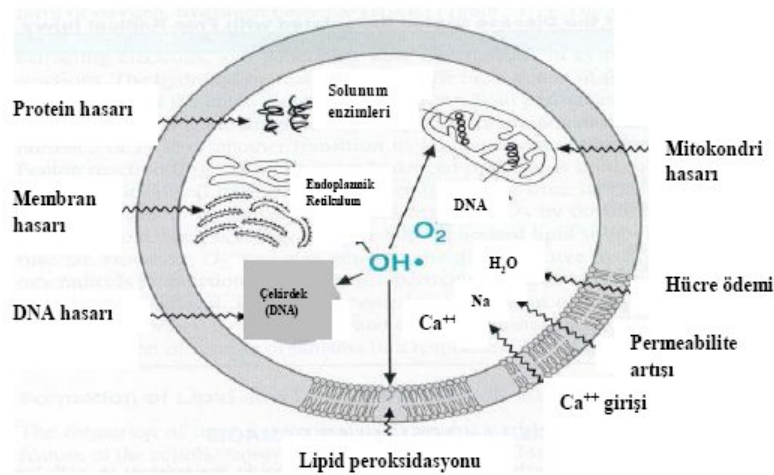
Son yıllarda aminoglikozidlerin neden olduğu ototoksitenin, apoptozis mekanizması üzerinden geliştiği görüşü hakim olmuştur (45, 46). Apoptozis veya diğer adıyla programlı hücre ölümü, ilk olarak 1972 yılında Kerr ve ark. tarafından bildirilmiştir (47). Tüm multisellüler organizmalar için önemli kontrollü fizyolojik bir proses olan apoptozis, morfolojik ve biyokimyasal olaylar sonucunda hücrenin “intihar” etmesidir. Apoptozis, hücre ölümü ile proliferasyonu arasındaki dengeyi sağlayarak embriyogenezde ve normal doku homeostazisinin sağlanmasında merkezi rol oynar.

Ototoksite ve hücre yaşlanması durumunda görülen koklear tüylü hücre kaybının esas olarak apoptozis mekanizması üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. Li ve ark. (48), yaptıkları çalışmada apoptozisin, iç kulağın doku bütünlüğünü korumak adına gelişen defans mekanizması olduğunu ve iki yolla gerçekleştiğini ifade etmişlerdir. Bu çalışmaya göre apoptozis endolenfatik sıvıdaki  $K^+$ 'nin hücre içine girişi ile başlamakta, makrofajların fagositozu ile sonuçlanmaktadır. Aminoglikozidlerin reaktif oksijen radikalleri üzerinden ototoksite oluşturduğu bilinmektedir (49). Apoptozis primer olarak internal ve eksternal yollar üzerinden enzimlerin aktivasyonu ile regüle edilir. İnternal yolda mitokondriden apoptotik faktörler sitoplazmaya salınır, enzimler aktive olur,

eksternal yolda ise enzimlerin aktivasyonu Fas ve TNFR 1 gibi reseptörler üzerinden gerçekleşir (26, 50). Bodmer ve ark. (50) yaptıkları çalışmada gentamisin'in neden olduğu apoptozisin Fas reseptörü üzerinden gerçekleşmediğini göstermişlerdir.

Gentamisin ototoksitesinde esas olarak intrinsik yolak üzerinden apoptozis gelişir yani mitokondride oluşan serbest oksijen radikalleri apoptozisi indüklerler (51). Literatürde reaktif oksijen radikallerinin c-Jun N-terminal kinaz (JNK) yolunu aktive ettiği (52) ve JNK yolağının da antioksidan tedavi ile inhibe edildiği belirtilmiştir (53). Ylikoski ve ark. (45) gentamisin'in JNK yolunu aktive ettiğini ve tüylü hücrelerde apoptozisi indüklediğini demonstre etmişlerdir. Bu çalışmada JNK yolunu inhibe eden CEP-1347'nin gentamisin ile beraber sistemik uygulanması ile kokleada iç titrekt tüylü hücrelerde daha fazla olmak üzere hem iç hem de dış titrekt tüylü hücrelerin korunduğu gösterilmiştir. Protektif etkinin iç titrekt tüylü hücrelerde daha fazla olmasını hücrel stresle karşı daha rezistans olmasına bağlanmıştır.

Genel bilgilerin ışığında gentamisin ototoksitesisi ile ilgili üç mekanizma tartışılmıştır. Her üç mekanizmada da serbest oksijen radikallerinin sürece dahil olduğu ve hangi mekanizma söz konusu olursa olsun serbest oksijen radikallerinin üzerinden hücrel hasarın geliştiği bilinmektedir.



**Şekil 3:** Serbest Oksijen Radikallerinin hücre düzeyindeki zararlı etkileri-

Özdemir Ö (54)'den alınmıştır.

## 2.2 Ginkgo Biloba

Ginkgo biloba, yeryüzünde yaklaşık 200 milyon yıldır varlığı bilinmekte olan, yıllardır Çin’de kutsal kabul edilen ve yaşayan fosil olarak adlandırılan bir bitki türüdür ve dünyada yaygın olarak yararlı tıbbi bitki olarak satılmaktadır. İlk olarak 1771 yılında Linnaeus tarafından tanımlanmıştır. Ginkgo biloba aynı zamanda *Salisburia adiantifolia*, *Salisburia biloba*, *Pterophyllus salisburiensis* olarak da adlandırılmaktadır. İngilizcede “Maidenhair tree”, Japoncada “gingyo”, Fransızcada “L'arbre aux Quaranteecus” ve “Noyer Du Japon” olarak da isimlendirilirler (55).



**Şekil 4:** Ginkgo Biloba bitkisi-Singh B ve ark.(55) ‘dan alınmıştır.

Yapısında pek çok metabolit içermektedir. Bu metabolitler temel olarak terpenoidler, polifenoller, alifenoller, organik asitler, karbonhidratlar, yağ asidi ve lipidler, inorganik tuzlar ve aminoasitlerdir. Çok sayıda biyoaktif bileşenler içerir, en önemlileri terpen trilaktonlar ve flavonoidlerdir (55). Ginkgo biloba yaprak ekstraktları aşağıdaki bileşikler içerir (56).

1. Ginkgolidler
2. Bilobalid
3. Steroller

4. Flavanoidler
5. Organik asitler
6. Kardanoller ve kardoller

### **2.2.1 Ginkgo Biloba'nın Etki Mekanizması**

Ginkgo biloba L. yaprak ekstraktı kompleks yapıda bir ürün olup günümüzde standardize edilmiş şekli tedavide kullanılmaktadır. Ginkgo biloba L. yaprak ekstraktı içerisindeki istenmeyen maddeler uzaklaştırılmış, bu ürün Egb761 olarak adlandırılmış ve ticari ekstrat haline getirilmiştir (56). Yapısında %24 oranında flavonoid ve %6 oranında terpenoid (ginkgoloid ve bilobalid) bulunmaktadır (56, 57). Flavonoid içeriği lipid peroksidasyonu ve serbest oksijen radikallerinin hasarına karşı koruyucu fonksiyonu göstermekte, terpenoid (ginkgoloid ve bilobalid) içeriği ise trombosit aktive edici faktör (PAF) antagonistik etkisiyle ilişkilidir (58-60). Terpen trilaktonlardan ginkgolid B en güçlü PAF antagonistidir (59).

Ginkgo biloba PAF'ü inhibe ederek kan akımını ve mikrosirkülasyonu artırır, kan pıhtılaşmasını önler, kapiller duvarı güçlendirir. Ginkgo biloba anti oksidan etkilidir, lipid peroksidasyonunu önler, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glutatyon S transferaz, süperoksit dismutaz, katalaz gibi antioksidan enzimlerin düzeyini artırarak antioksidan defans sistemini güçlendirir, sinir hücrelerini reaktif oksijen radikallerinden korur ve nöroprotektif etkilidir. Aynı zamanda kardioprotektif, antidiabetik, antiastmatik etkilidir. (59, 61, 62). Klinikte ginkgo biloba antioksidan ve anti-PAF etkisi ile kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda,  $\beta$  amiloid peptidin agregasyonunu inhibe ederek Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda, periferal benzodiazepin reseptör ekspresyonunu azaltarak stres durumlarında etkili olan bir ajandır (63). Ginkgo biloba tedavisinin ayrıca demans, kognitif fonksiyonların düzenlenmesi, geriatrik makula dejenerasyonu, kanser, şizofreni gibi psikiyatrik bozuklar ve tinnitusun tedavisinde de yararlı olabileceği gösterilmiştir (63, 64). Liu ve ark. (65), yaptıkları in vivo çalışmada intestinal iskemi ve reperfüzyon uygulayarak akciğer hasarı oluşturulan ratlar üzerinde ginkgo bilobanın etkinliğini araştırmışlar ve ginkgo bilobanın

myeloperoksideaz enzimini azalttığını, süperoksit dizmütaz aktivitesini arttırdığı ve NO oluşumunu, indüklenebilir NOS (iNOS) ekspresyonunu down regüle ederek azalttığını gösterilmişlerdir. Köse ve ark. (66), insan eritrosit süspansiyonu üzerinde, ginkgo biloba, suda ve yağda eriyen antioksidanların etkilerini karşılaştırdıkları in vitro çalışmada ginkgo bilobanın suda eriyen antioksidanlardan askorbik asit, glutatyon ve ürik asit ile yağda çözünen antioksidanlardan retinal asetat ve  $\alpha$  tokoferol'den daha güçlü antioksidan etkili olduğunu göstermişlerdir.

### **2.3 Betahistin Dihidroklörür**

Betahistin dihidroklörür histaminin yapısal analogu olup benzer farmakolojik özellikler gösterir, histaminden farklı olarak anaflaktik reaksiyon görülmez. Betahistin dihidroklörür ilk olarak 1968 yılında Kanada'da onay almıştır, yaklaşık 80 ülkede Meniere hastalığının semptomatik tedavisinde kullanılmaktadır. Betahistin zayıf postsinaptik,  $H_1$  ve  $H_2$  reseptör agonisti, güçlü  $H_3$  reseptör antagonistidir (67, 68).

#### **2.3.1 Betahistin'in Etki Mekanizması**

Histamin  $H_3$  reseptörü beyinde histamin salınımı ve histamin sentezinin otoinhibisyonu ile ilişkili bir reseptördür. Betahistin tarafından  $H_3$  reseptörünün inhibe olması ile beyinde tuberomamiller nükleusta histamin sentez ve salınımı artmış olur (67, 69). Histamin, histidin dekarboksilaz enzimi ile histidinden sentezlenir. Tighilet ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında betahistin, tuberomamiller nükleusta histidin dekarboksilaz mRNA ekspresyonunu arttırdığını göstermişlerdir (67).  $H_3$  reseptörü presinaptik heteroreseptör olarak kabul edilir, histamin ile beraber diğer heterojen nörotransmitterler olan dopamin, gaba, asetilkolin, noradrenalin ve serotonin'in sentez ve salınımını da düzenler (70). Betahistin  $H_3$  reseptörü üzerindeki antagonistik etkisi sonucunda histamin salınımının artması ile koklear kan akımında artış ve endolenfatik basınçta düşüş görülür (68, 71, 72). Betahistin oral alınımından hemen sonra hızla absorbe olur, yaklaşık 1 saatte pik plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine zayıf

bağlanır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 3,5 saattir. Karaciğerde metabolize olur (73). Böbrekten idrar ile 24 saatte tamamen itrah edilir.

## 2.4 İşitme Fizyolojisi

Atmosferdeki ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır ve işitme sistemi tarafından gerçekleştirilir. İşitme sistemini dış, orta, iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi oluşturur. İşitme birbirini izleyen birkaç fazda meydana gelir. İletim (kondüksiyon) fazı; atmosferdeki ses dalgalarının Korti organına iletiildiği fazdır. Bu mekanik bir olaydır ve sesin kendi enerjisi ile sağlanır. Dönüşüm (transdüksiyon) fazı; Korti organında ses dalgasının mekanik enerjisinin, biyokimyasal olarak elektriksel potansiyellere dönüştürülmesidir. Nöral kodlama; iç ve dış titreşim tüylü hücrelerde meydana gelen elektriksel potansiyellerin, kendi şiddet ve frekansına spesifik sinir liflerine aktarılmasıdır. Böylece ses, şiddet ve frekansına göre Korti organında kodlanmış olur. Analiz ve algılama fazı; tek tek gelen sinir iletimlerinin işitme merkezinde birleştirilmesi ve analiz edilmesi fazıdır. Sonuçta sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir (74).

### 2.4.1 İletim (kondüksiyon) Fazı

Ses dalgasının Korti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve şiddetlendirici etkileri vardır. Baş ve vücut sesin iletimine karşı bir engel oluşturur. Ses dalgaları başa çarpınca yansır ya da az miktarda olsa kırılır. Sesin geliş yönüne göre, ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında ses dalgaları basıncı artar, karşı taraf kulakta ise ses basıncı düşer. Bu olaya Baffle etkisi denir. Başın ses dalgalarına yaptığı engelleyici etki başın genişliğine göre değişir. Tiz seslerin dalga boyu başın genişliğinden küçüktür. Bu nedenle tiz sesler uzak kulağa güçlükle ulaşır. Pes seslerin dalga boyu başın genişliğinden büyüktür. Bunların yayılma doğrultusunun uzağında kalan kulağa ulaşması sorun oluşturmaz. Bu nedenle tiz seslerin yönü pes

seslerden daha kolay saptanabilir. Bu etkiye gölge ( shadow ) etkisi denir. Dış ortandan gelen ses dalgalarının karşılaştığı ilk organ kulak, aurikuladır. Aurikula, yaklaşık 135°'lik bir yay içindeki sesleri toplar ve dış kulak yolunda yoğunlaştırır. Bu şekilde ses dalgalarının şiddetinde yaklaşık 6 dB'lik bir artış olduğu hesaplanmıştır. Dış kulak yolunun görevi sadece ses dalgalarını timpanik membrana iletmek değildir. Bir ucu kapalı silindirik yapısı sayesinde dış kulak yolu bir rezonatör olarak fonksiyon görür ve ses dalgalarını amplifiye ederek timpanik membrana iletir. 1000-8000 Hz frekans aralığında olan bu amplifikasyon, dış kulak yolunun rezonans aralığı olan 3500-4000 Hz aralığında en fazladır ve 4000 Hz de 12 dB e ulaşır. Orta kulak, kendisine gelen ses titreşimlerini 2 yolla iç kulağa geçirir. Ses titreşimleri timpanik membran ve kemikçik sisteminin titreşimleri ile oval pencereden skala vestibüldeki perilenfe iletilir. Diğer yandan orta kulaktaki hava moleküllerinde meydana gelen titreşimler yuvarlak pencere ile skala timpanideki perilenfe aktarılır. Titreşimlerin baziller membrana geçebilmesi için bu membranın her iki tarafında birer pencere bulunmalıdır. Örneğin, stapes tabanı skala vestibüldeki perilenfe doğru hareket ettiği zaman, perilenfe hareket olanağı sağlayan ikinci bir pencere gereklidir. Böylece yuvarlak pencere membranı orta kulağa doğru bombeleşir. Bu olayın gerçekleşebilmesi için yuvarlak ve oval pencereye gelen ses dalgaları arasında faz farkı meydana gelmelidir. Bu olaya dezafaj denir. Bunu sağlayan birkaç faktör vardır. Yuvarlak pencere düzleminin oval pencere düzlemine dik olması, oval pencereye gelen titreşimlerin güçlendirilerek ve daha hızlı ulaşması sayesinde gerekli dezafaj sağlanır (75).

#### 2.4.1.1 Kemikçik Zincirin Görevi

Atmosferde, yani gaz ortamda yayılarak timpanik membrana ulaşan ses dalgaları iç kulaktaki sıvı ortama perilenfe geçerken belli oranda enerji kaybına uğramaktadır. Ses dalgalarının ne kadarının yeni sıvı ortama geçeceği formülle hesaplanabilir:

$$T = \frac{4r}{(r - 1)^2}$$

$T$ : geçen enerji miktarı

$r$ : iki ortamın akustik rezistansları arasındaki oran

Perilenfin akustik rezistansı su ile aynıdır = 160000

Havanın akustik rezistansı = 42

$$r = 160000 / 42 = 3800$$

$$T = 4 \times 3800 / (3800 - 1)^2$$

$$T = 0.001$$

Yani havadan gelen ses dalgaları ancak 1/1000 oranında perilenfe geçebilir. Logaritmik hesaba göre bu kaybın desibel cinsinden değeri 30dB'dir. Böylece ses dalgaları ortam değiştirirken, hava ve perilenf arasındaki akustik rezistans farkından dolayı 30 dB'lik enerji kaybına uğrar. Timpanik membran ve kemikçiklerin en önemli görevi meydana gelen bu enerji kaybını telafi etmektir. Bunun gerçekleşmesini sağlayan üç mekanizma ortaya atılmıştır:

1. Catenary lever; timpanik membranın tahterevalli benzeri yükseltici etkisini ifade eder. Timpanik membranın titreşim bakımından sabit iki bölgesi vardır: kemik anulus ve manubrium mallei. Bu bölgelerin arasında kalan kısım titreşir ve ses enerjisi, fibröz tabakadaki elastik lifler yardımı ile kısmen hareketli manubriuma büyüterek geçerken enerji iki misline çıkar.

2. Ossiküler lever; kemikçik sistemin manivela benzeri yükseltici etkisini ifade eder. Son yıllarda kabul edilen görüşe göre inkudomallear eklem bir diartrozdur, yani iki kemikçik tek bir ünite halinde hareket eder. Bu kemik bloğun rotasyon aksı anterior malleolar ligaman ile posterior inkudal ligamanı birleştiren doğrudur. Sistemin yükseltici etkisi, umbonun rotasyon aksına olan uzaklığının ile inkusun uzun koluna olan oranından kaynaklanır ve 1.3/1 olarak hesaplanır.

3. Hidrolik lever; ses enerjisinin amplifikasyon mekanizmalarının en önemlisidir ve timpanik membran ile stapes tabanı arasındaki yüzey farkından kaynaklanır. Ses enerjisi timpanik membrandan, kendisine göre çok daha küçük bir yüzeye sahip stapes tabanına geçer her iki yüzeyin oranı ölçüsünde ses şiddetlenir. Oran farklı araştırmacılar tarafından 17-21 arasında hesaplanmıştır.

Sonuçta, timpanik membran ve kemikçik sistemin total yükseltici etkisi araştırmacılar tarafından yaklaşık 48 kat olarak kabul edilmiştir. Bu da logaritmik



Korti organı, baziller membran kemik spiral lamina üzerine yerleşir. Yapısında iç titrete tüylü hücreler, dış titrete tüylü hücreler, destek hücreleri, tektorial membran, retükuler lamina-kutikuler plate yer alır. Tüylü hücreler farklı innervasyon paternleri gösterir. İç titrete tüylü hücreler hemen tamamen afferent sinirler ile innerve olurlar ve kokleadan beyine giden toplam yaklaşık 30.000 afferent sinir lifinin %90-95'i iç titrete tüylü hücrelerden kaynaklanır. Bunlar Tip I nöron olarak adlandırılır. Her bir iç titrete tüylü hücre ile sinaps yapan 15-20 adet Tip I nöron vardır. 30.000 afferent sinir lifinin %5-10'u dış titrete tüylerde sonlanır, bunlara Tip 2 nöron adı verilir. Tek bir nöron 10-15 dış titrete tüylü hücreyi sinirlendirir. Baziller membrandaki titreteşim paterni nonlineerdir yani stimulusun şiddetinin artması ile amplitüd aynı oranda artmaz bu özellikle yüksek frekanslarda daha belirgindir. Titrete tüylerin titreteşim amplitüdüleri arttıkça baziller membranın amplitüdüleri de artar. Amplitüdün artması özellikle dış titrete tüylü hücrelerin hareket amplitüdüne bağılı olarak artış gösterir. Her titrete tüyün titreteşim amplitüdünün en yüksek olduğı bir frekans vardır. Buna o titrete tüyün karakteristik frekansı denir. Transdüksiyonda titrete tüy-stereosilia kompleksinin rolü vardır. Stereosiliaların tepelerinde, stereosilianın hareket yönüne göre açılan veya kapanan iyon kanalları bulunur. Kanalların açılması ile hücre içerisine  $K^+$  akımı meydana gelir ve depolarizasyona neden olur. Böylece baziller membran hareketleri elektriksel potansiyellere dönüşmüş olur (74).

#### **2.4.3 Ses Enerjisinin Sinir Liflerine Aktarılması (Nöral Kodlama)**

Titrete tüylü hücrelerde meydana gelen elektriksel potansiyellerin, kendi şiddet ve frekansına spesifik sinir liflerine aktarılmasıdır. İşitme siniri yaklaşık 30.000 liften oluşur. Nöronlar spiral ganglionda bulunur. Dentritleri titrete tüylü hücrelere, aksonları ise koklear nukleuslara uzanır. Titrete tüylü hücrelerde olduğı gibi her bir sinir lifinin duyarlı olduğı bir frekans vardır. Buna o sinir lifinin karakteristik frekansı denir. Sinir lifinin en düşük ses şiddeti ile uyarılabildiğı frekanstr. Böylece Korti organında ses, şiddet ve frekansına göre spesifik sinir liflerine aktarılarak kodlanmış olur (75).

#### 2.4.4 Analiz ve Algılama Fazı (Santral İşitme Sisteminin Fizyolojisi)

Spiral gangliondaki nöronların aksonları koklear nukleuslarda sonlanır. Koklear nukleustan çıkan liflerin çoğu beyin sapında çaprazlaşarak kontrlateral superior olivary komplekse, az miktarda lif ise ipsilateral superior olivary komplekse ulaşır. Superior olivary kompleks, yükselen işitme sisteminin ilk merkezi olarak kabul edilir ve ponsda yer alır. Superior olivary kompleks üstündeki işitsel nukleuslar her iki kulaktan eksitasyon ve inhibisyon yapan lifler alır. Superior olivary kompleks, lateral lemniskus ve inferior kollikulusa assendan lifler gönderir. Lateral lemniskus en önemli assendan yoldur. Beyin sapının yanlarında bulunur. Koklear nukleusları ve superior olivary kompleksi inferior kollikulusa bağlar. Inferior kollikulus iki taraflıdır ve mezensefalonda bulunur. Alt beyin sapından gelenleri üst kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir. Medial genikulat cisim talamusta bulunur. Inferior kollikulus ile işitme korteksi arasında ara istasyondur. İşitme korteksi temporal lobun üst kısmında yerleşmiştir. Bu bölge “Brodmann sahası” adını alır ve 41. ve 42. alanlar olarak numaralandırılır (77).

#### 2.5 Otoakustik Emisyonlar

Otoakustik emisyon (OAE) prenöral seviyede koklea titreşim tüylü hücrelerinde üretilen düşük şiddetli, nonlineer akustik sinyallerdir. İnsan kulağında otoakustik emisyonun varlığı 1948’de Gold tarafından ortaya atılmasına rağmen, ilk kez 1978 yılında David Kemp insan dış kulağına yerleştirdiği mikrofon yardımı ile kulakta meydana gelen akustik sinyallerin varlığını kanıtlamıştır (78). Dış titreşim tüylü hücrelerin titreşimi kokleadan kaynaklanan bir uyarı olmakta ve bu uyarı iç kulaktan itibaren sırayla stapes tabanına, kemikçik zincire ve kulak zarı yolu ile dış kulak yoluna geçmekte buradan da kayıt edilebilmektedir. Bu durum normal ses iletiminin tersi yönünde olmaktadır (79). Kulağa ses uyarısı geldiği zaman iç kulak sıvılarında ve Korti organında bir hareket oluşur. Korti organının titreşimi hücrelerin tüysü uzantılarındaki bükülmelere bağlı olarak, mekano-elektriksel transdüksiyon (MET) diye bilinen bir işlem sonucu dış titreşim tüylü hücreler ve iç titreşim tüylü

hücreler içerisinde bir potansiyel ve hücreler boyunca bir reseptör akımı oluşumuna neden olur. Dış titreşim tüylü hücrelerin hareketi sonucu ortaya çıkan titreşimin etkisi ile Korti organının vibrasyonu artar ve koklea içinde artı bir ses kaynağı gibi davranır buna “koklear amplifikasyon” denir (80). Dış titreşim tüylü hücrelerin ve Korti organının vibrasyonunu içeren sistem motor sistem; iç titreşim tüylü hücreleri ve primer afferent işitme siniri nöronlarını içeren sistem ise duyuşal sistem olarak adlandırılır. Kokleanın lezyonları bu ayırım uyarınca motor, duyuşal ya da miks olarak sınıflandırılabilir. Kokleadan kaynaklanan otoakustik emisyonlar dış titreşim tüylü hücrelerin aktivitesine bağılı olarak oluşurlar ve bu nedenle kokleanın sadece motor fonksiyonunu yansıtır. Duyu hücrelerinin silyaları tektoryal membran ile temas halindedir. Bunlar titreştiğı zaman tektoryal ve bazal membranlar arasında radyal güçler oluşur. Bu mekanik uyarı alıcı organda sinirsel uyarı haline çevrilir. Dış tüylü hücreler tektoryal membranın direkt etkisi ile iç tüylü hücreler ise sıvı hareketi ile daha çok uyarılırlar. Bu durum iç ve dış titreşim tüylü hücreler arası duyarlılığı açıklar. Bu nedenle akustik travmalarda dış titreşim tüylü hücreler daha çabuk ve sık etkilenirler. Stavroulaki ve ark. (81), gentamisin tedavisi uygulanan 13 çocuk üzerinde yapmış oldukları çalışmada tedavi öncesi ve sonrası odyolojik değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen, OAE testinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler görülmüştür. Bunu da OAE’ nun koklea bütünlüğünü ve fonksiyonu değerlendiren önemli bir test olup, gentamisinin de kokleada hasar yaparak ototoksisite oluşturmuş olmasına bağlanmış ve gentamisin ototoksisitesinin erken dönemlerinde OAE testi ile tespit edilebileceğı ifade edilmiştir.

### **2.5.1 Otoakustik Emisyonların Temel Özellikleri**

OAE sinaptik transmisyonundan bağımsızdır yani prenöraldır çünkü OAE, sinyal, işitme sinirine ulaşmadan meydana gelmektedir ve normal kokleanın normal düzenini ve hassasiyetini oluşturan fizyolojik process ile ilişkilidir. İşitme kaybının varlığına duyarlıdır. 30-40 dB’den daha fazla olan koklear işitme kayıplarındaki frekans bölgelerinde elde edilemezler. Koklea’nın özellikle de dış titreşim tüylü hücrelerin bütünlüğünü etkileyen problemlere karşı duyarlıdır (ototoksik ilaçlar,

yoğun gürültü ve hipoksi gibi ). Non invaziv bir testtir, anestezi gerektirmez. Çocuk ve mental retarde hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. Bu nedenle geniş hasta gruplarında tarama testi olarak kullanılabilir (75).

### **2.5.1.1 Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları**

İşitme kaybı taramaları (yenidoğan ve infantlarda işitme alanı taraması), retrokoklear lezyonlar, orta kulak patolojileri, ototoksisite, gürültüye bağlı işitme kaybı, endolenfatik hidrops, fonksiyonel işitme kaybı durumlarında kullanılmaktadır

### **2.5.2 Otoakustik Emisyonun Sınıflandırılması**

Otoakustik emisyonlar genel olarak spontan ve uyarılmış olarak iki sınıfa ayrılırlar.

#### **2.5.2.1 Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAE)**

Spontan otoakustik emisyonlar dışarıdan herhangi bir uyarın verilmeksizin dış kulak yolundan kaydedilen, düşük seviyeli akustik sinyallerdir. Normal işiten kişilerin %50-70'inde spontan emisyon bulunabilir. Bu emisyonların frekansı 500-6000 arasında değişmektedir. Spontan otoakustik emisyon mevcut ise hastanın işitmesinin normale yakın olduğunu söyleyebiliriz, fakat mevcut olmaması işitmenin olmadığı anlamına gelmez. 30-40 dB işitme kaybı olanlarda SOAE'ları elde edilemez (75).

#### **2.5.2.2 Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar**

Stimulasyon sonucu kulaktan dışarıya yayılan seslere uyarılmış otoakustik emisyon denir. Uyarılmış otoakustik emisyonlar üçe ayrılır.

- Stimulus Frekans Otoakustik Emisyon
- Transient Otoakustik Emisyon(TEOAE)
- Distorsiyon Otoakustik Emisyonlar (DPOAE)

### 2.5.2.3 Stimulus Frekans Otoakustik Emisyonlar

OAE'nun bu türünde pür ton uyarılar verilmekle koklea uyarılır ve cevaplar alınır. Kokleada düşük seviyedeki ve sabit ton akustik stimülasyon ile uyarın frekansında elde edilen akustik enerjileri tanımlar. Cevaplar uyarının sürekli verildiği anda alınırlar. Bu nedenle elde edilen cevabı uyarandan ayırmak için özel düzenekler gerektirir. Teknik zorluklardan ötürü klinik uygulaması pek yoktur (74).

### 2.5.2.4 Transient Otoakustik Emisyonlar (TEOAE)

Kemp'in tanımladığı orijinal emisyonlardır. Klik veya tone-burst gibi kısa akustik uyarının ardından ortaya çıkan, frekansa özel cevaptır. Kısa süreli akustik uyarını takiben 4-20 ms içinde kaydedilir. TEOAE, çok kısa fakat güçlü dar band uyarı ile kokleanın geniş bir frekans aralığı boyunca simultane biçimde bilgi sağlamaktadır. En sık 700-4000 Hz frekans aralığında seçilir. Verilen akustik stimulusa cevap olarak kokleadaki dış titreşim tüylü hücrelerin elektromotil aktivitelerini gösterir. Bu emisyon türü klinik pratikte en sık kullanılan emisyon türüdür. Hemen hemen normal koklear fonksiyonlara sahip işitmesi normal olan tüm kulaklarda mevcuttur. Sensörinöral işitme kayıplarından etkilenirler (82).

### 2.5.2.5 Distorsiyon Otoakustik Emisyonlar (DPOAE)

DPOAE, "primer" ses adı verilen iki eş zamanlı saf-ses sinyale cevap olarak koklea tarafından ortaya çıkarılan cevaptır. İki uyarın sese verilen kokleanın normal nonlineer cevabının bir sonucu olarak koklea, farklı bir frekansta kendisine ait başka bir ses meydana getirecektir ki distortion product ismi de buradan kaynaklanmaktadır. Primer ses olarak adlandırılan  $f_1$  ve  $f_2$  dış uyarın olarak gönderilirken,  $2f_1-f_2$ ,  $3f_1-f_2$ ,  $2f_2-f_1$  gibi iç uyarınlar üretilmektedir.  $2f_1-f_2$  DPOAE'nun primer seslere maksimum cevap veren koklear bölgesinde ortaya çıkar ve kokleanın bu bölgesindeki dış titreşim tüylü hücrelerin fonksiyonunu en iyi şekilde yansıtır (83). DPOAE normal koklear çalışma şartlarında iki ton uyarınının kokleada farklı iki

ilerleyen dalga oluşturmasına ve bunların üst üste bindiği koklea bölgelerinde otoakustik emisyonlar ortaya çıkmasına bağlıdır. Bu özellik DPOAE'nin kokleadan frekansa özgü bilgi vermesini sağlar. Klinikte farklı frekanslardaki bir çift saf sesin ( $f_1$  ve  $f_2$ ) sırasıyla 65 ve 55 dB SPL şiddetinde verilmesiyle kaydedilir ve saf ses frekanslarının oranı ( $f_2/f_1$ )1.2/1 olarak ayarlanır (84). 0.5-8 kHz arasında ölçüm yapılabilmesi önemli avantajıdır (83). Orta kulak fonksiyonları normal olan bir hastada klinik olarak anlamlı DPOAE yanıtının alınamaması odyometrik işitme eşiğinin 30-35 dB'in üzerine olduğunu gösterir (74).

Sonuç olarak OAE'ların kaynağının koklea ve özellikle dış titreşim tüylü hücreler olduğu bilinmektedir. Ototoksisitede koklear lezyonlar, pür ton odyolojik tetkiklerden daha önce tespit edilebilmektedir (75).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Etik Kurul İzni

Çalışmamız için Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik kurulunun 2008/300/65 ve 2009/10 numaralı onayı alındı.

#### 3.2 Kullanılan Deney Hayvanları

Bu çalışmada 30 adet, 250-300 gram ağırlık aralığında, dişi, “Wistar albino” cinsi rat kullanıldı. Denekler metabolik kafesler içerisinde oda sıcaklığı  $24\pm 2$  °C arasında olan ortamda barındırıldı. 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde ortamın aydınlatılmasına dikkat edildi. Pellet şeklinde üretilmiş, uygun miktarda, hazır ticari gıdalarla beslendi. Pellet yem ve su, yemlik ve suluklarda verildi. Su, günde 2 kez değiştirilmek üzere, bol miktarda sağlandı. Deneklerin bulunduğu mekan günde en az bir kez havalandırıldı.

#### 3.3 Deney Protokolü

Çalışmamızda 30 adet denek, 10'arlı gruplar olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Tüm deneklere yapılacak ölçümlerin tamamı genel anestezi altında uygulandı. Çalışma süresince genel anestezi intraperitoneal olarak uygulanan, birbiri ile karıştırılmış 10 mg/kg ksilazin HCl (Alfazyne<sup>®</sup>, Alfasan International BV, Woerden, Hollanda) ve 75 mg/kg ketamin HCl (Ketalar<sup>®</sup>, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ile sağlandı. Tüm deneklerin ölçümlerden önce otoskopik muayeneleri yapılarak, dış kulak yollarının doğal ve timpanik membranlarının normal olduğu görüldü.

##### 3.3.1 Betahistin Dihidroklörür grubu

Bu grubu oluşturan deneklere 21 gün boyunca 5mg/kg betahistin dihidroklörür (Betaserc<sup>®</sup>, Solvay, Veerweg, Hollanda) intraperitoneal olarak tek

başına verildi. Betahistin etken maddesi, distile su içerisinde çözünerek 5mg/ml konsantrasyonda hazırlandı. Deneklere 1.25 mg olacak şekilde, 5 mg/ml olan çözeltiden intraperitoneal 0,25 ml uygulandı. 21 günden sonra 20 gün süre ile 8 mg/kg dozunda intraperitoneal gentamisin verilirken aynı zamanda deneklere günlük 5mg/ml betahistin dihidroklorür verilmeye devam edildi.

### **3.3.2 Ginkgo Biloba grubu**

Bu grubu oluşturan deneklere 21 gün boyunca 10 mg/kg dozda ginkgo biloba (Tebokan® Fort Damla, Abdi İbrahim İlaç AŞ, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal olarak tek başına verildi. Tebokan damla, 9.6mg/ml ginkgo glikozidleri içermektedir. Deneklere 2,5 mg olacak şekilde intraperitoneal 0.25 ml uygulandı. 20 gün süre ile 8mg/kg dozunda intraperitoneal gentamisin verilirken deneklere günlük 2.5mg/ml ginkgo biloba verilmeye devam edildi.

### **3.3.3 Kontrol grubu**

Kontrol grubunu oluşturan deneklere, 21 gün boyunca sabah aynı saatte günde bir kez 0,25 ml intraperitoneal salin solusyonu verildi. Bu uygulamadan sonra deneklere 20 gün boyunca 8mg/kg dozunda intraperitoneal gentamisin (genta ampul, 20mgr, İ.E. Ulagay) uygulanmaya başlandı. İntraperitoneal gentamisin ile birlikte deneklere 20 gün süresince intraperitoneal salin verilmeye devam edildi.

### **3.4 Otoakustik Emisyon**

Bu çalışmada emisyonların incelenmesi için DPOAE kullanıldı. DPOAE ölçümünde Otodynamics Model Echoport ILO288 otoakustik emisyon cihazı ve otodynamics OAE probu kullanıldı. Denek yüzüstü yatar pozisyona getirildi, OAE probu ölçüm yapılan kulağın dış kulak yoluna yerleştirildi. Cihazdaki prob göstergesi ve uyarıcı dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlandı. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar

( $2f_1-f_2$  distorsiyon ürünü bileşenleri) ILO288 (Otodynamics Ltd) cihazı kullanılarak General Diagnostic modunda ölçüldü. DPOAE ölçümleri sırasında verilen uyarının içindeki frekansların şiddeti  $f_1$  frekansı için  $L_1$  (65 dB SPL),  $f_2$  frekansı için  $L_2$  (55 dB SPL) olarak alındı,  $f_2$  ve  $f_1$  frekansları arasındaki oran ( $f_2/f_1$ ) 1.22 olacak şekilde tutuldu. DPOAE'lar dış kulak kanalındaki mikrofon ile  $2f_1-f_2$  frekansında ölçüldü, ölçümler  $f_1$  ve  $f_2$ 'nin geometrik ortalamalarında 1001, 1501, 2002, 3003, 4004, 6006 frekanslarında kaydedildi. Bu ölçümlerde sinyal-gürültü oranı maksimum 10 dB' de tutuldu. Alınan en iyi sonuçlar deneğin bazal koklear durumu olarak kabul edildi. Ölçümler gürültü düzeyinin minimum olduğu sessiz bir ortamda yapıldı. Emisyon sonuçları aynı deneğin her iki kulağında birbirinden bağımsız olduğu için, tüm deneklerin her iki kulağına birden otoakustik emisyon testi uygulandı. Deney protokolü içerisinde ilk olarak tüm deneklerin OAE ölçümleri yapıldı ve deneklerin bazal koklear fonksiyonları ölçüldü. Gruplara, betahistin grubuna intraperitoneal betahistin ve ginkgo grubuna intraperitoneal ginkgo biloba, kontrol grubuna intraperitoneal salin solusyonu verildikten sonra 21. günde ve tüm grupların deney protokolüne gentamisin eklenip, 20 gün intraperitoneal gentamisin verildikten sonra otoakustik emisyon yanıtlarına bakıldı, otoakustik emisyon yanıtları toplam üç kez ölçüldü. Tüm otoakustik emisyon ölçümleri gürültü düzeyi en az seviyede tutularak aynı odada ve eşit koşullarda uygulandı. Çalışma esnasında kontrol grubundan 1 denek, ginkgo biloba grubundan 1 denek çalışma tamamlanamadan öldü, bu nedenle bu denekler çalışma dışı bırakıldı. DPOAE sonuçlarının değerlendirilmesinde, elde edilen  $2f_1-f_2$  kübik distorsiyon ürünleri  $f_1$  ve  $f_2$ 'nin geometrik ortalamasında yani 1001, 1501, 2002, 3003, 4004, 6006 Hz frekans bantlarında oluşan sinyal gürültü oranı (SNR) ve DP değerleri dikkate alındı. Her altı frekansın DP ve DP-(Noise+2SD) formülü ile elde edilen SNR sonuçları hesaplandı, grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda kullanıldı.

### 3.5 Deneklerin Sakrifikasyonu

Her üç otoakustik emisyon testi tamamlandıktan sonra deneklere yüksek doz ketamin ve ksilazin verilerek denekler sakrifiye edildi. Deneklerin temporal

kemikleri daha sonraki histopatolojik-elektron mikroskopik çalışmalarda kullanılmak üzere rezeke edilerek saklandı.

### **3.6 İstatistik Uygulamalar ve Karşılaştırmalar**

Üç gruba ayrılan deneklerin otoakustik emisyon testiyle ölçülen değişkenleri hem gruplar arasında hem de gruplar içinde karşılaştırıldı. Tüm istatistik karşılaştırmaları bilgisayar ortamında SPSS 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki elde edilen parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal - Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılık gösteren parametrelerde farkı hangi grubun oluşturduğunun tespiti (post-hoc analiz) için Mann-Whitney U testi kullanıldı ve p değerine Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Bonferroni düzeltmesi yapılırken 0.05 olan p sınırı üçe bölündü ve p:0,016 değeri anlamlı olarak kabul edildi. Grup içerisindeki karşılaştırmalar için ise nonparametrik testlerden Wilcoxon Signed Ranks testi uygulandı. Tüm ölçümlerde  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 denekten, kontrol grubuna dahil olan bir, ginkgo biloba grubuna dahil olan bir denek, anestezi ve tekrarlayan ilaç uygulamalarına bağlı olarak deney süreci içerisinde öldüğünden çalışma dışı bırakılmıştır. OAE'lerle ölçülen tüm değişkenler deneklerimizde sağ ve sol kulak için ayrı ayrı ölçüldü. Üç gruba yapılan her 3 ölçümde de değişkenlerin, sağ ve sol kulakları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (tüm değişkenler için  $p > 0,05$ ). Bu nedenle sağ ve sol kulak için elde edilen değişkenlerin ortalamaları alındı ve yapılan karşılaştırmalarda bu ortalama değerler kullanıldı.

Deney protokolü içerisinde ilk olarak tüm gruplara OAE testi uygulandı, bütün grupların bazal koklear fonksiyonları ölçüldü ve 1. ölçüm OAE testi olarak kaydedildi. Betahistin grubuna intraperitoneal betahistin ve ginkgo biloba grubuna intraperitoneal ginkgo biloba ve kontrol grubuna intraperitoneal salin solusyonunun profilaktik olarak 21 gün verilmesi sonrasında 2. ölçüm OAE testi uygulandı. Bütün gruplara intraperitoneal gentamisin uygulanması sonrasında son OAE testi uygulandı ve 3. ölçüm OAE testi olarak kaydedildi. Deney protokolü süresince uygulanan tüm OAE testlerinden elde edilen değişkenler DP ve SNR olarak gösterildi, ilgili frekanslar bu kısaltmaların arkasına yerleştirildi. Bazal ölçümlerden elde edilen değerler 1, intraperitoneal salin, betahistin ve ginkgo biloba uygulanması sonrasında yapılan ölçümlerden elde edilen değerler 2, intraperitoneal gentamisin uygulanması sonrasında elde edilen değerler 3 olarak gösterilmiştir.

İlk ölçümde 1000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP1000(1), 1500 Hz'de elde edilen DP değeri; DP1500(1), 2000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP2000(1), 3000 Hz'de elde edilen DP değeri DP 3000(1), 4000 Hz'de elde edilen DP değeri; jjjjjjjjDP4000(1), 6000 Hz'de elde DP değeri DP6000(1), 1000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR1000(1), 1500 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR1500(1), 2000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR2000(1), 3000 Hz'de elde edilen SNR değeri

SNR 3000(1), 4000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR 4000(1), 6000 Hz'de elde edilen SNR değeri SNR 6000(1) olarak tablo 4.7 ve tablo 4.8'de kullanılmıştır.

Betahistin grubuna intraperitoneal betahistin, ginkgo biloba grubuna intraperitoneal ginkgo biloba ve kontrol grubuna intraperitoneal salin solusyonunun verilmesi sonrasında yapılan OAE testinde 1000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP1000(2), 1500 Hz'de elde edilen DP değeri; DP1500(2), 2000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP2000(2), 3000 Hz'de elde edilen DP değeri DP 3000(2), 4000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP4000(2), 6000 Hz'de elde edilen DP değeri DP6000(2), 1000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR1000(2), 1500 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR1500(2), 2000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR2000(2), 3000 Hz'de elde edilen SNR değeri SNR 3000(2), 4000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR 4000(2), 6000 Hz'de elde edilen SNR değeri SNR 6000(2) olarak aşağıdaki tablo 4.9 ve tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Bütün gruplara intraperitoneal gentamisin uygulanması sonrasında yapılan son OAE testinde 1000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP1000(3), 1500 Hz'de elde edilen DP değeri; DP1500(3), 2000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP2000(3), 3000 Hz'de elde edilen DP değeri DP 3000(3), 4000 Hz'de elde edilen DP değeri; DP4000(3), 6000 Hz'de elde edilen DP değeri DP6000(3), 1000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR1000(3), 1500 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR1500(3), 2000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR2000(3), 3000 Hz'de elde edilen SNR değeri SNR 3000(3), 4000 Hz'de elde edilen SNR değeri; SNR 4000(3), 6000 Hz'de elde edilen SNR değeri SNR 6000(3) olarak aşağıdaki tablo 4.11, 4.12, 4.13'de bu şekilde gösterilmiştir.

#### **4.1 Grup İçi Karşılaştırmalar**

Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılmıştır. Betahistin, ginkgo biloba ve kontrol gruplarına uygulanan her üç OAE testinden elde edilen DP ve SNR değişkenlerinin değerleri aşağıdaki 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 numaralı tablolarda gösterilmiştir. Betahistin ve ginkgo biloba gruplarında her üç ölçümde de tüm frekanslardan elde edilen DP 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000

değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). Kontrol grubunda 1000, 1500, 2000 frekansları için ölçülen DP1000 DP 1500, DP2000 değişkenlerinde ilk ölçüm ile 3. ölçüm arasında ve 2.ölçüm ile 3.ölçüm arasındaki değerlerde düşüş olduğu gözlenmiş ve değerlerdeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. P değerleri sırası ile DP 1000 değişkeni için; 0.017, 0.012, DP 1500 değişkeni için; 0.017, 0.036, DP 2000 değişkeni için; 0.036, 0.012 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda 3000, 4000 frekansları için ölçülen DP3000, DP4000 değişkenlerinde ilk ölçüm ile 3.ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. P değerleri sırası ile DP 3000 değişkeni için; 0.017, DP 4000 değişkeni için; 0.012 olarak bulunmuştur. Böylelikle 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 frekanslarında gentamisinin kokleotoksik etkisi gösterilmiş oldu. Betahistin grubunda 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 frekanslarında, ginkgo biloba grubunda ise 1500, 2000, 3000, 4000 frekanslarından elde edilen DP değerlerinde düşme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmamıştır. Ginkgo biloba grubunda 6000 frekansından elde edilen DP değerinde düşüş görülmemiştir. Bu sonuçlar ginkgo biloba ve betahistin dihidroklorürün 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 frekanslarında gentamisinin kokleotoksik etkisini zayıflattığını işaret etmektedir.

Aşağıdaki tablolarda grupların ilk ölçüm ile 3.ölçüm OAE testlerinin istatistiksel analizinden elde edilen p değeri  $p_1$ , 2.ölçüm ile 3.ölçüm arasındaki OAE testlerinin istatistiksel analizinden elde edilen p değeri ise  $p_2$  olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.1:** Betahistin grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri ve p değerleri.

Betahistin Grubu	DP1000	DP1500	DP2000	DP3000	DP4000	DP6000
1. Ölçüm	3,6±4,8	1,0±4,8	0,6±5,5	-5,8±12	2,9±10,3	3,2±14,8
2. Ölçüm	5,3±4,2	0,2±5,0	-1,6±6,1	-7,5±7,5	-0,6±8,0	-0,1±11
3. Ölçüm	1,3±5,6	-2,0±6,2	-2,6±6,8	-11,6±5,9	-1,7±7,9	-4,5±15,4
p <sub>1</sub> Değeri	0,515	0,314	0,214	0,173	0,374	0,280
p <sub>2</sub> Değeri	0,110	0,314	0,594	0,066	0,953	0,110

**Tablo 4.2:** Ginkgo biloba grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri ve p değerleri.

GinkgoBiloba Grubu	DP1000	DP1500	DP2000	DP3000	DP4000	DP6000
1. Ölçüm	0,6±5,1	-2,8±3,8	-1,4±6,5	9,7±12,6	1,3±11,1	2,3±13,6
2. Ölçüm	3,9±2,6	-1,1±3,9	-1,3±7,2	-6,7±9,4	0,4±10,5	5,0±11,3
3. Ölçüm	3,9±5,0	-0,4±5,6	-2,0±5,3	8,5±12,5	-0,7±11	5,2±11,2
p <sub>1</sub> Değeri	0,139	0,241	0,959	0,721	0,575	0,333
p <sub>2</sub> Değeri	0,959	0,721	0,959	0,575	0,646	0,441

**Tablo 4.3:** Kontrol grubu için her üç OAE ölçümünün DP değişkenlerinin ortalama değerleri ve p değerleri

Kontrol Grubu	DP1000	DP1500	DP2000	DP3000	DP4000	DP6000
1. Ölçüm	4,2±4,8	0,5±5,3	-1,9±4,1	-9,7±6,1	0,13±6,7	-2,1±10,9
2. Ölçüm	3,6±5,5	1,5±5,8	0,5±3,7	-8,3±5,3	-0,5±5,5	-1,1±8,3
3. Ölçüm	-3,9±3,3	-5,3±3,6	-7,0±4,0	-16±9,6	-4,1±5,5	-6,3±18,6
p <sub>1</sub> Değeri	<b>0,017</b>	<b>0,017</b>	<b>0,036</b>	<b>0,017</b>	<b>0,012</b>	0,208
p <sub>2</sub> Değeri	<b>0,012</b>	<b>0,036</b>	<b>0,012</b>	0,058	0,050	0,327

Betahistin ve ginkgo biloba gruplarında her üç ölçümde tüm frekanslarda SNR1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 değişkenlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ) Kontrol grubunda 1000 frekansı için ölçülen SNR değişkeninde 2.ölçüm ile 3.ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p:0.035$ ). 1500, 3000, 4000, 6000 frekansları için ölçülen SNR değişkenlerinde ise ilk ölçüm ile 3.ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. P değerleri sırası ile SNR 1500 değişkeni için; 0.017, SNR 3000 değişkeni için; 0.012, SNR 4000 değişkeni için; 0.018, SNR 6000 değişkeni için; 0.012 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda 2000 frekansı için ölçülen SNR değişkeninde ilk ölçüm ile 3.ölçüm ve 2.ölçüm ile 3. ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir. P değerleri sırası ile 0.012 ve 0.025 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 frekanslarında SNR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşmenin olması gentamisin ototoksitesinin gerçekleştiğini düşündürmüştür. Kontrol grubunda ki düşüşe rağmen ginkgo biloba ve betahistin grubunda ise istatistiksel anlamlı düşüşün

olmaması ginkgo biloba ve betahistin dihidroklorürün bu frekanslarda gentamisin ototoksitesini azalttığını göstermektedir.

**Tablo 4.4:** Betahistin grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri ve p değerleri.

Betahistin Grubu	SNR1000	SNR1500	SNR2000	SNR3000	SNR4000	SNR6000
1. Ölçüm	-5,5±4,4	-4,4±3,2	0,7±6,0	2,2±11,3	11,2±8,7	11 ±13,4
2. Ölçüm	-4,6±3,0	-6,6±3,7	-2,1±5,7	-0,7±6,3	7,0±6,1	9,4±9,3
3. Ölçüm	-5,4±4,7	-6,0±3,2	-1,5±5,4	-1,8±4,0	7,7±6,3	8,1 ±12,8
p <sub>1</sub> Değeri	0,953	0,173	0,441	0,374	0,859	0,178
p <sub>2</sub> Değeri	0,594	0,859	0,767	0,678	0,515	0,678

**Tablo 4.5:** Ginkgo biloba grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri ve p değerleri.

GinkgoBiloba Grubu	SNR1000	SNR1500	SNR2000	SNR3000	SNR4000	SNR6000
1. Ölçüm	-4,6±2,7	-4,6±4,6	1,2±5,3	1,7±10,9	10,3±9,0	12 ±12,6
2. Ölçüm	-6,5±2,5	-6,6±3,6	-1,4±5,6	-0,3±7,7	8,2±8,4	13,5±10
3. Ölçüm	-2,8±4,0	-5,4±3,8	-3,4±5,1	-0,4±10,6	9,4±8,8	15,6±9,2
p <sub>1</sub> Değeri	0,139	0,878	0,074	0,646	0,646	0,093
p <sub>2</sub> Değeri	0,280	0,285	0,333	0,959	0,415	0,386

**Tablo 4.6:** Kontrol grubu için her üç OAE ölçümünün SNR değişkenlerinin ortalama değerleri ve p değerleri.

Kontrol Grubu	SNR1000	SNR1500	SNR2000	SNR3000	SNR4000	SNR6000
1. Ölçüm	-6,0±3,6	-3,6±2,5	-2,5±2,8	-2,1±5,0	7,4±5,9	7,0±7,4
2. Ölçüm	-6,5±2,9	-3,9±5,3	-1,8±2,0	-4±3,3	5,6±4,3	5,6±6,2
3. Ölçüm	-10±3,3	-6,6±2,0	-6,0±3,4	-7,0±5,2	3,5±5,2	-1,4±8,7
p <sub>1</sub> Değeri	0,069	<b>0,017</b>	<b>0,012</b>	<b>0,012</b>	<b>0,018</b>	<b>0,012</b>
p <sub>2</sub> Değeri	<b>0,035</b>	0,208	<b>0,025</b>	0,327	0,161	0,069

#### 4.2 Gruplar Arasındaki Karşılaştırmalar

Ölçülen her bir frekans için elde edilen DP ve SNR sonuçları sırası ile Tablo 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12 'da gösterilmiştir. Deneklerin ilk OAE ölçümlerinden elde edilen DP sonuçları ve tüm frekanslar için elde edilen SNR sonuçları her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.7, 4.8).

**Tablo 4.7:** Deneklerin ilk OAE ölçümünden elde edilen DP sonuçları ve p değerleri.

	DP1000(1)	DP1500(1)	DP2000(1)	DP3000(1)	DP4000(1)	DP6000(1)
Betahistin	3,6±4,8	1,0±4,8	0,6±5,5	-5,8±12	2,9±10,3	3,2±14,8
GingoBiloba	0,6±5,1	-2,8±3,8	-1,4±6,5	-9,7±12,6	1,3±11,1	2,3±13,6
Kontrol	4,2±4,8	0,5±5,3	-1,9±4,1	-9,7±6,1	-0,13±6,7	-2,1±10,9
p Değeri	0,140	0,119	0,724	0,464	0,789	0,694

**Tablo 4.8:** Deneklerin ilk OAE ölçümünden elde edilen SNR sonuçları ve p değerleri.

	SNR1000(1)	SNR1500(1)	SNR2000(1)	SNR3000(1)	SNR4000(1)	SNR6000(1)
Betahistin	-5,5±4,4	-4,4±3,2	0,7±6,0	2,2±11,3	11,2±8,7	11 ±13,4
GingoBiloba	-4,6±2,7	-4,6±4,6	1,2±5,3	1,7±10,9	10,3±9,0	12 ±12,6
Kontrol	-6,0±3,6	-3,6±2,5	-2,5±2,8	-2,1±5,0	7,4±5,9	7,0±7,4
p Değeri	0,795	0,802	0,207	0,814	0,752	0,607

Deneklere buldukları gruplara göre intraperitoneal betahistin, ginkgo biloba ve salin solusyonu verildikten sonra yapılan 2.ölçüm OAE testinden elde edilen DP ve SNR sonuçları karşılaştırıldığında ölçülen frekanslarda bu değerlerin, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir. ( $p>0.05$ ). Bu sonuçlarla betahistin ve ginkgo biloba uygulamasının OAE değerlerinde anlamlı bir etki yapmadığı görülmüştür. Yapılan 2. ölçümlerden elde edilen DP ve SNR sonuçları tablo 4.9 ve tablo 4.10' da gösterilmiştir.

**Tablo 4.9:** Deneklere uygulanan ikinci OAE ölçümünden elde edilen DP sonuçları ve p değerleri.

	DP1000(2)	DP1500(2)	DP2000(2)	DP3000(2)	DP4000(2)	DP6000(2)
Betahistin	5,3±4,2	0,2±5,0	-1,6±6,1	-7,5±7,5	-0,6±8,0	-0,1±11
GingoBiloba	3,9±2,6	-1,1±3,9	-1,3±7,2	-6,7±9,4	0,4±10,5	5,0±11,3
Kontrol	3,6±5,5	1,5±5,8	0,5±3,7	-8,3±5,3	-0,5±5,5	-1,1±8,3
p Değeri	0,558	0,524	0,384	0,974	0,803	0,336

**Tablo 4.10:** Deneklere uygulanan ikinci OAE ölçümünden elde edilen SNR sonuçları ve p değerleri.

	SNR1000(2)	SNR1500(2)	SNR2000(2)	SNR3000(2)	SNR4000(2)	SNR6000(2)
Betahistin	-4,6±3,0	-6,6±3,7	-2,1±5,7	-0,7±6,3	7,0±6,1	9,4±9,3
GingoBiloba	-6,5±2,5	-6,6±3,6	-1,4±5,6	-0,3±7,7	8,2±8,4	13,5±10,0
Kontrol	-6,5±2,9	-3,9±5,3	-1,8±2,0	-4±3,3	5,6±4,3	5,6±6,2
p Değeri	0,084	0,298	0,945	0,398	0,918	0,080

Deneklere intraperitoneal gentamisin uygulaması sonrasında yapılan son OAE ölçümlerinde 1000 ve 2000 Hz’de elde edilen DP değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. DP 1000 ve DP 2000 için p değeri sırası ile 0.017, 0.044 olarak bulunmuştur. Diğer frekanslardan elde edilen DP değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ). (Tablo 4.11). 1000, 2000 ve 6000 Hz’de elde edilen SNR değerlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilirken, 1500, 3000, 4000 Hz’teki elde edilen değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. SNR 1000, SNR 2000 ve SNR 6000 için p değeri sırası ile 0.002, 0.035, 0.006 olarak bulunmuştur (Tablo 4.12).

**Tablo 4.11:** Deneklere uygulanan üçüncü OAE ölçümünden elde edilen DP sonuçları ve p değerleri. Gösterilen frekanslarda ginkgo bilobanın daha koruyucu olduğu görülmektedir.

	DP1000(3)	DP1500(3)	DP2000(3)	DP3000(3)	DP4000(3)	DP6000(3)
Betahistin	1,3±5,6	-2,0±6,2	-2,6±6,8	-11,6±5,9	-1,7±7,9	-4,5±15,4
GinkgoBiloba	3,9±5,0	-0,4±5,6	-2,0±5,3	-8,5±12,5	-0,7±11	5,2±11,2
Kontrol	-3,9±3,3	-5,3±3,6	-7,0±4,0	-16±9,6	-4,1±5,5	-6,3±18,6
p Değeri	<b>0,017</b>	0,144	<b>0,044</b>	0,264	0,536	0,211

**Tablo 4.12:** Deneklere uygulanan üçüncü OAE ölçümünden elde edilen SNR sonuçları ve p değerleri. Bu tabloda 2000 frekansında betahistin, 1000 ve 6000 frekanslarında ise ginkgo bilobanın daha koruyucu olduğu görülmektedir.

	SNR1000(3)	SNR1500(3)	SNR2000(3)	SNR3000(3)	SNR4000(3)	SNR6000(3)
Betahistin	-5,4±4,7	-6,0±3,2	-1,5±5,4	-1,8±4,0	7,7±6,3	8,1 ±12,8
GinkgoBiloba	-2,8±4,0	-5,4±3,8	-3,4±5,1	-0,4±10,6	9,4±8,8	15,6±9,2
Kontrol	-10±3,3	-6,6±2,0	-6,0±3,4	-7,0±5,2	3,5±5,2	-1,4±8,7
p Değeri	<b>0,002</b>	0,489	<b>0,035</b>	0,168	0,105	<b>0,006</b>

Değişkenlerden, gruplar arasında farklılık yarattığı tespit edilen DP1000, DP2000, SNR1000, SNR2000 ve SNR6000 için, Mann Whitney U testi kullanılarak Post-hoc analizler yapıldı. Post-hoc analizlerde p değerine bonferroni düzeltmesi uygulandı ve anlamlı kabul edilen p değerinin sınırı 0.05/3: 0.016 olarak kabul edildi. Post-hoc analizlerde 3. ölçüm OAE testinden elde edilen DP1000, DP 2000, SNR 1000, SNR 6000 değişkenleri için gruplar arasındaki farklılığı ginkgo biloba

grubunun yarattığı saptandı. SNR 2000 değişkeninde ise betahistin grubunun gruplar arasındaki farklılığı yarattığı gözlemlendi. DP1000, DP2000, SNR1000, SNR2000, SNR6000 değişkenlerin ortalamaları ve post-hoc analizlerde farklılığı yaratan grupların p ve u değerleri tablo 4.13’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.13:** Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratan DP ve SNR değişkenlerinin ortalamaları, p ve u değerleri. Gösterilen frekanslarda betahistin ve ginkgo bilobanın koruyucu etkileri görülmektedir.

	DP1000(3)	DP2000(3)	SNR1000(3)	SNR2000(3)	SNR6000(3)
Betahistin	1,3	-2,6	-5,4	<b>-1,5</b>	8,1
GingoBiloba	<b>3,9</b>	<b>-2,0</b>	<b>-2,7</b>	-3,4	<b>15,6</b>
Kontrol	-3,9	-7,0	-10,0	-6,0	-1,4
p Değeri	<b>0,003</b>	<b>0,009</b>	<b>0,001</b>	<b>0,009</b>	<b>0,002</b>
u Değeri	7,0	9,0	4,0	9,0	5,5

## 5. TARTIŞMA

Gentamisin özellikle vestibulotoksik, daha az oranda ise kokleotoksik etkili olan aminoglikozid grubu antibiyotiktir (85). Kokleotoksik etki genellikle bilateral, simetrik, irreversible olup özellikle yüksek frekanslarda kendisini gösterir. İlerleyen dönemde tüm frekanslar etkilenebilir (86,87). Literatürde gentamisin kokleotoksitesinin %25-30 arasında olduğunu gösteren değişik yayınlar mevcuttur (88-94). Gentamisin kokleotoksitesinin başlangıçta yüksek frekanslarda görülmesi ve klinikte erken dönemde farkedilememesi nedeniyle bu etkinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir (87).

Gentamisinin vestibulotoksik olması uzun yıllardır otolaringologların dikkatini çekmiş ve bu etkisinden faydalanılarak vertigonun tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla ilk kez Fower (95), 1948 yılında vertigonun tedavisinde aminoglikozidleri kullanmış ve aminoglikozidlerin vestibulotoksik etkisinden faydalanmıştır. 1956 yılında Shuknecht (96), tek taraflı Meniere hastalığının tedavisinde intratimpanik aminoglikozidleri kullanmıştır. Harner ve ark. (97) ise gentamisin ototoksitesinde labirintin dark hücrelerinin en duyarlı olduğunu ve dark hücre yıkımının endolenf üretiminde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Son yıllarda vertigonun kontrolünde gentamisin uygulanması ile başarılı sonuçlar alınabilmesine rağmen, gentamisinin vestibulotoksik özelliğinin yanında kokleotoksik etkili de olması ve hastalarda %25-30 oranında işitme kaybına neden olması, klinikte kullanımını sınırlandırmaktadır (98-100).

Bu nedenle aminoglikozidlerin neden oldukları ototoksik etkileri önlemek için birçok farmakolojik ajan denenmiştir ve umut verici sonuçlar alınmıştır. Bu ajanlar arasında glutatyon,  $\alpha$  lipoik asit,  $\alpha$  tokoferol, trimetazidin, n-asetil sistein ve demir şelatörleri sayılabilir (87, 101, 102). Araştırmamızda, literatürdeki çalışmalardan elde edilen bilgilerin ışığında, gentamisin uygulamasının neden olduğu kokleotoksik etkilerin azaltılması veya önlenmesinde betahistin dihidroklorür ve ginkgo bilobanın rolünün araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda deneklerin koklear fonksiyonları OAE testi ile değerlendirilmiş, istatistiksel olarak grup içi ve gruplar arası analiz yapılmıştır. İstatistiksel olarak her bir grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında gentamisin uygulanması sonrasında her üç grupta da OAE ile elde edilen parametrelerde düşüşler olduğu gözlemlendi. Ginkgo biloba ve betahistin gruplarındaki değerlere bakıldığında ise ortalama değerlerde düşüş olmasına rağmen değerlerdeki bu düşüşün kontrol grubuna göre daha hafif olduğu görüldü. Buna örnek olarak DP1500 değişkenine bakıldığında kontrol grubunda ilk ölçüm ortalama değeri 0,56 iken gentamisin uygulanması sonrası bu değer -5,38'e düşerken, aynı değişken için betahistin grubuna bakıldığında ilk ölçüm değeri 1,06'dan -1,98'e, ginkgo biloba için ise -2,80 değerinden -0,33'e gerilediği görüldü.

Ortalamalara bakıldığında ginkgo biloba ve betahistin grubunda ilk ve son ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmadı. Kontrol grubunda ise 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 frekanslarındaki DP değerlerinde ve 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 frekanslarındaki SNR değerlerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. OAE ile elde edilen SNR değerleri DP değerlerinin gürültüyüde içine alacak şekilde formülize edilmesi ile elde edildiğinden OAE ile yapılan çalışmalarda dikkate alınan değer SNR değeridir (103). Kontrol grubunda gentamisin uygulanması sonrasında OAE değerlerine bakıldığında bütün frekanslardaki SNR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşlerin görülmüş olması çalışmamızda kokleotoksisitenin başarılı bir şekilde oluşturulduğunu göstermektedir.

Grup içi analizde ginkgo biloba grubunda gentamisin uygulanması sonrasında OAE ile elde edilen değerlerde düşüş saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşün olmaması bu çalışma modelinde ginkgo bilobanın gentamisinin kokleotoksik etkisini sınırladığını düşündürmektedir. Ayrıca ginkgo biloba grubunda gentamisin uygulanması sonrasında yapılan OAE ölçümünde DP1000, DP4000 ve DP6000, SNR 4000, SNR 6000 değişkenlerinin ortalama değerlerinin korunduğu dikkati çekmiştir. Gruplar arasındaki farklılığa bakıldığında ise değişkenlerin çoğunda ortalamaların her üç grupta birbirine denk olduğu sadece üçüncü OAE testinde DP1000, DP2000, SNR1000, SNR6000 değişkenlerinde istatistiksel olarak

anlamli farklilik saptandigi, bu farklilikinda ginkgo biloba grubunun ortalamalarinin daha yuksek olmasindan dolayi ginkgo biloba grubunun yarattigi gorulmüstür. Bu sonuç bize ginkgo bilobanın 1000, 2000, 6000 frekanslarinda kontrol grubuna göre daha iyi OAE sonuçları ortaya ıkardigini ve bu frekanslarda gentamisinin neden olduğu kokleotoksik etkileri azalttigini göstermektedir.

Literatürde ginkgo bilobanın antioksidan etkisi üzerinde yapilmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Naidu ve ark. (104) erkek Wistar ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada gentamisin nefrotoksisitesi üzerinde ginkgo bilobanın etkinligini araştırmışlardır. Bu çalışmada denekler iki gruba ayrılmış, ilk gruba 2 gün süresince oral 300 mg/kg ginkgo biloba, ikinci gruba ise oral salin uyguladıktan sonra tüm deneklere 8 gün boyunca 80 mg/kg gentamisin uygulanmıştır. Deneklerin üriner kreatinin, kan üre, serum kreatinin düzeylerine bakılmış ve denekler sakrifiye edilerek histolojik çalışmaları yapilmış, serum ve böbrek doku kültüründe malonilaldehit (MDA) enzim düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmada ginkgo biloba grubunda kan üre, serum kreatinin ve kreatini klerensi, serum MDA ve böbrek MDA düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüş gösterilmiş ve gentamisin tedavisi uygulanacak olan hastaların tedavisine ginkgo biloba eklenmesi ile gentamisinin neden olduğu nefrotoksik etkilerin azaltılabileceği hipotezi öne sürölmüştür. Bir diğer çalışmada ise intratimpanik gentamisin uygulayarak oluşturulan ototoksik etkinin üzerinde ginkgo bilobanın etkinligi araştırılmış, intratimpanik gentamisin ile beraberinde lokal ginkgo biloba uygulanmasının histopatolojik olarak titrektüylü hücrelerde ve destek hücrelerinde daha az hasara neden olduğu ve gentamisin antikoru ile yapılan immünohistokimyasal boyamada ise Korti organı, stria vaskularis ve spiral ligamentte daha zayıf boyanma olduğu gösterilmiştir (105).

Betahistin dihidroklorür grubunda ise grup içi karşılaştırmalarda gentamisin uygulanması sonrasında OAE değerlerinde düşüş gözlenmesine rağmen kontrol grubuna göre düşüşün daha hafif olduğu görölmüş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda bu sonuç gentamisinin betahistin grubunda, kontrol grubuna benzer kokleotoksisite oluşturamadigini yani betahistinin gentamisin kokleotoksisitesini hafiflettigini düşündürmüştür. Gruplar arası istatistiksel analizde

ise betahistin grubunda 2000 frekansından elde edilen SNR değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu verilerle 2000 frekansında betahistin, gentamisin neden olduğu kokleotoksik etkileri önlediği düşünülmüştür. Betahistin dihidroklorür vasodilatör etkili olup, iç kulakta mikrosirkulasyonu arttırdığı uzun yıllardır bilinmektedir (106). Meyer tarafından Meniere hastalığı olan 40 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada altı hafta süresince günde 36 mg betahistin tedavisinin hastalarda vertigo ataklarının sıklığını ve şiddetini azalttığını ve tinnitus şikayetlerinde anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (107).

Çalışmamızda son on yıldır KBB kliniğinde Meniere hastalığının tedavisinde intratimpanik gentamisin kullanımının yaygınlaşması, gentamisin vestibulotoksik etkilerinin yanında kokleotoksik etkisinin de olması, hastalarda % 25-30 oranında işitme kaybına yol açması nedeniyle gentamisin üzerinde yoğunlaştık. Literatürde gentamisin ototoksik etkilerini araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Hiel ve ark. (108) guinea pigleri üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada 6 gün süresince 60 mg/kg intraperitoneal (ip) gentamisin uygulanması sonrasında 1, 9, 41. günlerde deneklerin koklear fonksiyonları ölçülmüş ve denekler sakrifiye edilerek koklear dış titrektüylü hücrelerde immunohistokimyasal olarak gentamisin varlığını tespit etmişlerdir. Çalışma grubunda 41. günde özellikle yüksek frekanslarda birleşik aksiyon potansiyel eşiklerinde istatistiksel anlamlı yükselme saptanmış ve deneklerin immunohistokimyasal incelemesinde 41. günde kokleanın bütün kesitlerinde özellikle dış titrektüylü hücrelerde gentamisin varlığını göstermişlerdir. Bu çalışma ile gentamisin ototoksik etkisinden önce dış titrektüylü hücrelerde varlığı doğrulanmış, hücrelerde gentamisin birikmesinin uzun periyotta devam ettiği ve hücrelerden gentamisin elimine edilmesinin oldukça yavaş olduğu tezi öne sürülmüştür.

Imamura ve Adams (109) ise 100 mg/kg ip gentamisin uygulanmasından sonra yaptıkları gentamisin için immunohistokimyasal boyamada, uygulamadan 2 saat sonra Korti organında dış titrektüylü hücrelerde ve Deiters hücrelerinde anti gentamisin ile boyanmanın başladığı, yaklaşık 6 saatte dış titrektüylü hücrelerde boyanmanın maksimuma ulaştığı gözlenmiştir. Başlangıçta kokleanın bütün

tabakalarında boyanma görülürken 24 saat sonra bazal tabakanın apekse göre daha yoğun boyandığı ve 6 ay sonra dahi hala dış titrete tüylü hücrelerde boyanma dolayısı ile gentamisin varlığı bu çalışma ile gösterilmiştir. Aynı çalışmada gentamisin uygulanmasından 30 dakika sonra vestibüler sinir liflerinde boyanmanın başladığı, 6 saat sonra sakkül üzerindeki hücrelerde, 12 saat sonra da utrikül ve ampullada boyanmanın net olarak fark edildiği, uygulamadan 6 ay sonra vestibülün apikal parçasında anti gentamisin ile boyanmanın olduğu ifade edilmiştir.

Huizing ve ark. (110) gentamisin tedavisi alan 21 hasta üzerinde yaptıkları postmortem çalışmada toplam 52 temporal kemiği histopatolojik olarak incelemişlerdir. Bu çalışmada en çok dış titrete tüylerde kaybın olduğu, dejenerasyonun kokleanın bazalinden apeksine ilerlediği, kokleanın bütün tabakalarında stria vaskularisin etkilendiği, tüylü hücrelerdeki kayba sekonder sinir lifi, destek hücreleri ve spiral gangliyon nöronlarının etkilendiği gösterilmiştir

Biz çalışmamızda Wistar albino cinsi dişi rat tercih ettik. Yapılan bazı çalışmalarda gentamisin ototoksitesinin bir takım faktörlere göre değişiklik gösterebileceğini ortaya konmuş ve koklear melanin içeriğinin aminoglikozidlerin ototoksitesini etkileyeceği ileri sürülmüştür. Buna örnek olarak Conlee ve ark. (111) yaptıkları çalışma gösterilebilir. Albino ve pigmente guinea pigler üzerinde yaptıkları bu çalışmada sistemik olarak gentamisin 100 mg/kg uygulanması öncesinde ve iki hafta sonrasında koklear mikrofoni eşiklerine bakarak koklear fonksiyonları değerlendirmişler, sonrasında denekleri sakrifiye ederek elektron mikroskopik inceleme yapmışlardır. Her iki grup arasında ortalama koklear mikrofoni eşikleri karşılaştırıldığında, pigmente deneklerin eşikleri (19dB) albino deneklere (33dB) göre düşük saptanmış, bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki grubun elektron mikroskopik incelemeleri yapılmış, albino deneklerin koklealarında ortalama %44 oranında dış titrete tüylü hücrelerde kayıp saptanırken, pigmente deneklerde bu oran %21 olarak bulunmuş. Bu farklılığın her iki grup arasında fosfatidil inositol konsantrasyonundaki farklılığa bağlanmış ve koklear melanin içeriğinin aminoglikozidlerin etkisini inhibe ettiği, bu nedenle pigmente deneklerde ototoksik etkinin daha az olduğu ifade edilmiştir. Biz de çalışmamızda melaninin ototoksitesiyi önleyici etkisini göz önünde bulundurarak

Wistar Albino cinsi rat kullanmayı tercih ettik. Literatürde gentamisin ototoksik dozu ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur, birçok yöntem, uygulama yolu, dozaj, uygulama sıklığı ve uygulama süresi denenmiştir fakat ototoksikite oluşturan kesin bir hayvan modeli tanımlanmamıştır. Bu sorun çalışmamızı da etkilemiştir. Gentamisin uygulanması sonrasında kontrol grubunda işitme eşiklerinin alınması, deneklerin çoğunda işitme kaybının görülmemesi gentamisin ototoksikitesini oluşturan kesin bir hayvan modelinin olmamasına bağlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda uyguladığımız dozlar insanlar için kullanılan minimum ve maksimum dozlar göz önüne alınarak hesaplandı. Bunun için insanlarda kullanılan doz miktarına karşılık gelen doz, ratların vücut yüzey alanları kullanılarak hesaplandı ve her bir rat için uygun doz intraperitoneal olarak uygulanmıştır.

Bu çalışmada gentamisin kokleotoksik etkisini göstermek için OAE testi kullanılmıştır. Otoakustik emisyon testinin kaynağı koklea özellikle dış titreşim tüylü hücrelerdir. Bu testte dış tüylü hücrelerin titreşimi kokleadan kaynaklanan bir uyaran olmakta ve bu uyarı iç kulaktan itibaren sırayla stapes tabanına, kemikçik zincire ve kulak zarı yolu ile dış kulak yoluna geçmekte, buradan da kayıt edilebilmektedir. Objektif olarak kokleanın değerlendirilmesine imkan sağlayan uyarılmış otoakustik emisyonlardan biri olan DPOAE'lar kokleada belli frekans bölgelerinin fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılabilen, kolay, güvenilir, hızlı bir yöntemdir. Non invaziv olması, üç dakika gibi kısa bir süre içerisinde sonuç vermesi deneysel amaçlı kullanımının yanında klinik olarak da güvenle kullanılabilmesini göstermektedir (112). Literatürde gentamisin ototoksitesini göstermek amacıyla OAE testlerinin kullanıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Maudonnet ve ark. (113) yapmış oldukları çalışma buna örnek olarak gösterilebilir. Bu çalışmada denekleri 3 gruba ayırmışlar, bütün deneklerin çalışma başlamadan önce OAE testleri yapılmış ve ilk gruba (kontrol grubu) ip salın, ikinci gruba 30 gün süre ile 10 mg/kg ip gentamisin, üçüncü gruba 10 gün süre ile 160 mg/kg ip gentamisin uygulamışlardır. Deneklerin ikinci OAE testleri yapılarak tekrar koklear fonksiyonları değerlendirilmiş ve denekler kurban olarak elektron mikroskopik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada kontrol grubunda ve düşük doz gentamisin verilen grupta OAE yanıtlarında değişiklik olmamış, elektron mikroskopik olarak kokleanın tüm

tabakalarında iç ve dış titretilü tüylü hücrelerde normal silier morfoloji görülmüştür. Yüksek doz gentamisin verilen grupta ise, bu grubu oluşturan tüm deneklerin kokleanın bütün tabakalarında dış titretilü tüylü hücrelerinde sayıca azalma ve altı deneğin üçünde ise iç titretilü tüylü hücrelerinde silier yapılarında değişiklik saptanmış, bu grubun yapılan OAE testlerinde ise yanıt alınmamış. Bütün gruplar karşılaştırıldığında üçüncü gruptaki hücrelerin sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda ise koklear fonksiyonları değerlendirmek için ABR testi kullanılmıştır. Giroud ve ark. (114), tavuklara tek doz 200 mg/kg ip yolla gentamisin uygulanması sonrasında 2. ve 5. günde ABR testleri yapmışlar, sonrasında denekleri sakrifiye ederek fonksiyonel ve anatomik hasarı göstermişlerdir. Bu çalışmada tek doz gentamisin uygulanması sonrasında 2. günde yapılan ABR testlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamış ve denekler sakrifiye edildikten sonra yapılan elektron mikroskopik çalışmada 2. günde kokleada tüylü hücrelerde kaybın başladığını ve kokleanın bazalinin %19 'unda hücre kaybı olduğunu göstermişlerdir. Gentamisin uygulanması sonrasında 5. günde yapılan ABR testinde ABR eşiklerinde 12 dB'lik yükselme olduğunu ve 5. günde yapılan elektron mikroskopik incelemede koklea tüylü hücrelerde %12-%57 arasında, ortalama %28 oranında kayıp olduğunu göstermişlerdir. Okuda ve ark. (115) ise yaptıkları çalışmada denekleri üç gruba ayırarak, günde tek doz ilk gruba 4 mg/ml, ikinci gruba 12 mg/ml ve son gruba 40 mg/ml olacak şekilde intratimpanik gentamisin uygulamışlar ve tüm deneklere çalışmaya başlamadan önce, 4, 7 ve 14. günde ABR testleri yaparak deneklerin koklear durumlarını, 7 ve 14. günde ise kalorik nistagmus yanıtlarına bakılarak vestibüler fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. Tüm denekler 14. günün sonunda sakrifiye edilerek elektron mikroskopik çalışmaları yapılmıştır. Yüksek doz gentamisin uygulanan grubun ABR eşikleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Deneklerin kalorik yanıtlarına bakıldığında ilk ve ikinci grupta normal kalorik yanıt alınmasına rağmen, son grupta kalorik yanıtın alınmadığı ifade edilmiştir. Deneklerin temporal kemik histopatolojik çalışmasında ise yüksek doz gentamisin uygulanan grupta Korti organında tamamen dış titretilü tüylü hücrelerde kaybın

olduğu, ampullada ise ciddi sitoplazmik hasar ve nöroepitelyumun kalınlığında azalma olduğu tespit edilmiştir. Ünal ve ark.(87) ise gentamisin ototoksitesini üzerine trimetazidinin koruyucu etkisini göstermişlerdir. Bu çalışmada denekler kontrol, gentamisin, gentamisin+trimetazidin grubu olarak üç gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna ip salın, gentamisin grubuna 30 gün süresince intramüsküler (i.m.) 5mg/kg gentamisin, son gruba ise 30 gün süresince i.m. 5mg/kg gentamisin+ip 5 mg/kg trimetazidin uygulanmış, koklear fonksiyonlar ABR testi ile değerlendirilmiştir, çalışmanın sonunda ise histopatolojik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada gentamisin grubunda ABR eşikleri kontrol grubuna göre daha kötü bulunurken, gentamisin+trimetazidin grubunda ise kontrol grubu ile benzer değerler elde edilmiş, kontrol grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Yapılan morfolojik değerlendirmede ise gentamisin grubunda spiral limbus ve stria vaskularis epitelinde vakouolizasyon %85-90 olarak saptanırken, bu değer gentamisin+trimetazidin grubunda %5 olarak bulunmuştur.

Bizim alışmamızda OAE testini tercih etmemizin sebebi ise kokleaya özellikle de dış tütrek tüylü hücrelere hassas ve objektif bir test olması aynı zamanda pratik bir test olup kısa sürede sonuç alınabilmesidir.

Çalışmamızın bütün aşamalarında kendi kontrolümüzde bizzat kendimiz tarafından yapılmış olması ve varılan sonuçlar bu çalışmanın güçlü yönlerini oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmanın planlanmasında amaçlanan hedeflere ulaşılması, deneyin sağlıklı bir şekilde yürütölmüş olması ve ilerideki çalışmalara ışık tutabilecek bilimsel sonuçların alınmış olması çalışmamızı güçlü ve değerli kılarken, çalışmamızın en büyük eksiği histopatolojik çalışmanın yapılamamış olmasıdır. Histopatolojik alışma ile daha objektif sonuçlar alınacağı açıktır. Bu nedenle emisyon ile elde edilen veriler hem histopatolojik olarak desteklenememiş, hem de emisyon ile gösterilemeyen birtakım değerlikler tespit edilememiştir.

Her ne kadar temporal kemikler rezeke edilip histopatolojik-elektron mikroskopik çalışmaların yapılması için saklanmış olsa da teknik donanım eksikliği nedeniyle bu çalışmalar yapılamamıştır.

Tüm bu elde edilen verilerle çalışmamızdan net sonuçlar alınabilmiştir. Gentamisin uygulamasından sonra betahistin ve ginkgo biloba gruplarından elde

edilen OAE değerlerinin ortalamaları, kontrol grubundan daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark gruplar arasında istatistiksel olarak anlam yaratmamıştır. Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiklerinde ise kontrol grubunun OAE verileri, diğer gruplara göre daha keskin bir düşüş göstermiştir ve değerlerdeki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı da bulunmuştur. Bu sonuçlarla ginkgo biloba ve betahistin, gentamisin ototoksisitesine karşı koruyucu olma özellikleri olabileceği tezi ortaya atılabilir. Ancak bu tez benzer çalışmalar ve histopatolojik verilerle desteklenmelidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kontrol grubunda gentamisin uygulanması sonrasında OAE testinden elde edilen DP ve SNR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşün saptanması başarılı bir şekilde gentamisin ototoksisitesinin oluşturulduğunu göstermiştir.
2. Ginkgo bilobanın gentamisinin kokleotoksik etkisini sınırlayıcı etkisinin olabileceği sonucuna varılmıştır.
3. Betahistin dihidroklorürün gentamisinin kokleotoksik etkisini sınırlayıcı etkisinin olabileceği düşünülmüştür.
4. Gentamisin uygulanması sonrasında otoakustik emisyon ölçümü ile elde edilen birkaç değerde özellikle ginkgo biloba grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu verilerle ginkgo bilobanın betahistinden daha koruyucu olduğu sonucu çıkarılabilir.
5. Literatürde gentamisin ototoksisitesi oluşturan net bir hayvan modeli mevcut değildir. Böyle bir hayvan modelinin oluşturulması, yapılacak benzeri çalışmalardan daha net sonuçlar alınmasını sağlayacaktır.
6. Otoakustik emisyon testi koklear fonksiyonları gösteren objektif bir test olmasına rağmen elde edilen sonuçların histopatolojik çalışmalarla desteklenmesi benzer çalışmaları daha güçlü kılacaktır.
7. Benzer hayvan çalışmalarının artırılarak bu sonuçların desteklenmesi ve klinik araştırmalara geçilmesi önerilmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Karlı R. Gemcıtabıne'in koklea üzerindeki etkisinin deneysel hayvan modelinde otoakustik emisyonla değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Zonguldak: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, 2007: 11.
2. Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology* 2008; 249(2-3): 91-6.
3. Rybak LP, Kelly T. Ototoxicity: bioprotective mechanisms. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11: 328-33.
4. Segal JA, Skolnick P. Polyamine- like actions of aminoglycosides and aminoglycoside derivates at NMDA receptors. *Eur J Pharmacol* 1998; 347: 311-7.
5. Strupp M, Arbusow V. Acute vestibulopathy. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 11-20.
6. Mizuta K, Saito A, Watanabe T, ve ark. Ultrastructural localization of megalin in the rat cochlear duct. *Hear Res* 1999; 129: 83-91.
7. Forge A, Schacht J . Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol*. 2000; 5(1): 3-22.
8. Wu WJ, Sha SH, Schacht J. Recent advances in understanding aminoglycoside ototoxicity and its prevention. *Audiol Neurootol* 2002; 7: 171-174.
9. Conlon BJ, Perry BP, Smith DW. Attenuation of neomycin ototoxicity by iron chelation. *Laryngoscope* 1998; 108: 284-7.
10. Song BB, Sha SH, Schacht J. Iron chelators protect from aminoglycoside- induced cochleo- and vestibulo-toxicity. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 189-95.
11. Conlon BJ, Smith DW. Topical aminoglycoside ototoxicity: attempting to protect the cochlea. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 596-9.
12. Sha SH, Schacht J. Salicylate attenuates gentamicin-induced ototoxicity. *Lab Invest* 1999; 79: 807-13.
13. Sha SH, Schacht J. Antioxidants attenuate gentamicin-induced free-radical formation in vitro and ototoxicity in vitro. D-methionine is a potential protectant. *Hear Res* 2000; 142: 34-40.
14. Sinswat P, Wu WJ, Sha SH, Schacht J. Protection from ototoxicity of intraperitoneal gentamicin in guinea pig. *Kidney Int*. 2000; 58(6): 2525-32.
15. Ding D, Stracher A, Salvi RJ. Leupeptin protects cochlear and vestibular hair cells from gentamicin ototoxicity. *Hear Res*. 2002 Feb;164(1-2):115-26.
16. Garetz SL, Altschuler RA, Schacht J. Attenuation of gentamicin ototoxicity by glutathione in the guinea pig in vivo. *Hear Res*. 1994; 77(1-2): 81-7.

17. Fetoni AR, Sergi B, Scarano E ve ark. Protective effects of alpha-tocopherol against gentamicin-induced Oto-vestibulo toxicity: an experimental study. *Acta Otolaryngol.* 2003; 123(2): 192-7.
18. Naik SR, Panda VS. Hepatoprotectif effect of Ginkgoselect Phytosome in rifampisin induced liver injury in rats: Evidence of antioxidant activity. *Fitoterapia* 2008; 79(6): 439-445.
19. Mutlu C. Ototoxisite. Çelik O, ed; *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.* İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002:257-70.
20. Hochman J, Blakley BW, Wellman M, Blakley L. Prevention of aminoglycoside-induced sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol.* 2006; 35(3): 153-6.
21. Mostafa BE, Tawfik S, Hefnawi NG, Hassan MA, Ismail FA. The role of deferoxamine in the prevention of gentamicin ototoxicity: a histological and audiological study in guinea pigs. *Acta Otolaryngol.* 2007; 127(3): 234-9.
22. Schacht J. Biochemical basis of aminoglycoside ototoxicity. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1993; 26: 845-856.
23. Gilbert DN, Mandell GL, Benet JE, Dolin R. Aminoglycosides. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5. baskı, Philadelphia: Churchill and Livingstone, 2000; 1: 307-336.
24. Aydın H. İntratimpanik gentamisin uygulamasına bağlı kokleotoksik etkiyi önlemede dekzometazonun rolü. *Uzmanlık Tezi, Manisa: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006: 58*
25. Ghoreishi SM. Trimetazidin'in fare modelinde parenteral uygulamasının kokleovestibüler sistem üzerindeki sitoprotektif etkisinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun cerrahisi Anabilim Dalı, 2001: 5.*
26. Erol Selimoğlu. Aminoglycoside-induced Ototoxicity. *Current Pharmaceutical Design* 2007; 13: 119-126.
27. Meyers RM. Ototoxic effects of Gentamicin. *Arch Otolaryngol* 1970; 95: 160-2.
28. Kalkandelen S, Selimoğlu E, Erdoğan F, Ucuncu H, Atlas E, Comparative cochlear toxicities of streptomycin, gentamicin, amikasin and netilmicin in guinea pigs. *J Int Med Res* 2002; 30: 406-12.
29. Sha SH, Taylor R, Forge A, Schacht J. Differential Vulnerability of basal and apical hair cells is based on intrinsic susceptibility to free radicals. *Hear Res* 2001; 155: 1-8.

30. Kitasato I, Yokota M, Inouye S, Igarashi M. Comparative ototoxicity of ribostamycin, dactimicin, dibekacin, kanamycin, amikacin, tobramycin, gentamicin, sisomicin and netilmicin in the inner ear of guinea pigs. *Chemotherapy* 1990; 36: 155-68.
31. Nakashima T, Teranishi M, Hibi T, Kobayashi M, Umumera M. Vestibular and cochlear toxicity of aminoglycosides. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 904-911.
32. Park JC, Cohen GM. Vestibular ototoxicity in the chick: effects of streptomycin on equilibrium and on ampulla dark cells. *Am J Otolaryngol* 1982; 3: 117-127.
33. Bamonte F, Parravicini L, Arpini A. Histological evaluation of ototoxic reaction due to some aminoglycoside antibiotics. *Arch Otorhinolaryngol* 1980; 228: 163-70.
34. Ward PA, Till GO, Kunkel R, Beauchamp C. Evidence for role of hydroxyl radical in complement and neutrophil-dependent tissue injury. *J.Clin. Invest* 1983; 72: 789-801.
35. Hirose K, Hockenbery DM, Rubel EW. Reactive oxygen species in chick hair cells after gentamicin exposure in vitro. *Hear Res.* 1997 Feb; 104(1-2): 1-14.
36. Choung YH, Taura A, Pak K, ve ark. Generation of highly-reactive oxygen species is closely related to hair cell damage in rat organ of Corti treated with gentamicin. *Neuroscience* 2009; 161(1): 214-16.
37. Priuska EM, Schacht J. Formation of free radical by gentamicin and iron and evidence for an iron/gentamicin complex. *Biochem. Pharmacol* 1995; 50: 1749-1752.
38. Sha SH, Schacht J. Formation of reactive oxygen species following bioactivation of gentamicin. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(3-4): 341-7.
39. Schacht J. Isolation of an aminoglycoside receptor from guinea pig inner ear tissues and kidney. *Arch. Otorhinolaryngol* 1979; 224: 129-134.
40. Bıçakçı Ü. Hipoksi reoksijenasyon modeli ile barsak hasarı oluşturulmuş yenidoğan sıçanlarda omeprazol ve gentamisin'in etkileri. Uzmanlık Tezi, Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi A.B.D, Çocuk Ürolojisi B.D, 2004: 11.
41. Duan M, Agerman K, Ernfors P, Canlon, B. Complementary roles of neurotrophin 3 and a N-methyl-D-aspartate antagonist in the protection of noise and aminoglycoside-induced ototoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(13):7597-7602.
42. Hong SH, Park SK, Cho YS, ve ark. Gentamicin induced nitric oxide-related oxidative damages on vestibular afferents in the guinea pig. *Hear Res.* 2006; 211(1-2): 46-53.
43. Basile AS, Huang JM, Xie C, ve ark. N-methyl-D-aspartate antagonists limit aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. *Nat Med* 1996; 2(12): 1338-43.
44. Lopez-Gonzalez MA, Lucas M, Delgado F, Diaz PA. The production of free oxygen radicals and nitric oxide in the rat cochlea. *Neurochem Int.*1998; 33(1): 55-59.

45. Ylikoski J, Xing-Qun L, Virkkala J, Pirvola U. Blockade of c-Jun N-terminal kinase pathway attenuates gentamicin-induced cochlear and vestibular hair cell death. *Hear Res.* 2002; 166(1-2): 33-43.
46. Forge A, Li L. Apoptotic death of hair cells in mammalian vestibular sensory epithelia. *Hear. Res.* 2000; 139: 97-111.
47. Au JL, Panchal N, Li D, ve ark. Apoptosis: a new pharmacodynamic endpoint. *Pharm Res* 1997; 14: 1659-71.
48. Li L, Nevill G, Forge A. Two modes of hair cell loss from the vestibular sensory epithelia of the guinea pig inner ear. *J. Comp. Neurol* 1995; 355: 405-417.
49. Sha SH, Schacht J. Formation of free radicals by aminoglycoside antibiotics. *Hear. Res* 1999; 128: 12-118.
50. Bodmer D, Brors D, Pak P, Bodmer M, Ryan AF. Gentamicin induced hair cell death is not dependant on the apoptosis receptor Fas. *Laryngoscope* 2003; 113: 452-5.
51. Rybak LP, Whitworth CA. Aminoglycoside ototoxicity: herapeutic opportunities. *Drug Discov Today* 2005; 10: 1313-21.
52. Finkel T. Oxygen radicals and signaling. *Curr. Opin. Cell. Biol* 1998; 10: 248-253.
53. Lo YY, Wong JM, Cruz TF. Reactive oxygen species mediate cytokine activation of c-Jun NH2 -terminal kinases. *J. Biol. Chem* 1996; 271:15703-15707.
54. Özdemir Ö. Nekrotizan enterokolit modeli oluşturulan ratlarda profilaktik olarak kullanılan karnozin, ginkgo alkaloidi ve klaritromisinin gastrointestinal sisteme, oksidatif strese ve klaritromisinin bakteriyel translokasyona etkileri. Yandal Uzmanlık Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı, Naeonatoloji Bilim Dalı, 2008: 7
55. Singh B, Kaur P, Gopichand, Singh RD, Ahuja PS. Biology and chemistry of Ginkgo biloba. *Fitoterapia.* 2008; 79(6): 401-18.
56. Ünal S. İn Vitro koşullarda farklı kültür ortamlarının Gingo Biloba L'nin rejenerasyonu üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi, İzmir, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biomühendislik anabilim Dalı, 2006, 3-8.
57. EGb 761: ginkgo biloba extract, Ginkor Drugs R D. 2003; 4(3): 188-93.
58. Calapai G ve ark. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract in brain ischemia are mediated by inhibition of nitric oxide synthesis. *Life Sciences* 2000; 67: 2673–2683.
59. Strømgaard K, Saito DR, Shindou H, ve ark. Ginkgolide derivatives for photolabeling studies: preparation and pharmacological evaluation. *J Med Chem.* 2002; 45(18): 4038-46.

60. Gertz HJ, Kiefer M. Review about Ginkgo biloba special extract EGb 761 (Ginkgo). 2004; 10(3): 261-4.
61. Zeybek N, Gorgulu S, Yagci G, ve ark. The effects of ginkgo biloba extract (EGb 761) on experimental acute pancreatitis. J Surg Res. 2003; 115(2): 286-93.
62. Naik SR, Panda VS. Hepatoprotective effect of Ginkgoselect Phytosome in rifampicin induced liver injury in rats: evidence of antioxidant activity. Fitoterapia. 2008; 79(6):439-45.
63. Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L: chemistry, efficacy, safety, and uses. J Food Sci. 2008; 73(1): R14-9.
64. Diamond BJ, Shiflett SC, Feiwel N, ve ark. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. Arch Phys Med Rehabil. 2000; 81(5): 668-78.
65. Liu KX, Wu WK, He W, Liu CL. Ginkgo biloba extract (EGb 761) attenuates lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats: roles of oxidativestres and nitric oxide. World J Gastroenterol 2007; 13: 299-305.
66. Kose K, Dogan P. Lipoperoxidation induced by hydrogen peroxide in human erythrocyte membranes: 2. Comparison of the antioxidant effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) with those of water-soluble and lipid-soluble antioxidants. J. Int. Med. Res 1995; 23: 9-18.
67. Brahim Tighilet, Suzanne Trottier, Michel Lacour. Dose and duration – dependent effects of betahistine dihydrochloride treatment on histamin turnover in the cat. European Journal of Pharmacology 2005; 523: 54-63.
68. Laurikainen E, Miller JF, Pyykkö I. Betahistine effects on cochlear blood flow: from the laboratory to the clinic. Acta Otolaryngol Suppl. 2000;544:5-7.
69. Tighilet B, Trottier S, Mourre C, Chotard C, Lacour M. Betahistine dihydrochloride interaction with the histaminergic system in the cat: neurochemical and molecular mechanisms. Eur. J. Pharmacol 2002; 446: 63–73.
70. West RE, Zweig A, Shih NY ve ark. Identification of two H3-histamine receptor subtypes. Mol Pharmacol 1990; 38: 610-3.
71. Laurikainen EL, Miller JM, Nutall AL, Quirk WS. The vascular mechanism of action betahistine in the inner ear of the guinea pig. Eur Arch Otorhinolaryngol 1998; 255: 119-23.
72. Dziadziola JK, Laurikainen EL, Rachel JD. Betahistine increases vestibular blood flow. Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120: 400-5.
73. Jeck-Thole S, Wagner W. Betahistine: a retrospective synopsis of safety data. Drug Saf. 2006; 29(11): 1049-1059.
74. Akyıldız N. Kulak Hastalıklar ve Mikrocerrahisi 1.Baskı, Ankara 1998: 77-102.

75. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi 2004: 63-71.
76. Wever EG, Lawrance M, Smith KR. The middle ear in sound conduction. Arch Otolaryngol 1949; 48(1): 19-35.
77. Cummings CW. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Santi PA, Mancini P (editörler). Koklear Anatomi ve Santral İşitme Yolları 4. Baskı 2007; 3373-3401.
78. Kemp DT. Stimulated Acoustic Emissions from Within the Human Auditory System. Journal of Acoustic Society of America 1978; 64(5): 1386-1391.
79. Horner KC, Lenoir M, Bock GR. Distortion Product Otoacoustic Emissions in Hearing-Impaired Mutant Mice. Journal of Acoustic Society of America 1985; 78(5): 1603-1611.
80. Brownell WE. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. Ear Hear 1990; 11 82-92 (1990).
81. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Dinopoulo D, ve ark. Otoacoustic emissions-an approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1999; 50: 177-184.
82. How J, Lutman ME. Transient evoked otoacoustic emission input-output function variation in a large sample of neonates and implications for hearing screening. Int J Audiol. 2007; 46(11): 670-9.
83. Mills DM, Feeney MP, Drake EJ, ve ark. Developing standards for distortion product otoacoustic emission measurements. J Acoust Soc Am. 2007; 122(4) : 2203-14.
84. Korres GS, Balatsouras DG, Tzagaroulakis A, ve ark. Distortion product otoacoustic emissions in an industrial setting. Noise Health 2009; 11(43):103-10.
85. Day AS, Lue JH, Yang TH, Young YH. Effect of intratympanic application of aminoglycosides on click-evoked myogenic potentials in Guinea pigs. Ear Hear. 2007; 28(1): 18-25.
86. Fausti SA, Henry JA, Helt WJ, ve ark. An individualized, sensitive frequency range for early detection of ototoxicity. Ear Hear. 1999; 20(6): 497-505.
87. Unal OF, Ghoreishi SM, Ataş A, Akyürek N, Akyol G, Gürsel B. Prevention of gentamicin induced ototoxicity by trimetazidine in animal model. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005; 69(2): 193-9.
88. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. J Infect Dis. 1984; 149(1): 23-30.
89. Black FO, Pesznecker S, Stallings V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity. Otol Neurotol. 2004; 25(4): 559-69.

90. Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth DE. Occurrence and risk of cochleotoxicity in cystic fibrosis patients receiving repeated high-dose aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(9): 2502-9.
91. Brummett RE, Morrison RB. The incidence of aminoglycoside-induced hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 116: 406-410.
92. Schacht J. Aminoglycoside ototoxicity: prevention in sight? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 118(5): 674-7.
93. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis.* 1984; 149(1): 23-30.
94. Mulherin D, Fahy J, Grant W, ve ark. Aminoglycoside induced ototoxicity in patients with cystic fibrosis. *Ir J Med Sci.* 1991; 160(6): 173-5.
95. Fower EP. Streptomycin treatment of vertigo. *Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1948: 293-301.
96. Schuknecht HF. Ablation therapy for the relief of Meniere's disease. *Laryngoscope* 1956; 66: 859-870.
97. Harner SG, Kasperbauer JL, Facer GW ve ark. Transtympanic gentamicin for Meniere's syndrome. *Laryngoscope* 1998; 108: 1446-1449.
98. Hirsch BE, Kamerer DB. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease. *Am J Otol.* 1997; 18(1): 44-51.
99. Kaplan DM, Nedzelski JM, Al-Abidi A, Chen JM, Shipp DB. Hearing loss following intratympanic instillation of gentamicin for the treatment of unilateral Meniere's disease. *J Otolaryngol.* 2002; 31(2): 106-11.
100. Blakley BW. Update on intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope* 2000; 110: 236-40.
101. Conlon BJ, Aran JM, Erre JP, Smith DW. Attenuation of aminoglycoside-induced cochlear damage with the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Hear Res.* 1999; 128(1-2): 40-4.
102. Feldman L, Efrati S, Eviatar E ve ark. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int.* 2007; 72(3): 359-63.
103. De Boer J, Brennan S, Lineton B, Stevens J, Thornton AR. Click-evoked otoacoustic emissions (CEOAEs) recorded from neonates under 13 hours old using conventional and maximum length sequence (MLS) stimulation. *Hear Res.* 2007 ;233(1-2):86-96.
104. Naidu MU, Shifow AA, Kumar KV, Ratnakar KS. Ginkgo biloba extract ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Phytomedicine.* 2000; 7(3): 191-7.

105. Jung HW, Chang SO, Kim CS, Rhee CS, Lim DH. Effects of Ginkgo biloba extract on the cochlear damage induced by local gentamicin installation in guinea pigs. *J Korean Med Sci.* 1998; 13(5): 525-8.
106. Snow JB Jr, Suga F. Control of the microcirculation of the inner ear. *Otolaryngol Clin North Am.* 1975; 8(2): 455-66
107. Meyer ED. Treatment of Meniere disease with betahistine dimesilate (Aequamen) double-blind study versus placebo (crossover)] *Laryngol Rhinol Otol.* 1985; 64(5): 269-72.
108. Hiel H, Bennani H, Erre JP, Arousseau C, Aran JM. Kinetics of gentamicin in cochlear hair cells after chronic treatment. *Acta Otolaryngol.* 1992; 112(2): 272-7.
109. Imamura S, Adams JC. Distribution of gentamicin in the guinea pig inner ear after local or systemic application. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2003; 4(2): 176-95.
110. Huizing EH, de Groot JC. Human cochlear pathology in aminoglycoside ototoxicity - a review. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1987; 436: 117-25.
111. Conlee JW, Gill SS, McCandless PT, Creel DJ. Differential susceptibility to gentamicin ototoxicity between albino and pigmented guinea pigs. *Hear Res* 1989; 41: 43-51.
112. Wake M, Anderson J, Takeno S, Mount RJ, Harrison RV. Otoacoustic emission amplification after inner hair cell damage. *Acta Otolaryngol* 1996; 116(3): 374-81
113. Maudonnet EN, de Oliveira JA, Rossato M, Hyppolito MA. Gentamicin attenuates gentamicin-induced ototoxicity - self - protection. *Drug Chem Toxicol.* 2008; 31(1): 11-25.
114. Girod DA, Park RH, Park DL, Durham D. Changes in the avian cochlea after single high-dose gentamicin. *Am J Otolaryngol.* 2000; 21(6): 379-88.
115. Okuda T, Sugahara K, Shimogori H, Yamashita H. Inner ear changes with intracochlear gentamicin administration in Guinea pigs. *Laryngoscope.* 2004; 114(4): 694-7.



**T.C.**  
**ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**  
**İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ETİK KURULU**  
**BOLU**

SAYI : 12 \\  
KONU: Sonuç

26.09.08

Sayın, Dr. Fatma AKYÜREK  
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Deney Hayvanları Etik Kurul Alt Kurulu tarafından 2008/300-65 no.lu "Bethistin ve Gingko gikozidlerinin Gentamisin ototoksitesisi üzerindeki profilaktif etkisi" isimli tez çalışmanız etik olarak uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize sunulur. Saygılarımla.

Prof. Dr. AYSEL KÜKNER  
Tıbbi Etik Genel Kurul Başkanı

SAYI :21  
KONU: Sonuç

03.05.2009

**Sayın, Dr. Fatma AKYÜREK**  
**Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı**  
**Araştırma Görevlisi**

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından 2008/300/65 no.lu "Betahistin ve, Ginkgo Glikozidlerinin Gentamisin Ototksitesi Üzerindeki Prolaktif Etkisi" isimli tez çalışmanızda yapılan (2009/10 no'lu) değişiklikler etik olarak uygun bulunmuştur / bulunmamıştır.

Prof. Dr. Aysel KÖKNER  
(Başkan)

Prof. Dr. Ömer BOZDOĞAN  
(Üye)

Prof. DR. Ertan YETKİN  
(Üye)

Doç. Dr. Serap KÖYBAŞI ŞANAL  
(Üye)

Doç. Dr. Fatma TÖRE  
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Azra BOZCA ARMUTLU  
(Üye)

Yrd. Doç. Dr. Nurdan EROL  
(Üye)

Avukat Gazanfer GÜNLER  
(Üye)

Burhan KAYA  
(Üye)