

DENEYSEL ÇALIŞMA

Amikasin ototoksisitesinde magnezyumun koruyucu etkisinin kobaylarda elektrofizyolojik testlerle değerlendirilmesi

Evaluation of the protective effect of magnesium on amikacin ototoxicity by electrophysiologic tests in guinea pigs

Msc. Erdoğan BULUT,¹ Dr. Recep YAĞIZ,¹ Dr. Abdullah TAŞ,¹ Dr. Cem UZUN,¹ Dr. Çetin YILDIRIM,¹
Dr. Kadir KAYMAK,² Dr. Ahmet R. KARASALİHOĞLU¹

Amaç: Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasin ototoksisitesinde magnezyumun koruyucu etkinliği deneysel olarak araştırıldı.

Çalışma Planı: Otomikroskopik muayene, işitsel beyin-sapı yanıtları (ABR) ve transient uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) ölçümleri normal bulunan, aropalpebral refleksi hartley cinsi 27 erişkin kobay (54 kulak) çalışmaya alındı. Kobaylar rastgele dört gruba ayrıldı. Amikasin, 1. ve 3. gruplara günde tek doz 15 mg/kg; 2. ve 4. gruplara günde çift doz 7.5 mg/kg yedi gün süreyle uygulandı. Amikasin verildikten bir saat sonra, 3. ve 4. gruplara oral yoldan ve tek doz şeklinde, sırasıyla 39 mmol/l MgCl ve 19.5 mmol/l MgCl yedi gün süreyle verildi. Otomikroskopik muayene, ABR ve TEOAE ölçümleri çalışmanın üçüncü, beşinci ve yedinci günlerinde tekrarlandı.

Bulgular: Birinci grup ile karşılaştırıldığında, 2. grupta TEOAE amplitüd ve reproduktibilite değerlerindeki düşüş ve ABR eşik yükselmeleri daha fazla idi ($p<0.05$). Üçüncü ve 4. gruplarda, tekrarlanan ölçümlerde TEOAE ortalama amplitüd değerleri korunup hatta yükselirken, reproduktibilite oranları ve ABR eşik değerleri değişiklik göstermedi ($p>0.05$).

Sonuç: Bulgularımız, amikasin ototoksisitesi üzerinde oral magnezyumun koruyucu etkisi olabileceğini gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Amikasin/toksisite; işitme eşiği/ilâç etkisi; koklea/ilâç etkisi; uyarılmış potansiyeller, işitsel, beyinsapı; guinea pig; otoakustik emisyonlar, spontan; magnezyum/terapötik kullanım.

Objectives: This experimental study was performed to evaluate the protective effect of magnesium on amikacin ototoxicity.

Study Design: Twenty seven guinea pigs (54 ears) with normal aropalpebral reflexes and otomicroscopic examination, auditory brain stem responses (ABR), and transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) were randomly divided into four groups to receive amikacin once 15 mg/kg daily (group 1 and 3) and twice 7.5 mg/kg daily (group 2 and 4) for seven days. Groups 3 and 4 were administered oral MgCl an hour after amikacin use at a dose of 39 mmol/l and 19.5 mmol/l, respectively, for seven days. Otomicroscopic examination, ABR and TEOAE measurements were repeated on the third, fifth, and seventh days.

Results: Compared to group 1, decreases in TEOAE amplitudes and reproducibility and increases in ABR thresholds were significant in group 2 ($p<0.05$). However, in groups 3 and 4, TEOAE amplitudes remained unchanged, or even increased and the reproducibility of TEOAE responses and ABR thresholds showed no significant changes ($p>0.05$).

Conclusion: Our data show that oral magnesium may play a protective role on amikacin ototoxicity.

Key Words: Amikacin/toxicity; auditory threshold/drug effects; cochlea/drug effects; evoked potentials, auditory, brain stem; guinea pigs; otoacoustic emissions, spontaneous; magnesium/therapeutic use.

♦ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Fizyoloji Anabilim Dalı (Departments of ¹Otolaryngology and ²Physiology, Medicine Faculty of Trakya University), Edirne, Turkey.

♦ Dergiye geliş tarihi - 11 Eylül 2004 (Received - September 11, 2004). Yayın için kabul tarihi - 5 Ocak 2005 (Accepted for publication - January 5, 2005).

♦ İletişim adresi (Correspondence): Msc. Erdoğan Bulut. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Hastalıkları Anabilim Dalı, 22030 Edirne, Turkey.
Tel: +90 284 - 235 76 42 / 1236 Faks (Fax): +90 284 - 235 27 30 e-posta (e-mail): erbulut2004@yahoo.com

Günümüzde aminoglikozid grubu antibiyotikler birçok bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Aminoglikozidler ile tedaviye ototoksiste ve nefrotoksiste gibi majör yan etkiler sıklıkla eşlik eder. Bu grupta yer alan bütün ilaçlar değişik oranlarda ototoksik etkiye sahiptir.^[1] Ototoksiste, dengesizlik, tinnitus ve işitme kaybı gibi subjektif semptomlarla karakterizedir. Olgularda tinnitus ve işitme kaybı genellikle iki taraflı ve simetrikdir. Ancak, tek taraflı bulgular ile nadir de olsa karşılaşıldığı bildirilmektedir.^[1] Vestibüler belirtiler, orta derece dengesizlikten bulantı-kusma ile seyreden ciddi vertigo hatta ossilopsiye kadar giden değişken bir klinik tablo ortaya çıkartabilir ve genellikle kompensasyon mekanizmaları ile zaman içinde hafifler. Ancak, toksik maddelerin cinsine, alım şekli ve süresine bağlı olarak total vestibüler kayıp da söz konusu olabilir.^[1,2]

Morfolojik olarak aminoglikozidler öncelikle kokleanın bazal parçasındaki duysal epiteli tahrip eder. Özellikle hassas olan dış saçlı hücrelerdir. Hayvan çalışmalarında bu etki için belirli bir geri dönüşüm bildirilmişse de insanlarda aminoglikozidlere bağlı ototoksiste kalıcı iç kulak fonksiyon kaybı ile sonuçlanır.^[1-3] Aminoglikozidlerin ototoksik etkilerini azaltmak veya önlemek amacıyla glutatyon,^[4] tiroksin^[5] gibi ajanlar kullanılmıştır. Magnezyum, damar düz kaslarını gevşetici etkisinin yanında 300'den fazla enzimin ko-faktörü olması ve belirgin bir yan etkisi bulunmaması^[6] nedeniyle aminoglikozidlere bağlı ototoksistede alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Transient evoked otoakustik emisyonlar (TEOAE) dış saçlı hücrelerin durumunu yansıtması ve koklear fonksiyonu non-invaziv ve objektif bir şekilde test etmesi nedeniyle ototoksiste monitörizasyonunda bir araç olarak önerilir.^[7,8] İşitsel Beyin Sapı Cevapları (Auditory Brain Stem Response, ABR), işitme sinirinin başlangıcından orta beyne kadar olan bölümünde elektriksel akımın senkronize akışını inceleyen elektrofizyolojik bir testtir.^[9]

Bu çalışmanın amacı, TEOAE ve ABR kullanarak amikasinin ototoksik etkisi ve magnezyumun ototoksiste üzerine olası koruyucu etkinliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde üretilen yaşı dört-

sekiz aylık ve ağırlıkları 400-600 gr arasında değişen 27 adet (toplam 54 kulak) normal auroopalpebral refleksi hartley cinsi erişkin kobay kullanıldı. Kobaylar %50 nem, 16-21 °C ısı, Pelet yem+Vit. C (mevsimsel taze sebze ve meyve vb.) bulunan koşullarda barındırıldı. Kobaylara, Ketamin 40 mg/kg (i.m) ve Xylazine 5 mg/kg (i.m) ile anestezi uygulandı. Ek anestezi dozu gerektiğinde, ilk dozun 1/3'ü kadar Ketamin uygulandı. Anestezi sonrasında, bütün kobaylara otomikroskopik bakı yapıldı, dış kulak yolundaki debris ve/veya buşonlar temizlendi. Bütün kobaylarda normal timpanik görünüm saptandı. Otomikroskopik muayene sonrası bütün kobaylarda ABR ve TEOAE ölçümleri yapıldı. İşitsel beyin sapı cevapları ve TEOAE ölçümleri sonucunda, normal işitme eşiği ve emisyon varlığı saptanan toplam 27 kobay (54 kulak) çalışma kapsamına alındı. Kobaylar rastgele 4 gruba ayrıldı;

1. grup; altı kobaydan (12 kulak) oluştu, günde tek doz 15 mg/kg (i.m.) amikasin sülfat (Amikozit®-Eczacıbaşı) yedi gün süre ile uygulandı.

2. grup; yedi kobaydan (14 kulak) oluştu, günde çift doz 2x7.5 mg/kg (i.m.) amikasin sülfat 12 saat aralıklarla yedi gün boyunca uygulandı.

3. grup; yedi kobaydan (14 kulak) oluştu, günde tek doz 15 mg/kg (i.m.) amikasin sülfat ve oral yoldan 39 mmol/l MgCl₂ (Magnesium chloride hexahydrate-Merck KGaA) (amikasin verildikten bir saat sonra) yedi gün süre ile uygulandı.

4. grup; yedi kobaydan (14 kulak) oluştu, günde çift doz 2x7.5 mg/kg (i.m.) amikasin sülfat ve oral yoldan 2x19.5 mmol/l MgCl₂ (amikasin verildikten bir saat sonra) yedi gün süre ile uygulandı.

Magnezyum-klorür saşe halinde (0.35 mmol) toplam 9 cc %5 dekstroz solüsyonu içinde çözülmesi sağladıktan sonra 10 cc'lik enjektöre alındı. Enjektör ucuna yaklaşık 2 cm'lik kauçuk sonda takıldı ve kobayın ağzı dik pozisyona getirilerek ağız içine enjekte edildi. Deney süresince 3. ve 4. gruptan birer kobay öldü. Çalışma sonunda 3. ve 4. grupta altışar kobay (12'şer kulak) yer aldı. Çalışma toplam 25 kobay (50 kulak) ile tamamlandı. Tüm gruplarda yer alan kobayların ABR ve TEOAE ölçümleri çalışmanın üçüncü, beşinci ve yedinci günlerinde tekrarlandı. Çalışma sonunda ABR eşiklerinde yükselme ve/veya TEOAE cevabında azalma ve negatiflik görülen kobayların kulaklarında, olası orta kulak patolojisini ekarte edebilmek için timpanometrik ölçüm-

ler yapıldı. Timpanometrik ölçüm yapılan kulakların tümünde "A" tipi timpanogram elde edildi. Bu çalışma için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan izin alınmış ve uluslararası Helsinki bildirgesindeki hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyulmuştur.

İşitsel beyin sapı cevapları ölçümü

İşitsel beyin sapı cevapları ölçümleri sırasında, BRA2-05/95 versiyon 5.XX Danplex marka Brains-tem Analyser kullanıldı. Kobayın dış kulak kanallarına uygun 1 cm'lik plastik tüp adaptörleri, EAR Tone 3A kanal içi kulaklıkların ses tüplerine bağlandı. Gümüş iğne elektrotların negatif olanı test edilen kulağın mastoidine, pozitif olanı alna, toprak olanı da karşı ayağa yerleştirildi. Elektrotların uygun bağlanıp bağlanmadıkları cihaz üzerindeki elektrot testi ile kontrol edildi. Saniyede 10 klik uyarı verildi ve 300 yanıtın ortalaması alındı. Eşik, 80 dB HL'den başlanıp 10'ar dB azaltılarak belirlendi ve 10 dB HL'de normal ABR konfigürasyonu saptandığında bu normal işitme olarak değerlendirildi.

Transient evoked otoakustik emisyon ölçümü

Transient evoked otoakustik emisyon ölçümü, ILO88 OAE Analyser V4-20B (ILO88-OAELAB araştırma fonksiyon ayarlı) kullanılarak yapıldı. Uzun ve ark.^[10] tarafından tanımlanan kobaylarda TEOAE ölçüm yöntemi kullanılarak emisyon ölçümleri yapıldı. Ölçümler standart sessiz odalarda ve kobayların vücut ısısı 38.5 ± 1 °C olacak şekilde korunarak gerçekleştirildi. Kobayın dış kulak kanallarına uygun 1 cm'lik plastik tüp adaptörlerin ucuna yenidoğan için kullanılan küçük boy (no: 1-2) prob takıldı. Bunun kalın kısmına da ILO88 yenidoğan probu (SNS-Type OAE) yerleştirildi. Prob uygun pozisyonda iken ölçümlere başlandı. Ölçümler sırasında stimulus şiddeti 80 ± 3 dB SPL idi. Test stabilitesinin %80'in üzerinde olmasına dikkat edildi. Non-lineer klikler 260 kez averajlandı ve stimulus başlangıcından itibaren ilk 20 msn'de analiz yapılacak şekilde ayarlandı. Ölçüm zaman aralığının (Time Window) ilk 20 msn'de ölçüm yapacak şekilde ayarlanmasının dışında cihazın diğer ayarlarında değişiklik yapılmadı. Emisyon ölçümünde ilk 1 msn'de oluşan dalga formunun, ölçüm yapılan kulak kanalında stimulusun ses yansımaya (acoustic ringing) bağlı olması, TEOAE dalgalarının kobaylarda erken latanslı ve 7 msn'den sonra kaydedilememesi^[11] ne-

denleriyle "Ölçüm zaman aralığı" stimulus başlangıcından sonra 1 msn ile 7 msn arasında ayarlanarak, orijinal dalga formu rekonstrükte edildi. Transient evoked otoakustik emisyon varlığı, ölçümün normal standartlarda ve rekonstrükte formdaki wave reprodüktibilite değerinin %70'in üstünde olması halinde kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki Minitab paket programı (S0064 Minitab Release 13, lisans no: wep 1331, 00197) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde, gruplardan elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldıktan sonra, grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon-T testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda 1. gruba ait TEOAE ve ABR ölçüm değerleri incelendiğinde; ilk ölçümdeki TEOAE ortalama amplitüd ve reprodüktibilite değerlerinin, üçüncü, beşinci ve yedinci günlerde tekrarlanan ölçümlerde giderek düştüğü, ilk ölçüm ortalama ABR eşik değerinin üçüncü gün değişmediği, beşinci ve yedinci gün ölçümlerinde giderek yükseldiği saptandı. Bu grubun ilk ölçümdeki TEOAE ve ABR bulguları ile üçüncü, beşinci ve yedinci günlerdeki bulguları karşılaştırıldığında; üçüncü, beşinci ve yedinci günlerdeki amplitüd değerleri düşüşünün, beşinci ve yedinci günlerdeki reprodüktibilite oranları düşüşünün ve yedinci gündeki ABR eşik yükselmesinin anlamlı olduğu ($p < 0.05$) saptandı (Tablo I).

Çalışmamızda 2. gruba ait TEOAE ve ABR ölçüm değerleri incelendiğinde; ilk ölçümdeki TEOAE ortalama amplitüd ve reprodüktibilite değerlerinin üçüncü, beşinci ve yedinci günlerdeki ölçümlerde giderek düştüğü, ilk ölçüm ortalama ABR eşik değerinin de üçüncü, beşinci ve yedinci gün ölçümlerinde giderek yükseldiği saptandı. Bu grubun ilk ölçümdeki TEOAE ve ABR bulguları ile üçüncü, beşinci ve yedinci günlerdeki bulguları karşılaştırıldığında, amplitüd ve reprodüktibilite değerlerindeki düşüşün ve ABR eşik yükselmelerinin anlamlı olduğu ($p < 0.05$) saptandı (Tablo II). Ayrıca, bu grubun üçüncü, beşinci ve yedinci günlerdeki TEOAE ve ABR bulguları ile 1. grubun aynı günlerdeki bulguları karşılaştırıldığında; 2. grupta meydana gelen

TABLO I

BİRİNCİ GRUPTA YER ALAN (Amikasin 15 mg/kg/gün) KOBAY KULAKLARININ TEOAE VE ABR DEĞERLERİ

Ölçüm zamanı	TEOAE				ABR	
	Amplitüd (dB SPL)		Reprodüktibilite (%)		(dB HL)	
	Ortalama	En alt/en üst	Ortalama	En alt/en üst	Ortalama	En alt/en üst
İlk ölçüm	10.8±2.5	5.4/13.5	96.7±2.4	92/99	10±0	10/10
3. gün	7.9±3.8*	3.6/13.9	96.2±3.6	87/99	10±0	10/10
5. gün	-3.3±5.1*	-9.1/6.4	58.7±25*	17/96	15±9	10/40
7. gün	-3.6±4.3*	-7.7/5.5	43.7±33.5*	3/96	27.5±14.2*	10/50

*: İlk ölçüm değerleri ile karşılaştırıldığında, emisyon değerlerindeki düşüşün ve ABR'de eşik yükselmesinin anlamlı olduğu bulundu, (p<.05), Wilcoxon-T test; TEOAE: Transient evoked otoakustik emisyon; ABR: Beyin sapı cevapları.

TABLO II

İKİNCİ GRUPTA YER ALAN (Amikasin 2x7.5 mg/kg/gün) KOBAY KULAKLARININ TEOAE VE ABR DEĞERLERİ

Ölçüm zamanı	TEOAE				ABR	
	Amplitüd (dB SPL)		Reprodüktibilite (%)		(dB HL)	
	Ortalama	En alt/en üst	Ortalama	En alt/en üst	Ortalama	En alt/en üst
İlk ölçüm	10.7±2.3	6.2/13.1	97.6±1.7	93/99	11.4±3.6	10/20
3. gün	-2.3±6.1*	-7.3/9.7	50.5±33.3*	7/98	28.6±11*	10/50
5. gün	-5.9±1.1*	-7.5/-4.2	25.3±13*	5/55	37.1±9.9*	20/50
7. gün	-5.7±1.3*	-7.5/-3.8	16.9±8.3*	1/27	47.1±8.3*	30/60

*: İlk ölçüm değerleri ile karşılaştırıldığında, emisyon değerlerindeki düşüşün ve ABR'de eşik yükselmesinin anlamlı olduğu bulundu, (p<.05), Wilcoxon-T test; TEOAE: Transient evoked otoakustik emisyon; ABR: Beyin sapı cevapları.

emisyon değerlerindeki düşüşlerin (üçüncü gün ölçümü) ve ABR eşik yükselmelerinin anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı (p<.05). Bu sonuç bölünen dozların tek dozlara göre daha fazla toksik etki oluşturduğunu gösterdi.

Çalışmamızda magnezyum uygulanan grupların (3. ve 4. grup) TEOAE ve ABR ölçümleri değerlendirildiğinde; ilk ölçümlerde elde edilen TEOAE ortalama amplitüd değerlerinin üçüncü, beşinci ve yedinci günlerdeki ölçümlerde korunduğu hatta yükseldiği, reprodüktibilite oranlarının ve ABR eşik değerlerinin üçüncü, beşinci ve yedinci günlerdeki ölçümlerde değişmediği gözlemlendi. Her iki grupta da ilk ölçüm TEOAE ve ABR bulguları ile üçüncü, beşinci ve yedinci günlerdeki bulgular karşılaştırıldığında; emisyon amplitüplerinde anlamlı bir yükseliş saptandı (p<.05), reprodüktibilite oranlarında ve ABR eşik değerlerinde ise anlamlı farklılık saptanmadı (p>.05) (Tablo III, IV).

Magnezyum uygulanan gruplar ile diğer gruplar arasında (1. grup ile 3. grup, 2. grup ile 4. grup) üçüncü, beşinci ve yedinci günlerdeki TEOAE ve ABR bulguları karşılaştırıldığında; magnezyum uygulanan gruplarda hem emisyon hem de ABR eşik değerlerinin korunması anlamlı bulundu (p<.05) (Şekil 1-3).

TARTIŞMA

Aminoglikozid antibiyotikler kokleanın bazal turundan apikale doğru öncelikle dış saçlı hücreleri daha sonra iç saçlı hücreleri etkilemektedir. Ayrıca, stria vaskularis etkilenebilmekte, ancak gangliyon hücreleri saçlı hücre kaybına sekonder olarak etkilenmektedir. Aminoglikozid antibiyotiklerin hücre ve mitokondri membranlarına bağlanması neticesinde membran permeabilitesi artmakta ve hücre magnezyum kaybetmektedir. Magnezyum normalde saçlı hücrelerde, özellikle mitokondrielerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

TABLO III

ÜÇÜNCÜ GRUPTA YER ALAN (Amikasin 15 mg/kg/gün+Mg) KOBAY KULAKLARININ TEOAE VE ABR DEĞERLERİ

Ölçüm zamanı	TEOAE				ABR	
	Amplitüd (dB SPL)		Reprodüktibilite (%)		(dB HL)	
	Ortalama	En alt/en üst	Ortalama	En alt/en üst	Ortalama	En alt/en üst
İlk ölçüm	11.6±1.9	7.1/13.2	98±1.4	94/99	10±0	10/10
3. gün	14.8±2.7*	8.2/17.9	98.7±1.2	95/99	10.8±2.9	10/20
5. gün	15.9±2.7*	8.2/18.2	98.7±1.2	95/99	10.8±2.9	10/20
7. gün	18.5±2.9*	12/21.4	98.8±0.6	97/99	12.5±6.2	10/30

*: İlk ölçüm değerleri ile karşılaştırıldığında, emisyon amplitüdlerinde anlamlı bir artış olduğu bulundu ($p<.05$), Wilcoxon-T test; TEOAE: Transient evoked otoakustik emisyon; ABR: Beyin sapı cevapları.

TABLO IV

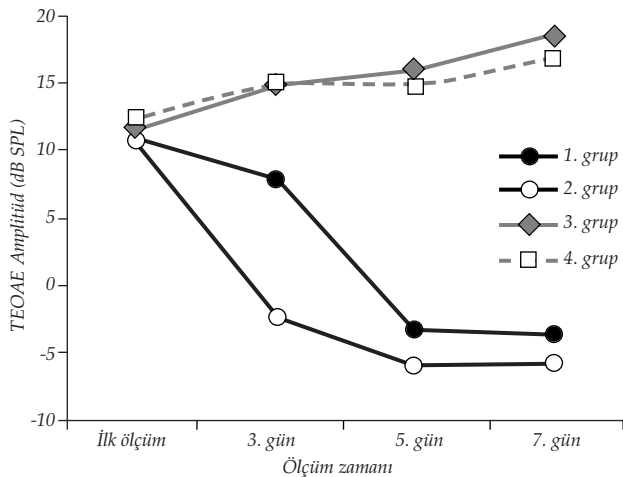
DÖRDÜNCÜ GRUPTA YER ALAN (Amikasin 2x7.5 mg/kg/gün+Mg) KOBAY KULAKLARININ TEOAE VE ABR DEĞERLERİ

Ölçüm zamanı	TEOAE				ABR	
	Amplitüd (dB SPL)		Reprodüktibilite (%)		(dB HL)	
	Ortalama	En alt/en üst	Ortalama	En alt/en üst	Ortalama	En alt/en üst
İlk ölçüm	12.4±2.3	5.2/13.4	98.7±0.6	97/99	10±0	10/10
3. gün	15.1±1.8*	13/19.8	99±0	99/99	10±0	10/10
5. gün	14.9±1.7*	10.4/17.1	98.9±0.3	98/99	10±0	10/10
7. gün	16.9±0.5*	16.2/17.8	98.8±0.4	98/99	10.8±2.9	10/20

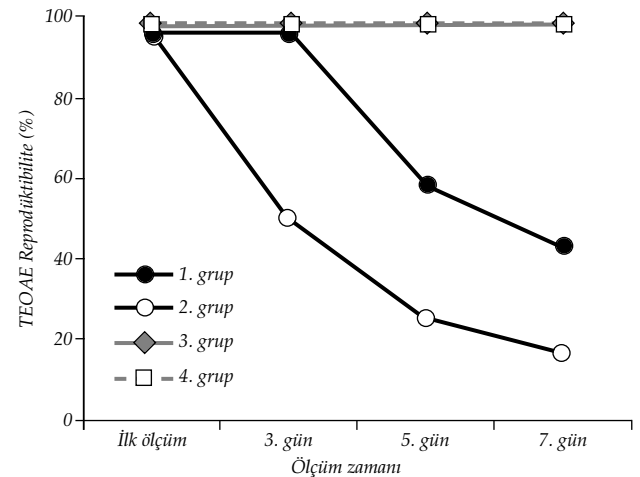
*: İlk ölçüm değerleri ile karşılaştırıldığında, emisyon amplitüdlerinde anlamlı bir artış olduğu bulundu ($p<.05$), Wilcoxon-T test; TEOAE: Transient evoked otoakustik emisyon; ABR: Beyin sapı cevapları.

Magnezyum kaybı, magnezyumun ko-faktör olarak görev aldığı oksidatif enzimatik reaksiyonların durmasına ve hücrenin ölümüne yol açmaktadır. Ayrıca

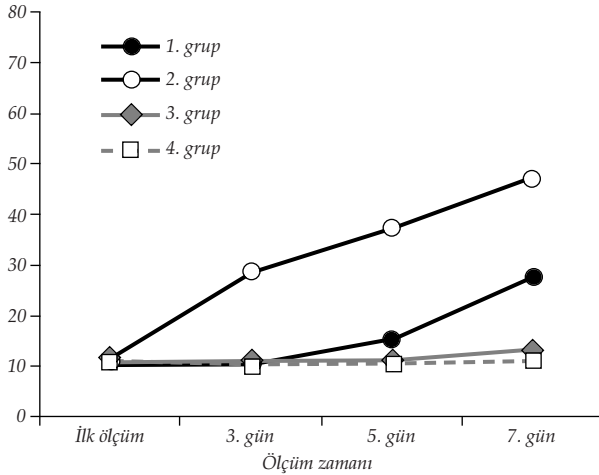
hücre zarındaki permeabilitenin artması aminoglikozidin hücre içine girmesini de sağlar.^[12-14] Bu grup antibiyotikler gram (-) bakterilerin dış membranla-



Şekil 1 - Tüm gruplardaki kobayların TEOAE (transient evoked otoakustik emisyon) ortalama amplitüd değerlerinin değişimi.



Şekil 2 - Tüm gruplardaki kobayların TEOAE (transient evoked otoakustik emisyon) ortalama reprodüktibilite oranlarının değişimi.



Şekil 3 - Tüm gruplardaki kobayların ortalama ABR (beyin sapı cevapları) eşik değerlerinin değişimi.

rındaki porin kanallarından periplazmik aralığa difüzyonla girerler. Aminoglikozidlerin bakteri sitoplazmik membranını geçebilmeleri enerji ve oksijene bağımlı aktif transport mekanizma ile olmaktadır. Enerjiye bağımlı faz (EDP-1) olan bu transport kademesini, Ca ve Mg gibi divalent katyonlar, hiperosmolarite, düşük pH, anaerob ortam inhibe edebilir.^[15] Amikasin ile magnezyum arasındaki bu etkileşimden dolayı, amikasin ile birlikte magnezyum uygulamasının ilacın antibakteriyel etkisini olumsuz etkilemesi olasılığını düşünerek, biz çalışmamızda amikasinin MİK (minimal inhibitör konsantrasyon) düzeyine bağlı olarak (30-60 dakika) magnezyumu amikasin uygulamasından bir saat sonra uyguladık.

Aminoglikozidlerin ototoksik etkilerini azaltmak veya önlemek amacıyla yapılan deneysel çalışmalarda çeşitli ajanlar önerilmiştir. Lauterman ve ark.^[4] tarafından yapılan bir deneysel çalışmada, glutatyon verilmesi ile aminoglikozidlerin saçlı hücreler üzerindeki toksik etkileri sınırlandırılmış ve işitme kaybı önlenmiştir. Yapılan bir diğer çalışmada, kanamisinle birlikte tiroksin verilen kobaylarda, ABR eşiklerinde daha az artış ve daha az saçlı hücre hasarı olduğu ileri sürülmüş ve bu durum, tiroksinin hücre oksidasyon mekanizmaları üzerindeki düzenleyici etkisine bağlanmıştır.^[5] Başka bir deneysel çalışmada, poli-L aspartik asitin aminoglikozidlerin antimikrobik etkisini azaltmadan ototoksik etkisini azalttığı bildirilmiştir.^[16] Ayrıca, fosfomisin,^[17] serbest radikal giderici alfa-lipoik asitin^[18] aminoglikozidlerin ototoksik et-

kilerini azalttığı, bir sinir büyüme faktörü sentezi indükleyicisi olan 4-metilkatekol'ün^[19] ise spiral gangliyon hücrelerini koruduğu bildirilmiştir. Yine yakın zamanda, salisilatların gentamisine bağlı ototoksiteyi önlediği bildirilmiştir. Bu koruyucu etkiyi sağlayan salisilatların hem antioksidanlar hem de demir bağlayıcı ajanlar gibi hizmet ettikleri sanılmaktadır.^[20]

Bizim çalışmamızda amikasin ototoksitesini önlemek amacıyla oral magnezyum uyguladığımız çalışma gruplarında, TEOAE reprodüktibilite oranlarının ve ABR eşik değerlerinin değişmediği, TEOAE amplitüd değerlerinin arttığı, yani koklear fonksiyonların korunduğu görüldü. Oral magnezyum verilmeyen çalışma gruplarında ise amikasin ototoksitesine bağlı olarak, hem emisyon değerlerinde düşüş hem de ABR eşiklerinde yükselme gerçekleşti. Ayrıca, amikasin uygulamasının bölünmüş dozlarda uygulandığı 2. grupta emisyon değerlerindeki düşüşün ve ABR eşik yükselmesinin erken dönemde (üçüncü günden itibaren) başladığı ve daha belirgin olduğu görüldü. Bu sonuç bölünen amikasin dozlarının tek dozlara göre daha fazla ototoksik yan etki oluşturduğunu gösterdi. Amikasin'in tek doz şeklinde uygulandığı 1. grupta ise emisyon değerlerindeki düşüşlerin ABR eşik yükselmesinden daha önce başladığı görüldüğünden, bu durum işitme kaybı bulgusu gelişmeden oluşan erken koklear değişikliklerin monitörizasyonunda TEOAE'lerin faydalı bir metot olduğunu destekleyen bir sonuç olarak değerlendirildi.

Hotz ve ark.^[21] amikasin sülfat tedavisi uyguladıkları dokuz olguluk çalışmalarında; uzun süreli amikasin tedavisi alan beş olguda 10 kulağın sekizinde TEOAE amplitüplerinde düşüş, ikisinde artış ve bu olguların frekans spesifik band reprodüktibilite analizinde de 3-4 kHz'de anlamlı bir düşüş bildirmişlerdir. Amikasin tedavisi kesilmesinden üç-altı gün sonra yedi kulakta TEOAE amplitüplerinde anlamlı artış, iki kulakta düşüş ve bir kulakta değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Aminoglikozid antibiyotiklerden netilmisin'in günde tek doz kullanımı ile klasik kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada, etkinlik ve nefrotoksikite açısından fark bulunmadığı, ancak günde tek doz kullanımı ile ototoksik yan etkinin daha az geliştiği bildirilmiştir.^[22] Aynı çalışmada, amikasinin günde tek doz kullanımı ile klasik kullanımı arasında antibakteriyel etki, nefrotoksikite

ve ototoksitate açısından herhangi bir fark bulunmadığı bildirilmiştir.^[22] Amikasin ototoksitesinde magnezyumun koruyucu etkinliğinin, antibakteriyel etki kontrollü başka deneysel çalışmalarla desteklenmesi, bizim çalışmamızın ışık tuttuğu noktadır.

Bizim çalışmamızda literatür verileri ışığında magnezyumun potansiyel etkileri düşünülerek, amikasin ototoksitesini önlemek amacıyla 39 mmol/l magnezyum kullanıldı. Scheibe ve ark.^[23] magnezyumun, iskemi kaynaklı işitme kaybını önemli derecede azalttığını deneysel bir çalışmada göstermiş ve magnezyumun kan viskozitesi üzerindeki etkilerinin koklear kan akımı ve hipoksiyi düzenlediğini bildirmişlerdir. Gawaz^[24] ekstraselülüler ortamdaki magnezyumun, trombosit adhezyon ve agregasyonunu, in vivo trombüs oluşumunu, serotonin serbestleşmesini, endotelde PGI2 oluşumunu, tromboksan sentezini, fibrinojen oluşumunu ve reseptör aktivitesini engellediğini bildirmiştir. Scheibe ve ark.^[25] deneysel bir çalışmada, kobaylara düşük doz (%5 Mg katkılı besin) ve yüksek doz magnezyum (39 mmol/l) vererek, serebrospinal sıvı, perilenf, kan, plazma ve eritrositlerdeki total Mg konsantrasyonlarını ölçmüş, magnezyum düzeyinin en alt ve en üst sınırlarını ortaya koymuşlardır.

Sonuç olarak bu çalışmanın bulguları; oral magnezyumun, amikasinin majör yan etkilerinden ototoksititeye bağlı koklear hasar üzerinde koruyucu etkisinin olabileceğini, amikasinin tek doz uygulamalarında koklear hasarın bölünen dozlara göre daha az oluşabileceğini ve ototoksititeye bağlı erken koklear değişikliklerin monitörizasyonunda TEOAE'lerin güvenli bir metot olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Rybak LP, Kanno H. Ototoxicity. In: Ballenger JJ, Snow JB, editors. Otorhinolaryngology head and neck surgery. 15th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1996. p. 1102-8.
2. Parker FL, James GW. The effect of various topical antibiotic and antibacterial agents on the middle and inner ear of the guinea-pig. *J Pharm Pharmacol* 1978;30:236-9.
3. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Dinopoulou D, Vossinakis I, Tsakanikos M, Douniadakis D. Otoacoustic emissions-an approach for monitoring aminoglycoside induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;50:177-84.
4. Lautermann J, McLaren J, Schacht J. Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status. *Hear Res* 1995;86:15-24.
5. Hangfu M, Zhao J, Din D. The prophylactic effect of thyroxin on kanamycin ototoxicity in guinea pigs. *Hear Res* 1992;61:132-6.
6. Cockayne S. Electrolytes. In: Saunders WB, Anderson SC, editors. Clinical chemistry concepts and applications. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993. p. 385-405.
7. Bright KE. Spontaneous otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatteke TJ, editors. Otoacoustic emissions. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2002. p. 74-94.
8. Glatteke TJ, Robinette MS. Transient evoked otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatteke TJ, editors. Otoacoustic emissions. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2002. p. 95-115.
9. Sphelman R. Evoked potential primer. In: Stoneham MA, editors. Auditory brain stem response basics. 1st ed. London: Butterworth; 1985. p. 194-232.
10. Uzun C, Yağız R, Koten M, Adalı MK, Karasalihoğlu AR. Kobaylarda transient evoked otoakustik emisyon ölçümü. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2000;7:97-105.
11. Ueda H, Hattori T, Sawaki M, Niwa H, Yanagita N. The effect of furosemide on evoked otoacoustic emissions in guinea pigs. *Hear Res* 1992;62:199-205.
12. Akalın HE. Aminoglikozidler. *Antibiyotik Bülteni* 1992;2:3-9.
13. Schweitzer VG. Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:759-89.
14. Priuska EM, Schacht J. Mechanism and prevention of aminoglycoside ototoxicity: outer hair cells as targets and tools. *Ear Nose Throat J* 1997;76:164-6, 168, 170-1.
15. Roland JT, Cohen NL. Vestibular and auditory ototoxicity. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc; 1998. p. 3186-97.
16. Hulka GF, Prazma J, Brownlee RE, Pulver S, Pillsbury HC. Use of poly-L-aspartic acid to inhibit aminoglycoside cochlear ototoxicity. *Am J Otol* 1993;14:352-6.
17. Ohtani I, Ohtsuki K, Aikawa T, Sato Y, Anzai T, Ouchi J, et al. Protective effect of fosfomycin against aminoglycoside ototoxicity. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1985;47:42-8.
18. Conlon BJ, Aran JM, Erre JP, Smith DW. Attenuation of aminoglycoside-induced cochlear damage with the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Hear Res* 1999;128:40-4.
19. Kimura N, Nishizaki K, Orita Y, Masuda Y. 4-methylcatechol, a potent inducer of nerve growth factor synthesis, protects spiral ganglion neurons from aminoglycoside ototoxicity-preliminary report. *Acta Otolaryngol Suppl* 1999;540:12-5.
20. Sha SH, Schacht J. Salicylate attenuates gentamicin-induced ototoxicity. *Lab Invest* 1999;79:807-13.
21. Hotz MA, Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions: an approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope* 1994;104:1130-4.
22. Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol* 2000;5:3-22.

23. Scheibe F, Haupt H, Vlastos GA. Preventive magnesium supplement reduces ischemia-induced hearing loss and blood viscosity in the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:355-61.
24. Gawaz M. Antithrombocytic effectiveness of magnesium. *Fortschr Med* 1996;114:329-32.
25. Scheibe F, Haupt H, Ising H. Total magnesium concentrations of perilymph, cerebrospinal fluid and blood in guinea pigs fed different magnesium-containing diets. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256:215-9.