



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA
AMİKASİNE BAĞLI OTOTOKSİSİTEYİ
ÖNLEMEDE
N-ASETİLSİSTEİNİN ETKİNLİĞİ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail KOÇYİĞİT

KAYSERİ – 2012



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA
AMİKASİNE BAĞLI OTOTOKSİSİTEYİ
ÖNLEMEDE
N-ASETİLSİSTEİNİN ETKİNLİĞİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail KOÇYİĞİT

Danışman

Prof. Dr. Bülent TOKGÖZ

**Bu proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi Tarafından TSU-
11-3781 No'lu Proje İle Desteklenmiştir.**

KAYSERİ – 2012

TEŞEKKÜR

Tezimin oluŐmasında katkılarımları esirgemeyen ve farklı fikirleriyle yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Bülent Tokgöz'e, eğitim ve öğrenim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Oktay Oymak hocama, Doç.Dr. Aydın Ünal ve Doç.Dr. Murat Sipahioğlu hocalarıma, tezimde yardımcı olan Doç.Dr. Cevat Yazıcı hocama, Dr. Alperen Vural'a ve Dr. Hasan Esat Yücel'e ve ayrıca çalışma arkadaşlarım Dr. Havva Cilan'a, Dr. Nilüfer Oğuzhan'a ve Dr. Tamer Arıkan'a,

Emeklerini ve fedakârlıklarını hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili anne ve babama,

En zor durumlarımda, bana karşı daima sabırlı, anlayışlı olan eşim Merve'ye ve sevgili kızım, prensesim Feraye'ye en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu proje ERÜ BAP koordinasyon birimi tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------------|
| TEŞEKKÜR | i |
| KISALTMALAR | iv |
| TABLO LİSTESİ | vi |
| ŞEKİL LİSTESİ | vii |
| ÖZET | viii |
| ABSTRACT | x |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI | 4 |
| 2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı | 4 |
| 2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyoloji | 4 |
| 2.1.3. Evreleme | 5 |
| 2.1.4. Tanı ve Tedavi | 5 |
| 2.1.4.1. Hemodiyaliz | 6 |
| 2.1.4.2. Periton diyalizi | 6 |
| 2.1.4.2.1. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD) | 7 |
| 2.1.4.2.2. Aletli Periton Diyalizi (APD) | 7 |
| 2.2. PERİTON DİYALİZİNDE ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLAR | 7 |
| 2.2.1. Etiyoloji | 8 |
| 2.2.2. Risk Faktörleri | 8 |
| 2.2.4. Semptom, Bulgular ve Tanı | 9 |
| 2.2.5. Kültür alma yöntemi | 10 |
| 2.2.6. Tedavi | 10 |
| 2.3. OTOTOKSİSİTE ve İLAÇLAR | 12 |
| 2.3.1. Ototoksosite | 12 |
| 2.3.2. Amikasin | 14 |
| 2.3.3. Ototoksitenin Monitörizasyonu | 15 |
| 2.3.3.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon | 16 |
| 2.4. TOTAL OKSİDAN KAPASİTE-TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE- OKSİDATİF STRES İNDEKSİ | 17 |
| 2.4.1. Serbest Radikaller | 18 |

| | |
|---|-----------|
| 2.4.2. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri | 21 |
| 2.4.3. Antioksidan Savunma Sistemleri | 22 |
| 2.4.3.1. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar | 23 |
| 2.5. N-ASETİLSİSTEİN | 23 |
| 2.5.1. Kimyasal Yapı ve Özellikleri | 23 |
| 2.5.2. Farmakokinetik ve Metabolizma | 24 |
| 2.5.3. Etki Mekanizması | 25 |
| 2.5.4. Endikasyon | 26 |
| 2.5.5. Yan Etki ve Toksikite | 26 |
| 2.5.6. NAS'ın Nefroloji pratiğinde kullanımı | 26 |
| 3. HASTALAR VE YÖNTEM | 28 |
| 3.1. HASTA ALIMI | 28 |
| 3.2. OTOAKUSTİK EMİSYON ÖLÇÜMLERİ | 29 |
| 3.2.1. Transient OAE Ölçümü | 29 |
| 3.2.2. Distorsiyon Ürünü OAE Ölçümü | 30 |
| 3.3. TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE (TAK) VE TOTAL OKSİDAN KAPASİTE (TOK) ÖLÇÜMÜ | 30 |
| 3.3.1. Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidan Kapasite ölçümü | 30 |
| 3.3.2 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) | 30 |
| 3.4. AMİKASİN DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ | 31 |
| 3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME | 31 |
| 4. BULGULAR | 32 |
| 5.TARTIŞMA | 45 |
| 6. SONUÇLAR | 55 |
| 7. KAYNAKLAR | 57 |
| EKLER..... | 69 |

KISALTMALAR

| | |
|-----------------------------------|--|
| ABD | : Ana Bilim Dalı |
| ABY | : Akut Böbrek Yetmezliği |
| APD | : Aletli Periton Diyalizi |
| ASHA | : American Speech-Language-Hearing Association |
| BD | : Bilim Dalı |
| BİUP | : Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller |
| cm | : Santimetre |
| Da | : Dalton |
| dB | : Desibel |
| dl | : Desilitre |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| DTH | : Dış Tüysü hücreler |
| DPOAE | : Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon |
| D/P | : Diyalizat/Plazma |
| ETS | : Elektron transport zinciri |
| EÜTF | : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi |
| GFH | : Glomerüler Filtrasyon Hızı |
| gr | : Gram |
| HOCl | : Hidroksi Klorür |
| HO₂⁻ | : Perhidroksil |
| H₂O₂ | : Hidrojen Peroksit |
| HD | : Hemodiyaliz |
| Hz | : Hertz |
| İD | : İdame Dozu |
| İTH | : İç tüysü Jücreler |
| İP | : İntraperitoneal |
| İV | : İntravenöz |
| JNK | : c-Jun N-Terminal Kinaz |
| KBH | : Kronik Böbrek Hastalığı |
| KNS | : Koagülaz Negatif Stafilokok |
| Kg | : Kilogram |

| | |
|----------------------------------|--|
| Kt/V | : Diyaliz Yeterlilik Göstergesi |
| L | : Litre |
| m² | : Metrekare |
| mm³ | : Milimetreküp |
| mcg | : Mikrogram |
| mg | : Miligram |
| ml | : Mililitre |
| MRSA | : Metisilin Rezistan Stafilokokus Aureus |
| MSSA | : Metisilin Sensitif Stafilokokus Aureus |
| NAS | : N-asetilsistein |
| NFkB | : Nükleer faktör kappa B |
| NO | : Nitrik Oksit |
| O₂⁻ | : Süperoksit |
| OAE | : Otoakustik Emisyon |
| OH | : Hidroksil |
| OSİ | : Oksidatif Stres İndeksi |
| PD | : Periton Diyalizi |
| PMNL | : Polimorfo nüveli lökosit |
| PTO | : Pure Ton Odiyometri |
| RNA | : Ribonükleik asit |
| r-RNA | : Ribozomal Ribonükleik asit |
| RRT | : Renal Replasman Tedavisi |
| SAPD | : Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi |
| SDBY | : Son Dönem Böbrek Yetmezliği |
| SOD | : Süper Oksit Dismutaz |
| SPSS | : Statistical Packages for Social Sciences |
| TEOAE | : Transient uyarılmış otoakustik emisyon |
| TAK | : Total Antioksidan Kapasite |
| TOK | : Total Oksidan Kapasite |
| ss | : Standart Sapma |
| Ü | : Ünite |

TABLO LİSTESİ

| | | |
|------------------|---|----|
| Tablo 1. | Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri | 5 |
| Tablo 2. | Periton Diyalizi Hastalarında Peritonite Neden Olan Mikroorganizmalar. | 8 |
| Tablo 3. | SAPD Hastalarında İP Antibiyotik Dozları | 12 |
| Tablo 4. | Oksijen türevi bileşikleri | 18 |
| Tablo 5. | Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri..... | 34 |
| Tablo 6. | Periton Sıvı Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar..... | 35 |
| Tablo 7. | NAS ve kontrol grubunun bazal, erken ve geç dönem transient OAE test sonuçlarının grup içi karşılaştırılması | 36 |
| Tablo 8. | NAS ve kontrol grubunun bazal, erken ve geç dönem distorsiyon ürünü OAE test sonuçlarının grup içi karşılaştırılması | 37 |
| Tablo 9. | Tedavi ve kontrol grubunun erken ve geç dönem Transient ve Distorsiyon ürünü OAE test sonuçlarının bazal değerlere göre gruplar arası karşılaştırılması | 40 |
| Tablo 10. | TAK ölçümünün gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması..... | 42 |
| Tablo 11. | TOK ölçümünün gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması..... | 43 |
| Tablo 12. | OSİ değerine göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması..... | 43 |

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** EÜTF Nefroloji SAPD Ünitesinde toplam 106 hasta üzerinde yapılan kesitsel çalışma 2
- Şekil 2.** EÜTF Nefroloji SAPD Ünitesinde Toplam 60 Hasta Üzerinde Yapılan prospektif randomize kontrollü çalışma..... 3
- Şekil 3.** Sistein ve NAS'ın Kimyasal Yapıları 23
- Şekil 4.** Distorsiyon ürünü OAE'ye göre grupların 2000, 4000, 6000 ve 8000 Hz değerlerindeki işitme kayıplarının karşılaştırılması..... 41
- Şekil 5.** Ölçüm zamanlarına göre gruplar arası TAK, TOK ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması 44

PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA AMİKASİNE BAĞLI OTOTOKSİSİTEYİ ÖNLEMEDE N-ASETİLSİSTEİNİN ETKİNLİĞİ

ÖZET

Amaç: Peritonit, sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisinin en önemli komplikasyonudur ve amikasin SAPD ilişkili peritonit tedavisinde sık kullanılan antibiyotiklerden birisidir. Ototoksosite, amikasinin en sık görülen yan etkilerinden biridir ve ototoksik etkiden artmış oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır. Tiyol grubu içeren ve antioksidan etkili N-asetilsistein (NAS) artmış oksidatif stres ile ilgili birçok hastalığın tedavi veya profilaksisinde kullanılan bir moleküldür. Bu çalışmada SAPD ilişkili peritonit nedeniyle kullanılan amikasinine bağlı gelişebilen ototoksitenin tedavi ve profilaksisinde NAS'ın objektif işitme testleri ve oksidan duruma olan etkisi araştırıldı.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Nisan 2010- Ocak 2012 tarihleri arasında, SAPD uygulayan ve ilk kez SAPD ilişkili peritonit geçiren 46 hasta alındı ve tüm hastalara sefazolin + amikasin tedavi rejimi başlandı. Hastalar randomizasyon ile NAS alan (n=23) ve kontrol (n=23) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki gruba tedavi öncesi (bazal), 1.hafta (erken dönem) ve 4.hafta (geç dönem) olmak üzere transient otoakustik emisyon (OAE) ve distorsiyon ürünü OAE işitme testleri yapıldı. NAS'ın etkinliğini değerlendirmek amaçlı total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan kapasite ölçümü (TOK) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ölçümü yapıldı. Tedavi süresince aldıkları 24. 72. ve 120. saatlerde serum amikasin seviyeleri ölçümü ve total amikasin dozları kaydedildi.

Bulgular: Her iki grup arasında toplam amikasin süreleri, dozları ve farklı zamanlardaki serum amikasin düzeyleri açısından aralarında anlamlı fark yoktu. Her iki grup kendi içinde transient tip OAE testine göre beş farklı frekans eşliğinde değerlendirildiğinde, NAS grubunda bazal ölçümlere göre 4000 Hz dışında işitme kaybı görülmemekte bununla birlikte 1500 Hz ve 2000 Hz'de iyileşme göze çarpmaktadır (p=0.011 ve p=0.014 sırası ile). Gruplar kendi içlerinde distorsiyon ürünü OAE testine göre sekiz farklı frekans eşliğinde değerlendirildiğinde, NAS grubunda sekiz frekansın tamamında bazale göre işitme kaybı görülmemektedir. Bununla birlikte tüm frekanslardaki bu korunma hali DP1000 ve DP8000 frekanslarında bazale göre anlamlı

iyileşme görülüp bu fark istatistiksel olarak anlam kazanmıştır (sırası ile $p<0.001$ ve $p=0.018$). Kontrol grubunda ise her iki işitme testine göre tüm frekanslarda bazal değerlere göre genel itibari ile düşüş olup hiçbir frekanstaki değişiklik istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır. Erken ve geç dönem transient ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testleri, bazal işitme testi ile kıyaslandığında meydana gelen ortalama işitme kaybının (dB) gruplar arası karşılaştırılmasında, NAS alan grupta işitme testlerinde hem transient hem de distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testlerinde frekansların tamamına yakınında genel bir iyileşme hali görülürken kontrol grubuna göre bu değişiklikler T3000, Dp4000, Dp6000 ve son olarak Dp8000’de bazal değerlere göre olan farklar istatistiksel olarak anlamlı yüksektir.

Ayrıca TAK, TOK ve OSİ değerleri NAS alan hastalar ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Bazal TAK değerleri arasında bir fark yok iken 1. hafta sonunda NAS grubunda kontrol grubuna göre artış görülmekte ve bu eğilim 4. hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlılık kazanmaktadır ($p=0.009$). Bazal TOK değerleri arasında da bir fark yok iken 1. hafta sonunda kontrol grubunda NAS grubuna oksidatif stres artışına bağlı bir yükselme görülmekte ve bu durum 4. hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlılık kazanmaktadır ($p=0.002$). OSİ değerleri ise iki grup arasında karşılaştırıldığında kontrol grubunda NAS grubuna göre 1. hafta sonundaki değerlerde anlamlılık kazanmakta ($p=0.013$) ve bu durum 4. hafta sonunda da sürmektedir ($p<0.001$).

Sonuç: Etkili ve güvenilir bir antioksidan ilaç olan NAS, SAPD ilişkili peritonitli hastalarda İP amikasinine bağlı ototoksisiteyi önlemede iki farklı objektif işitme testi göz önüne alındığında tek başına etkilidir. Hatta sadece amikasinine bağlı oksidatif stresi değil aynı zamanda kronik böbrek hastalığındaki mevcut oksidatif durumu düzelterek bu hastalarda koruyucu etkinliğin yanı sıra tedavi edici etkinliğe sahiptir. Biz ototoksik yan etkisinden korunmak için amikasin içeren tedavi protokollerinden mümkün olduğunca kaçınılmasını, verildiği takdirde ise tedaviye NAS’ın eşlik edilmesini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: amikasin, intraperitoneal tedavi, N-asetilsistein, otoakustik emisyon, ototoksisite

THE EFFECTIVENESS OF N-ACETYLCYSTEINE IN PREVENTING FROM AMIKASIN RELATED OTOTOXICITY IN PATIENS WITH PERITONEAL DIALYSIS

ABSTRACT

Aim: Peritonitis is the most important complication of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) treatment and amikasin is one of the most frequently used antibiotics in the treatment of CAPD related peritonitis. Ototoxicity is a frequent complication of amikasin from which increased oxidative stress and free oxygen radicals are thought to be responsible. The antioxidant molecule N-acetyl-cysteine (NAC) contains thiol group and is used in the treatment or prophylaxis of several increased oxidative stress related diseases. In the present study, the effect of NAC in objective hearing tests and oxidant situation in the amikasin related ototoxicity in CAPD related peritonitis patients is investigated.

Patients and Method: Forty six patients who had their first SAPD related peritonitis between April 2010 and January 2012 were enrolled in the study. All of the patients received sefazolin and amikasin treatment. The patients were randomized into two groups; the first group (n=23) as NAC receiving and the second group (n=23) as a control group who did not receive NAC. Transient otoacoustic emmissions (OAE) and distortion product OAE were measured before, 1 week after and 4 weeks after the treatment in both of the groups. Total antioxidant capacity, total oxidant capacity and oxidative stress measurements were performed in order to evaluate the effectiveness of NAC. Serum amikasin levels were measured at 24th, 72nd and 120th hour of the treatment and total amikasin doses were also recorded.

Results: There were no significant differences in terms of total amikasin durations, doses and serum amikasin levels in the three different measurements between the two groups. In the NAC group, the evaluation of TOAE in 5 different frequencies resulted no hearing loss except in 4000Hz and there was an improvement in hearing in 1500 Hz and 2000 Hz (p=0,011 and p=0,014 respectively). According to the transient OAE measurements of the control group at all frequencies, there was a decrease at hearing when compared with the initial measurements but none was statistically significant. According to the distortion product OAE measurements of the NAC group at 8 different

frequencies, there was no decrease at hearing when compared with the initial measurements. On the other hand, at 1000 Hz and 8000 Hz there was a significant improvement in hearings of the NAC group compared with the initial measurements ($p<0.001$ and $p<0.018$ respectively). According to the distortion product OAE measurements of the control group at all frequencies, there was a decrease at hearing when compared with the initial measurements but none was statistically significant. The comparison of the two groups' differences of initial hearing levels with 1st and 4th weeks transient and distortion product OAE measurements yielded a result of a general improvement in hearing at all frequencies in the NAC group. These improvements were statistically significant at 3000, 4000, 6000 and 8000 Hz.

TAC, TOC and OSI values were also compared between the two groups. While there were no differences between the basal TAC values, at the 1st week there was an increase in the NAC group compared with the control group, and this increase became statistically significant at the 4th week ($p=0.009$). While there were no differences between the basal TOC values, at the end of the 1st week, there was an increase depending on the rise of the oxidative stress in control group and this increase became statistically significant at the 4th week ($p=0.002$). The comparison of OSI values between the groups showed a significant difference in control group relative to the NAC group at the 1st week ($p=0.013$) and at the 4th week ($p<0.001$).

Conclusion: An efficient and safe antioxidant NAC, is effective in amikasin related ototoxicity in patients with CAPD related peritonitis. Moreover, not only by improving the amikasin related oxidative stress also by improving the existing oxidative situation in chronic kidney disease it has protective and improving effect. We suggest avoiding the amikasin containing treatment protocols as possible and if administrated supplementing the treatment with NAC.

Key words: amikasin, intraperitoneal treatment, N-acetyl-cysteine, otoacoustic emissions, ototoxicity

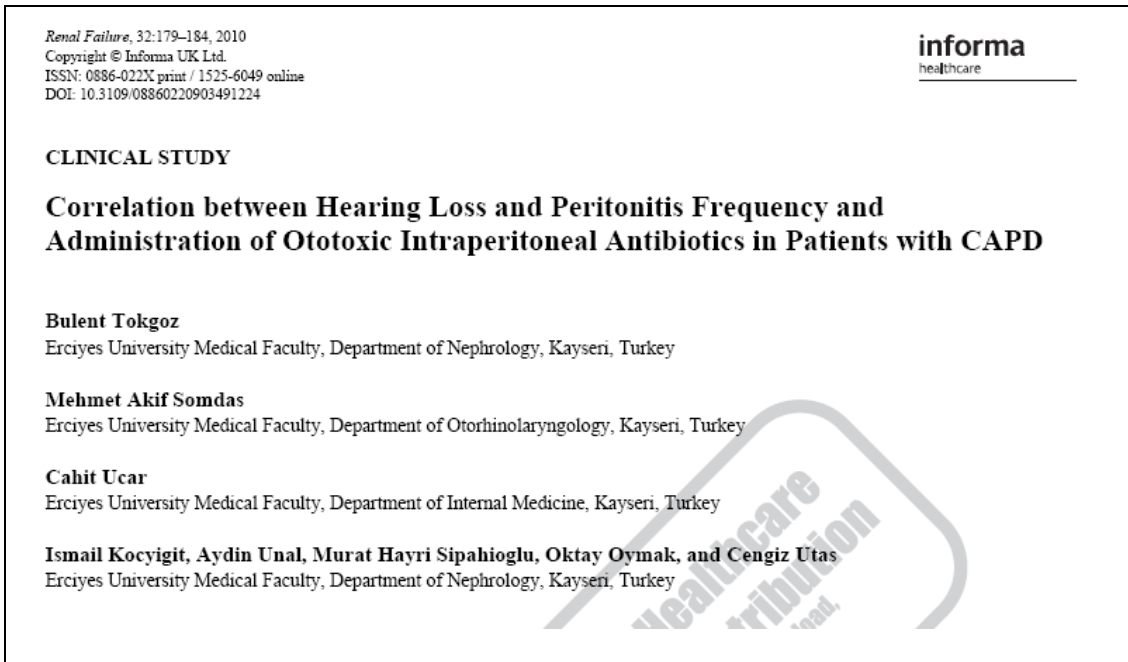
1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), tüm dünyada epidemik halini almış bir halk sağlığı sorunudur ve böbrek fonksiyonlarının aylar/yıllar alan bir süre içinde geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır (1). Böbrek fonksiyonlarının objektif bir göstergesi olan glomerül filtrasyon hızı (GFH) ölçümüne dayanarak KBH beş evreye ayrılır (2) (Tablo 1). GFH 15 ml/dakika/1,73m²'nin altına düştüğünde artık Evre V KBH söz konusudur ve Evre V KBH aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak isimlendirilir. Bu evrede hastanın kliniği göz önüne alınarak artık renal replasman tedavisi (RRT) endikasyonunun ortaya çıktığı dönem başlamıştır.

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD), SDBY aşamasına gelmiş hastalarda başvuru RRT yöntemlerinden biridir ve en önemli komplikasyonu peritonittir. Peritonit, periton diyalizinin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. SAPD ilişkili peritonit tanısı, tipik belirtilerle başvuran hastada diyalizat lökosit sayısının 100/mm³'ü aşması ve bunun % 50'den fazlasının polimorf-nüveli (PMN) lökosit olmasıyla konur (3). Türk Nefroloji Derneği'nin 2009 yılı kayıt verilerine göre ülkemizde peritonit sıklığı 29,9 hasta ayına bir epizod olarak hesaplanmıştır (4). SAPD ilişkili peritonit tanısı konur konmaz antibiyotik tedavisi ampirik olarak başlanmalıdır. Ampirik tedavide başvuru antibiyotiklerden amikasin ve vankomisininde önde gelen yan etkisi ototoksisitedir. SAPD ilişkili peritonit tedavisinde kullanılan ototoksik potansiyele sahip ilaçların bu hasta grubunda işitme kaybına yol açıp açmadığı konusunda çok sınırlı sayıda çalışma vardır.

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

EÜTF Nefroloji BD SAPD ünitesinde izlenen hastalar üzerinde yaptığımız kesitsel bir araştırmada (Şekil 1) peritonit geçiren hastalarda, geçirmeyenlere kıyasla anlamlı derecede işitme kaybı geliştiği ortaya konmuştur (5) ve bu çalışmada işitme kaybı gelişimi ile amikasin kullanımının doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur.



Şekil 1. EÜTF Nefroloji SAPD Ünitesinde toplam 106 hasta üzerinde yapılan kesitsel çalışma (5).

N Asetil Sistein (NAS) artmış oksidatif stres ile ilgili birçok hastalığın tedavi veya profilaksisinde kullanılan, tiyol grubu içeren ve antioksidan etkisi olan bir moleküldür. NAS oksidatif stresi azaltıcı etkisini, sistein ve/veya glutatyon miktarını artırarak ve serbest sülfidril grupları içeren disülfid molekülleri oluşturarak gösterir (6).

Bu çalışma sonrasında ise NAS'in bu etkinliğini göz önüne alıp SAPD ilişkili peritonit tedavisinde İP yolla uygulanan ototoksik potansiyele sahip antibiyotiklere bağlı gelişebilen işitme kaybı üzerine NAC kullanımının koruyucu etkinliğini ortaya koymak için bölümümüzde yeni bir çalışma daha yapıldı (Şekil 2).

Bu çalışmada İP amikasin ve vankomisin'in hem düşük hem de yüksek frekans işitme testlerinde ototoksisite yapabileceği ve bu ototoksik etkinin doza bağımlı olduğu tespit edildi. Ucuz, etkili, güvenilir ve güçlü bir antioksidan ilaç olan NAS'ın, SAPD ilişkili peritonitli hastalarda intraperitoneal amikasine bağılı ototoksisiteyi önlemede tek başına etkili olduğu bulundu. Ayrıca yüksek frekanslarda meydana gelen işitme fonksiyon bozukluklarında ise tedavi edici etkinliğe sahip olduğu ortaya çıktı (7).

Nephrol Dial Transplant (2011) 0: 1–6
doi: 10.1093/ndt/gfi211

NDT
Nephrology Dialysis Transplantation

Original Article

Protective effect of *N*-acetylcysteine from drug-induced ototoxicity in uraemic patients with CAPD peritonitis

Bulent Tokgoz¹, Cahit Ucar², Ismail Kocyigit¹, Mehmet Somdas³, Aydın Unal¹, Alperen Vural³, Murat Sipahioglu¹, Oktay Oymak¹ and Cengiz Utas¹

¹Department of Nephrology, Erciyes University Medical Faculty, Kayseri, Turkey, ²Department of Internal Medicine, Erciyes University Medical Faculty, Kayseri, Turkey and ³Department of Otorhinolaryngology, Erciyes University Medical Faculty, Kayseri, Turkey

Correspondence and offprint requests to: Bulent Tokgoz; E-mail: bulentto@gmail.com

Şekil 2. EÜTF Nefroloji SAPD Ünitesinde Toplam 60 Hasta Üzerinde Yapılan prospektif randomize kontrollü çalışma (7).

Bu çalışmanın amacı SAPD ilişkili peritonit tedavisinde İP yolla uygulanan ototoksik potansiyele sahip antibiyotiklere bağılı gelişebilen işitme kayıplarında NAS'ın koruyucu etkinliğini değerlendirmektir. Tedavinin farklı zamanlarında antibiyotik seviyelerinin ve total antioksidan/total oksidan durumun ölçümü, ayrıca işitmeyi değerlendirme amaçlı da otoakustik emisyon testleri yaparak bu etkinin daha objektif bir şekilde ortaya konmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek Hastalığı (KBH), böbrekle ilgili veya böbrek dışı bir nedene bağlı olarak nefronların ilerleyici ve geri dönüşü olmayacak bir şekilde kaybolması sonrasında ortaya çıkan klinik tablodur. KBH, hem ülkemizde hem de dünyada gittikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur.

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

1. Üç ay veya daha uzun süre var olan ve böbreğin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları ile tanımlanan, glomerül filtrasyon hızı (GFH)'nin normal veya azalmış olduğu aşağıdaki durumlardan herhangi birisi ile kendini gösteren böbrek hasarı:

a-Patolojik değişiklikler

b-Böbrek hasarının belirleyicileri, örn. kan ve idrar değerlerinde bozukluk, veya görüntüleme testlerinde anormallik olması

2. Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFH'nin 3 ay veya daha fazla süreyle 60ml/dk/1.73m² veya daha düşük olması olarak tanımlanır (8,9).

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi

Kronik böbrek yetmezliğine yol açan nedenlerin dağılımı ülkeden ülkeye, ırk ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Türkiye'de 2009 yılı verilerine göre renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 819 ve insidansı ise milyon nüfus başına 197 olarak saptanmıştır (10). Dünyada diyabete bağlı SDBY gelişen hasta oranı giderek artmaktadır (11,12). CREDİT gibi epidemiyolojik çalışmalar son 10 yılda diabet mellitus oranının ülkemizde

yaklaşık 2 kat arttığını, diyabetik nefropatiye bağlı SDBY oranının % 35'e çıktığını göstermektedir. Bu tanıyı %27 ile hipertansif böbrek hastalığı izlemektedir. (10,13).

2.1.3. Evreleme

KBH, GFH'na göre beş evreye ayrılır (8) (Tablo 1).

Tablo1. Kronik böbrek hastalığının evreleri

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

2.1.4. Tanı ve Tedavi

Kan üre azotu ve kreatinin düzeyinde yükseklik böbrek yetmezliği tanısının konulmasında önemli parametrelerdir. Akut ve kronik böbrek yetmezliğinin ayrımı ise daha ileri tetkikler gerektirebilir. Böbreklerin küçüldüğünün radyolojik olarak gösterilmesi, aneminin varlığı, üremik kemik hastalığı bulgularının ortaya çıkması, öyküde hastalığın en sık nedenleri olan DM ve hipertansiyon gibi hastalıkların bulunması KBH tanısını kolaylıkla koydurabilir. Semptomların uzun süreli olması ve palyatif önlemlerle tamamen giderilememesi de hastalığın kronik olduğunun dolaylı göstergeleri olabilir (14). KBH sürecindeki bir hastaya klinik yaklaşım birçok faktörü içermektedir. Böbreklerin rezervlerini saptamak, geri döndürülebilir faktörleri düzeltmek, hastalığın ilerlemesini durdurmak ya da yavaşlatmak, komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini artırmak ve SDBY evresinde diyaliz veya organ nakli gibi RRT yöntemlerini uygulamak hastalık tedavisinde temel basamakları oluşturmaktadır. Böbrek nakli günümüzde SDBY tedavisinde seçilecek en seçkin yöntemdir. Diyalize göre daha etkin ve görece maliyeti daha düşüktür (15).

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

Temel olarak iki tip diyaliz yöntemi vardır:

1. Hemodiyaliz (HD)

2. Periton diyalizi (PD)

Bu iki diyaliz yönteminin hangisinin daha iyi olduğu, daha uzun hasta sağkalımı sağladığı tam olarak ortaya konamamıştır. PD'nin HD'e eşit hatta seçilmiş gruplarda daha üstün olduğu gösterilmekle beraber bu yöntemlerin birbirlerine göre bazı avantaj ve dezavantajları olduğu bilinerek hastaya uygun olanının seçilmesi gerekir (16). Ülkemizde en sık uygulanan RRT türü hemodiyalizdir (10).

2.1.4.1. Hemodiyaliz

HD, bir diyalizör vasıtasıyla solüt moleküllerin vücuttan temizlenmesi esasına dayanan bir yöntemdir. Yarı geçirgen bir membrandan oluşan diyalizör, suyun ve küçük molekül ağırlıklı maddelerin geçişine izin verirken, protein ve kan hücreleri gibi daha büyük solütlerin geçişini engeller. Membran boyunca solüt transportu difüzyon ya da ultrafiltrasyona dayalı konveksiyonla gerçekleşir (17).

2.1.4.2. Periton diyalizi

Periton kapillerlerindeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonic solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltrasyona yol açmaları, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılmasının esaslarını oluşturmaktadır. PD sistemi temel olarak, peritona giriş sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyaliz solüsyonunun yani diyalizatın verilmesi, belirli bir süre tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde olmaktadır. Diyalizatın periton boşluğunda beklediği dönemde, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre gibi azotlu maddeler ve diğer üremik toksinler difüzyonla diyalizata geçerler. Diyalizat ve kan arasındaki konsantrasyon farkı azaldıkça difüzyon hızı azalır ve kan ile diyalizat konsantrasyonu eşitlendiğinde difüzyon durur (18). Ultrafiltrasyon, diyalizat içindeki ozmotik maddelerin (sıklıkla glukoz) yarattığı, kan ve diyalizat arasındaki ozmotik fark sayesinde gerçekleşir. Kan ve diyalizat arasında ozmotik eşitlik sağlanıncaya kadar su kapillerlerdeki kandan periton boşluğuna geçer.

Ultrafiltrasyon sonucunda hastaya verilen diyalizattan daha fazla sıvıyı geri almak mümkün olur (19). Farklı tür periton diyalizi uygulamaları vardır.

2.1.4.2.1. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (SAPD)

En yaygın kullanılan periton diyaliz tipidir. Günde 4-5 kez 2-2.5 litrelik değişim yapılmaktadır. Her değişim 5-6 saat önce periton boşluğuna doldurulmuş olan diyalizatın boşaltılması ile başlar, yeni torbanın verilmesi ve sistemin kapatılması ile biter. Bu işlem yaklaşık 30 dakika sürmektedir. Takip eden 5-6 saat içinde hasta günlük aktivitesine devam ederken periton boşluğundaki sıvı plazmadaki üremik toksinlerle ozmotik eşitlenmeye gider ve diyaliz sağlanmış olur. SAPD, sürekli ve sabit bir fizyolojik tedavi sağlamaktadır. SAPD'nin basitliği, nispeten ucuzluğu ve makineden bağımsız olması, tercih edilen bir yöntem olmasını sağlamıştır (20).

2.1.4.2.2. Aletli Periton Diyalizi (APD)

APD, periton diyaliz solüsyonlarının periton boşluğuna verilmesinin ve alınmasının cihaz yardımı ile yapıldığı periton diyaliz yöntemidir. APD cihazı, değişim zamanlamasını hesaplar, ultrafiltrat hacmini ölçer. Boşaltım, dolum sürelerini ve akım hızlarını ölçerek periton diyalizinin yapılmasını sağlamaktadır. APD için kullanılan solüsyonlarla, SAPD için kullanılan solüsyonların içeriği aynıdır. Sürekli siklik periton diyalizi, gece aralıklı periton diyalizi ve tidal periton diyalizi APD'nin en sık kullanılan farklı tipleridir (20).

2.2. PERİTON DİYALİZİNDE ENFEKSİYÖZ KOMPLİKASYONLAR

Peritonit, PD'nin en sık görülen komplikasyonlarından birisidir. Periton diyalizi yapan hastalarda hastaneye yatışın en sık nedeni olduğu bilinmektedir. Yüksek peritonit oranı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanı sıra peritonit, periton diyaliz hastalarındaki teknik sağkalımın da en önemli belirleyicisidir (21). Periton boşluğunda, kronik periton diyalizi uygulaması süresince aktivitesini azalarak koruyan bir immünolojik savunma sistemi bulunduğu görülmektedir. Bu savunma sisteminin bilinen öğeleri, fagosite edilmiş bakterilerin lenfatiklerle periton boşluğundan uzaklaştırılması, fibrin parçacıklarıyla bakterilerin kaplanarak etkisizleştirilmesi ve periton sıvısının hücrel antibakteriyel savunma mekanizmasından meydana gelmektedir (22).

2.2.1. Etiyoloji

Periton diyalizi yapan hastalarda peritonitin en sık nedeni Gram (+) bakterilerdir. Son yıllardaki gelişmelere ve çıkış yeri bakımının öneminin farkına varılmasına bağlı olarak Gram (+) mikroorganizmaların neden olduğu peritonit önemli ölçüde azaltılmıştır. Ancak Gram (-) peritonitte aynı oranda azalma görülmemiştir. Tüm peritonit ataklarında etken patojen izole edilemeyebilir. Peritonitte izole edilen mikroorganizmaların türleri Tablo 2'de gösterilmektedir (23).

Tablo 2. Periton Diyalizi Hastalarında Peritonite Neden Olan Mikroorganizmalar.

| Mikroorganizma | Sıklık (%) |
|--------------------------------|------------|
| Koagülaz negatif stafilokoklar | 30-40 |
| Staphylococcus aureus | 15-20 |
| Streptococcus sp. | 5-10 |
| Neisseria sp. | 1-2 |
| Difteroidler | 1-2 |
| Escherichia coli | 5-10 |
| Pseudomonas sp | 5-10 |
| Enterococcus sp. | 3-6 |
| Klebsiella sp. | 1-3 |
| Proteus sp. | 3-6 |
| Anaerop organizmalar | 2-5 |
| Mantarlar | 2-10 |
| Diğer | 2-5 |
| Kültür negatif | 0-30 |

2.2.2. Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda, çocuklarda, madde bağımlılığı öyküsü bulunanlarda, depresyon ve anksiyete skoru yüksek olanlarda, sosyoekonomik durumu ve eğitim seviyesi düşük olanlarda peritonit daha yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir (24). Literatürdeki bazı çalışmalarda 60 yaşın üstünde olanlarda peritonit görülme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (25). Yapılan çalışmalarda 70 yaş üzerinde olanlarda ise peritonit gelişme riskinin 40-60 yaş grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (26).

Öncesinde antibiyotik kullanımı da fungal peritonit riskini artırmakta olup, immünsüpresyon da risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Periton diyalizi yapan hastalarda *S. aureus* nazal taşıyıcılığının da çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu ve peritonit riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (27). Birçok çalışmada düşük albümin düzeylerinin artmış peritonit riskiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (28-32). Bunun durumun malnütrisyon sonucu bozulmuş immünolojik yanıtla ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Yine birçok çalışmada diyaliz hastalarında düşük albümin düzeyleri, artmış mortalite ve morbitideyle ilişkili bulunmuştur (28-30). Han ve ark. yaptıkları bir çalışmada; serum albümin düzeyleri ile peritonit gelişmesiarasında pozitif bir ilişki olduğunu saptamıştır. Ayrıca bu çalışmada rezidüel GFH 5 ml/dk'nın üzerinde olan hastalardaki ilk kateter takılma tarihi ile ilk peritonit atağı arasında geçen süre incelendiğinde albümin ve hemoglobin değeri yüksek olanlarda bu sürenin anlamlı derecede daha uzun olduğu bulunmuştur (31). Periton diyalizinin bağlantı sistemleriyle ilgili faktörler de peritonit için risk oluşturmaktadır. Periton diyalizinde kullanılan Y-set, çift torba sisteminin geliştirilmesiyle peritonit oranlarında belirgin bir düşüş görülmüştür. Çift keçeli kateterlerin enfeksiyonları önlemede daha üstün olduğu bilinmektedir. Yüzeysel keçe, çıkış yerinden 2-3 cm daha derinde olduğunda enfeksiyon riski azalmaktadır (33-35). El hijyeninin iyi olmaması, yetersiz hasta eğitimi, hastanedeki değişimlerin yetersiz eğitilmiş personel tarafından yapılması, evde veya işte değişimlerin yapılacağı temiz bir alan olmaması peritonit için risk faktörleri arasında bulunmaktadır (36).

2.2.4. Semptom, Bulgular ve Tanı

Peritonitte en sık görülen semptom karın ağrısıdır. Bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar da görülebilmektedir. Hastalarda yaygın kırgınlık ve ateş olabilir.

Fizik muayenede karında hassasiyet ve rebound saptanabilir. Abdominal hassasiyet tipik olarak yaygındır. Drenajla ilgili problemler ortaya çıkabilmektedir (24). Bulanık diyalizat sıvısı, genellikle enfeksiyöz peritoniti işaret etmektedir. Ancak her bulanıklık peritonit anlamına gelmemektedir. Nötrofil, eozinofil, monosit, eritrosit ve malign hücrelerin peritoneal sıvıda artmaları da bulanık sıvıya ve steril peritonite neden olmaktadır. Bununla birlikte peritoneal sıvının bulanık olması hücre sayısındaki artıştan çok fibrin varlığından da kaynaklanabilir. Ayırımını yapmak için diyalizat sıvısında

mutlaka hücre sayımı yapılmalıdır. Bazen de uzun bir bekleme sonrası boşaltılan sıvı peritonit olmadığı halde bulanık gözükebilir. Bununla birlikte şeffaf bir sıvı olması peritonit olasılığını ortadan kaldırmamaktadır. Bazen peritonitin erken döneminde hücre sayısı bulanıklık oluşturmayacak kadar yükselmiş olabilir (24,37,38). Diyaliz sıvısındaki lökosit sayısının ml'de 100'den fazla ve bunların da %50'den fazlasının nötrofil olması peritonit ile uyumludur. ISPD kılavuzuna göre peritonit için aşağıda yer alan şu 3 kriterden 2'sinin varlığı tanı için yeterlidir. Bu kriterler (39);

- ✓ Ateş, karın ağrısı ve karında hassasiyet gibi peritoneal inflamasyona ait semptom ve bulgular,
- ✓ Diyaliz sıvısındaki lökosit sayısının ml'de 100'den fazla ve bunların da %50'den fazlasının nötrofillerden oluşması,
- ✓ Periton diyaliz sıvısında mikroorganizmanın tespit edilmesidir.

2.2.5. Kültür Alma Yöntemi

Kontaminasyondan kaçınmak için kültür alma işlemlerinin standardize edilmesi gerekmektedir. Numunelerin aseptik şartlarda alınması, kan kültürü vasatına ekim yapılması önerilmektedir. Periton diyaliz sıvısından alınan 50 cc'lik örnekten 15 dakika süreyle 3000/dakika santrifüj sonrası elde edilen sediment 3-5 ml steril salinle süspansiyon sonrasında; hem solid kültüre (aerop, mikroaerofilik ve anaerop ortama) hem de standart kan kültür vasatına ekilmelidir. Bir merkezde tespit edilen kültür negatif peritonit %20'den fazla olmamalıdır. Çoğu merkez için kültür-negatif peritonit hala önemli bir sorun teşkil etmektedir. Eğer bir merkezin kültür negatif peritonit oranı %20'nin üzerinde ise kültür alma ve yapma metodları mutlaka değerlendirilerek gerekli düzenlemeler yapılmalıdır Kültür negatifliğinin en önemli sebebi standart kültür tekniğine uyulmamasıdır. Bu tekniğe uyulduğu zaman kültür negatifliği % 5'in altına düşmektedir. Son dönemdeki önemli bir sorun da antibiyotik dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasıdır (24,39).

2.2.6. Tedavi

SAPD ilişkili peritonit tedavisinde birçok antibiyotik protokolü mevcuttur. Tedavide en önemli nokta SAPD ilişkili peritonit şüphesi bulunan hastada, periton sıvısından lökosit sayımı, Gram boyama, kültür gibi gerekli tetkikler gönderildikten sonra sonuçlar beklenmeden hemen ampirik antibiyotik tedavisine başlanmasıdır. Ampirik antibiyotik

tedavisi hem gram-pozitif hem de gram-negatif mikroorganizmaları kapsamaludur. Gram-pozitif mikroorganizmalar için vankomisin veya sefalosporin, gram-negatif mikroorganizmalar için aminoglikozitler veya üçüncü kuşak sefalosporinler seçilmelidir. Çoğu merkez sefazolin veya sefalotin gibi birinci kuşak bir sefalosporinle bir aminoglikozit kombinasyonunu kullanmaktadır. Bazı merkezler ise metisilin dirençli mikroorganizmaların oranındaki artıştan dolayı gram-pozitif mikroorganizmalar için seçilecek ilacın vankomisin olması gerektiğini savunmaktadır. Gram-negatif etkinlik için seçilebilecek ilaçlar aminoglikozitler, seftazidim, sefepim, karbapenemlerdir. Tek antibiyotik kullanımı da mümkündür. Yapılan çalışmalarda imipenem/silastatin tedavisinin sefazolin+seftazidim kombinasyonu kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı durum sefepim ile vankomisin+netilmisin kombinasyonun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da gösterilmiştir (Kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılık testleri çıkar çıkmaz uygun antibiyotik tedavisine geçilmelidir. Tedavi en az iki hafta sürdürülmelidir (39,40).

Antibiyotikler genellikle intraperitoneal (İP) verilir. Çünkü bu yolla hem yüksek konsantrasyonlarda lokal antibiyotik seviyesi elde edilir hem de antibiyotiklerin sistemik yan etkilerinden kaçınılmış olur. İP antibiyotikler devamlı ve aralıklı olmak üzere iki şekilde verilebilir. Devamlı İP antibiyotik tedavisinde antibiyotikler her değişim seansında periton solüsyonuna eklenir. Aralıklı tedavide ise antibiyotikler günde bir kez periton solüsyonuna katılır ve sistemik dolaşıma antibiyotiğin yeterli Emilimi için en az 6 saat peritonda solüsyonun kalması sağlanır. ISPD guideline göre önerilen antibiyotik dozları Tablo 3'de verilmiştir (39).

Tablo 3. SAPD Hastalarında İP Antibiyotik Dozları

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

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

2.3. OTOTOKSİSİTE ve İLAÇLAR

2.3.1. Ototoksisite

Ototoksisite, kimyasal maddelerin ya da ilaçların kokleada, koklear sinirde ve vestibüler sistemde yapısal hasara veya fonksiyonel bozukluğa neden olmasıdır. Kokleotoksisite ve vestibulotoksisite, ototoksisitenin alt bölümleridir. Ototoksisitenin en sık semptomları, işitme kaybı ve tinnitustur. İşitme kaybı özellikle bilateral tiz frekanslarda sensörinöral (SNİK) tipte olmasına rağmen pes frekanslarda da olabilir. Ayrıca nadiren de olsa unilateral işitme kaybı görülebilir. Tinnitus başlangıçta tiz frekanslı ve şiddetli olabilir. Fakat geç dönemlerde şiddeti azalmakla birlikte devam eder. Ototoksisite geçici ya da kalıcı olabilir. Ek yakınmalar içerisinde baş dönmesi, dengesizlik, bulantı ve kusma görülebilir. Birçok ilacın ototoksisitesi kanıtlanmıştır. Ototoksisiteye yol açan ilaçların % 75 gibi büyük bir bölümünü antibiyotikler özellikle de aminoglikozidler oluşturur (41,42). Herhangi bir ajanın ototoksik sayılabilmesi için, uygulama sonrasında saf ses odyometrisinde bilateral 250-20000 frekansları arasında herhangi bir frekansta 20 dB artış veya birbirini takip eden iki frekansta 10 dB artış kabul edilmiş bir kriterdir. İşitme kaybının sınıflandırılması ise American Speech-Language-Hearing Association (ASHA 1994)'in belirlediği sınıflamaya göre yapılmaktadır (43).

Aminoglikozid ilaçların her birinin ototoksik etkisi ve etki spektrumu farklıdır. Amikasin, kanamisin ve neomisinin kokleotoksik etkisi daha güçlü iken gentamisin ve streptomisin daha güçlü vestibulotoksik etkisi bulunmaktadır. Aminoglikozidlerin temel ototoksisite mekanizması, koklear ve vestibuler nöroepitelin hasarıdır. Kokleada öncelikle bazal kıvrımdaki en iç sıradaki dış tüylü hücreler (DTH) etkilenir. Hasarın şiddeti arttıkça diğer sıradaki ve apikale doğru olan DTH ve iç tüylü hücreler (İTH) etkilenmeye başlar. Bu mekanizma, ototoksisitede sensörinöral işitme kaybının öncelikle yüksek frekanslarda ve daha sonra düşük frekanslarda görülmesini açıklamaktadır. DTH'de hasar oluşmadan İTH'ler etkilenmez. Sinir lifleri ise DTH ve İTH işlev yitimi belirledikten sonra hasarlanırlar. Oral, sistemik veya topikal ilaç kullanımı iç kulakta toksik etki yapabilmeye yetecek konsantrasyona ulaşabilir. Ototoksik maddelere bağlı olarak meydana gelen başlıca yakınmalar; işitme kaybı, dengesizlik ve vertigo olmakla birlikte en sık ve çoğu zaman ilk olarak karşılaşılan yakınma kulakta çınlamadır. Kulakta çınlama ve işitme kaybı genellikle bilateral ve simetriktir. Semptomlar kalıcı, geçici, tek veya çift taraflı olabilir. Ototoksisite halen sensörinöral işitme kayıplarının önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Ototoksisitede görülen işitme kaybı her zaman sensorinöral karakterdedir (44,45).

Genel olarak ototoksisite mekanizmaları şunlardır (46-48):

1. Mitokondri ve hücre membranında bulunan fosfotidilinositole bağlanarak oksidatif fosforilasyonda gerekli olan magnezyumun transportunun engellenerek hücre hasarı ve ölümü (Aminoglikozidler).
2. Kokleada oksidatif metabolizma için gerekli olan çinko, bakır gibi eser elementlerin uzaklaştırılması (Şelat oluşturucular).
3. Spiral ligament, baziler membran ve stria vasküleriste kapiller yatakta vazokonstriksiyon oluşturarak bazal kıvrımda dejeneratif değişikliklerin gelişimi (Antimalaryal ilaçlar).
4. DTH hasarı oluşturarak reseptör akımında azalma (Antineoplastik ilaçlar).

2.3.2. Amikasin

Amikasin aminoglikozid grubu bir antibiyotik olup kimyasal olarak aminosiklitol halkasına glikozitik bağlarla bağlanmış 4 amino şeker grubu taşır. Ribozomların 30S ünitesine geri dönüşümsüz bağlanarak protein sentezini inhibe ederek etki eder. Konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterir. Tedavi sırasında direnç gelişiminin oldukça nadir görülmesi en önemli avantajıdır. Özellikle gram negatif bakterilere karşı çok etkilidir. Gastrointestinal sistemden emilimi çok kötü olduğu için parenteral yol kullanılır. Vücuttan böbrekler yolu ile atılır. Yarı ömrü 3-4 saattir. Anürik hastalarda yarı ömrü 40-50 saate kadar uzar. Ototoksisite genellikle geriye dönüşümsüzdür (49).

İlk olarak kohleanın bazal parçasının erken zararına bağlı normal işitmeyi engellemeyen yüksek frekanslı ses kaybı ortaya çıkar. Daha sonra orta ve düşük frekanslı sesler etkilenir, vestibüler fonksiyonlar nadiren etkilenir. Hastaların işitme ve denge fonksiyonlarının korunması açısından bu ilaçların ototoksisitelerini önleyici çalışmalar değer kazanmaktadır. Aminoglikozitler ve vankomisin hem kohleaya hem de vestibüler organa toksik etki gösterir. Ancak bu yerlerden birine olan toksik etki diğerine göre daha belirgin olabilir. Örneğin streptomisin vestibüler toksik etkisi ve neomisin kohlear toksik etkisi diğer aminoglikozitlerden daha fazladır (50).

Amikasin kohleada, dış ve iç tüy hücrelerinde, nöronların afferent bölgelerinde, iç kulakta ve perilenfada biriktikleri gösterilmiştir. Bu birikim sonucu dentrit ve aksonlarda dejeneratif değişikliklere neden olurlar. Doz veya serum konsantrasyonları ile perilenfa konsantrasyonları arasında doğru ilişki olduğu ve perilenfadan eliminasyonlarının serumdan eliminasyonlarına göre daha uzun zaman aldığı gösterilmiştir. Ototoksik oluş mekanizmasını hücre düzeyinde aydınlatmayı amaçlayan yeni çalışmalarda, polikasyon yapısındaki aminoglikozitlerin kohleadaki polianyonik maddeler olan glikozaminoglikanlara bağlandıkları gösterilmiş ve bu bağlanmanın endolenfa iyon içeriğini bozarak endokohlear potansiyelin düşmesine ve dış tüy hücrelerinde ve iç kulaktaki diğer yapılarda dejenerasyona yol açtığı ortaya konmuştur (51).

Amikasinin toksik etkilerine bağlı olarak oluşan işitme kaybı, genellikle tedaviye başladıktan sonra birkaç gün içinde ortaya çıkar. Ototoksik belirtiler antibiyotik uygulamasına son verdikten bir süre sonra ortadan kalkarken, sağrlık ve vertigoda olduğu gibi bazen ilaç kesilmesinden sonra ortaya çıkıp ilerleme gösterebilir.

Ototoksisitenin görülmesi için her zaman uzun süreli tedavi gerekli değildir. Bazı hastalarda tek dozdan sonra bile işitme kaybı görülebilir. Başlangıçta baş ağrısı, bulantı, kusma ve sersemlik ile kendini gösterir. Bu semptomlara vertigo, nistagmus, ataksi gibi daha ciddi vestibüler bozukluklar eşlik edebilir. Bu antibiyotiklere bağlı ototoksisiteye katkısı olabilecek çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörlerden en önemlileri tedavi süresi, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, daha önce bu antibiyotikleri kullanmış olma, tedavide başka bir ototoksik ilacın eş zamanlı kullanılmasıdır. Bu antibiyotiklerin ototoksik etkilerinin önlenmesinde, bu ilaçların mümkün olduğunca kısa süre kullanılması, serum konsantrasyonlarının yakın takibi, diğer ototoksik ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılması, ototoksik etkiyi önleyici ilaçların kullanımı yararlı olabilir (52,53).

SAPD ilişkili peritonit tedavisinde ototoksisite gelişmesi üzerine etkili etken peritonit durumunda periton membranının geçirgenliğinin değişmesi olabilir. Enfeksiyon durumunda periton membranının geçirgenliği artar ve bunun sonucu olarak bu antibiyotiklerin peritondan sistemik dolaşıma Emilimi artar. Antibiyotiklerin intravenöz (İV) ve İP uygulamalarını karşılaştıran çalışmalarda, her iki veriliş yolundan sonraki serum konsantrasyonları birbirine yakın bulunmuştur. Ancak İV ve İP uygulamalar karşılaştırıldığında, SAPD ilişkili peritonit tedavi başarısı ve periton diyalizat sıvısındaki antibiyotik konsantrasyonu açısından İP uygulamanın bariz üstünlüğü söz konusudur. İlaçların periton membranından Emilimini etkileyen çeşitli faktörler vardır. İlacın molekül ağırlığı, proteine bağlanıp bağlanmaması, volüm dağılımı, iyonik yükü, su veya lipitte çözünürlüğü, peritonun yüzey alanı ve geçirgenlik durumu, peritonit varlığı, kan akım hızı, diyalizatın peritonda kalma süresi, diyalizatın dekstroz konsantrasyonu ilaçların peritondan sistemik dolaşıma Emilimini etkileyen faktörlerdir (54).

2.3.3. Ototoksisitenin Tanısı ve İzlemi

Ototoksisitenin tanısında ve izleminde odyolojik tetkikler kullanılır. Özellikle tiz frekanslarda SNİK görülürken, ilerlemiş olgularda pes frekanslarda da işitme kaybı görülebilir. Genel olarak ototoksisite ile ilgili çalışmalarda kullanılan işitme testleri şunlardır:

1. Saf ses odyometri
2. Yüksek frekans odyometri
3. İşitsel uyarılmış potansiyeller
 - I. Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BIUP)
 - II. Elektrokokleografi
4. Uyarılmış otoakustik emisyon
 - I. Transient otoakustik emisyon (TOAE)
 - II. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DÜOAE)

Ototoksisite monitorizasyonda bu testler kullanılırken ototoksisite için anlamlı değişiklikler ise şunlardır:

1. Herhangi bir frekansta 20 dB üzerinde işitme kaybı
2. Komşu iki frekansta 10 dB üzerinde işitme kaybı
3. Ardışık üç frekansta öncekine göre işitme kaybı

2.3.3.1. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon

1948 yılında Gold tarafından, bazal membran hareketliliğinden dolayı kohleada aktif bir enerjinin varlığı belirtilmişse de, David Kemp 1978 yılında otoakustik emisyonları kaydederek bu görüşü kanıtlamıştır. Genel olarak DTH'nin titreşimi sonucunda ortaya çıkan otoakustik emisyonlar, sesin kokleaya geliş yönünün tam tersine bir yol izleyerek dış kulak yolundan kayıtlanabilirler.

DTH'nin prestin adı verilen bir molekülün oluşturduğu enerjiyle birlikte hareketlenmesi sonucunda tektoriyal membran titreşimi, dolayısıyla Corti organında vibrasyon ve kohlea içerisinde pozitif bir ses kaynağı ortaya çıkmaktadır. Buna "kohlear amplifikasyon" denir. Bu nedenle ototoksisitede OAE alınmaması temelde DTH hasarına bağlıdır (55,56).

DPOAE, farklı seviyede ve frekansta iki saf ses uyarının (f1 ve f2) eş zamanlı olarak verilmesiyle birlikte ortaya çıkan emisyonlardır. Testin yapılabilmesi için iki minyatür hoparlör ve bir minyatür mikrofona kullanılır. Ayrıca sağlıklı kohlea, iki farklı stimülasyon ile intermodülasyon ürünleri olarak isimlendirilen ek frekansları ortaya

ıkararak çok farklı distorsiyon ürünlerine neden olmaktadır. Bu emisyonlar arasında en belirgin olarak 2f1-f2 frekansında ortaya çıkar. f1 ve f2 sırasıyla 65-55, 75-65 ya da 80-70 dB SPL olarak verilebilir. Değerlendirmede kullanılan DP1 (L1) ve DP2 (L2) ltleri 2f1-f2 değerden oluşmaktadır ve sabittir. Saf ses seviyesi sabitken 2f1-f2 formülüne uygun geometrik ortalamalarda farklı frekanslardaki lokalizasyonları ile 0.5 ile 8 kHz aralığında geniş bir alanda DPOAE'ler elde edilir (55,56).

Özellikle 30-40 dB HL zerinde SNİK olan hastalarda DPOAE'ler alınamayabilir.

OAE kaydı alabilmek için gerekli olan özellikler şunlardır:

1. Sağlıklı bir orta kulak yapısı olmalıdır. Orta kulak basınç değişikliklerinde bile OAE kayıtlarında bozulma olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, OAE testi yapılmadan önce mutlaka DKY ve TM muayenesi yapılmalıdır.
2. DTH hasarı ve bağlantılı olarak Corti organ bozukluklarında OAE elde edilemez. Ototoksisite ve akustik travma gibi durumlarda DTH hasarı olması nedeniyle OAE yanıtı elde edilemez.
3. Afferent sinirsel uyarıdan bağımsız olduğundan dolayı kohlear sinir hasarında OAE kayıtları alınabilir. DPOAE'de özellikle 3000 Hz zerinde, TOAE'de ise 1000 Hz'in altında daha güvenilir yanıtlar elde edilmektedir. Özellikle kobaylarda ototoksisitenin saptanmasında daha fazla yüksek frekanslardaki ölçümler önem taşımaktadır. Bundan dolayı, ototoksisitenin belirlenmesinde DOAE testi, TOAE'den daha uygun bir test yöntemidir. Bununla birlikte, özellikle 20 dB SPL ve üzerinde DOAE yüksek spesifite ve düşük sensivite, TOAE ise yüksek sensivite ve düşük spesifiteye sahiptir. Her iki yöntem de birlikte değerlendirildiğinde, OAE testleri, işitme işlevinin ve özellikle dış tüylü hücrelerin işlevinin değerlendirilmesinde pratik ve girişimsel olmayan bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (55-57).

2.4. TOTAL OKSİDAN KAPASİTE-TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE-OKSİDATİF STRES İNDEKSİ

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma önlenemez. Oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine

kayar. Sonuç olarak, 100'den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir . Oksidan moleküller endojen olarak organizmada üretildiği gibi, dış çevreden de alınabilir. Elektron transport zinciri ve ksantin oksidaz, glikolat ve monoamin oksidaz gibi oksidatif enzimler majör endojen reaktif oksijen kaynaklarıdır (58). Erişkinde istirahatte oksijen tüketimi, 3.5 mL O₂/kg/dk.'dır. Bunun %1'i süperoksid radikal anyon üretirse, (O₂⁻) bu 0.147 mol/gün'e denk gelir. Egzersiz sırasında oksijen alımının artmasıyla 10 katına kadar artabilir. Enflamasyonda, NADPH oksidaz ve myeloperoksidaz aktiviteleri oksidan yükü artırır (58-60). Bundan başka ultraviole ışınları ve sigara eksojen oksidanların önemli bir kaynağıdır (61). Total Oksidan Kapasite (TOK), total peroksid, serum oksidan aktivitesi, reaktif oksijen metabolitleri, eş anlamda kullanılan tanımlamalardır. Plazma total peroksid konsantrasyonu ile serum total protein, albumin, ürik asid, bilirubin ile vitamin C vücuttaki antioksidanlardır. Total peroksidin, total antioksidan potansiyele yüzde olarak oranı oksidatif stres indeksini verir (62,63).

2.4.1. Serbest Radikaller

En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir (R[•]). Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada dioksijen (O₂) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir (Tablo 2).

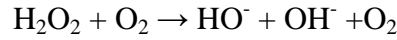
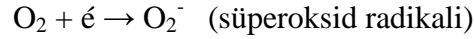
Tablo 4. Oksijen türevi bileşikleri

| Radikaller | Radikal olmayanlar |
|--|---|
| Hidroksil (HO [•]) | Hidrojen Peroksid(H ₂ O ₂) |
| Alkoksil (RO [•]) | Singlet Oksijen(O ₂ ↑↓) |
| Peroksil (ROO [•]) | Ozon (O ₃) |
| Süperoksid (O ₂ ⁻) | Hipoklorid(HOCl) |
| Nitrik oksit(NO [•]) | Lipid hidroperoksid(LOOH) |
| Azot dioksit (NO ₂ [•]) | Peroksinitrit (ONOO [•]) |

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon), ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri iki ana başlık altında incelenmektedir (64,65).

Süperoksit Radikalleri (O₂⁻)

Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalinin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir (66). Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O₂ ve H₂O₂ demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO⁻ radikallerini oluşturmaktadırlar.



Üretilen bu OH⁻ Radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir (67). Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile H₂O₂ ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon SOD enzimi ile katalizlenmektedir.



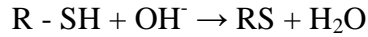
Hidroksil Radikalleri (OH⁻)

Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta şekilde görüldüğü gibi iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H⁻) ve diğeri ise hidroksil radikali (OH⁻).



Yine OH aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi

reaksiyona katılabilen OH⁻ radikalleri DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücrel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (68). DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmenin yanı sıra OH⁻ radikalleri tiol grubu içeren biyolojik moleküllerden H atomu da koparabilmektedirler.



OH⁻'in sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş olan biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH⁻ membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder (Araşidonik asit gibi). Böylece OH⁻ radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehitler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler (69,70). Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkenlerle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanı sıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofandioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial ETS, moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrel serbest radikalleri oluştururlar (70,71). Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal elektron transport sistemi serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur. Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (69,71).

2.4.2. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Lipidlere Etki

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (72,73). Lipid peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir ve demir (Fe), bakır (Cu) gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını arttırmaları. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanı sıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (metionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (74).

Proteinlere Etki

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır: 1) Amino asitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmentasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler. Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle

oksihemoglobinin O_2 veya hidrojen peroksit (H_2O_2) ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (75-77).

Karbonhidratlara Etki

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H_2O_2 peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar. Enflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen polimorfonükleer lökositlerden (PML) ekstrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve

O₂buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalarlar. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (76,77).

DNA'ya Etki

Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür. ROM ve RNM ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir. DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksid veya nitrojen dioksid, peroksinitrit, dinitrojen trioksid ve nitrik asid gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler. Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutageneze, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (78,79).

2.4.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadırlar. Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden karışık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı indirgenme ayarını sürdürebilmesinde plazma çok önemlidir. Çünkü plazma, antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınımını ve dağıtımını gerçekleştirir. Total antioksidan duruma en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun %85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda

bilirubin, GSH, flavinoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, urik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak, glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan seviyenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bundan dolayı kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite (TAK) ölçümü yaygınlaşmaktadır (80-83).

2.4.3.1. Enzimatik ve Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

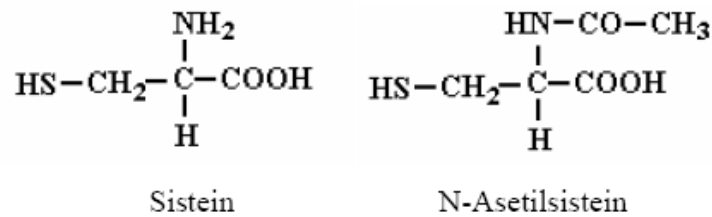
Enzimatik olanlar süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-s-transferazlar ve mitokondrial sitokrom oksidazdır. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise askorbik asit, β -Karoten (Vitamin A ön maddesi), vitamin E (α -tokoferol), polifenoller, transferin, laktoferrin, seruloplazmin, albümin, urik asit ve bilirubinide sayabiliriz (82-84).

2.5. N-ASETİLSİSTEİN

N-asetilsistein (NAS), yaklaşık 50 yıldır solunum sistemi hastalıklarında mukolitik ajan olarak kullanılan bir aminoasittir. Yıllar içerisinde oksidatif stresle ilişkili ya da redükte glutatyon gereksiniminin arttığı durumlarda, etkili olduğu gözlenen NAS'ın bir antioksidan olarak kullanımı, giderek yaygınlaşmaktadır (85-87).

2.5.1. Kimyasal Yapı ve Özellikleri

Serbest tiyol (SH) grubu içeren NAS, Şekil 1'de görüldüğü gibi; L-sistein aminoasidinin N-asetil türevidir. Beyaz renkte bir tiyol bileşiği olan NAS'ın kapalı formülü " $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ " ve molekül ağırlığı 163,2 g/mol'dür (88).



Şekil 3. Sistein ve NAS'ın Kimyasal Yapıları

Sisteinin L-izomerinden türeyen L-NAS, biyokimyasal olarak aktiftir ve organizmada tiyol grupları için önemli bir kaynak oluşturur. D-NAS ise, sistein ve redükte glutatyona metabolize olamadığı için, inaktif izomer olarak kabul edilir (86,87). NAS, sistein türevi olmasına rağmen, sahip olduğu asetil grubundan dolayı, sisteine göre suda daha çok çözünür ve daha az toksiktir; ayrıca, dimerizasyon ve oksidasyona daha az meyillidir (87).

2.5.2. Farmakokinetik ve Metabolizma

NAS'ın absorpsiyonu, organizmada dağılımı, metabolizması ve organizmadan atılımı; uygulama şekline bağlı olarak değişebilmektedir. NAS, organizmaya oral, İV ve topikal (ör: aerosol) yoldan verilebilir. NAS, topikal olarak kullanıldığında; sistein ya da redükte glutatyon miktarlarında sistemik bir artış olmadığı kanıtlanmıştır. Plazma düzeyi İV uygulamayla hızla yükselen NAS'ın, bazı yan etkilere yol açabileceği görülmüştür. Bu nedenle, NAS'ın oral kullanımı tercih edilmektedir (87).

Absorpsiyon: Oral alımı takiben, düşük mide pH'sında nötr hale gelen NAS, hızla ve hemen hemen tamamı bağırsaklardan emilir. Radyoaktif işaretlenmiş NAS'ın, oral alımdan sonra, sadece % 3'ünün feçesle atıldığı gösterilmiştir. Oral alınan NAS, bir saat içerisinde maksimum kan ve plazma konsantrasyonlarına ulaşır ve hatta alımı takiben 10-12 saat sonra bile, plazmada tespit edilebilir (85). NAS, plazmada farklı formlarda bulunabilmektedir. Total NAS'ın 1/3'ü serbest olarak bulunmakta; geri kalanı ise N,N1-diasetilsistein olarak veya düşük molekül ağırlıklı plazma proteinlerine disülfid bağıyla konjüge olarak bulunmaktadır. Serbest ve proteinlere bağlı NAS arasında dinamik bir denge vardır (88).

Metabolizma: Oral alınan NAS, ince bağırsak ve karaciğerde yüksek oranda ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Portal dolaşım ile karaciğere gelen NAS'ın çok az bir kısmı değişmeden kalır ve NAS, başta sistein ve inorganik sülfid olmak üzere çeşitli metabolitlere dönüştürülür. Sisteinin az bir kısmı da safra asitleriyle atılan taurine dönüşmektedir (85).

Biyoyararlanım: Oral yoldan alınan ve hiçbir değişikliğe uğramayan NAS'ın biyoyararlanımı, % 4-10 olarak bulunmuştur. Düşük biyoyararlanım, NAS'ın intestinal lümen ve mukoza hücrelerinde deasetile edilmesine ve proteinlere disülfid bağıyla konjüge olmasına bağlanmaktadır (88).

Vücuttaki dağılım hacmi 0.33 L/kg ve renal klirensi 0.21 L/saat/kg olan serbest NAS'ın plazma yarılanma ömrü, 2.27 saattir (89).

Atılım: NAS, başlıca inorganik sülfat şeklinde idrarla atılır. Radyoaktif olarak işaretlenmiş ve oral yoldan alınan NAS'ın 24 saatlik idrarda geri kazanılabilirliği, % 13-38 olarak bulunmuştur (85).

2.5.3. Etki Mekanizması

Oral alınan NAS'ın organizmada başlıca etkisi, ekstraselüler sistin ve sistein düzeylerini artırması ve organizma için serbest tiyol kaynağı oluşturmasıdır (85). İn vivo ve in vitro çalışmalarla, NAS'ın redükte glutatyon biyosentezini artırdığı gösterilmiştir. İn vivo NAS, eritrosit, karaciğer ve akciğer hücrelerinde hem intraselüler redükte glutatyon düzeylerini artırmakta ve hem de redükte glutatyon depolarını yenilemektedir (87).

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

Serbest tiyol grupları, serbest oksijen radikallerine karşı savunmada esansiyel kabul edilmektedir (90). NAS'ın antioksidan etkisi, redükte glutatyon öncüsü olmasının yanı sıra, doğrudan serbest radikalleri toplayabilme özelliğine de bağlanmaktadır (87-90). Oksidantlara maruz kalan NAS, sahip olduğu serbest tiyol gruplarıyla disülfid bağı oluşturarak; direkt olarak antioksidan etki göstermektedir (88).

NAS hücreler için çok toksik bir serbest oksijen radikali olan HOCl (hidroksiklorür) için güçlü bir toplayıcıdır. Ayrıca HO[•] (hidroksil) ve H₂O₂ (hidrojen peroksit) üretimini de azaltmaktadır. Sürekli olarak % 100 oksijene maruz bırakılan hayvan modelleri üzerinde, NAS'ın akciğerleri koruduğu gösterilmiştir (90). Diğer taraftan, NAS'ın mukolitik etkisi, yapısında bulunan serbest tiyol grubuyla, balgamın mukoprotein moleküllerindeki disülfid köprülerini kırmasına bağlı olarak açıklanmaktadır. NAS'ın metabolik aktivitesinden büyük oranda serbest tiyol grubu sorumlu olmasına rağmen; amin grubuna bağlı asetil ünitesi de, NAS'i oksidasyona karşı daha stabil ve dirençli hale getirmektedir (88).

2.5.4. Endikasyon

NAS'ın tedavi amacıyla kullanıldığı hastalıklar arasında, akut respiratuvar distres sendromu, fibröz alveolitis, pulmoner ödeme neden olan toksik materyallerin inhalasyonu, kronik bronşit, kistik fibrozis gibi solunum sistemi hastalıkları, angina pectoris ve akut miyokard infarktüsü gibi kardiovasküler hastalıklar sayılabilir (86,87). Ayrıca, asetaminofen zehirlenmesinde yaklaşık 20 yıldır yeterli redükte glutatyon düzeylerini sağlamak amacıyla, İV infüzyon veya oral yoldan antidot olarak kullanılmaktadır. Zehirlenmede hedef organ karaciğer ve hasara neden olan metabolit N-asetil-p-benzokinonemin'dir. Bu toksik metabolit redükte glutatyon ile detoksifiye edildiğinden; aşırı doz asetaminofen alınımı, kısa sürede redükte glutatyon depolarını boşaltmakta ve toksik metabolitin detoksifikasyonu yapılamamaktadır (87).

2.5.5. Yan Etki ve Toksikite

Fareler için oral letal doz, 7888 mg/kg'ın üzerindedir. Hayvanlarda yapılan fertilité çalışmalarında, 250 mg/kg dozda herhangi bir yan etkiye rastlanmamış ve hatta 2000 mg/kg dozlarda bile teratojenik etki gözlenmemiştir. Aynı durum, laktasyon dönemi için de geçerlidir. NAS'ın gebelik sürecinde güvenle kullanılabileceği deneysel çalışmalarla gösterilmiş olsa da, yeterli sayıda klinik çalışma olmadığı için, hamilelikte NAS kullanımı henüz netlik kazanmamıştır (85).

2.5.6. NAS'ın Nefroloji Pratiğinde Kullanımı

İnflamasyon, ototoksikite ve oksidatif strese karşı hemodiyaliz hastalarında daha öncesine ait çalışmalarda etkinliği gösterilen NAS'ın periton diyalizi hastalarında yeterince deneyimi yoktur (91,92). Bununla birlikte NAS'ın nefrotoksik kontrast madde kullanımına bağlı koruyucu etkinliği bilinmekte ve birçok klinikte rutin kullanımı yapılmaktadır (93,94). Ayrıca hayvan çalışmalarında NAS'ın renal mikrosirkülasyon üzerine vazodilatör etkileri nedeniyle yararlı etkileri gösterilmiştir (95,96). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise on periton diyaliz hastasına dört hafta boyunca günlük 1200 mg NAS'ın periton membran fonksiyonu ve net ultrafiltrasyon üzerine etkisi olmamakla birlikte idrar miktarını anlamlı şekilde artırdığı gözlenmiştir (97). Bui ve arkadaşlarının ratlar üzerine yaptığı bir çalışmada ise, hayvanlara periton diyaliz solüsyonları ve NAS verilerek 6 hafta sonunda değerlendirilme yapılmıştır. Çalışmanın

sonunda NAS'ın, periton diyalizi solüsyonlarının periton üzerine olan histolojik ve fonksiyonel etkilerini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (98).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Semiha ve Asım Kibar Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi Periton Diyalizi Polikliniği'nde takip edilen ve RRT olarak SAPD uygulayan hastalar üzerinde Nisan 2010-Ocak 2012 tarihleri arasında yapıldı.

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

3.1. HASTA ALIMI

Çalışmaya ilk kez SAPD ilişkili peritonit tanısı konan 46 gönüllü hasta dahil edildi ve tüm hastalar çalışmayı tamamladı. Daha önce SAPD ilişkili peritonit geçiren ve/veya daha önceden tespit edilen aşikar işitme kaybı hikayesi olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı:

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

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

SAPD ilişkili peritonit tanısı karın ağrısı ve periton sıvısında bulanıklaşma şikayetiyle başvuran hastalarda periton sıvı beyaz küre sayısı $100/\text{mm}^3$ ve üzerinde olması ve bunun % 50 ve daha fazlasının PMNL olmasıyla konuldu. Tüm hastalardan rutin tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler çalışıldı. Kültür tekniklerine uygun şekilde periton sıvı kültürü alındı. Periton sıvı kültürü ve diğer rutin tetkikleri tamamlanan hastalara ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Ampirik antibiyotik tedavisi olarak sefazolin 1x2 g İP + amikasin 2 mg/kg İP başlandı. Periton sıvı kültür sonuçları çıkınca tedavi yeniden düzenlendi.

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

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

3.2. OTOAKUSTİK EMİSYON ÖLÇÜMLERİ

Hastaların otoakustik emisyon (OAE) ölçümleri Madsen tarafından üretilen Capella OAE cihazı ile yapıldı. Ölçümler sırasında çevrenin olabildiğince sessiz olması için gerekli tedbirler alındı.

3.2.1. Transient OAE Ölçümü

Transient OAE ölçümü, fast-screen modunda gerçekleştirildi. Ölçüm, süresi 40 μs olan 75 dB SPL şiddetindeki lineer olmayan klik uyarın kullanılarak yapıldı. Klik oranı 50/s ve poststimulus analiz menzili 3–12,5 ms'dir. Testi durdurma ölçütü 2080 tarama yapılması olarak belirlendi. Transient OAE cevapları 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 Hz'lerdeki sinyal/gürültü (S/N) oranları hesaplanarak tespit edildi.

3.2.2. Distorsiyon Ürünü OAE Ölçümü

Distorsiyon ürünü OAE, f_2/f_1 oranı 1,22'ye eşit olacak şekilde $2f_1-f_2$ ile elde edilmiştir. Distorsiyon ürünü OAE'in DpGram fonksiyonunda birincil sinyal şiddetleri $L_1 = 65$ dB SPL, $L_2 = 55$ dB SPL olarak üretilmiş ve 500 Hz'den 8000 Hz'e kadarki (500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 ve 8,000 Hz) frekans aralığında ölçüm yapılmıştır. Distorsiyon ürünü OAE Input/Output (I/O) fonksiyonunda ise 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz frekanslarda 70 dB SPL'den 45 dB SPL'ye kadar 5'er dB otomatik olarak azalan seviyelerdeki birincil tonlara verilen cevaplar ölçülmüştür. Testi durdurma ölçütü, 1000 taramanın gerçekleşmesi ve S/N oranının 6 dB olması şeklinde belirlenmiştir.

3.3. TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE (TAK) VE TOTAL OKSİDAN KAPASİTE (TOK) ÖLÇÜMÜ

3.3.1. Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidan Kapasite ölçümü

Tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total oksidan ve antioksidan kapasitesini ölçen metot kullanılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların bazal, 1. hafta ve 4. haftada alınan kan örneklerinden elde edilen serum örnekleri -80 °C'de çalışma başlayana kadar muhafaza edildi. Daha sonra antioksidan kapasiteyi ölçmek için immüendiagnostik AG firmasının KC 5200 lot numaralı ImAnOx (TAS/TAC) kiti ile fotometrik olarak değerlendirilme yapıldı. Oksidan kapasiteyi ölçmek için ise yine immüendiagnostik AG firmasının KC 5100 lot numaralı PerOx (TOS/TOC) kiti ile fotometrik olarak değerlendirilme yapıldı. Bütün ölçümler Erciyes Üniversitesi ELİSA laboratuvarında microplate okuyucuda (Tecan-Sunrise™) okunarak ölçümler kaydedildi.

3.3.2 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidan Kapasite (TOK) / Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı. Tüm hastalara bazal, 7.gün ve 28. günlerde oksidan durumu dolayısıyla oksidatif stres indeksini belirlemek amacıyla üç kez kan alındı.

3.4. AMİKASİN DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya alınan hastalardan 24., 72. ve 120. saatlerde serum amikasin düzeyini ölçmek için infüzyon bitiminden 1 saat sonra örnekler alınarak -80 °C’de çalışma başlayana kadar muhafaza edildi.Çapraz reaksiyon riskini önlemek için sadece sefazol- amikasin kombinasyonu protokolu verilen hastalar dahil edildi. Amikasin düzeyleri Serodyn firmasına ait tanecikli opasimetri immünoserolojik yöntem ile çalışıldı (Serodyn QMS® AMIKACIN REF 0373910 numaralı kit). Sonuçlar µg/mL cinsinden verildi.

Ayrıca bu çalışma clinicaltrials.gov sitesine NCT01271088 numaralı kayıt numarası ile kayıt edilmiştir.

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

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

4. BULGULAR

Çalışmamıza SAPD ilişkili ilk peritonitini geçiren ve tedavi olarak intraperitoneal sefazol-amikasin tedavisini alan hastalar dâhil edildi. Bu tedaviyi alan hastalar randomizasyon ile NAS alan (n=25) ve almayan (n=25) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve NAS almayan grup kontrol grubu olarak adlandırıldı. NAS grubu, bir hasta öldüğü için ve bir hasta ise mantar peritoniti nedeni ile periton diyaliz kateteri çekildiği için 23, kontrol grubu ise iki hasta çalışmaya devam etmediği için yine aynı şekilde 23 kişi olarak tamamlandı. Hastaların klinik ve demografik özellikler açısından incelendiğinde birbirlerine benzer gruplar idi. NAS ve kontrol gruplarının yaş ortalaması sırası ile 46.6 ± 14.5 ve 49.5 ± 12.2 yıl idi. NAS grubundaki 23 hastanın 12'si erkek (% 52), 11'i kadındı (% 48). Kontrol grubundaki 23 hastanın 11'i erkek (% 48), 12'si kadındı (% 52). NAS ve kontrol gruplarının SAPD tedavi süreleri ortanca değeri sırası ile 37.5 ± 34.0 ve 43.9 ± 36.8 ay idi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, renal replasman tedavi süreleri ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

NAS ve kontrol gruplarının aldıkları toplam amikasin süreleri sırasıyla 9 (4-20) ve 8 (4-21) gün idi. Tedavi ve kontrol gruplarının toplam amikasin dozları ortanca değeri ise sırası ile 1.0 (0.5-2.0) ve 1.2 (0.5-2.2) gram idi. Ayrıca serum amikasin düzeyleri 24., 72. ve 120. saatte alınan kan örnekleri gruplar arası karşılaştırıldı. Sonuç olarak her iki grup arasında toplam amikasin süreleri, dozları ve farklı zamanlardaki serum amikasin düzeyleri açısından aralarında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

NAS ve kontrol gruplarının kan lökosit sayısı ortalaması sırası ile 8030 ± 3092 ve 6045 ± 1082 mm^3 idi. Tedavi ve kontrol gruplarının hemoglobin değerleri ortalaması

sırası ile 11.3 ± 1.9 ve 11.1 ± 1.2 g/dl idi. Tedavi ve kontrol gruplarının albümin değerleri ortalaması sırası ile 3.42 ± 0.4 ve 3.26 ± 0.4 g/dl idi. Her iki grup arasında kan lökosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu ve albümin değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Tedavi ve kontrol gruplarının periton lökosit sayısı ortanca değeri sırası ile 630 (150-12570) ve 580 (250-12400) idi. NAS ve kontrol gruplarının Kt/V (diyaliz yeterlilik göstergesi) ortalaması sırası ile 2.35 ± 0.66 ve 2.53 ± 0.58 idi. NAS ve kontrol gruplarının D/P (diyalizat/plazma) kreatinin değerleri ortalaması sırası ile 0.71 ± 0.07 ve 0.71 ± 0.08 idi. Tedavi ve kontrol gruplarının rezidüel idrar miktarı ortalama değeri sırası ile $980 \text{ml} \pm 936 \text{ml}$ ve $676 \text{ml} \pm 431 \text{ml}$ idi. Her iki grup arasında periton lökosit sayısı, Kt/V değerleri, D/P kreatinin değerleri ve rezidüel idrar miktarı açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Çalışmaya alınan hastaların KBH etyolojileri değerlendirildiğinde en sık sebep DM idi ve iki grupta etyolojiler açısından anlamlı fark yok idi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 5’da gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

| Özellikler | NAS Grubu (n=23) | Kontrol Grubu (n=23) | p |
|---|---------------------|-------------------------|------|
| Yaş (yıl) | 46.6±14.5 | 49.5±12.2 | 0.47 |
| Cinsiyet erkek (%) | 12(52) | 11(48) | 0.90 |
| KBH etyolojisi | | | |
| Diabetes mellitus | 8 | 8 | 0.90 |
| Hipertansiyon | 6 | 7 | 0.90 |
| Polikistik böbrek hastalığı | 2 | 2 | 0.90 |
| Pyelonefrit | 2 | 2 | 0.90 |
| Glomerulonefrit | 0 | 1 | 0.90 |
| Amiloidoz | 1 | 1 | 0.90 |
| Bilinmeyen | 4 | 2 | 0.90 |
| SAPD Süresi (ay) | 37.5± 34.0 | 43.9± 36.8 | 0.58 |
| Vücut kitle indexi (m ²) | 26.3±3.11 | 27.5±4.6 | 0.57 |
| Kan lökosit sayısı (mm ³) | 8030±3092 | 6045±1082 | 0.08 |
| Hemoglobin (g/dl) | 11.3±1.9 | 11.1±1.2 | 0.43 |
| Albümin (g/dl) | 3.42±0.4 | 3.26±0.4 | 0.98 |
| Rezidüel idrar miktarı (ml/gün) | 980± 936 | 676± 431 | 0.80 |
| Periton lökosit sayısı (mm ³) | 630(150-12570) | 580(250-12400) | 0.84 |
| Kt/V üre | 2.35±0.66 | 2.53±0.58 | 0.33 |
| D/P kreatinin | 0.73 ±0.07 | 0.71±0.08 | 0.80 |
| Toplam amikasin dozu (gr) | 1.0 (0.5-2.0) | 2.2 (0.5-2.2) | 0.86 |
| Toplam amikasin süresi(gün) | 9(4-20) | 8(4-21) | 0.82 |
| Amikasin kan düzeyi (µg/mL) | | | |
| 24. saat | 5.17±1.9 | 5.11±1.8 | 0.99 |
| 72.saat | 5.96±2.8 | 5.40±1.9 | 0.43 |
| 120.saat | 3.94±2.0 | 3.67±1.6 | 0.61 |

Çalışmaya alınan hastaların periton sıvı kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar Tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6. Periton Sıvı Kültüründe Üreyen Mikroorganizmalar

| Mikroorganizmalar | Kontrol grubu (n=25) | NAS grubu (n=25) |
|-----------------------|-------------------------|---------------------|
| Gram pozitif | | |
| S. epidermidis | 5 (%20) | 4 (%16) |
| MSSA | 4 (%16) | 4 (%16) |
| MRSA | 4 (%16) | 4 (%16) |
| KNS | 2 (%8) | 4 (%16) |
| Enterokok | 0 (%0) | 1 (%4) |
| Gram negatif | | |
| E. coli | 2 (%8) | 1 (%4) |
| Psödomonas | 1 (%4) | 1 (%4) |
| Mantar | 1 (%4) | 0 (%0) |
| Kültür negatif | 6 (%24) | 6 (%24) |

MSSA: Metisiline duyarlı stafilokokkus aureus, **MRSA:** Metisiline dirençli stafilokokkus aureus, **KNS:** Koagülaz negatif stafilokok

Çalışmaya alınan hastaların işitme testleri otoakustik emisyon testleri ile değerlendirildi. Hastaların her iki kulakları da değerlendirildiği için her bir grup için toplam 46 ölçüm yapıldı. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi (bazal) yapılan işitme testleri ile tedavinin 1.haftası (Erken Dönem) ve tedavinin 4.haftası (Geç Dönem) yapılan işitme testleri ayrı ayrı hem gruplar arası hem de kendi grupları içinde karşılaştırıldı. Transient tip ve distorsiyon ürünü işitme testleri her grup için kendi aralarında değerlendirildi (Tablo 7 ve 8). Ayrıca her iki işitme testi erken ve geç dönemdeki bazal ölçüme göre değişiklikler gruplar arası değerlendirildi (Tablo 9).

Tablo7. NAS ve kontrol grubunun bazal, erken ve geç dönem transient OAE test sonuçlarının grup içi karşılaştırılması

| Frekans (Hz) | Kontrol Grubu (n=46) | NAS Grubu (n=46) |
|--------------|----------------------|--------------------------|
| 1000 | | |
| To | 2.95 (-2.80 – 5.00) | 3.95 (1.60-10.90) |
| T1 | 2.60 (-1.10-7.90) | 2.50 (-0.10-6.30) |
| T4 | 1.00(-1.20-7.00) | 3.20 (1.10-8.30) |
| <i>p</i> | 0.307 | 0.356 |
| 1500 | | |
| To | 2.80 (-0.70-8.90) | 7.585±8.40 ^{ab} |
| T1 | 3.30 (-0.20-10.20) | 5.41±7.60 ^b |
| T4 | 3.45(0.70-8.10) | 9.02±8.89 ^a |
| <i>p</i> | 0.692 | 0.011 |
| 2000 | | |
| To | 1.25(-1.1-5.7) | 5.374±7.15 ^a |
| T1 | 3.40(1.30-8.70) | 5.15±6.71 ^a |
| T4 | 2.55(-1.10-6.40) | 7.47±7.27 ^b |
| <i>p</i> | 0.621 | 0.014 |
| 3000 | | |
| To | 3.29±4.76 | 3.50 (0.20-7.80) |
| T1 | 1.85±3.73 | 3.60 (-0.40-8.00) |
| T4 | 2.13±4.59 | 3.55 (0.70-10.00) |
| <i>p</i> | 0.117 | 0.731 |
| 4000 | | |
| To | 1.10(-0.50-3.20) | 2.50 (-0.10-5.30) |
| T1 | 1.20(0.00-3.70) | 1.15 (-0.90-5.30) |
| T4 | 1.25(-1.30-3.80) | 0.60 (-1.00-7.00) |
| <i>p</i> | 0.982 | 0.482 |

^{a,b}: Aynı harflerin bulunduğu gruplarda fark olmadığını göstermektedir

To: İlk başvuru anı ölçümü, T1: Tedavinin 1.haftası (Erken Dönem) ölçümü, T4: Tedavinin 4.haftası (Geç Dönem) ölçümü

Gruplar kendi içlerinde transient OAE testine göre beş farklı frekans eşliğinde değerlendirildiğinde, NAS grubunda bazal ölçümlere göre 4000 Hz dışında işitme kaybı görülmemekte, bununla birlikte 1500 ve 2000 Hz’de iyileşme göze çarpmaktadır ($p=0.011$ ve $p=0.014$ sırası ile). Kontrol grubunda ise 1000 ve 3000 Hz’de bazal değerlere göre bir düşüş olup hiçbir frekanstaki değişiklikler istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır.

Tablo 8. NAS ve kontrol grubunun bazal, erken ve geç dönem distorsiyon ürünü OAE test sonuçlarının grup içi karşılaştırılması

| Frekans (Hz) | Kontrol Grubu (n=46) | NAS Grubu (n=46) |
|--------------|----------------------|--------------------------------|
| 500 | | |
| To | -3.224±6.38 | -1.30 (-5.50-4.50) |
| T1 | -2.37±6.82 | -2.10 (- 6.00-2.50) |
| T4 | -4.01±6.89 | -1.00 (-7.20-4.30) |
| <i>p</i> | 0.454 | 0.268 |
| 1000 | | |
| To | -1.00 (-8.70-6.80) | 6.55 (5.00-8.70) ^a |
| T1 | -1.00 (-10.00-7.40) | 6.90 (6.10-8.90) ^a |
| T4 | -2.50 (-7.70-6.90) | 8.30 (6.40-10.20) ^b |
| <i>p</i> | 0.228 | <0.001 |
| 1500 | | |
| To | 4.60 (-3.00-6.90) | 6.60 (4.00-8.60) |
| T1 | 6.15 (-2.60-8.50) | 7.00 (1.80-9.00) |
| T4 | 1.85(-4.60-6.90) | 7.20 (6.10-12.20) |
| <i>p</i> | 0.644 | 0.112 |
| 2000 | | |
| To | 1.60(-4.30-6.40) | 6.95 (2.50-9.50) |
| T1 | 6.10 (-0.90-6.60) | 6.45 (0.30-9.10) |
| T4 | 6.10 (-1.90-6.60) | 6.695 (1.70-9.10) |
| <i>p</i> | 0.688 | 0.597 |
| 3000 | | |
| To | 6.10 (-2.70-6.40) | 6.35 (0.70-8.80) |

| | | |
|-------------|-----------------------|---------------------------------|
| T1 | 5.95 (-1.70-6.90) | 6.35 (-3.40-8.50) |
| T4 | 1.35 (-3.00-6.50) | 6.60 (3.60-8.90) |
| <i>p</i> | 0.388 | 0.821 |
| 4000 | | |
| To | 5.65 (0.90-6.70) | 6.60 (5.70-8.20) |
| T1 | 6.10 (0.30-6.80) | 6.65 (3.00-9.40) |
| T4 | 6.20 (-1.60-6.80) | 7.20 (6.10-10.60) |
| <i>p</i> | 0.129 | 0.127 |
| 6000 | | |
| To | -2.55 (-4.00-2.10) | -1.15 (-6.20-6.30) |
| T1 | -3.50[(-9.5)-(-0.30)] | -1.45 (-6.50-6.20) |
| T4 | -4.050 (-9.70-0.10) | 0.70 (-5.00-6.70) |
| <i>p</i> | 0.107 | 0.424 |
| 8000 | | |
| To | -3.45 (-7.30-2.20) | -0.95 (-6.00-4.10) ^a |
| T1 | -2.00 (-9.40-1.70) | 0.80 (-5.00-6.20) ^{ab} |
| T4 | -3.05(-7.80-1.40) | 1.40 (-4.00-10.00) ^b |
| <i>p</i> | 0.322 | 0.018 |

^{a,b}: Aynı harflerin bulunduğu gruplarda fark olmadığını göstermektedir.

To: İlk başvuru anı ölçümü, T1: Tedavinin 1.haftası (Erken Dönem) ölçümü, T4: Tedavinin 4.haftası (Geç Dönem) ölçümü

Gruplar kendi içlerinde distorsiyon ürünü OAE testine göre sekiz farklı frekans eşliğinde değerlendirildiğinde, NAS grubunda sekiz frekansın tamamında bazale göre işitme kaybı görülmemektedir. Bununla birlikte tüm frekanslardaki bu korunma hali 1000 ve 8000 Hz'de bazale göre anlamlı iyileşme görülüp bu fark istatistiksel olarak anlam kazanmıştır ($p < 0.001$ ve $p = 0.018$ sırası ile). 1000 Hz'deki iyileşme 4. haftada hem birinci haftaya göre hem de bazal değere göre iken, 8000 Hz'deki iyileşme 1. haftadan itibaren anlamlılık kazanmaya başlamış olup bu anlamlılık 4. haftada da sürmüştür. Kontrol grubunda ise frekanslarında bazal değerlere göre genel itibari ile düşüş olup hiçbir frekanstaki değişiklikler anlamlı olmamıştır.

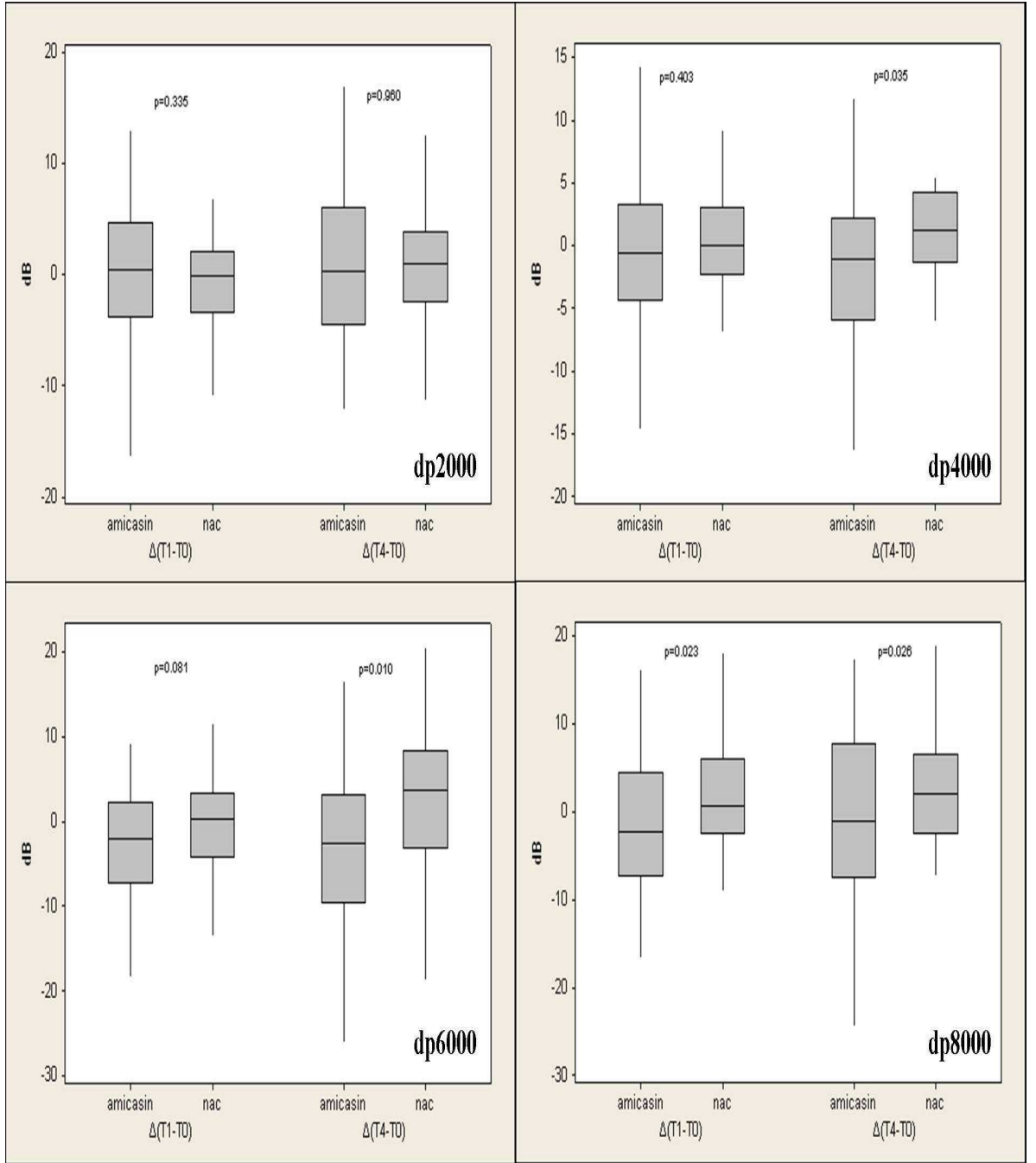
Erken ve geç dönem transient ve distorsiyon ürünü OAE testleri, bazal işitme testi ile kıyaslandığında meydana gelen ortalama işitme kaybının (dB) gruplar arası karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir. NAS alan grupta işitme testlerinde hem transient hem de distorsiyon ürünü OAE test sonuçlarına göre frekansların tamamına yakınında genel bir iyileşme hali görülürken kontrol grubuna göre bu değişiklikler 3000 Hz'de 4.haftanın sonunda bazal değerlere göre [-0.25 (-1.85-4.95) ve -1.25 (-4.47-2.70), p=0.033], 4000 Hz'de 4. haftanın sonunda bazal değerlere göre [1.25(-1.30-4.20) ve -1.10 (-5.92-2.22), p=0.035], 6000 Hz'de 4.haftanın sonunda bazal değerlere göre [3.70 (-3.10-8.27) ve -2.65 (-9.65-3.07), p=0.010] ve son olarak 8000 Hz'de ise hem 1.haftanın sonunda bazal değerlere göre [0.60 (-2.42-6.05) ve -2.25 (-7.40-4.42), p=0.023] hem de 4. haftanın sonunda bazal değerlere göre [2.00 (-2.42-6.47) ve -1.15(-7.52-7.67), p=0.026] yüksektir ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Distorsiyon ürünü OAE testlerine göre grupların 2000, 4000, 6000 ve 8000 Hz değerlerindeki karşılaştırma şekil 4'de özetlenmiştir.

Tablo 9. Tedavi ve kontrol grubunun erken ve geç dönem Transient ve Distorsiyon ürünü OAE test sonuçlarının bazal değerlere göre gruplar arası karşılaştırılması

| Frekans | Kontrol Grubu (n=46) | Tedavi Grubu (n=46) | <i>p</i> |
|---------------|----------------------|---------------------|--------------|
| T1000 | | | |
| T1-T0 | 0.65±6.137 | -1.86±6.84 | 0.019 |
| T4-T0 | -0.23±5.75 | -0.68±4.30 | 0.691 |
| T1500 | | | |
| T1-T0 | 0.53±6.61 | -2.17±8.57 | 0.103 |
| T4-T0 | 0.38±7.27 | 1.43±7.53 | 0.379 |
| T2000 | | | |
| T1-T0 | 1.52±4.66 | -0.22±5.97 | 0.132 |
| T4-T0 | 0.76±5.64 | 2.10±6.15 | 0.294 |
| T3000 | | | |
| T1-T0 | -1.25 (-3.67-2.05) | -0.30 (-1.95-1.72) | 0.360 |
| T4-T0 | -1.25 (-4.47-2.70) | -0.25 (-1.85-4.95) | 0.033 |
| T4000 | | | |
| T1-T0 | -0.42±3.62 | -0.26±4.39 | 0.852 |
| T4-T0 | -0.32±4.76 | -0.47±5.80 | 0.485 |
| Dp500 | | | |
| T1-T0 | 0.85±8.63 | -1.36±8.01 | 0.215 |
| T4-T0 | -0.78±7.98 | -0.53±7.40 | 0.880 |
| Dp1000 | | | |
| T1-T0 | 2.50 (-1.17-5.35) | 0.15 (-0.92-6.00) | 0.491 |
| T4-T0 | 1.15 (-5.37-9.20) | 1.10 (-0.45-5.70) | 0.927 |
| Dp1500 | | | |
| T1-T0 | 0.20 (-3.20-4.42) | 0.55 (-3.25-3.32) | 0.828 |
| T4-T0 | -0.40 (-8.12-4.82) | 1.30 (-1.55-6.35) | 0.082 |
| Dp2000 | | | |
| T1-T0 | 0.35(-3.85-4.62) | -0.15 (-3.42-2.07) | 0.335 |
| T4-T0 | 0.30 (-4.50-6.00) | 1.00 (-2.50-3.85) | 0.960 |
| Dp3000 | | | |
| T1-T0 | 0.35 (-1.05-2.00) | -0.30 (-2.62-1.20) | 0.250 |
| T4-T0 | -0.10 (-5.35-2.47) | 0.00 (-3.42-3.85) | 0.646 |
| Dp4000 | | | |
| T1-T0 | -0.55 (-4.32-3.22) | 0.00 (-2.32-3.00) | 0.403 |
| T4-T0 | -1.10 (-5.92-2.22) | 1.25(-1.30-4.20) | 0.035 |
| Dp6000 | | | |
| T1-T0 | -2.00 (-7.35-2.27) | 0.30 (-4.15-3.27) | 0.081 |
| T4-T0 | -2.65 (-9.65-3.07) | 3.70 (-3.10-8.27) | 0.010 |
| Dp8000 | | | |
| T1-T0 | -2.25 (-7.40-4.42) | 0.60 (-2.42-6.05) | 0.023 |
| T4-T0 | -1.15(-7.52-7.67) | 2.00 (-2.42-6.47) | 0.026 |

T:Transient, Dp:Distorsiyon, To:İlk başvuru anı ölçümü, T1: Tedavinin 1.haftası (Erken Dönem) ölçümü, T4: Tedavinin 4.haftası (Geç Dönem) ölçümü



Şekil 4. Distorsiyon ürünü OAE'ye göre grupların 2000, 4000, 6000 ve 8000 Hz değerlerindeki işitme kayıplarının karşılaştırılması

Ayrıca TAK, TOK ve OSİ değerleri NAS alan hastalar ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Benzer şekilde, işitme testleri ile eş zamanlı alınan bu serum örneklerinin değerlendirilmiştir. Bazal TAK değerleri arasında bir fark yok iken 1. hafta sonunda NAS grubunda kontrol grubuna göre artış görülmekte ve bu eğilim 4. hafta

sonunda istatistiksel olarak anlamlılık kazanmaktadır [192(32-242) ve 96(27-243), p=0.009].

Bazal TOK değerleri arasında da bir fark yok iken 1. Hafta sonunda kontrol grubunda NAS grubuna göre bir yükselme görülmekte ve bu durum 4. Hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlılık kazanmaktadır [543(296-706) ve 296(186-441), p=0.002].

OSİ değerleri ise iki grup arasında karşılaştırıldığında kontrol grubunda NAS grubuna göre 1. hafta sonundaki değerlerde anlamlılık kazanmakta [3.49 (1.27-4.79) ve 1.38 (1.18-1.89), p=0.013] ve bu durum 4. Hafta sonunda da sürmektedir [4.55 (3.19-7.00) ve 1.78 (1.04-2.51), p<0.001].

Ölçüm zamanlarına göre gruplar arası TAK, TOK ve OSİ değerleri şekil 5’de özetlenmiştir.

Tablo 10.TAK ölçümünün gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

| | | Grup | | |
|-----|----|-----------------------------|---------------|-------|
| | | NAS | KONTROL | P* |
| TAK | T0 | 153 (112-187) ^a | 183 (146-218) | 0.132 |
| | T1 | 197 (174-220) ^{ab} | 160(104-211) | 0.191 |
| | T4 | 192 (165-222) ^b | 96 (58-204) | 0.009 |
| P | | 0.006 | 0.066 | |

To:İlk başvuru anı ölçümü, T1: Tedavinin 1.haftası (Erken Dönem) ölçümü, T4: Tedavinin 4.haftası (Geç Dönem) ölçümü

P*: Gruplar arası fark

P: Grup içi fark

^{a,b}: Aynı harfi taşıyan ölçümler arasında fark yoktur

Tablo 11. TOK ölçümünün gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

| | | Grup | | |
|-----|----|---------------|-----------------------------|-------|
| | | NAS | KONTROL | P* |
| TOK | TO | 284 (188-406) | 402 (252-521) ^a | 0.121 |
| | T1 | 280 (200-338) | 442 (255-589) ^{ab} | 0.057 |
| | T4 | 296 (186-441) | 543 (296-706) ^b | 0.002 |
| P | | 0.156 | 0.032 | |

To: İlk başvuru anı ölçümü, T1: Tedavinin 1.haftası (Erken Dönem) ölçümü, T4: Tedavinin 4.haftası (Geç Dönem) ölçümü

P*: Gruplar arası fark

P: Grup içi fark

^{a,b}: Aynı harfi taşıyan ölçümler arasında fark yoktur

Tablo 12. OSİ değerine göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması

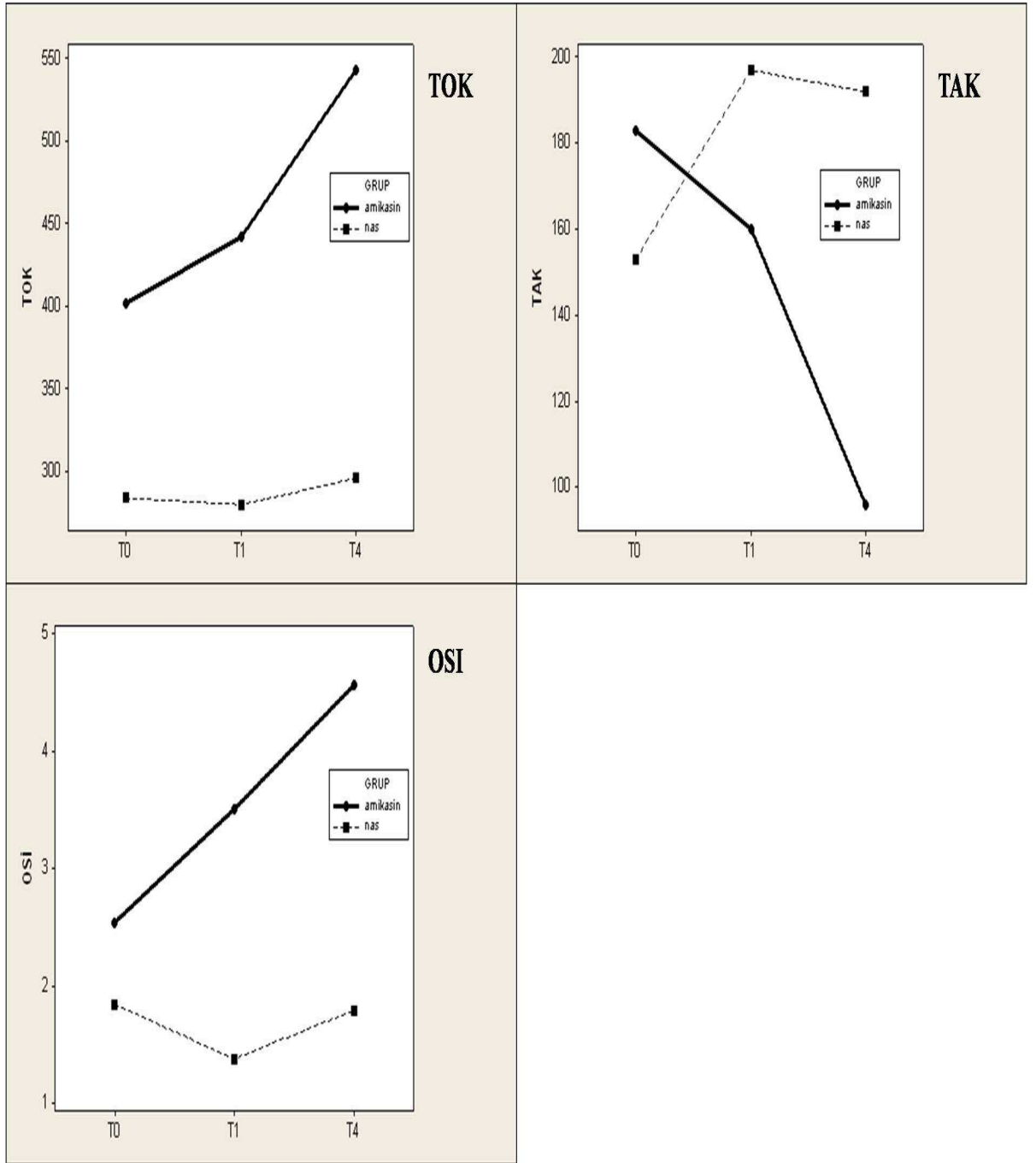
| | | Grup | | |
|-----|----|-------------------|-------------------------------|--------|
| | | NAS | KONTROL | P* |
| OSİ | TO | 1.84 (1.30-2.74) | 2.53 (1.33-3.56) ^a | 0.386 |
| | T1 | 1.38 (1.18-1.89) | 3.49 (1.27-4.79) ^a | 0.013 |
| | T4 | 1.78 (1.04-2.51) | 4.55 (3.19-7.00) ^b | <0.001 |
| P | | 0.054 | 0.003 | |

To: İlk başvuru anı ölçümü, T1: Tedavinin 1.haftası (Erken Dönem) ölçümü, T4: Tedavinin 4.haftası (Geç Dönem) ölçümü

P*: Gruplar arası fark

P: Grup içi fark

^{a,b}: Aynı harfi taşıyan ölçümler arasında fark yoktur



Şekil 5. Ölçüm zamanlarına göre gruplar arası TAK, TOK ve OSİ değerlerinin karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

İşitme kaybı SDBY olan hastalarda herhangi bir tetikleyici durum olmadan normal sağlıklı popülasyona göre daha yüksek bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda işitme kaybını ölçen yöntem farklılıklarına rağmen %25-75 oranında bu hastalarda işitme kaybı saptanmıştır ayrıca bu oran ileri yaşlarda ve yüksek frekanslarda artış göstermiştir (99-101).

Antonelli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hemodiyalize giren hastaları benzer yaş ve cinsiyete sahip kontrol grubu işitme fonksiyonlarını odiyometri ve BİUP kullanarak karşılaştırmışlardır. Çalışma sonunda işitme kayıplarının değerlendirilmesi sonucu, yaş ve kalsiyum ile aralarında pozitif korelasyon, albumin ile ise aralarında negatif korelasyon bulmuşlardır. Bu durumu ise iç kulaktaki hasara, strial birikime ve ganglion hücrelerinin kaybına bağlayarak açıklamışlardır. Ayrıca yaş ile olan bağlantıyı hem nöronal iletimin bozulmasına hem de üremik nöropatinin zamanla artması ile açıklamışlardır (102). Komşuoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 36 hemodiyaliz ve hastası ve kontrol grubu arasında BİUP kullanarak işitme fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda işitsel kaybın böbrek yetmezliği ve diyaliz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (103). Benzer şekilde Baldini ve arkadaşları kontrol grubu ile hemodiyaliz hastalarını BİUP kullanarak karşılaştırmış ve diyaliz grubunda anlamlı olarak yüksek hasar tespit edilmiştir (104).

Samir ve arkadaşlarının transient otoakustik emisyon testi kullanarak çocuklarda yaptığı bir çalışmada ise dört çocukta ileti tipi işitsel kayıp beş çocukta ise bilateral sinirsel tip işitme kaybı bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada odiyometri ile tespit edilemeyen işitme kayıplarının otoakustik emisyon testleri ile saptanabildiği de gösterilmiştir. Başka bir

deyişle kronik böbrek yetmezliği olan çocuklarda odiyometri ile saptanamayan kohlear patolojinin otoakustik emisyon testleri ile ilerde gelişebilecek işitme kaybının daha iyi ortaya çıkarıldığıdır (105).

Görüldüğü üzere çalışmaların tamamında kohlear hasarın kronik böbrek yetmezliği olan kişilerde sağlıklı popülasyona göre yüksek olduğu rapor edilmiştir.

Hastalığın kendisi ile birlikte olan bu istenmeyen durum özellikle ototoksik ilaçların kullanımı ile birlikte daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Bu ilaçlar arasında özellikle aminoglikozit ve glikopeptid (vankomisin) grubu ilaçlar klinik kullanım sıklığını da göz önüne alarak ön plana çıkmaktadırlar. Bu ilaç gruplarının vücuttan en önemli atılım yolu böbrekler olduğu için KBH olan hastalarda bu antibiyotiklerin yarılanma ömrü 8-10 kat uzamaktadır. Bu sebeple diyalize giren hastalarda aminoglikozit bağlı ototoksisite gelişme riski önemli ölçüde artmaktadır (46-49).

Son dönem böbrek yetmezliği bulunan hastalarda bu grup antibiyotiklerin kullanımının en önemli endikasyonları arasında sepsis, idrar yolu enfeksiyonları, kateter enfeksiyonları ve SAPD ilişkili peritonit sayılabilir (46,48). Peritonit, SAPD tedavisi gören tüm SDBY olan hastalarda en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Bu istenmeyen durum hastanın tedaviye uyumunu bozacağı gibi tedavi edilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Tedavi amaçlı kullanılan antibiyotikler oral, İV ve İP yolla verilebilirse de genellikle tercih edilen yöntem antibiyotiklerin İP verilmesidir. Aminoglikozidler bilhassa amikasin, tedavide en sık kullanılan nefrotoksik ve ototoksik yan etkileri olan antibiyotiklerden birisidir. Bu ilaçlara bağlı gelişen ototoksisite prevalansı % 3-25 arasında değişmektedir. Ayrıntılı ve daha sensitif işitme testleri kullanıldığında bu oran % 60'lara kadar yükselmektedir (45,48-51).

Kronik böbrek yetmezliği ve ototoksik ilaç kullanımına dair yapılan ilk çalışmalar birbirleriyle çelişmektedir. Bu çalışmalarda bir grup yazar işitsel hasar ile kullanılan antibiyotik arasında ilişki saptarken bir kısmında ise tersi yorum yapmışlardır. Bu çalışmaların ilkinde Nikolaidis ve arkadaşları SAPD ilişkili peritonitte tobramisinin İP verilmesinin işitme fonksiyonlarında herhangi bir kayba yol açmadığını savunmuşlardır. Bununla birlikte bu çalışmada aminoglikozid ototoksisitesinin tespit edilememesinin muhtemel sebebi işitme testlerinin sadece 250-10.000 Hz gibi düşük frekanslarda yapılmış olmasıydı (106).

Benzer şekilde Warady ve arkadaşlarının aminoglikozid tedavisi alan çocuk periton diyalizi hastaları ile kontrol grubunu içeren çalışmalarının sonunda işitme testlerinin kontrol grubuna göre daha bozuk olduğu ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte odiyometri ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BİUP) ile değerlendirilen hastaların hiçbirinde aminoglikozidle işitsel kayıp arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıca bu çalışmada yazarlar odiyometrinin BİUP testine göre hasarı saptamada daha sensitif olduğunu ileri sürmüşlerdir (107).

Bu çalışmaları destekleyen diğer bir çalışma ise Gendeh ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. SAPD hastalarında serum ilaç düzeylerini ölçerek yaptıkları çalışmada İP gentamisin tedavisinin ototoksisite riskinde artışa yol açmadığını savunmuşlardır. Ancak bu çalışmada da sadece 125-8.000 Hz gibi düşük frekans işitme testleri yapılarak hastalar değerlendirilmiştir (108).

Mars ve arkadaşları ise periton diyalizi hasta grubunda bu durumu değerlendirmişlerdir. SAPD ilişkili peritonit olan hastalara İP aminoglikozid (gentamisin veya tobramisin) tedavisi başlamadan önce ve tedaviden 3 hafta sonra işitme testleri yapmışlardır. Kan, idrar ve periton da aminoglikozid klerenside ölçülen bu çalışmanın sonucunda hastalarda herhangi bir işitme kaybı gelişmediğini rapor etmişlerdir. Ancak ayrıntılı olarak yapılan bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı faktörü hasta sayısının yetersiz olması idi (109).

Bununla birlikte karşıt görüş içeren çalışmalarda mevcuttur. Van der Hulst ve arkadaşları tarafından yapılan 19 hastayı kapsayan düşük ve yüksek frekans testlerinin kullanıldığı bir çalışmada İP gentamisin veya vankomisin tedavisi verilen hastalar değerlendirilmiştir. Serum düzeyleri normal sınırlarda olmasına rağmen gentamisinin yüksek frekanslarda işitme kaybı ilişkili olabileceği tespit edilmiştir (110).

Sonuçları bu literatürü destekleyen bir çalışmayı da üniversitemiz SAPD ünitesinde izlenen hastalar üzerinde yapmıştık. Kesitsel olarak yaptığımız bu araştırmada peritonit geçiren 106 SAPD hastasında, geçirmeyenlere kıyasla anlamlı derecede işitme kaybı geliştiği ortaya konmuştur ve bu çalışmada işitme kaybı gelişimi ile amikasin kullanımının doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (5).

Daha sonra ise prospektif olarak tamamladığımız diğer bir araştırmada ise kontrol grubunda toplam amikasin ve toplam vankomisin dozları ile işitme kaybı arasında

kuvvetli ilişki vardı. Toplam amikasin dozu arttıkça hem düşük frekans hem de yüksek frekanslarda işitme kaybının arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Benzer şekilde vankomisin dozu arttıkça hem düşük hem de yüksek frekanslarda işitme kaybının arttığı görüldü ve bu artışın yüksek frekansta anlamlılık kazandığı gösterilmiştir. Amikasin ve vankomisinin ototoksik etkisinin doza bağımlı olduğu düşünülmüştür (7).

Gendeh ve arkadaşları yaptıkları 25 hastayı kapsayan bir çalışmada da peritoniti olan periton diyalizi hastalara altışar günlük aralıklarla iki doz vankomisin verilerek değerlendirilmiş ve serum ilaç düzeylerini ölçmüşlerdir. Odiyometri, elektronistagmografi ve klinik yaklaşım ile işitme fonksiyonları ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda vankomisinin İP verilmesinin tek başına ototoksisiteye yol açmayacağı, aminoglikozitlerle birlikte kullanıldığında hafif derecede bir işitme kaybına neden olabileceğini belirtmişlerdir (111).

Biz bu çalışmamızda ise homojenizasyon oluşturmak ve amikasinin ototoksik etkisini daha etkili bir şekilde değerlendirmek amacı ile peritonit tedavisi esnasında vankomisin alan hastaları dışlayarak yalnızca sefazolin-amikasin kombinasyonu alan hastaları çalışmamıza dahil ettik.

Aminoglikozidlerin temel ototoksisite mekanizması, koklear ve vestibuler nöroepitelin hasarıdır. Kokleada öncelikle bazal kıvrımdaki en iç sıradaki dış tüylü hücreler (DTH) etkilenir. Hasarın şiddeti arttıkça diğer sıradaki ve apikale doğru olan DTH ve iç tüylü hücreler (İTH) etkilenmeye başlar. Bu mekanizma, ototoksisitede sensörinöral işitme kaybının öncelikle yüksek frekanslarda ve daha sonra düşük frekanslarda görülmesini açıklamaktadır. DTH'de hasar oluşmadan İTH'ler etkilenmez. Sinir lifleri ise DTH ve İTH işlev yitimi belirdikten sonra hasarlanırlar. Ototoksisite halen sensörinöral işitme kayıplarının önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Ototoksisitede görülen işitme kaybı her zaman sensorinöral karakterdedir (44,45).

Amikasin kokleada, dış ve iç tüy hücrelerinde, nöronların afferent bölgelerinde, iç kulakta ve perilenfada biriktikleri gösterilmiştir. Bu birikim sonucu dentrit ve aksonlarda dejeneratif değişikliklere neden olurlar. Doz veya serum konsantrasyonları ile perilenfa konsantrasyonları arasında doğru ilişki olduğu ve perilenfadan eliminasyonlarının serumdan eliminasyonlarına göre daha uzun zaman aldığı gösterilmiştir (51). En son aşamada ise kaspazlar vasıtasıyla mitokondri membranı

hasarlanarak hücre apoptozise uğramaktadır. Ayrıca hücre ölümü kaspazdan bağımsız mekanizmalar ile de olabilir ve burada kilit rolü serbest oksijen radikalleri oynamaktadır. Aminoglikozit ototoksitesini açıklamak için birçok hipotez öne sürülse de bugün için en çok kabul gören ve üzerinde durulan görüş serbest oksijen radikallerinin iç kulakta meydana getirdiği hasardır (112-114).

Aminoglikozid, farklı endikasyonlarda birçok klinikte yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik olduğu için ortaya çıkan komplikasyonlarda azımsanmayacak derecededir. Bu ototoksitenin önlenmesinde, karmaşık ve henüz tam olarak çözümlenemeyen etki mekanizmasına göre hareket edilmelidir. Bu antibiyotiklere bağlı ototoksiteyi önlemek için genel yöntemler arasında kan ilaç düzeylerini ölçmek, mümkün olduğunca tedavi süresini kısaltmak veya ilaç dozunu azaltmak, daha az toksik olan bir alternatif var ise bu ilacın kullanılması aynı zamanda işitme ve vestibüler fonksiyonlarının monitorize edilmesi gibi yöntemler sayılabilir. Ancak tavsiye edilen bu yöntemlerin hiçbiri ototoksiteyi önlemede tek başına etkili bulunmamıştır (115,116). Aminoglikozide bağlı etkide olduğu gibi, serbest oksijen radikallerinin aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlar, oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması, oksidatif stres olarak adlandırılır. Oksidatif stres, nükleik asitler, proteinler ve lipidler gibi temel hücre bileşenlerinin, oksidanlarla etkileşimi sonucu oluşan toksik bileşiklerin birikimiyle ortaya çıkan bir durumdur. Antioksidan durum ise tek başına veya diğer antioksidanlarla birlikte ortamda bulunan oksijen radikallerine karşı vücudu korumakla görevlidirler (81,82). Bu etkinin izahını açıklamak için bazı ifadeler kullanılır. “Antioksidan aktivite” serbest radikale karşı tek bir antioksidanın sabit oranını ifade ederken “Total Antioksidan Kapasite (TAK)” ise proteinlerin tiol grubu ve ürik asit de dahil olmak üzere plazmadaki tüm zincir kırıcı antioksidan etkinin birlikteliğinin ölçüm ifadesidir. Plazmadaki antioksidanlar birbirleriyle sinerjistik şekilde etkileşim içerisinde olduklarından TAK seviyesinin ölçümünün antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgi verdiği düşünülmektedir (117,118). Benzer şekilde oksidatif durum için “total oksidan kapasite” ve bunun total antioksidan kapasiteye oranı ile ortaya çıkan “oksidatif stres indexi” de oksidatif hasarı ifade etmesi açısından son zamanlarda ön plana çıkmaktadır (119,120).

Etki mekanizmasını göz önüne alır ise serbest radikal oluşumunu engelleme özelliğine sahip ajanların oksidatif stresi azaltarak ototoksisiteyi önlemek için kullanıldığını gözlemleyebiliriz. Nitro-L arginine metil ester (L-NAME), Nörotrofin-3, Ebselen , α - tokoferol (Vitamin E) ve α -lipoik asit, edaravon, bir demir şelatörü olan desferroksamin ve dihidroksibenzoat, salisilat ve N-asetilsistein (NAS) bu ajanlardan en önemlilerindedir. Antioksidan etkinliği uzun yıllardır bilinen NAS, bu konuda diğer ajanlara göre daha ön plana çıkmıştır (82,83,121).

Son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla, NAS'in güçlü bir antioksidan olduğu gösterilmiş ve fizyopatolojisinde oksidatif stresin rol aldığı çeşitli hastalıkların tedavi protokollerine eklenmiştir (87, 88). NAS'in antioksidan etkisi, birçok farklı mekanizma ile açıklanmaktadır. En önemlisi, NAS'in bir redükte glutasyon prekürsörü olmasıdır. İn vivo ve in vitro çalışmalarla, redükte glutasyon biyosentezini artırdığı gösterilen NAS hem intraselüler redükte glutasyon düzeylerini ve depolarını artırmakta ve hem de ekstraselüler sistin ve sistein düzeylerini artırarak organizma için serbest tiyol kaynağı oluşturmaktadır. (87-90).

Akut işitme kaybı, Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 milyon, tüm dünyada ise yaklaşık 600 milyon kişinin muzdarip olduğu düşünülen önemli bir sağlık sorunudur. Akut işitme kaybı birçok farklı nedenle ortaya çıksa da genel olarak hasarın aminoglikozidin oluşturduğuna benzer şekilde kohleada oksidatif stres yolu ile nöral hücrelere hasar vererek oluştuğu düşünülmüştür (122). Bu sorunun güncel hale gelmesi üzerine ortaya çıkan hasarı önlemeye yönelik önce hücre kültürlerinde daha sonra hayvan çalışmaları ile devam eden birçok çalışma yapılmış ve 2000'li yılların başında hayvan çalışmalarında NAS'in 325-500 mg/kg dozlarında genelde intraperitoneal verilerek düzeyde antioksidan aktivitesi ile hücresel hasarı gelişimini dolayısı ile ototoksisiteyi önlediği gösterilmiştir (123-126). Bu temel çalışmalardan birkaçına değineceğiz.

Kopke ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada NAS ve carnitinin yüksek sesle ortaya çıkan işitme kaybı üzerine koruyucu etkisi maruziyet öncesi ve sonrası dönemde değerlendirilmiştir. Bu iki antioksidan ajanın oksidatif hasarı BİUP'a göre engellediği, üç hafta sonraki değerlendirmede kontrol grubuna göre yaklaşık 10-30 dB azalttığı gösterilmiştir (123).

Bielefeld ve arkadaşlarının yaptığı diğerk bir hayvan çalışmasında ise yüksek ses ile oluşturulan kohlear hasarda NAS farklı dozlarda oral gavaj şeklinde verilmiş olup saline verilen kontrol grubu ile BİUP'a göre beş farklı frekans eşiklerinde karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda NAS'in verilen gruplarda kontrol grubuna göre ototoksisitede anlamlı derecede azalma saptanmıştır (124).

Duan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gürültü ile oluşturulan iç kulaktaki oksidatif hasara NAS'in etkisi araştırılmıştır. BİUP'a göre farklı frekanslarda yüksek sese maruz bırakılan ratlar elektrofizyolojik olarak 4 hafta sonra değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda ratlarda NAS'in tekrarlayan dozları ile tüysü hücre kaybı azalmış olup kontrol grubuna göre ototoksisitede anlamlı derecede azalma saptanmıştır (126).

Yang ve arkadaşları tarafından 17 rat üzerinde yapılan bir çalışmada ise, sitrin maruziyetine bağlı ototoksisitenin NAS tarafından azaltıldığı gösterilmiştir Sitrin maruziyeti iç kulak tüy hücrelerinin ölümüne hem apopitozis yoluyla hem de nekrotik yolla neden olmaktadır ve genellikle orta ve yüksek frekansta işitme kaybına yol açmaktadır (127).

Ayrıca, Sinswat ve arkadaşları tarafından yapılan bir hayvan çalışmasında, İP gentamisin ile birlikte İP antioksidan dihidroksibenzoat tedavisi verilen ve verilmeyen iki grup karşılaştırılmıştır. Her iki grup hem işitme testi yapılarak hem de içkulak dokusundan biyopsi alınarak ototoksisite açısından değerlendirilmiştir. Antioksidan tedavi verilen grupta işitme testlerinde ortalama 30 dB iyileşme ve biyopsi değerlendirmesinde korti organının yüzey kısmındaki saçlı hücrelerin kaybında azalma tespit edildiği rapor edilmiştir (121).

Tüm bu çalışmaların sonucunda faydalı etkinin gösterilmesi ile insanlarda da koruyucu etkinliğin gösterilebileceği fikrini doğurmuştur.

İnsanlarda ilk klinik çalışma 2006 yılında Kramer ve arkadaşları tarafından yüksek sese maruz kalmış kişiler çalışmaya alınarak randomize, çift kör plesabo kontrollü olacak şekilde yapılmıştır. Çalışmaya alınan 31 kişiye odiyometri ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testi yapılarak yüksek gece kulübü müziğine karşı 900 mg tek doz NAS ile plesabonun koruyucu etkisi karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda, her iki ölçüm metodu ile de karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (128).

Bununla birlikte, Low ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise baş-boyun kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda radyasyona bağlı ototoksisite değerlendirilmiş ve NAS'in radyasyon sonrası kohlear hücre apoptozisi ve iç kulakta serbest oksijen radikali üretimini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Radyoterapi sonrası 72. saatte NAS eklenmesiyle kohlear hücre ölümünün azaltıldığı flowsitometri yöntemiyle gösterilmiştir. NAS kullanımının güvenli ve etkili olduğu, baş-boyun kanserleri sebebiyle radyoterapi alan hastalarda işitme kaybını azalttığı sonucuna varılmıştır (129).

KBH hastalarında artmış oksidatif stres, artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Antioksidan tedavi genel popülasyonda kardiyovasküler olayları önlemede etkisiz olmasına rağmen bu hasta grubunda Vitamin E ve NAS'in kardiyovasküler riski anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Aminoglikozid ototoksisitesinin patofizyolojisinde de serbest oksijen radikallerinin önemli rolü göz önüne alındığında NAS tedavisinin ototoksisiteyi önleyici etkisinin normal popülasyondan ziyade bu hasta grubunda daha yararlı olacağı düşünülmüştür (130,131). Bununla birlikte bu hasta grubunda yeterli derecede çalışma mevcut değildir.

Bu hasta grubunda ilk ve önemli bir çalışma Feldman ve arkadaşları tarafından kateter ilişkili bakteriyemi nedeniyle gentamisin tedavisi alan 40 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptıkları çalışmadır. Hastaları NAS alan ve almayan şekilde iki gruba ayırmışlar, hastalara tedavi öncesi ve gentamisin tedavisi bittikten 6 hafta sonra düşük ve yüksek frekans işitme testi yapmışlar. Uygulanan gentamisin dozlarının toplam süresi, kümülatif dozu ve serum seviyeleri açısından gruplar arası bir fark yok iken, NAS alan grupta hastaların % 10'unda, kontrol grubunda ise hastaların yaklaşık % 55' inde ototoksisite geliştiğini tespit etmişler ve NAS'in hemodiyaliz hastalarında aminoglikozit ilişkili ototoksisitesinin gelişmesini önlemede güvenilir ve etkin bir ilaç olduğunu belirtmişlerdir (92).

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

bulunmaktadır (86). Bununla birlikte yapılan bir çalışmada TAK yoluyla ölçülen serum antioksidan kapasite durumu periton diyaliz hastalarında her hemodiyaliz /hemodiafiltrasyon seansı sonrası kayıplar göz önüne alınarak bu hasta grubuna göre korunduğu gözlenmiştir.

Periton diyaliz hasta grubunda NAS'in ilaç kaynaklı ototoksisiteyi önleyici etkinliğini araştıran çalışma ilk olarak kliniğimizde Tokgöz ve arkadaşları tarafından SAPD ilişkili peritonit nedeniyle vankomisin ve amikasin alan toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Randomize olarak yapılan çalışmada 30 NAS (1 hafta süreyle 2 ×600 mg) alan ve 30 NAS almayan iki grubun bazal, 1.hafta ve 4.haftada işitme testleri odiyometri ile düşük ve yüksek frekansta karşılaştırıldı. İşitme testleri hem gruplar arası hem de birbirinden bağımsız olarak kendi içlerinde karşılaştırıldı. NAS alan grupta hem erken dönem hem de geç dönem düşük frekans işitme testlerinde bazale göre anlamlı bir değişiklik görülmez iken NAS'in İP amikasin ve vankomisin tedavisine bağlı ototoksisitede düşük frekansta koruyucu etkinliği ortaya çıktı. NAS alan grupta, erken ve geç dönem yüksek frekans işitme testleri ise bazal işitme testleri karşılaştırıldığında ise işitme fonksiyonlarında bazal değerlere göre erken dönemde ortalama 4,73 dB, geç dönemde ise 5,96 dB iyileşme görüldü bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı idi. Böylece yüksek frekansta işitme fonksiyonlarında NAS'in koruyucu etkinliğinin yanı sıra tedavi edici etkinliğinin de olduğu tespit edildi (7).

Bizim çalışmamız, ortaya çıkan bu sonucun ayrıntılı bir şekilde yorumlanması sonrası yine randomizasyon esasına dayanarak yapıldı. Diğer çalışmamızdan farklı olarak peritonitli hastalarda NAS grubuna iki hafta süreyle 2 ×600 mg NAS verildi. Amikasinin etkilerini net olarak değerlendirmek amaçlı yalnızca Sefazol-amikasin kombinasyonu verilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca serum amikasin düzeyleri 3 farklı zamanda ölçülerek, total amikasin dozu ve süresi ile kaydedildi. İşitme testlerinin daha objektif olarak değerlendirilmesi amaçlı odiyometriye göre daha hassas testler olan transient ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testleri kullanıldı. Ayrıca NAS'in etkinliğini rasyonel biçimde yorumlayabilmek amaçlı işitme testleriyle eş zamanlı alınan serum örneklerinden TOK, TAK ve bunların birbirine oranı ile ölçülen OSİ çalışıldı ve gruplar arası karşılaştırıldı.

Çalışma sonunda serum amikasin seviyeleri ve total amikasin dozları arasında bir fark bulunmadı. Grupların kendi içlerinde transient OAE testi ile karşılaştırılması sonucu

kontrol grubunda bazal değerlere göre bir değişiklik izlenmez iken NAS grubunda bazale göre düzelme mevcut ve bu düzelme 1500 ve 2000 Hz'de anlamlılık kazanmıştır. Distorsiyon rn OAE testi ile grupların kendi içlerinde karşılaştırılmasında kontrol grubunda bazal değerlere göre genel anlamda kayıp izlenirken NAS grubunda bu kayıp gözlenmeyip 8000 Hz'de bazale göre anlamlı artış saptanmıştır. Grupların bazal değerlere göre 1. ve 4. haftadaki değişikliklerin birbirleriyle karşılaştırılması sonucunda 3000 Hz'de (4.hafta-bazal), 4000 Hz'de (4.hafta-bazal), 6000 Hz'de (4.hafta-bazal) ve 8000 Hz'de (1.hafta-bazal ve 4.hafta-bazal) NAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır.

Oksidatif denge açısından değerlendirildiğinde ise TAK, TOK ve OSİ lmleri arasında bazal değerler açısında bir farklılık yok idi. 1. hafta sonunda TAK lmnde NAS grubunda bir yükselme gözlenirken 4.hafta sonunda bu artış istatistiksel olarak anlamlılık kazanmıştır. 1. hafta sonunda TOK lmnde ise kontrol grubunda bir artış gözlenmekte yine bu artış NAS grubuna göre 4. Hafta sonunda anlamlılık kazanmaktadır. OSİ değerlerinde ise anlamlılık ilk hafta sonunda ortaya çıkmakta ve 4. Haftada artarak devam etmektedir. Bu değerler göz önüne alınarak NAS verilmesine bağlı olarak amikasin kaynaklı oksidatif strete kontrol grubuna göre NAS grubunda azalma saptanmakta ve bu durum işitme testlerindeki olumlu durumu açıklamaktadır.

Sonuç olarak ototoksisite hastalarda hayat kalitesini olumsuz etkileyen bir durumdur ve amikasin tedavisinden sonra yüksek oranda ortaya çıkabilen bir yan etkidir. Amikasin ototoksisitesinin mekanizmasında artmış oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır. Etkili ve güvenilir bir antioksidan ilaç olan NAS, SAPD ilişkili peritonitli hastalarda İP amikasına bağlı ototoksisiteyi önlemede iki farklı objektif işitme testi göz önüne alındığında tek başına etkilidir. Hatta sadece amikasına bağlı oksidatif stresi değil aynı zamanda kronik böbrek hastalığındaki mevcut oksidatif durumu düzelttiği düşünülerek bu hastalarda koruyucu etkinliğin yanı sıra tedavi edici etkinliğe sahiptir. Biz ototoksik yan etkisinden korunmak için amikasin içeren tedavi protokollerinden mümkün olduğunca kaçınılmasını, verildiği takdirde ise tedaviye NAS'ın eşlik edilmesini önermekteyiz.

6. SONUÇLAR

SAPD ilişkili peritonitli hastalarda intraperitoneal amikasin kullanımına bağlı ototoksisite üzerine NAS'ın koruyucu ve tedavi edici etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır:

1. NAS alan grup ve kontrol grubunun tedavi öncesi bazal işitme değerleri iki farklı testle karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.
2. Her iki gruba total amikasin dozu, süresi ve 3 farklı zamanda ölçülen serum düzeyleri açısından fark yok idi.
3. NAS alan grup ve kontrol grubu 1. hafta ve 4. hafta bazale göre transient OAE testleri ile grup içi karşılaştırıldığında, kontrol grubunda genel anlamda bazale göre kayıp varken NAS alan grupta kayıp daha az idi ve bu grupta T1500 ve T2000 frekanslarında anlamlı iyileşme mevcuttu.
4. NAS alan grup ve kontrol grubu 1.hafta distorsiyon ürünü OAE testleri ile grup içi karşılaştırıldığında, kontrol grubunda genel anlamda bazale göre kayıp varken NAS alan grupta kayıp daha az idi ve bu grupta Dp1000 ve Dp8000 frekanslarında anlamlı iyileşme mevcuttu.
5. NAS alan grup ve kontrol grubu 1.hafta ve 4. hafta bazale göre değişiklikler transient OAE ve distorsiyon ürünü OAE testleri ile gruplar arası karşılaştırıldığında, kontrol grubunda genel anlamda bazale göre kayıp varken NAS alan grupta kayıp daha az idi ve bu grupta 4. haftada bazale göre değişiklikler T3000, Dp4000 ve Dp 6000'de anlamlı iyileşme saptanırken

Dp8000' de hem 1.haftada hem de 4. haftada bazale göre değişikliklerde anlamlı iyileşme mevcuttu.

6. NAS etkisinin değerlendirilmesinin daha objektif yapmak adına bakılan TOK değerleri açısında gruplar arasında anlamlı bir fark yok iken 1. hafta sonunda kontrol grubunda NAS grubuna oksidative stres artışına bağlı bir yükselme görölmekte ve bu durum 4. hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlılık kazanmaktadır.
7. Benzer şekilde bazal TAK değerleri arasında da bir fark yok iken 1. hafta sonunda NAS grubunda kontrol grubuna göre artış görölmekte ve bu eğilim 4. hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlılık kazanmaktadır.
8. TAK'ın grup içi değerlendirilmesinde ise kontrol grubunda anlamlılık yok iken NAS grubundaki değişikliklerde istatistiksel anlamlılık mevcuttu.
9. TOK' un grup içi değerlendirilmesinde ise NAS grubunda anlamlılık yok iken kontrol grubundaki değişikliklerde istatistiksel anlamlılık mevcuttu.
10. TOK' un TAK'a oranı ile elde edilen OSİ değerleri ise iki grup arasında karşılaştırıldığında kontrol grubunda NAS grubuna göre 1. hafta sonundaki değerlerde anlamlılık kazanmakta ve bu durum 4. hafta sonunda da sürmektedir.
11. Her iki grupta biyokimyasal parametreler ile işitme kaybını değerlendiren testler arasında anlamlı bir ilişki yok idi.

7. KAYNAKLAR

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-100.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1.
3. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, Johnson DW, Kuijper EJ, Lye WC, Salzer W, Schaefer F, Struijk DG. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010 Jul-Aug;30(4):393-423.
4. Türkiye’de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009 İstanbul, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2010.
5. Tokgoz B, Somdas M, Ucar C et al. Correlation between Hearing Loss and Peritonitis Frequency and Administration of Ototoxic Intraperitoneal Antibiotics in Patients with CAPD. *Renal Failure* 2010; 32: 179–84.
6. Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in antioxidant therapy. *Respir Med* 1998; 92: 609-23.
7. Tokgoz B, Ucar C, Kocyigit I, Somdas M, Unal A, Vural A, Sipahioglu M, Oymak O,Utas C. Protective effect of N-acetylcysteine from drug-induced ototoxicity in uraemic patients with CAPD peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 May 6.

8. K/DOQI practice guidelines for chronic kidney disease : eveluation, classification and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39:1-246, 2002.
9. Peritoneal Dialysis Adequacy: Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates, 2006.
10. Türkiye’de, Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2009 Istanbul, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2010.
11. Stack AG, Port FK: Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarının Demografisi (Çev. E. Erek) ,Güneş Kitabevi Yayınları, 3.baskı, 2004, s. 1-6.
12. Erek E, Serdengeçti K, Süleymanlar G: Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. Registry 2003, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul, 2004.
13. Süleymanlar G, Utaş C, Arınoy T: A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey—the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant.
14. Cassidy MJD, Ter Wee PM. Assessment and Initial Management of The Patient with Failing Renal Function. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winerals CG. Oxford Textbook of Clinical Nephrology (3rd ed) Oxford University Press. Newyork 2005;1687-1716.
15. Laupacis A, Keown P, Pus N et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. Kidney Int 1996; 50(1): 235-42.
16. Fenton SS, Schaubel DE, Desmeules M et al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. Am J Kidney Dis 1997; 30(3): 334-42.
17. Depner TA. Kinetics of hemodialysis. In: Masry SG, Glassock RJ. Textbook of Nephrology (4th ed) Lipincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001; 1474-80.
18. Gotloib L, Shostak A, Wajsbrot V. Functional structure of the peritoneum as a dialysing membrane. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K. Textbook of Peritoneal Dialysis (2nd ed) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000:19-35.

19. White R, Granger DN. The peritoneal microcirculation in peritoneal dialysis. In: Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K. Textbook of Peritoneal Dialysis (2nd ed) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands 2000;107-33.
20. Venkataraman V, Nolph KD: Utilization of PD modalities: evolution. Semin Dial 15: 380-384, 2002.
21. Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph KD: Textbook of Peritoneal Dialysis. Kluwer Academic Publishers, 2000, pp. 545-564.
22. Brunkhorst RR: Host defenses in APD. Semin Dial 5: 414-417, 2002.
23. Nissenson AR, Fine RN: Dialysis Therapy. Hanley & Belfus, Philadelphia, 2002, pp. 245-251.
24. Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph KD: Textbook of Peritoneal Dialysis. Kluwer Academic Publishers, 2000, pp. 545-564.
25. Kern EO, Newman LN, Cacho CP, Schulak JA, Weiss MF: Abdominal catastrophe revisited: the risk and outcome of enteric peritoneal contamination. Perit Dial Int. 22(3):323- 34, 2002.
26. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, Golper TA, Holmes CJ: Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. Perit Dial Int 20(4):396–411, 2000.
27. Goldie SJ, Kiernan-Troidle L, Torres C: Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. Am J Kidney Dis 28:86-91, 1996.
28. Young GA, Young JB, Young SM, Hobson SM, Hildreth B, Brownjohn AM, Parsons FM: Nutrition and delayed hypersensitivity during continuous ambulatory peritoneal dialysis in relation to peritonitis. Nephron 43:177-186, 1986.
29. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. J Am Soc 7: 198-207, 1996.

30. Spiegel DM, Anderson M, Campbell U, Hall K, Kelly G, McClure E: Serum albumin: a marker for morbidity in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 21:26-30, 1993.
31. Han SH, Lee SC, Ahn SV: Residual renal function is a risk of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 22:2653-2658, 2007.
32. Li ZJ, An X, Mao HP, Wei X, Chen JH, Yang X, Zhou SF, Li ZB, Yu XQ. Association between depression and malnutrition-inflammation complex syndrome in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol*. 2011 Sep;43(3):875-82.
33. European Best Practice Guideline Working Group on Peritoneal Dialysis. European Best Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis. Peritoneal Access. *Nephrol Dial Transplant* 20 (9): 8-12, 2005.
34. Maiorca R, Cantaluppi A, Cancarini GC, Scalamogna A, Broccoli R, Graziani G, Brasa S, Ponticelli C: 4 Prospective controlled trial of a Y-connector and disinfectant to prevent peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 17; 2: 642-644, 1983.
35. Çamsarı T, Çelik A, Sifil A, Çavdar C: Sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarında peritonit sıklığı: Y-öncesi ve sonrası dönemin değerlendirilmesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1: 34-36, 1996.
36. Levy J, Morgan J, Brown E: *Oxford Handbook Dialysis*. Oxford University Pres, New York, 2001, pp. 336-337.
37. Rocklin MA, Teitelbaum I: Noninfectious causes of cloudy peritoneal dialysate. *Semin Dial* 14:37-40, 2001.
38. De Freitas DG, Gokal R: Sterile peritonitis in the peritoneal dialysis patient. *Perit Dial Int* 3:146-151, 2005.
39. ISPD Guidelines/ Recommendations: Peritoneal Dialysis-Related Infections Recommendations: 2005 Update. *Perit Dial Int* 25: 107-131, 2005.

40. Wong KM, Chan YH, Cheung CY, Chak WL, Choi KS, Leung SH, et al. Cefepime versus vancomycin plus netilmicin therapy for continuous ambulatory peritoneal dialysis associated peritonitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1): 127–31.
41. Moller AR. Hearing Impairment. In: *Hearing: anatomy, physiology and disorders of the auditory system*. 2nd ed, Elsevier Inc, 2006, pp 227-229.
42. Mutlu C. Ototoksisite. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*, Çelik O (ed), 2nd edn, Asya Tıp Kitabevi, 2007:269-282.
43. American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA* 1994; 36: 11-19.
44. Tan CT, Hsu CJ, Lee SY, Liu SH, Lin-Shiau SY. Potentiation of noise induced hearing loss by amikacin in guinea pigs. *Hear Res* 2001;161:72-80.
45. Govaerts PJ, Claes J, Van de Heyning PH, Jorens GP, et al. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicology Letters* 1990;52:227-251.
46. Akyıldız AN. Ototoksik ilaçlar. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi II*. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2002:415-445.
47. Ballantyne J. Ototoxicity: A clinical review. *Audiology* 1973;12:325-336.
48. Rybak LB, Touliatos J. Ototoxicity. In *Ballenger's Otolaryngology Head and Neck Surgery*, Snow Jr JB, Ballenger JJ (edr), 16th ed, 2003, BC Decker Inc, pp 374-380.
49. Bartal C, Danon A, Schleaffer F et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med*. 2003; 114(3): 194-8.
50. Aran JM. 1990. Physiopathology of sensory hair cells: in vivo and in vitro studies on aminoglycoside uptake and toxicity, p. 42-46. In Grandori F, Cianfrone G and Kemp T. (ed.), *Cochlear mechanisms and otoacoustic emissions*. *Advances in Audiology*, vol. 7. Karger, Basel.
51. Beaubien A, Desjardins S, Ormsby E et al. Delay in hearing loss following drug administration: a consistent feature of amikacin ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 1990; 109:345.

52. Brummett, R and Fox K. Vancomycin- and erythromycin induced hearing loss in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33:791-96.
53. Hidayat L, Hsu K, Quist R, Shriner K and Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2138-44.
54. Rubin J. Vancomycin absorption from the peritoneal cavity during dialysis-related peritonitis. *Perit Dial Int* 1990; 10: 283-5.
55. Campbell KCM. Audiologic Monitoring for Ototoxicity. In: *Ototoxicity*, Roland PS, Rutka JA (eds), BC Decker Inc, Canada, 2004, pp 153-160.
56. Lieberman MC, Zuo J, Guinan Jr JJ. Otoacoustic emissions without somatic motility: Can stereocilia mechanics drive the mammalian cochlea? *J Acoust Soc Am* 2004;116:1649-1655.
57. Dallos P. Cochlear amplification, outer hair cells and prestin. *Curr Opin Neurobiol* 2008;18:370-376.
58. Berry Ce , Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: Molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol.* 2004;555:589-606.
59. Zouzou Boudjeltia K, Moguilevsky N, Oxidation of low density lipoproteins by myeloperoxidase at the surface of endothelial cells;an additional mechanism to subendothelium oxidation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;325:434-438.
60. O'Brien PJ. Peroxidases. *Chem-Biol Interact.* 2000;129:113-139.
61. Kesecik M, Erel O, Sevinç E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100:61-64.
62. Harma M, Harma M, Erel O. Measurement of the antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method *Eur J of Obstet Gynecol* 2004;5032:1-5.
63. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatiform mole. *Swiss Med.* 2003;133:563-566.

64. Meister A. Glutathione Ascorbate and cellcycle regulation FEBBS Letters. 1994;1-4.
65. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxigen radicals and human disease. J Ann Int Med. 1987;107:526 – 545.
66. Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury. Free Radical Chemistry J Clinical Toxicology. 1993;49:481–493.
67. Dizdaroglu M. Mechanisms of Oxidative DNA Damage; Lesion and Their Measurement. Kluwer Academic/Plenum Publihers. 1999;302:67–87.
68. Dizdaroglu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. J Free Radical Biology & Medicine. 1993;61:225–242.
69. Wetberg AB, Weitzman SA, Clarck EP. Effets on antioxidants on antioxidant induce: Sister Chromatid Exchange Formation. J Clin Invest. 1985;75:35–37.
70. Slater TF. Free radical mechanismin tissue injury. J Biochem. 1984;222-226 94. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. J Clin Chem.1995;42:18–19.
71. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. J Cancer Res. 1994;54:12–15.
72. Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. J Free radicals, Aging and Dejenervative Diseases. 1986;427–456.
73. Niki E. Antioxidants in retation to lipid peroxidation chemistry and physics of lipids. 1987;44:227–253.
74. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in moleculer biology. J Aging Disease. 1984;65:53–66.
75. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids and The Oxidative Strees Study Group: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. J Respir Crit Care Med. 1997;156:341–347.
76. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. J Biochem. 1992;286:607–611.

77. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya, 1995:1–3.
78. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance J Free Radical Res. 1992;16:75–87.
79. Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Ellis Horwood, Chichester 1993;19-39.
80. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. Türk ORL Arsivi. 1998;36:33–36.
81. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. J Clin Chem. 1992;36:66–70.
82. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vasculer endothelium. J Clin Med. 1994;125:26–37.
83. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. J Nutr. 1989;119: 109-11.
84. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. J Anal Biochem. 1989;183:16-20.
85. Kelly GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. Altern Med Rev 1998; 3: 114-27.
86. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of Nacetylcysteine actions. Cell Mol Life Sci 2003; 60: 6-20.
87. Atkuri KR, Montavani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine-a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. Curr Opin Pharmacol 2007;7: 355-9.
88. Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in antioxidant therapy. Respir Med 1998; 92: 609-23.
89. Sochman J. N-Acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later what do we know and what would we like to know? J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1422-8.

90. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 593-7.
91. Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003; 107:992–5.
92. Feldman L, Efrati S, Eviatar E, Abramsohn R, Yarovoy I, Gersch E, et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int* 2007; 72:359–63.
93. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343:180–4.
94. Tepel M, Zidek W. N-Acetylcysteine in nephrology; contrast nephropathy and beyond. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004 Nov;13(6):649-54.
95. Heyman S, Goldfarb M, Shina A, Karmeli F, Rosen S. N-Acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. *Kidney Int* 2003; 63:634–41.
96. Efrati S, Berman S, Ilgiyeav I, Siman-Tov Y, Averbukh Z, Weissgarten J. Differential effects of N-acetylcysteine, theophylline or bicarbonate on contrast-induced rat renal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 2009; 29:181–91.
97. Feldman L, Shani M, Efrati S, Beberashvili I, Yakov-Hai I, Abramov E, Sinuani I, Rosenberg R, Weissgarten J. N-acetylcysteine improves residual renal function in peritoneal dialysis patients: a pilot study. *Perit Dial Int*. 2011 Sep-Oct;31(5):545-50.
98. Bui DS, Seguro AC, Shimitzu MH, Schliemann I, Martini D, Romão JE, Pecoits Filho RF, Abensur H. N-Acetylcysteine protects the peritoneum from the injury induced by hypertonic dialysis solution. *J Nephrol*. 2012 Jan;25(1):90-95.
99. Johnson DW, Mathog RH. Hearing function and chronic renal failure. *Ann Oto Rhinol Laryn* 1976; 85: 43–49.
100. Charachon R, Moreno-Ribes V, Cordonnier D. Deafness due to renal failure. Clinicopathological study. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1978; 95: 179–203.

101. Zeigelboim B, Mangaberia-Albernaz P, Fukuda Y. High Frequency Audiometry and Chronic Renal Failure. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 245–248.
102. Antonelli A, Bonfiolii F, Garrubba V et al. Audiological findings in elderly patients with chronic renal failure. *Acta Otolaryngologica* 1991; 476: 54–68.
103. Komsuoglu SS, Mehta R, Jones LA, Harding GF. Brainstem auditory evoked potentials in chronic renal failure and maintenance hemodialysis. *Neurology* 1985; 35: 419–423.
104. Baldini S, Radicioni R, Melappioni M et al. Utility of electrophysiologic study using the blink reflex and brainstem evoked potentials for the evaluation of the course of uremic polyneuropathy. *Minerva Urol Nefrol* 1995; 47: 13–17.
105. Samir M, Riad H, Mahgoub M, Awad Z, Kamal N. Transient otoacoustic emissions in children with chronic renal failure. *Clin Otolaryngol* 1998; 23: 87–90.
106. Nikolaidis P, Vas S, Lawson W, et al. Is intraperitoneal tobramycin ototoxic in CAPD patients? *Perit Dial Int* 1991; 11(3): 156–161.
107. Warady BA, Reed L, Murphy G et al. Aminoglycoside ototoxicity in pediatric patients receiving long-term Peritoneal dialysis. *Pediatric Nephrol* 1993; 7: 178–181.
108. Gendeh BS, Said H, Gibb AG, Aziz NS, Zahir ZM. Gentamicin administration via peritoneal dialysis fluid: The risk of ototoxicity. *Journal of Laryngology and Otology* 1991;105:999–1001.
109. Mars RL, Moles K, Pope K, Hargrove P. Use of bolus intraperitoneal aminoglycosides for treating peritonitis in endstage renal disease patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis and continuous cycling peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 280-4.
110. Van der Hulst RJ, Boeschoten EW, Nielsen FW, Struijk DG, Drechler WD, Tange RA. Ototoxicity monitoring with ultra-high frequency audiometry in peritoneal dialysis patients treated with vancomycin or gentamicin. *Otorhinolaryngol Related Spec* 1991;53(1):19–22.

111. Gendeh BS, Gibb AG, Aziz NS, Kong N, Zahir ZM. Vancomycin administration in continuous ambulatory peritoneal dialysis: The risk of ototoxicity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(4):551-8.
112. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int* 2007;72(8): 931-5.
113. Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discov Today* 2005;10(19):1313-21.
114. Nomura K, Naruse K, Watanabe K, Sokabe M. Aminoglycoside blockade of Ca^{+2} -activated K^{+} channel from rat brain synaptosomal membranes incorporated into planar bilayers. *J Membr Biol* 1990;115(3): 241-51.
115. Black F, Pesznecker S, Stallings V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity. *Otol Neurotol* 2004; 25: 559-69.
116. Munckhof W, Grayson M, Turnidge J. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 645-63.
117. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Rep.* 2004;9(3):145-52.
118. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.* 2000 Dec;29(11):1106-14.
119. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100:61-4.
120. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly* 2003;133:563-6.
121. Sinswat P, Wu W, Sha SH, Schacht J. Protection from ototoxicity of intraperitoneal gentamisin in guniea pig. *Kidney Int* 2000; 58: 2525-32.
122. Kopke RD, Jackson RL, Coleman JK, Liu J, Bielefeld EC, Balough BJ. NAC for noise: from the bench top to the clinic. *Hear Res.* 2007 Apr;226(1-2):114-25.

123. Kopke R, Bielefeld E, Liu J, Zheng J, Jackson R, Henderson D, Coleman JK. Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants. *Acta Otolaryngol.* 2005 Mar;125(3):235-43.
124. Bielefeld EC, Kopke RD, Jackson RL, Coleman JK, Liu J, Henderson D. Noise protection with N-acetyl-l-cysteine (NAC) using a variety of noise exposures, NAC doses, and routes of administration. *Acta Otolaryngol.* 2007 Sep;127(9):914-9.
125. Ohinata Y, Miller JM, Schacht J. Protection from noise-induced lipid peroxidation and hair cell loss in the cochlea. *Brain Res.* 2003 Mar 21;966(2):265-73.
126. Duan M, Qiu J, Laurell G, Olofsson A, Counter SA, Borg E. Dose and time-dependent protection of the antioxidant N-L-acetylcysteine against impulse noise trauma. *Hear Res.* 2004 Jun;192(1-2):1-9.
127. Yang WP, Hu BH, Chen GD, Bielefeld EC, Henderson D. Protective effect of N-acetyl-L-cysteine (L-NAC) against styrene-induced cochlear injuries *Acta Otolaryngol* 2008; 2: 1-8.
128. Kramer S, Dreisbach L, Lockwood J, Baldwin K, Kopke R, Scranton S, O'Leary M. Efficacy of the antioxidant N-acetylcysteine (NAC) in protecting ears exposed to loud music. *J Am Acad Audiol.* 2006 Apr;17(4):265-78.
129. Low WK, Sun L, Tan MG, Chua AW, Wang DY. L-N-Acetylcysteine protects against radiation-induced apoptosis in a cochlear cell line. *Acta Otolaryngol* 2008;128(4):440-5.
130. Boaz M, Smetena S, Weinstein T et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end-stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213-18.
131. Alhamdani MS. Impairment of glutathione biosynthetic pathway in uraemia and dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jan;20(1):124-8.

EKLER

| <u>İsim</u> | <u>Dosya No</u> | <u>Yaş</u> | <u>Süre</u> | <u>D/p Cr</u> | <u>Rez</u> | <u>Kt/V</u> | <u>PWBC</u> |
|-------------|-----------------|------------|-------------|---------------|------------|-------------|-------------|
| EG | 2042501 | 64 | 57 | 0.76 | 2500 | 2.8 | 5860 |
| SC | 1563926 | 60 | 1 | 0.58 | 1500 | 3.42 | 150 |
| EO | 1747499 | 21 | 8 | 0.82 | 500 | 2.0 | 630 |
| YK | 1894673 | 36 | 93 | 0.68 | 0 | 2.07 | 990 |
| NE | 1501368 | 66 | 55 | 0.71 | 400 | 1.6 | 290 |
| CK | 88941842 | 4 | 0.72 | 200 | 1.7 | 190 | |
| GK | 1994167 | 29 | 5 | 0.76 | 1500 | 1.9 | 250 |
| MT | 1894613 | 46 | 51 | 0.61 | 0 | 1.46 | 1850 |
| AHB | 1967724 | 22 | 3 | 0.69 | 3900 | 2.65 | 610 |
| SG | 1727535 | 66 | 4 | 0.73 | 1500 | 3.33 | 870 |
| SB | 1906432 | 58 | 109 | 0.67 | 1500 | 1.8 | 2680 |
| AK | 1937735 | 34 | 7 | 0.78 | 1500 | 2.4 | 2430 |
| HY | 1894674 | 61 | 22 | 0.75 | 550 | 1.8 | 630 |
| NA | 1929927 | 58 | 42 | 0.7 | 100 | 2.67 | 320 |
| HO | 1776359 | 61 | 10 | 0.73 | 500 | 2.3 | 200 |
| IT | 1906461 | 49 | 52 | 0.65 | 100 | 1.43 | 12570 |
| RS | 1634000 | 42 | 24 | 0.76 | 500 | 3.38 | 500 |
| YL | 1265214 | 37 | 97 | 0.67 | 100 | 1.8 | 1200 |
| OE | 1182243 | 58 | 72 | 0.88 | 900 | 2.73 | 370 |
| HA | 2042573 | 36 | 70 | 0.68 | 700 | 2.4 | 2500 |
| DC | 1428302 | 38 | 14 | 0.6 | 1800 | 2.9 | 190 |
| MD | 2042538 | 54 | 54 | 0.7 | 1500 | 3.61 | 300 |
| FA | 1922874 | 24 | 8 | 0.75 | 800 | 2.0 | 4090 |
| SK | 2026331 | 54 | 57 | 0.7 | 1000 | 3.33 | 1620 |
| SK | 2026316 | 48 | 60 | 0.74 | 500 | 2.2 | 12400 |
| MU | 1326378 | 55 | 60 | 0.7 | 300 | 2.0 | 580 |
| NU | 1754145 | 51 | 30 | 0.8 | 200 | 3.97 | 330 |
| OA | 1754116 | 43 | 18 | 0.78 | 1100 | 2.19 | 410 |
| SO | 1508132 | 75 | 17 | 0.65 | 1000 | 2.17 | 450 |
| AB | 1449731 | 52 | 60 | 0.7 | 300 | 2.0 | 580 |
| SS | 1202852 | 22 | 2 | 0.75 | 1300 | 2.56 | 360 |
| ZE | 1551641 | 29 | 57 | 0.7 | 500 | 3.27 | 500 |
| FG | 1829881 | 55 | 45 | 0.64 | 350 | 2.14 | 1300 |
| MB | 1466907 | 55 | 21 | 0.7 | 100 | 3.25 | 250 |
| AC | 17187356 | 6 | 0.76 | 1500 | 2.7 | 360 | |
| EY | 2069981 | 27 | 44 | 0.686 | 100 | 2.3 | 970 |
| IG | 1455071 | 59 | 18 | 0.7 | 1000 | 1.96 | 12220 |
| YC | 1369874 | 45 | 159 | 0.94 | 0 | 2.17 | 1021 |
| HA | 1779094 | 63 | 8 | 0.7 | 650 | 2.0 | 860 |
| AY | 1367807 | 49 | 82 | 0.71 | 1300 | 2.25 | 1410 |
| EB | 1911690 | 55 | 38 | 0.57 | 250 | 2.4 | 260 |
| MK | 1249029 | 73 | 35 | 0.56 | 1000 | 3.41 | 4630 |
| KS | 1063496 | 57 | 115 | 0.69 | 0 | 2.01 | 710 |
| AO | 2039156 | 57 | 15 | 0.75 | 1100 | 2.15 | 920 |
| FK | 1885788 | 50 | 15 | 0.74 | 1000 | 2.53 | 270 |
| MK | 1681556 | 53 | 37 | 0.84 | 1000 | 3.34 | 290 |

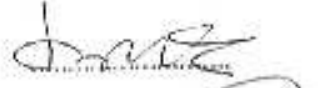
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İsmail KOÇYİĞİT'e ait "Periton Diyaliz Hastalarında Amikasin'e Bağlı Ototoksisiteyi Önlemede N-Asetilsisteinin Etkinliği" adlı uzmanlık tezi, jüriimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Yan dal Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

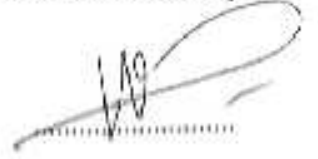
Tarih : 07/05/2013

İmza

Başkan : Prof. Dr. Bülent Tokgözoğlu



Üye : Prof. Dr. Oktay Öymen



Üye : Prof. Dr. Bülent Ezer



Üye : Doç. Dr. Murat Sipahioğlu



Üye : Doç. Dr. Ayhan Ünal

