



**TRİKLOSANIN RATLARDA İŞİTME ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**Arş. Gör. Dr. Bayram GÜNEBAKAN**

**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ**

**AFYONKARAHİSAR 2017**

**T.C  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TRİKLOSANIN RATLARDA İŞİTME ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ARŞ. GÖR. DR. Bayram GÜNEBAKAN**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ**

**Bu tez AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ Bilimsel Araştırma  
Projeleri Birimi tarafından 16.TUS.01 proje numarası ile  
desteklenmiştir.**

**AFYONKARAHİSAR 2017**

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

Tez başlığı :TRİKLOSANIN RATLARDA İŞİTME ÜZERİNE ETKİSİ

Tezi hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Bayram GÜNEBAKAN

Tez Savunma Tarihi:

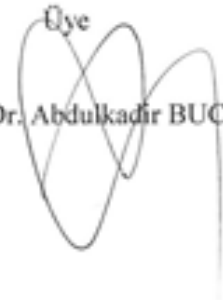
Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ

İş bu çalışma jürimiz tarafından KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

  
Baskan  
Doç. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ

  
Üye  
Yrd. Doç. Ali GÜVEY

  
Üye  
Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir BUCAK

ONAY  
DEKAN  
Prof. Dr. Adem ASLAN

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bana her zaman rehberlik ederek önümü açan ve cesaretlendiren, asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, olumlu yönlendirmeleri ile bugüne gelmemde büyük katkıları olan, üzerimde çok büyük emekleri olan sayın hocalarım Doç. Dr. Şahin ULU ve Yrd. Doç. Dr. Abdülkadir BUCAK' a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecinde her konuda yakın ilgisini benden esirgemeyen ve üzerimde çok büyük emeği olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ'ye müteşekkirim.

Yaşamımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım ve her aşamada desteklerini gördüğüm asistan arkadaşlarımdan oluşan çekirdek aileme, uzmanlık eğitimim boyunca paylaşımlarıyla katkıda bulunan tüm servis ve ameliyathane hemşire ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden beri desteğini hep yanımda hissettiğim, tıbbi deneyimi yanında hayata dair her konuda kendime yol gösterici olarak benimsediğim değerli büyüğüm Uz. Dr. Selçuk KUZU'ya minnettarım.

Benden desteğini hiç esirgemeyen, sonsuz sabrı ile hep yanımda olan ve hayatımın en güzel hediyesi kızım Hayal'in annesi sevgili eşim Ceren GÜNEBAKAN'a çok teşekkür ederim.

Bayram GÜNEBAKAN

## İÇİNDEKİLER

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                                     | I   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                 | II  |
| TABLO VE ÇİZELGELER.....                                          | III |
| ŞEKİLLER.....                                                     | IV  |
| KISALTMALAR .....                                                 | IV  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                            | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                           | 2   |
| 2.1. KULAK ANATOMİSİ.....                                         | 2   |
| 2.2. İŞİTME FİZYOLOJİSİ .....                                     | 7   |
| 2.3. OTOAKUSTİK EMİSYONLAR .....                                  | 13  |
| 2.4. KOBAY KULAĞI ANATOMİSİ .....                                 | 15  |
| 2.5. OTOTOKSİSİTE.....                                            | 16  |
| 2.6. TRİKLOSAN .....                                              | 20  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                          | 22  |
| 3.1. DENEY HAYVANLARI.....                                        | 22  |
| 3.2. DİSTORSİYON ÜRÜNÜ OTOAKUSTİK EMİSYONLA ÖLÇÜM<br>METODU ..... | 23  |
| 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....                                    | 25  |
| 4. BULGULAR.....                                                  | 26  |
| 5. TARTIŞMA .....                                                 | 32  |
| 6. SONUÇ .....                                                    | 39  |
| 7. ÖZET.....                                                      | 41  |
| 8. SUMMARY .....                                                  | 43  |
| 9. KAYNAKLAR .....                                                | 45  |

## TABLO VE ÇİZELGELER

|                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b> Mısır Yağı grubunun çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü DP değerlerinin karşılaştırılması:.....                                    | 26 |
| <b>Tablo 2:</b> Mısır Yağı+5 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 2) çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü DP değerlerinin karşılaştırılması: .....   | 28 |
| <b>Tablo 3:</b> Mısır Yağı+10 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 3) çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü DP değerlerinin karşılaştırılması: .....  | 29 |
| <b>Tablo 4:</b> Mısır Yağı+100 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 4) çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü DP değerlerinin karşılaştırılması: ..... | 31 |

## ŞEKİLLER

|                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1:</b> Kulak yapıları anatomisi .                                                                                                           | 2  |
| <b>Şekil 2:</b> Koklear kanalın midmodiolar kesiti                                                                                                   | 4  |
| <b>Şekil 3:</b> Kobay kokleası                                                                                                                       | 15 |
| <b>Şekil 4:</b> Otoakustik emisyon ölçümünde kullandığımız otoakustik emisyon cihazı                                                                 | 24 |
| <b>Şekil 5:</b> Çalışmamızda otoakustik emisyon ölçümünde kullanılan yeni doğan probu.                                                               | 25 |
| <b>Şekil 6:</b> Mısır Yağı grubunun (Grup 1) İlaç Öncesi ve İlaç Sonrası 2000Hz, 3000Hz ve 4000Hz'teki OAE DP eğrileri                               | 27 |
| <b>Şekil 7:</b> Mısır Yağı+5 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 2) İlaç Öncesi ve İlaç Sonrası 2000Hz, 3000Hz ve 4000Hz'teki OAE DP eğrileri.....   | 28 |
| <b>Şekil 8:</b> Mısır Yağı+10 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 3) İlaç Öncesi ve İlaç Sonrası 2000Hz, 3000Hz ve 4000Hz'teki OAE DP eğrileri.....  | 30 |
| <b>Şekil 9:</b> Mısır Yağı+100 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 4) İlaç Öncesi ve İlaç Sonrası 2000Hz, 3000Hz ve 4000Hz'teki OAE DP eğrileri..... | 31 |

## KISALTMALAR

|                   |                                         |
|-------------------|-----------------------------------------|
| <b>İTH</b>        | : İç Tüylü Hücre                        |
| <b>DTH</b>        | : Dış Tüylü Hücre                       |
| <b>EP</b>         | : Endolenfatik Potansiyel               |
| <b>KM</b>         | : Koklear Mikrofonik                    |
| <b>SP</b>         | : Sumasyon Potansiyeli                  |
| <b>TSAP</b>       | : Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli         |
| <b>Na-K ATPaz</b> | : Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfataz  |
| <b>OAE</b>        | : Otoakustik Emisyon                    |
| <b>SOAE</b>       | : Spontan Otoakustik Emisyon            |
| <b>TEOAE</b>      | : Transient Evoked Otoakustik Emisyon   |
| <b>DPOAE</b>      | : Distortion Product Otoakustik Emisyon |
| <b>DP</b>         | : Distortion Product                    |
| <b>ENR</b>        | : Enoyl-Acyl Redüktaz                   |
| <b>OG</b>         | : Oral Gavaj                            |
| <b>FAS</b>        | : Tip 2 Yağ Asidi Sentaz                |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İşitme duyusu, dış ortamda bulunan ve ses olarak adlandırdığımız mekanik titreşimlerin dış kulak yolundan içeri girerek, iç kulağı uyarması ve oluşan ‘ses’ bilgisinin beyne taşınması sonucu ortaya çıkmaktadır. İşitme, sesleri algılama eylemi veya süreci olarak tanımlanmaktadır.

İnsanlar arasında iletişim yolları içinde en önemli ve en sık kullanılanı konuşarak anlaşma yoludur. Diğer koşulların varlığında, konuşmanın en önemli unsuru işitmedir. İşitme kaybı, derecesi ne olursa olsun bireyin zekâ gelişimini, konuşmayı ve dili öğrenmesini etkilerken, sosyal ve duygusal sorunlara da yol açabilir.

İşitme kayıplarının bir kısmı doğumsal olabilmektedir. Bir kısmı da bazı hastalıklarda kullanılan ilaçların yan etkisi olarak veya farkında olmadan maruz kaldığımız kimyasal maddelerden oluşabilir.

Günümüzde ototoksik etkisi bulunan pek çok ilaç ve kimyasal maddelerin olduğu bilinmektedir. Potansiyel olarak ototoksik olduğunu düşündüğümüz kimyasal maddelerden biri de triklosandır. Triklosan antimikrobiyal özelliği nedeniyle sabun, deodorant, diş macunu gibi birçok ticari üründe yaygın olarak kullanılan, toksik, karsinogenik, östrojenik ve nörotoksik etkisi muhtemel olan, insan ve hayvan sağlığı için tehlike yaratabilecek nitelikte olduğu gösterilmiş kimyasal bir maddedir [1,2].

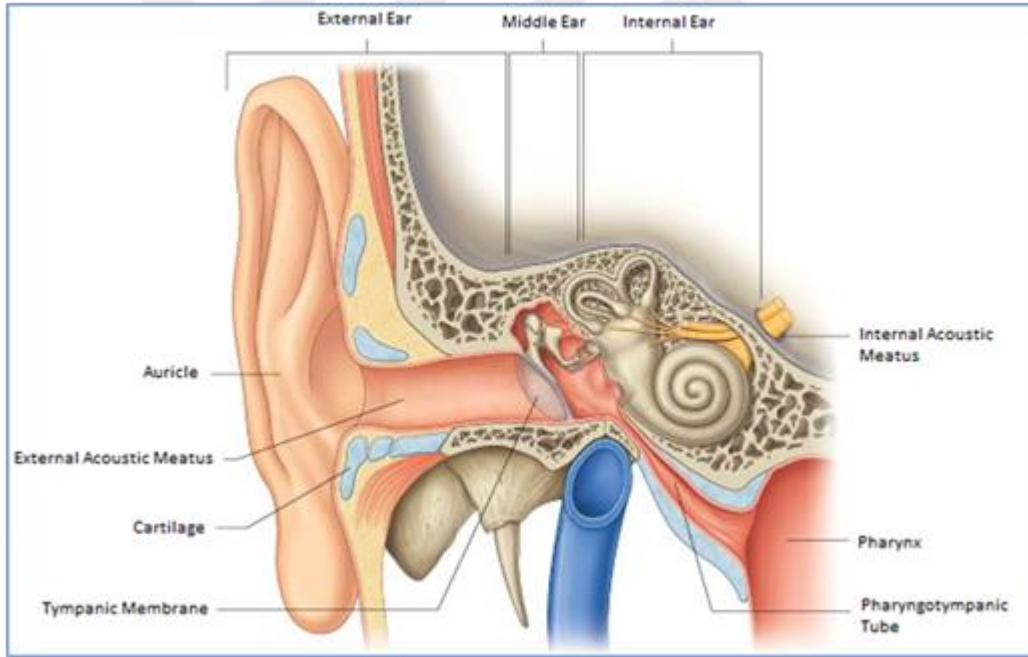
Bu çalışmadaki amacımız ratlarda triklosanın işitme üzerindeki olumsuz etkisini araştırmaktır ve böyle bir etkilenme mevcutsa endüstriyel olarak çok geniş bir yelpazede kullanılan triklosan içeren ürünleri kullanan insanlar için gerekli önlemlerin alınmasını sağlamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KULAK ANATOMİSİ

İşitme ve denge organı olan kulak temporal kemik içerisinde yerleşmiştir. Kulak anatomik ve fonksiyonel olarak üç kısımda incelenir (Şekil 1).

- 1) Dış kulak,
- 2) Orta kulak,
- 3) İç kulak.



Şekil 1: Kulak yapıları anatomisi [3].

Dış kulak, kulak kepçesi ve dış kulak yolu (DKY)'ndan oluşur, topladığı ses dalgalarını orta kulağa iletir.

Orta kulak, kulak zarı ile iç kulak arasındaki bölümdür ve malleus, inkus ve stapes isimli 3 adet kemikçik ile ses dalgalarının iç kulağa iletilmesinde rol alır. Orta kulak yuvarlak ve oval pencereler vasıtasıyla iç kulak ile bağlantılıdır. İç kulak, kemik ve membranöz labirent olmak üzere iki kısımda incelenir [4].

#### **Kemik Labirent:**

Kemik labirenti otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu oluşturur. Zar labirent bunun içinde yer almaktadır. Kemik labirent ön labirent (koklea), vestibül ve arka labirent (yarım daire kanalları) olmak üzere üç parçadan oluşur [5].

#### **Zar Labirent:**

Zar labirent kemik labirenti aynen taklit eder. Ancak zar yapılar kemik labirenti tamamen doldurmaz. Onun ancak 1/3 kısmını işgal eder. Zar ve kemik labirentler arasında perilemf, zar labirentin içinde ise endolenf bulunur. Zar labirent koklea, vestibülde yer alan iki otolit organı ve arka labirentteki üç yarım daire kanalı olmak üzere üç parçadan oluşur [4].

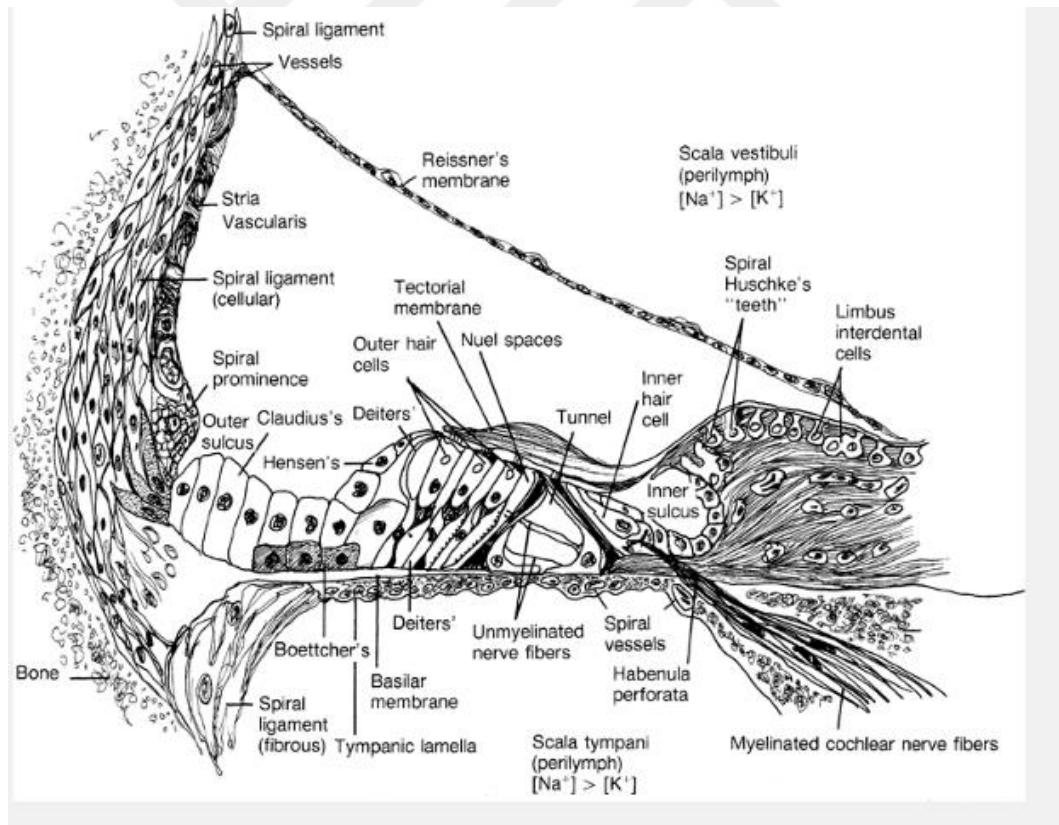
#### **Koklea:**

İç kulağın ön kısmında bulunan, şekli salyangoza benzeyen ve arkadan öne, içten dışa doğru 2,5 defa dolanan kemik bir kanaldır. Modiolus, kokleanın eksenini oluşturan koni şeklinde bir yapıdır. Modiolus içindeki ince kanallardan koklear damarlar ve akustik sinirin lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi modiolusun spiral bir şekilde olmasından dolayı modiolusun spiral kanalı adı da verilen Rosenthal kanalına açılırlar. Bu kanalın içinde ganglion spirale de denilen korti ganglionu bulunur.

Koklear kanal, modiolusun çevresini iki buçuk defa spiral olarak dolanan kemik bir yoldur. Bu yol, vestibülün ön alt kısmından başlar ve kupula adı verilen kapalı bir uçla sonlanır.

Kemik spiral lamina, modiolustan uzanan kemik bir çıkıntıdır. Bu laminanın üst kısmında kalan kanala skala vestibuli, alt kısmında kalan kanala skala timpani denir. Bu iki kanal kokleanın tepesinde helikotrema adı verilen yerde birleşir. Bu iki kanalın arasında ise skala media adı da verilen koklear kanal bulunur [5].

Koklear kanal: Üçgen şeklinde bir kanaldır. Üst kenarını Reissner membranı, dış yanını lateral duvar ve tabanını da kemik spiral lamina ile bazal membran oluşturur (Şekil-2) [6].



Şekil 2: Koklear kanalın midmodiolar kesiti [6].

Reissner membranı: Skala vestibuli ve skala mediayı birbirinden ayıran ince bir zardır. Birer sıra hücre ile arasına yerleşmiş ince bir bazal laminadan oluşur. Endolenfe bakan hücreler kübik yapıda olup birçok mikrovilluslar içerir. Perilenfe bakan hücreler ise yassıdır ve gevşek biçimde birbirlerine bağlıdır. Suya geçirgendir, fakat büyük moleküllerin geçişine engel olur [7]. Bu şekilde perilenfteki büyük moleküllerin endolenfe geçmesi engellenmiş olur.

Lateral duvar: Duktus koklearisin yan ve dış duvarını yapar. En dışta çoğunluğu tip I fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuş spiral ligament bulunur. Spiral ligamentin iç tarafında ise çok katlı yassı epitelden yapılmış olan stria vaskularis bulunur. Stria vaskularis endolenfin potasyumdan zengin ve sodyumdan fakir iyon konsantrasyonunun sağlanmasında görev alan marjinal hücreler, fagositoz yeteneği olan intermediyer hücreler ve bariyer görevi gören bazal hücrelerden oluşur [8]. Stria vaskularis ile bazal membran arasında tip II fibroblast hücrelerinden oluşmuş, iyon taşımada rol oynayan spiral prominens bulunur.

Bazal membran: İşitme fonksiyonunda önemli görevi olan ve bağ dokusundan oluşan bir membrandır. Kemik spiral laminadan lateral duvara uzanır. Genişliği bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Bazal membran boyunca genişlik büyük değişiklikler gösterir. Bazal membran hareketlerinin frekansa özel olması, yani frekans analizi ve ses şiddetinin alınabilmesi, bu özellik sayesinde gerçekleşmektedir.

Korti organı: Bazal membran üzerine yerleşmiş destek hücreleri, spiral şeklinde dizilmiş çeşitli sensöriyel hücreler ve bunların üzerini örten tektoriyal membrandan oluşur. İşitme fonksiyonunda görev alan en önemli yapıdır. Perilenfteki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyaran elektrik akımlarına dönüştürür. Korti organı birçok yapıdan oluşur. Bunları dıştan içe doğru sıralayacak olursak; Hensen hücreleri, dış korti tüneli, 3-4 sıra tüylü hücre dizisi, Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, dış sütun hücreleri, iç tüylü hücreler, iç parmaklı hücreler ve iç sınır hücreleri şeklindedir [9].

Sensöriyel hücreler: Sterosilya adı da verilen bu hücreler titreşim titreşim tüylere sahiptirler. Sterosilyalar hem iç hem de dış tüylü hücrelerin apikal kısmında bulunur. Uzunlukları bazal tardan apikal tura gittikçe artar. Ayrıca içten dışa doğru da uzunlukları gittikçe artar. İç tüylü hücrelerin sterosilyaları dış tüylü hücrelerin sterosilyalarına göre iki kat daha kalındır ve küp şeklindedir. Sterosilyalar gerçek silya değildirler. Tüylü hücrenin kutikular tabakasından uzanan uzun ve sert mikrovilluslardır. En uzunları en dışta bulunur ve uzunlukları içten dışa doğru artar. Her tüylü hücrenin apeksinde 6 ya da 7 dizi sterosilya vardır. Dış tüylü hücrelerin en uzun sterosilyaları tektoryal membranın alt yüzüne bağlanır. Ancak kısa olan iç tüylü hücrelerin sterosilyaları tektoryal membranla ilişki kurmaz.

Dış tüylü hücreler: Bu hücreler silindirik ya da tepsi biçiminde olabilir. Korti organı içinde, apikal ya da bazal uçlarından Deiters hücrelerine ve bunların parmaklı çıkıntılarına bağlı olarak bulunurlar ve elektrik stimülasyonla kasılıp uzayabilirler. Sayıları insanda 13400 olarak kabul edilmektedir. Dış tüylü hücreler retiküler lamina içinde bulunurlar ve içten dışa doğru dizilmişlerdir. Boyları apekse doğru artar, 14 mikrondan 55 mikrona ulaşır. Dış tüylü hücrelerinin apikal yüzünde sterosilyalar bulunur. En uzun dış tüylü hücrenin sterosilyası, tektoriyal membranın alt yüzüne bağlanır. Dış tüylü hücrelerin tabanları geniş veziküller içeren sinir lifleri ile işgal edilir [10].

İç tüylü hücreler: Bu hücreler vestibüler hücrelere benzerler ve bazı özellikleri ile dış tüylü hücrelerden ayrılırlar. Tek katlı hücre dizileri biçiminde yerleşmişlerdir ve destek hücreleri ile çevrilidirler. Çekirdekleri hücrenin ortasında ve yuvarlaktır. Organelleri sitoplazma içine dağılmıştır. Bu hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür. Her afferent uca komşu sitoplazma içinde bir presinaptik kalıp vardır. Efferent uçlar daha geniş veziküller içerir ve daha çok afferent uçlarla sinaps yaparlar [9].

Tektoriyal membran: Spiral limbus, iç sulkus ve korti organının üzerini örten ekstrasellüler bir matrikstir. Hücre içermez, fibröz materyalden yapılmıştır. Korti organı seviyesinde dış titreşim tüylü hücreleri örter [4].

## 2.2. İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının dış kulak tarafından toplanıp, beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar geçen süreç işitme olarak tanımlanır. “İşitme sistemi” olarak adlandırılan kompleks bir yapı tarafından gerçekleştirilir [11]. Dış, orta ve iç kulak, merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitme birbirini izleyen dört fazda gerçekleşir:

- 1.İletim (Conduction) Fazı
- 2.Dönüşüm (Transduction) Fazı
- 3.Sinirsel Kodlama (Neural Coding) Fazı
- 4.Birleştirme-Algılama (Association- Cognition) Fazı

### İletim (Conduction) Fazı

İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden dış ve orta kulak aracılığıyla korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik olay sesin bizzat kendi enerjisiyle sağlanır.

Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol oynar. Kulak kepçesi, konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplama ve dış kulak yoluna yönlendirme görevi görür. Konka bir megafon gibi ses dalgalarını dış kulak yolunda yoğunlaştırır. Bu şekilde ses dalgalarının şiddetinin 6 dB arttığı düşünülmektedir. Dış kulak yolunun girişi ve kanalın kendisi akustik rezonatör gibi rol oynar ve kulak zarındaki ses basıncını etkiler. Ses dalgasının atmosferdeki yayılması ile dış kulak yolundaki yayılması karşılaştırıldığında yetişkin bir insanda 1000-8000 Hz frekanslarında ses şiddetinin arttığı saptanmıştır. Bu şiddet artışı 3500-4000 Hz frekansı çevresinde

en yüksek değerine ulaşmaktadır. 3500 Hz frekansındaki bir ses dalgası dış kulak yolunda yaklaşık 15-20 dB kuvvetlenmektedir. Bu da gürültüye bağlı işitme kaybı odyogramlarında tespit edilen “akustik çentik” olarak adlandırılan 4000 Hz’deki ani düşüşe neden olur [11,12].

Orta kulak, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama geçmesini sağlar. Bu geçiş iki yolla olmaktadır; ses titreşimleri ya kulak zarı ve kemikçik sisteminin titreşimi ile oval pencereden perilenfe geçer ya da ses titreşimleri kulak zarı ve orta kulaktaki havanın titreşimi ile yuvarlak ve oval pencere yoluyla perilenfe aktarılır. Ses dalgaları orta kulaktan iç kulağa geçerken yani direnci düşük olan gaz ortamdan direnci daha yüksek olan sıvı ortama geçerken ortalama 30 dB civarında bir enerji kaybına uğrar. Orta kulak bu ses dalgalarındaki enerji azalmasını önlemek amacıyla empedans adaptasyonu sağlar ve koklear sıvılara geçen akustik enerji amplifiye olur. Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç mekanizma ile olmaktadır [13].

1. Kulak zarının tahterevalli etkisi (catenary lever): Kulak zarının titreşim bakımından iki sabit noktası vardır: Kemik anulus ve manubrium mallei. Kulak zarı kemiğe sıkı bir şekilde yapıştığı için anulusta titreşemez. Ancak ince olan orta kısımda titreşir. Ses enerjisi fibröz tabakadaki elastik lifler yardımıyla manubrium malleide yoğunlaşır. Böylece ses enerjisi kısmen hareketli olan manubriuma büyüterek geçer. Bu şekilde ses enerjisi iki katına çıkar [14].

2. Kemikçik zincirinin yükseltici etkisi (ossiküler lever): Kemikçikler bir kaldıraç gibi hareket eder. Bu kaldıraçta manubrium mallei ve inkusun uzun kolu kaldıracın kollarını, malleus başı da destek noktalarını oluşturur. Ses dalgası ile inkudomalleolar kompleks aracılığıyla stapesin başına 1,3 kat güçlenerek ulaşmış olur [11].

3. Kulak zarı ve stapes yüzeyleri arasındaki büyüklük farkı (hidrolik lever): Orta kulağın amplifikatör etkisinde en önemli rol hidrolik mekanizmaya aittir. Bu mekanizma kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki yüzey alan farkından

kaynaklanmaktadır. Kulak zarının titreşen bölümü yüzölçümü ile oval pencere yüzölçümü arasındaki oran 17/1'dir ve kemikçiklerin kuvvetlendirici etkisi de hesaba katıldığında, ses kulak zarından stapes tabanına 22 kez kuvvetlenerek geçer [13,15]. Logaritmik hesaplara göre bu enerji artması yaklaşık 26 dB'lik kazanç sağlar. Sonuç olarak orta kulak, sesin ortam değiştirmesinden kaynaklanan kaybı telafi etmiş olur. Orta kulak kaslarının da ses iletimine etkisi vardır. Stapes kası ve tensor timpani kaslarının kontraksiyonu şiddetli sesleri söndürme etkisi ile iç kulak yapılarını koruyucu etkiye sahiptir [16].

### **Dönüşüm (Transduction) Fazı**

İç kulakta frekansların periferik analizleri yapılır ve korti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüşür. Ses dalgası, kulak zarı ve kemikçik zincir aracılığıyla oval pencereye, oradan da kokleadaki iç kulak sıvısına iletilir. Kulak zarı ve kemikçik sistemi ile oval pencereye ulaşan ses enerjisi, hava yoluyla yuvarlak pencereye ulaşan ses enerjisinden daha hızlı iletilir. Ayrıca yukarıda bahsedilen üç sistemin yükseltici etkisinden dolayı oval pencereye ulaşan ses enerjisi yuvarlak penceredekinden daha yüksektir. Pencerele ulaşan ses dalgası arasında iletim hızının farklı olması yüzünden faz farkı ortaya çıkar. Bu olaya defaz denir. Bu faz farkı sonucu ses dalgalarının perilemfe geçmesi ile perilemf hareketlenir ve baziler membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura uzanır. Ses dalgalarının baziler membranda meydana getirdiği bu değişikliklere gezinen dalga (traveling wave) adı verilir. Baziler membran bazal turda dar, apikal turda geniştir. Bazal turda baziler membran gergindir ve baziler membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Baziler membran amplitüdleri her yerde aynı değildir, sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerin baziler membran amplitüdleri bazal turda en yüksek seviyededir. Buna karşılık alçak frekanslarda baziler membran amplitüdü apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır [11].

Orta kulaktaki özelliklerin aksine baziler membrandaki titreşim amplitüdüleri nonlineerdir. Yani şiddetin artması ile amplitüd aynı oranda artmaz ve bu özellik yüksek frekanslarda daha belirgindir. Baziler membranın hareketi tüylü hücre hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Tüylü hücrelerin titreşim amplitüdüleri arttıkça baziler membran amplitüdüleri de artar. Amplitüd artması özellikle dış tüylü hücrelerin hareket amplitüdüne bağlı olarak artış gösterir. Her tüylü hücrenin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır.

Kokleada yaklaşık 3500 iç tüylü hücre (İTH) ve 13000 dış tüylü hücre (DTH) bulunmaktadır. Bu hücreler ses enerjisinin, yani mekanik enerjinin sinir enerjisine dönüşümünde rol oynarlar. En uzun dış tüylü hücre stereosilyası tektoriyal membranın alt yüzüne bağlanır, muhtemelen daha kısa silyalar ve iç tüylü hücre stereosilyası tektoriyal membranın alt yüzüne bağlı değildir. Bazal membrandaki yer değişimi, tektoriyal membran ve retiküler lamina arasındaki DTH'lerini bükerek hareketlendirir. Tektoriyal membran ve retiküler lamina arasındaki sıvı kayma hareketi İTH'leri hareketlendirir. Böylece İTH'ler hız, DTH'ler yer değiştirme algılayıcısı olarak görev görür [17]. Bir iç tüylü hücrede stereosilyalar defleksiyona uğradığında (+) defleksiyon hücreye  $K^+$  girişini indükler ve hücre depolarize olur. Hücreye  $K^+$  girişi voltaj duyarlı  $Ca^{2+}$  kanallarının açılmasına ve hücre içi kalsiyum düzeylerinin artmasına yol açar.  $Ca^{2+}$  girişi nörotransmitter (glutamat) salınımını tetikler ve nöronda aksiyon potansiyeli üretilir. Artan kalsiyum,  $Ca^{2+}$ 'a duyarlı  $K^+$  kanallarını uyarır. Potasyumun dışarı çıkması hücreyi repolarize eder. Artan hücre içi kalsiyum iyon pompası yardımı ile hücre dışına atılır. Stereosilyalarda dinlenme durumunda trasdüksiyon kanalları kısmen açıktır ve çok az miktarda nörotransmitter salınımına yol açmaktadır. Böylece işitme siniri, afferent yolakta ses yokluğunda bile spontan bir aktivite üretilebilir. İç tüylü hücre ve işitme siniri arasındaki bağlantılar, işitme sinirinin spontan aktivitesine göre sınıflandırılabilir. Her iç tüylü hücre bu sınıflandırma ile bağlantı oluşturur. İşitme sinirinin %30-40'ı düşük spontan deşarjlı fibriller olmak üzere bimodal dağılım gösterirler. Düşük spontan deşarjlı fibrillerde uyarılma eşiği 80–90 dB, yüksek spontan deşarjlı fibrillerde ise 30–40 dB'dir. Yüksek spontan deşarjlı fibriller iç tüylü hücrelerin

pillar (lateral) tarafında yaygındır ve düşük spontan deşarjlı fibrillerle innerve olan modiolar (medial) tarafa göre terminalleri büyük, mitokondriler bakımından zengindir [18-23].

Transdüksiyon olayının meydana gelişi, yani baziller membran hareketleri ile sinir enerjisinin oluşması kokleada bulunan dört farklı ekstrasellüler elektriksel potansiyelin fonksiyonu ile bağlantılıdır. Bu potansiyeller endolenfatik potansiyel (EP), koklear mikrofoni (KM), sumasyon potansiyeli (SP) ve tüm sinir aksiyon potansiyeli (TSAP) olarak adlandırılır [9].

Endolenfatik Potansiyel: Akustik uyarıdan bağımsız, skala mediada var olan elektriksel potansiyeldir. EP dışındaki diğer elektriksel potansiyeller ise akustik uyarıyla değişim gösterirler. EP bir doğru akımdır ve stria vaskularis tarafından oluşturulur. EP transdüksiyon için mutlaka gereklidir. Meydana gelişinde Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfataz (Na-K ATPaz)'ın rolü vardır. Na-K ATPaz bazı koklea hücrelerinde ve stria vaskularisin kenar hücrelerinde vardır. Anoksiye ve oksidatif metabolizmayı bozan kimyasal ajanlara aşırı duyarlı olduğu için, varlığı stria vaskularisin aktif iyon pompalama sürecine bağlıdır [11].

Koklear Mikrofoni: Koklea içinde ya da oval pencere kenarında ölçülen bir alternatif akımdır. Büyük ölçüde dış tüylü hücrelere ve bunların meydana getirdiği potasyum iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarılarıyla direkt ilişkidir. Dış tüylü hücrelerin sterosilyalarının hareketi ile dış tüylü hücrelerin direnci değişir. Sterosilyaların modiolustan uzaklaşmaları ile direnç düşer, modiolusa yaklaşmaları halinde ise artar. Bu hareket potasyum iyonlarının dış tüylü hücrelere girişine neden olur. Dış tüylü hücrelerin tahribinde KM kaybolur [24].

Sumasyon Potansiyeli: Tüylü hücrelerin içindeki elektriksel potansiyelin yönlendirdiği ve daha çok ise dış tüylü hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgili bir akımdır. Sumasyon potansiyeli ses uyarının frekansına ve şiddetine bağlıdır.

Akımın yönü elektrodun yönüne, ses uyarının frekansına ve şiddetine göre değişir [11].

Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli: Bileşik aksiyon potansiyeli olarak da adlandırılan bu potansiyel işitme siniri liflerinden ölçülür. Yuvarlak pencere yanına, kafatasına, dış kulak yoluna ya da sinirin kendisine konan elektrodla ile ölçüm yapılabilir. Endolenf içinde +80 mV'luk bir EP vardır. Buna karşılık tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektriksel yük bulunur. Bu yük iç tüylü hücrelerde -45 mV, dış tüylü hücrelerde ise -70 mV'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru potasyum iyonları akımı ortaya çıkar ve kimyasal birtakım transmitterler aracılığıyla potasyum akımı bir elektriksel polarizasyon ortaya çıkarır [44]. Sonuçta baziller membran hareketleri elektriksel akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektriksel potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra tüylü hücrelerde elektriksel akıma dönüştürülür ve böylece işitmenin transdüksiyon aşaması gerçekleşmiş olur [14].

### **Sinirsel Kodlama (Neural Coding) Fazı**

Ses dalgası dış kulak yolu ve kemikçik sistem aracılığıyla perilenfte bir dalgalanma hareketine neden olur. Bu mekanik hareket korti organında saçlı hücrelerde bir elektriksel akım oluşturur ve bu akım akustik nöronların dendritlerini uyarır. Her frekanstaki ses stimulusu baziller membranda farklı bir alanı uyarır. Yüksek frekanstaki sesler kokleanın bazal bölgesinde, alçak frekanslı sesler ise apeks bölgesinde maksimum amplitüd oluşturur. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Sonuç olarak kulağa gelen ses, şiddetine ve frekansına göre korti organında kodlanmış olur [16,17].

### **Birleştirme-Algılama (Association- Cognition) Fazı**

Spiral gangliondaki sinir hücrelerinin aksonları koklear sinir adını alarak ponttaki koklear nükleuslara ulaşırlar. Koklear nükleuslar, ventral ve dorsal olmak üzere iki gruptur. Düşük frekanslı seslerle oluşan uyarı ventral nükleusta,

yüksek frekanslı seslerle oluşan uyarı dorsal nükleusta sonlanır. Bu liflerin çoğu beyin sapının karşı tarafına geçerek superior olivar komplekse katılırlar. Lifler buradan lateral lemniskus ve inferior kollikulusa giderler. İnferior kollikulustan çıkan lifler medial genikulat nükleus aracılığıyla kortekste bulunan işitme merkezine gelirler. İşitme merkezi temporal lobdaki Silvyan fissürüne yerleşmiştir [11]. Sonuçta kokleadan gelen sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Böylece sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale gelir [11,14].

### 2.3. OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Otoakustik emisyonlar (OAE) afferent nöral entegresyonundan bağımsız olarak, prenöral seviyede koklea titreşim tüylü hücrelerinde üretilen düşük şiddetli, nonlineer akustik sinyallerdir.

İlk kez 1978 yılında Kemp insan dış kulağına yerleştirdiği son derece hassas ve ufak mikrofonlar yardımı ile doğrudan doğruya kulakta meydana gelen akustik sinyallerin var olduğunu saptamıştır. Bunlar bizzat insan kokleasında meydana gelmektedirler. Yani bir çeşit koklea tarafından yayınlanan ses sinyalleridir [25]. Bu ses sinyalleri, dış saçlı hücrelerin vibrasyonları sonucu oluşan enerjinin kokleadaki sıvılardan geriye doğru orta kulak ve timpanik membrana iletilmesiyle dış kulak yolunda oluşan ses dalgalarıdır, yani elektriksel değil titreşimsel aktivitelerdir [26].

OAE'lerin varlığı saçlı hücrelerin fonksiyonel olduğunu ve işitme eşiğinin 30-40 dB'den iyi olduğunu gösterir, ancak işitme eşiği seviyesini tespit edemez [27]. Bunun yanı sıra gürültü, hipoksi ve ototoksik ilaç gibi kulak için zararlı ajanlara karşı da hassasiyet göstermektedir.

Otoakustik emisyon ölçümlerinde dış kulak yoluna uygun ölçüde bir prob takılır. Bu prob yardımıyla iç kulağa spesifik bir uyarı verilir ve kokleanın bu sese karşı verdiği reaksiyon özel olarak yerleştirilmiş bir mikrofon tarafından

kaydedilir. OAE ölçümünde dış kulak yoluna prob yerleştirilmesi ve sessiz bir ortamda yapılması en önemli kısımdır.

Objektif, hızlı, güvenilir, ucuz ve non-invaziv bir yöntem olan OAE ölçümleri özellikle yeni doğan işitme tarama programlarında güvenilir ve yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

OAE'ler başlıca dörde ayrılmaktadır:

1. Spontan Otoakustik Emisyon (SOAE)
2. Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon (Transient Evoked Otoakustik Emisyon, TEOAE)
3. Stimulus-frekans Otoakustik Emisyon
4. Bozulmuş Ürünler Otoakustik Emisyon (Distortion Product Otoakustik Emisyon, DPOAE )

OAE'lar klik yani geniş band ses uyaranları ile ya da transient ses uyaranları ile meydana gelebileceği gibi herhangi bir uyaran olmadan spontan olarak da saptanabilirler, bunlara Spontan otoakustik emisyon (SOAE) denir. Sağlıklı kulakların %30 - 40'ında SOAE'lar saptanabilmektedir [27]. Klinikte koklear fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılmamaktadır.

Transient evoked otoakustik emisyon, klik stimulus ile elde edilen otoakustik emisyon cevaplarıdır. Normal işiten insanların hemen hemen hepsinde (%99) tespit edilmektedir. Bir klik sonrası ortaya çıkan OAE'lar kişilere göre değişiklik gösterir, fakat aynı kişide zamanla değişmeye uğramaz [25].

Stimulus-frekans otoakustik emisyon, TEOAE'lara benzer ancak klik stimulus yerine devamlı pür ton sinyaller kullanılır [28]. Diğer emisyonlar kadar geniş ölçüde çalışılmamıştır. Akustik stimulusu cevaplardan ayırmak güçtür ve klinik kullanımı kısıtlıdır.

Pür ton ses uyarıları ile de OAE elde edilir. Ancak bunun için iki ayrı frekansta sürekli ses verilmesi gereklidir. Bu şekilde elde edilen OAE'lar orijinal sitimulusta bulunmayan distorsiyon ürünlerini içerirler ve bu yüzden “distortion product”(DP) adını alırlar. Verilen pür ton ses uyararı frekanslarını  $f_1$  ve  $f_2$  diye adlandıırırsak  $2f_1-f_2$  ya da  $f_2-f_1$  bu ölçümün sonucunu verir. Genellikle bu ölçümler kişiden kişiye sabittir, zamanla değişmez [25].

## 2.4. KOBAY KULAĞI ANATOMİSİ



**Şekil 3: Kobay kokleası [31].**

Kobayda koklea timpanik bulla içindeki en belirgin yapıdır ve timpanik bulla medial duvarının büyük bölümünü yapar. Koklea mediolateral, posteroanterior ve çok az da süperoinferior olarak uzanır. Göksu ve ark. kobaylarda kokleanın kendi çevresinde 3.25 kez, Şehitoğlu ve ark. ise 4.25 kez döndüğünü bildirmişlerdir [29,30,31] (Şekil-3). İç kulak kavitesi geniştir ve iç kulak ince bir duvarla sarılmıştır. Koklea ve her üç semisirküler kanal orta kulak kavitesinde çıkıntı yaparlar ve böylece kolaylıkla tanınabilirler [32]. Koklea insanda olduğu gibi skala vestibüli, skala timpani ve skala media olmak üzere üç tübüler kompartmandan oluşur. Oval pencerenin açıldığı skala vestibüli, yuvarlak pencerenin açıldığı skala timpani ile apikalde birleşir. Skala vestibüli ve skala timpani içerisinde perilenf bulunur. Skala media ise endolenf içeren kapalı bir kanal olarak apikalde sonlanır. Osseöz spiral lamina ve bazal membran skala

timpaniyi, skala vestibüli ve skala media'dan ayırır. Skala media ve vestibüli arasındaki sınırı ise Reissner Membranı yapar. Skala media üçgen şeklinde bir kanal olup, tabandaki bazal membran üzerine Corti organı yerleşmiştir [33]. Kobay ve insan kulağı morfolojisi birçok yönden benzerlikler göstermesine rağmen bazı farklılıklar mevcuttur.

- Kulak zarı ve timpanik halkanın boyutları temporal kemiğin büyüklüğüne oranla insandakinden daha büyüktür. Kulak zarında pars flaksida yoktur.
- Havalı hücre sistemi daha basit olup dört büyük hücreden oluşur ve insandaki trabekülasyon yoktur.
- Kobaylarda timpanik bulla olarak adlandırılan çok geniş ve muntazam bir orta kulak boşluğu mevcuttur.
- Kemikçikler iki tanedir. Malleoinkudal kompleks ve stapes.
- İnsan embriyosunda bulunan krista stapedis kobayda kalıcı olarak bulunur.
- Östaki tüpü tamamen kıkırdak yapıdadır.
- Koklea timpanik bullanın medial duvarının büyük bir kısmını oluşturur.
- Kobaylarda koklea 3.25 veya 4.25 tur dönüş yapar. İnsanda ise dönüş sayısı 2.5-2.75'dir [29,30,32].

Thorne ve ark. yaptığı çalışmada sıçanlarda skala timpaninin hacmini 1,04 µl ve uzunluğunu 7,25 mm, skala vestibülünün hacmini 1,59 µl ve uzunluğunu 6,32 mm ve koklear endolenfin hacmini 0.39 µl ve uzunluğunu 10,42 mm bulmuştur [34].

## 2.5. OTOTOKSİSİTE

Ototoksisite bir ilacın ya da kimyasal bir ajanın işitme kaybı, denge bozukluğu ya da her iki semptomu birden ortaya çıkaracak şekilde iç kulak disfonksiyonuna neden olabilme yatkınlığı şeklinde tanımlanır. İlaçlara bağlı ototoksisitenin en fazla görülen semptomları tinnitus, işitme kaybı ve baş dönmesidir. Günümüzde, ototoksisiteye neden olduğu bilinen ajanlar ana başlıklar

halinde antibiyotikler, antineoplastik ajanlar, diüretikler, antienflamatuar, şelat yapıcı ajanlar, antimalaryal ilaçlar, ototropik ilaçlar ve diğerleri şeklinde sıralanabilir. Kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçların ototoksik etkisi vardır. Bunlardan en iyi bilineni malign tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan sisplatindir. Sisplatinin kokleotoksik etkisi yüksek olmakla birlikte vestibülotoksik etkileri de vardır. İşitme kaybı doza bağlı olarak artar ve genellikle geri dönüşsüzdür. Diğer ototoksik etkisi bilinen antineoplastik ilaçlar şunlardır: Karboplatin, nitrojen mustard, vinkristin, vinblastin, misonidazol, 6-amino nikotinamid, alfa diflorometilornitin, diklorometotreksat ve linodamindir. Ototoksik olduğu bilinen antienflamatuar ilaçların başında salisilatlar ve nonsteroid antienflamatuar ilaçlar gelmektedir. Salisilatlar ve nonsteroid antienflamatuar ilaçlar vazodilatasyon yapan prostoglandinlerin etkisini azaltmakta, vazokonstrüksiyon yapan lökotrienlerin etkisini arttırmaktadır. Vazokonstrüksiyon koklea kan akımının azalmasına neden olur. Sonuç olarak kokleada kan akımında azalma ve buna bağlı olarak dış titrete tüylü hücrelerin fonksiyonlarında meydana gelen bozukluk işitme kaybı ve tinnitusa neden olmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarına göre karbon disülfid, toluen, trikloretilen ve ksilen gibi pek çok organik solvent ototoksiktir. Bu maddelerin ne şekilde işitme kaybı yaptığı bilinmemektedir. Ancak çoğunda dış titrete tüylü hücrelerde hasar saptanmıştır [35,36].

Antibiyotikler arasında ototoksitesi en belirgin olan grup aminoglikozidlerdir. Aminoglikozid antibiyotikler streptomisin, dihidrostreptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, netilmisin, tobramisin ve amikasin [37]. Aminoglikozid antibiyotiklerin ototoksik etkileri ilk aminoglikozid antibiyotik olan streptomisinin keşfinden bu yana bilinmektedir [38]. Aminoglikozid ototoksitesinin histopatolojisi streptomisinin kliniğe girmesinden kısa bir süre sonra araştırılmış ve ayrıntılı olarak tarif edilmiştir. Aminoglikozid ototoksitesinin mekanizması ile ilgili birçok öneri vardır. Aminoglikozidlerin keşfinden kısa bir süre sonra, ototoksik etkinin periferde yerleştiği netlik kazanmıştır [39]. İlk farmakokinetik çalışmalarda, perilenfin koklear dokulara bir giriş yolunu temsil ettiği fikri ile bu sınıfın elde edilme ve

analiz etme kolaylığı nedeniyle, perilenfteki aminoglikozid seviyeleri üzerinde durulmuştur [39]. Bu çalışmalarda iç kulak sıvılarına ilacın penetrasyonu yavaş olduğu ve eliminasyonun plazmadan daha küçük hızda olduğu gözlenmiştir. İlacın perilenfteki yarı ömrünün plazmadakinden daha fazla olduğu görülmüştür [40,41]. Bu gözlemlere dayanarak, birçok aminoglikozidin perilenfatik yarı ömür uzunluğunun intrinsek ototoksik özelliklerini yansıttığı düşünülmüştür. Aminoglikozidlerin perilenfe yavaş penetrasyonu ve eliminasyonu diğer araştırmacılar tarafından yapılan daha detaylı araştırmalarla da kanıtlanmıştır [41]. Neticede aminoglikozidlerin koklear sıvılarda akümülyasyonuna dayalı ototoksisite teorileri daha makul ve savunabilir görülmüştür [41]. Gerçekte, iç kulaktaki aminoglikozid konsantrasyonu kesinlikle plazma düzeylerinin üzerine çıkmamaktadır [39]. Bununla birlikte, deneysel hayvan çalışmalarında aminoglikozidlerin perilenfte birikmediği ve perilenf konsantrasyonlarının toksisite gelişimiyle paralel seyretmediği gösterilmiştir [39]. Yine, farklı aminoglikozidlerin koklea ve vestibüldeki doku yüzeylerinin, kokleotoksisite ve vestibülotoksisite potansiyelleri ile paralellik göstermediği bulunmuştur [39]. Bugüne kadar aminoglikozidlerin ototoksisitesini açıklamaya yönelik en kapsamlı hipotez, özel bir hücre membran fosfolipidi olan fosfatidil inozitol 4',5' bifosfat ile ilacın irreversibl etkileşim varsayımıdır. Bu fosfolipid hücre içi kalsiyum seviyeleri dahil, hücre fizyolojisinin çeşitli yönlerini kontrol eden ve hücre içi biyokimyasal yolları aktive eden ikinci haberci moleküldür. Bu fosfolipid birçok hücre membranında bulunmasına rağmen, nöral doku, kulak ve böbrekte diğer dokulara göre daha aktif fosfoinositid metabolizması gösterir. Fosfatidil inozitol 4',5' bifosfatın dış tüylü hücrelerin aktif motil cevaplarını etkilediği ileri sürülmüş olup, dış tüylü hücrelerde iç tüylü hücrelerden daha yüksek düzeylerde olduğu kabul edilir [41]. Aminoglikozid antibiyotikler kendileri artı yüklü oldukları için eksi elektrik yüküne sahip hücre ve mitokondri membranlarına kolayca bağlanmaktadır. Bu bağlanma sözü edilen hücre ve mitokondri mebranında yer alan fosfatidil inositol ile reaksiyona girerek olmaktadır. Bu da membranın permeabilitesini arttırmakta ve sonuçta hücre magnezyum kaybetmektedir. Normal olarak tüylü hücrelerde, özellikle mitokondrilerinde, yüksek konsantrasyonda magnezyum vardır. Magnezyum kaybı magnezyum ko-faktör

olarak görev aldığı oksidatif enzimatif reaksiyonları durdurmakta ve hücre ölümü ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hücre zarındaki permeabilitenin artması aminoglikozidin hücre içine girmesini de sağlar (artan permeabilite ayrıca diğer toksik maddelerin hücre içine geçişini kolaylaştırır). Bu bağlamda aminoglikozidin hücre içine girmesi enerjiye bağımlı bir süreçtir ve aminoglikozid lokal metabolizması da olumsuz yönde etkilemektedir [39]. Aminoglikozidler ayrıca kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını da, reversibl olarak bloke ederler. Hutchin ve Cortopussi aminoglikozid ototoksitesinde, mitokondrielerde var olan genetik materyaldeki özelliklerin (12s mitokondriyal rRNA'nın 1555.noktasında mutasyon) önemli olduğunu ve bu nedenle bazı bireylerin genetik olarak aminoglikozidlere daha hassas olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle Asya kökenli ırklarda aminoglikozid hassasiyeti olan aileler bildirilmiştir [42].

İç kulak toksisitesi birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Hücresel planda nekroz ve apoptoz mekanizmaları diğer birçok organ hasarında rol aldığı gibi koklear ve vestibüler harabiyette de önemli yer alır. Nekroz pasif bir olay olup, aşırı stres maruziyetinde ortaya çıkar. Örneğin; akustik travma durumunda koklear nekroz görülebilir. Nekrozun karakteristik bulguları arasında sitoplazmanın yaygın vakuolizasyonu, mitokondrinin şişmesi, endoplazmik retikulumun dilatasyonu ve nihayetinde plazma membranının rüptürü görülür. Hücre içeriğinin dağılmasıyla da komşu hücrelerde harabiyet gelişir ve hücre gruplarında ölüm gözlenir [43]. Apoptoz ise ototoksiteyi oluşturan temel mekanizmadır ve yaşlanma, gürültü, ilaç maruziyeti ve radyasyon gibi etkiler sonrası indüklenebilir [44]. Apoptoz, nekrozun aksine aktif bir olaydır ve morfolojik olarak nükleer ve sitoplazmik yoğunlaşma, intranükleozomal DNA'ların ayrışması ve hücrelerin fagositik cisimlere dönüştürülüp fagositler tarafından yutulması süreçleriyle son bulur. Nekrozun aksine apoptozda hücre içi materyallerin salınması söz konusu değildir [45]. Apoptozu oluşturan 4 ana moleküler grup mevcuttur. Bunlar kaspazlar, adaptör proteinler, tümör nekrozis faktör reseptör süper ailesi ve B-hücreli lenfoma 2 proteinleridir. Apoptotik süreci başlatan 2 ana yol mevcuttur. Ekstrinsik (ekstraselüler) yol, hücre membranındaki TNF-R ailesine ait

reseptörlerin aktive olması ve adaptör proteinler yardımıyla pro-kaspaz proteinlerini uyarmasıyla oluşur. İntrinsik (intraseküler) yol ise mitokondriyal yol olarak da bilinir. Dış stimulusların (iyonize radyasyon, kemoterapötik ajanlar) asıl olarak uyardığı yoldur [46]. Bu yolda önemli olan moleküller Bcl-2 ailesine ait proteinlerdir ve sitokrom c salınımının yanı sıra mitokondriyal permeabiliteyi etkileyerek, dolayısıyla transmembran potansiyeli değiştirerek kaspazları uyarır ve apoptotik süreci başlatırlar [47].

## 2.6. TRİKLOSAN

30 yılı aşkın süredir antibakteriyel bir madde olarak ticari ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sabunlar, deodorantlar, kozmetikler, temizleme losyonları, plastikler, diş macunları ve antibakteriyel tekstil ürünleri bu ticari ürünlerin başlıcalarını oluşturmaktadırlar [1, 2, 48]. Tekstil endüstrisinde kullanılan başlıca antimikrobiyal maddeler; metal ve metal tuzları, fenoller, kuaterner amonyum tuzları ve organo silikonlardır. Fenol grubuna dahil olan triklosan da yaygın olarak kullanılmaktadır [49]. Avrupa Birliği'ne ait 2006 yılı triklosan tüketim miktarının yaklaşık 450 ton olduğu rapor edilmektedir. Bunun % 85'inin kişisel bakım ürünlerinde, % 5'inin tekstil ürünlerinde % 10'unun da plastiklerde ve gıdalarla temas eden ürünlerde kullanıldığı rapor edilmektedir [48, 50]. 1999-2000 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen bir çalışmada farklı su kaynaklarından alınan numuneler 95 farklı kimyasal açıdan incelenmiştir ve sonuçta en yüksek konsantrasyona sahip kimyasallardan bir tanesinin de triklosan olduğu görülmüştür. Yine araştırmacılar özellikle deniz canlılarının vücutlarında çok yüksek miktarda triklosan tespit etmişlerdir. Çevre Koruma Ajansı doğada bulunan triklosanın bir kısmının ultraviyole ışınların etkisi ile bozunarak toksik dioksine dönüştüğünü rapor etmiştir. Dioksinlerin besin zincirine ulaşmasının ise kötü sonuçlar doğuracağı rapor edilmektedir [1].

Triklosan gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler üzerinde bakteriyostatik etki göstermektedir bunun yanı sıra antifungal ve antiviral özelliklerinin de olduğu bilinmektedir [2, 49]. Triklosan mikroorganizmaya ait ENR (enoyl-acyl redüktaz)

enzimini bloke ederek lipid sentezini inhibe etmektedir. Böylece mikroorganizmanın gelişmesini ve bölünerek çoğalmasını engellemektedir [2].

Triklosan uzun yıllardır antimikrobiyal özelliği nedeniyle pek çok ticari üründe kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle Amerika ve Avrupa Birliği'nde hükümetler giderek artan triklosan kullanımı ve ileride yaşanabilecek olası toplum sağlığı sorunları konusunda farkındalık yaratmak amacıyla kapsamlı araştırmalar yaparak sonuçlarını raporlar halinde yayınlamaktadırlar. Yapılan çalışmalar genellikle deney hayvanları ile gerçekleştirilmektedir. Deneyler sonucu tekrarlayan dozlara sürekli maruz bırakılan deney hayvanlarında; hormonal sorunların yaşandığı, fetüsde gelişim geriliği ve anomalisi görüldüğü, üreme sistemi ve organları üzerinde olumsuz sonuçlar gözlendiği, emziren annelerin bebeklerinde triklosana rastlandığı rapor edilmektedir. Pek çok raporda triklosan gözler, solunum sistemi ve cilt için iritan kategoride gösterilmektedir. Triklosanın kanserojen etkisi ve tümör oluşumu ile ilişkisi konusunda ise henüz kesin sonuçlar bulunmamakla birlikte çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalar ışığında bazı hükümetlerce triklosan kullanımına sınırlamalar getirilmektedir. Hijyen konusunun her geçen gün daha da önem kazandığı dünyamızda triklosan içeren ürünlerden uzak durabilmek neredeyse imkânsız hale gelmiştir. Bu bağlamda triklosan içeren tekstil ürünleri de direkt ciltle temas ettiği için önemli bir yer tutmaktadır. Şu an güvenli olduğu düşünülerek kullanılan pek çok ürünün ileride ne gibi sağlık sorunlarına yol açacağı henüz bilinmemektedir. Bu nedenle insan sağlığı için güvenilirliği kesin kanıtlanmamış, araştırmaları devam etmekte olan ürünlere temkinli yaklaşmak yerinde olacaktır [48].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKÜ) Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Afyon Kocatepe Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı olanakları kullanılarak yürütülmüştür. Araştırma AKÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AKÜHADYEK) onayı (AKÜHADYEK-39-16-49533702/39 sayılı yazı) alındıktan sonra, AKÜ Veterinerlik Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda üretilmiş ağırlıkları ortalama 300 gr olan 40 adet Sprague-dawley cinsi rat üzerinde yapılmıştır.

#### 3.1. DENEY HAYVANLARI

Tüm ratların dış kulak yolları ve timpanik membranları otoskopik muayene ile değerlendirildi ve doğal olarak izlendi. Çalışma öncesi tüm ratlara intramüsküler ketamin hidroklorür 45 mg/kg ve xylacine 5 mg/kg ile anestezi sağlandıktan sonra distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ölçümü yapıldı. DPOAE yanıtı alınamayan 8 rat çalışmaya dahil edilmedi. Duymayan ratların yerine işitme testini geçen 8 yeni rat çalışmaya dahil edilerek toplam 40 rat 4 gruba ayrıldı. Gruplardaki ratların her iki kulağı da çalışmaya alınarak, her grupta toplam 20 kulak değerlendirildi. Ratlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 25 santigrat derece sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'nin altında olduğu bir ortamda barındırıldı. Çalışmada kullanılacak olan Triklosan mısır yağı içinde eritilip oral gavaj (OG) için hazırlandı.

Grup 1 (Mısır Yağı Grubu): 10 adet yetişkin rattan oluşan bu gruba 30 gün boyunca yem ve su haricinde sadece mısır yağı günde 1 kere 1 cc oral gavaj (o.g.) olarak uygulandı. Çalışma öncesi, çalışmanın 30.gününde DPOAE ölçümleri yapıldı.

Grup 2 (Mısır Yağı+5 mg/kg Triklosan o.g. Grubu): 10 adet yetişkin rattan oluşan bu gruba 30 gün boyunca yem ve su haricinde sadece mısır yağı içerisinde çözülmüş 5 mg/kg triklosan günde 1 kere 1 cc oral gavaj (o.g.) olarak uygulandı. Çalışma öncesi, çalışmanın 30.gününde DPOAE ölçümleri yapıldı.

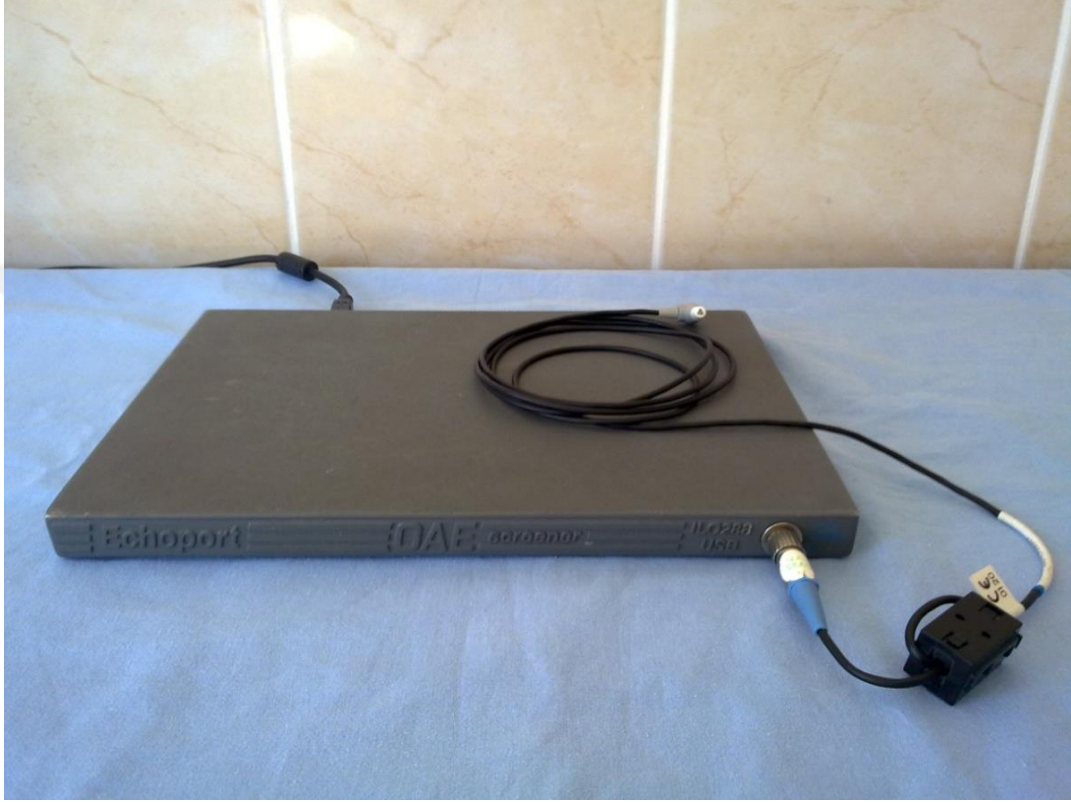
Grup 3 (Mısır Yağı+10 mg/kg Triklosan o.g. Grubu): 10 adet yetişkin rattan oluşan bu gruba 30 gün boyunca yem ve su haricinde sadece mısır yağı içerisinde çözülmüş 10 mg/kg triklosan günde 1 kere 1 cc oral gavaj (o.g.) olarak uygulandı. Çalışma öncesi, çalışmanın 30.gününde DPOAE ölçümleri yapıldı.

Grup 4 (Mısır Yağı+100 mg/kg Triklosan o.g. Grubu): 10 adet yetişkin rattan oluşan bu gruba 30 gün boyunca yem ve su haricinde sadece mısır yağı içerisinde çözülmüş 100 mg/kg triklosan günde 1 kere 1 cc oral gavaj (o.g.) olarak uygulandı. Çalışma öncesi, çalışmanın 30.gününde DPOAE ölçümleri yapıldı.

### **3.2. DİSTORSİYON ÜRÜNÜ OTOAKUSTİK EMİSYONLA ÖLÇÜM METODU**

Bu çalışmada emisyonların incelenmesi için DPOAE kullanılmıştır. Distorsiyon ürünü emisyonlar “ILO 288 Echoport USB” ve “EZ-screen 2” (Otodynamics V 6.21.0.00, Aralık 2003) software cihazı kullanılarak ölçüldü (Şekil-4). Cihazın probunun ucuna en küçük boy timpanometri kauçuk probu takılarak ölçümler yapıldı (Şekil-5). Uyutulduktan sonra ratların kafası yere yatay pozisyona getirildi ve prob kulaklarına iyice yerleştirildi. Cihazdaki prob göstergesi ve uyaran dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlandı. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ( $2f_1$ - $f_2$  kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) General Diagnostic modunda ölçüldü.  $f_2$  ve  $f_1$  frekansları arasındaki oran ( $f_2/f_1$ ) 1.22 olacak şekilde tutuldu. Uyaran şiddeti  $f_1$  frekansı için L1 ve  $f_2$  frekansı için L2 olarak alındı ve L1-L2 seviyeleri arasındaki fark 10 dB SPL (L1=65 dB SPL, L2=55dB SPL) düzeyinde tutuldu. DPOAE’lar dış kulak kanalındaki mikrofona ile

2f1-f2 frekansında ölçüldü ve f1 ve f2'nin geometrik ortalamalarında 1001, 1501, 2002, 3003, 4004, 6006 ve 7996 frekanslarında kaydedildi. Test süresi farklılık göstermesine rağmen ortalama her bir denek için 75 sn idi. Ölçümler gürültü düzeyinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı.



**Şekil 4: Otoakustik emisyon ölçümünde kullandığımız otoakustik emisyon cihazı**



**Şekil 5: Çalışmamızda otoakustik emisyon ölçümünde kullanılan yeni doğan probu.**

### **3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

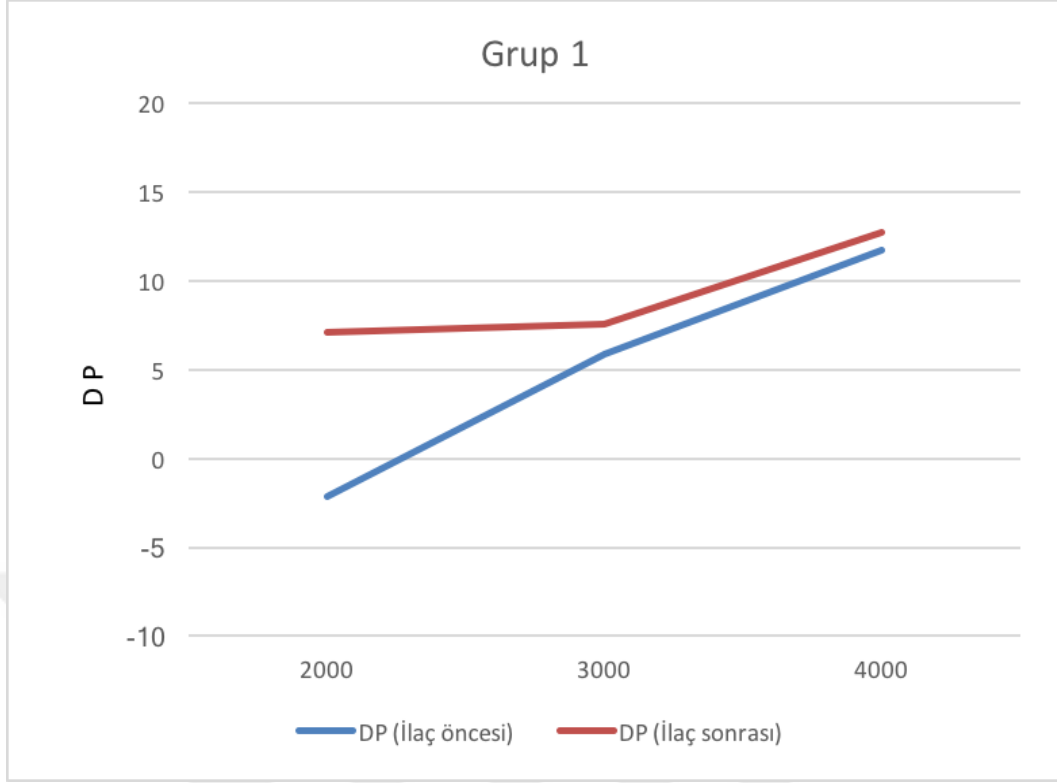
Veri analizi IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Turkey) programında yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama ve standart sapma) yanı sıra Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Mısır Yağı grubunun (Grup 1) çalışma öncesi, çalışmanın 30. günü OAE DP değerlerinin karşılaştırılması Tablo-I, Şekil-6'da gösterilmiştir. Çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü yapılan OAE ölçümlerinde elde edilen DP değerleri karşılaştırıldığında 1000Hz, 1500Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz ve 8000Hz'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 1: Mısır Yağı grubunun çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü DP değerlerinin karşılaştırılması:**

| Frekans | İlaç Öncesi<br>Ort. $\pm$ Std.<br>Sapma | İlaç Sonrası<br>Ort. $\pm$ Std.<br>Sapma | P değeri |
|---------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------|
| 1000 Hz | -5,60 $\pm$ 7,70                        | -6,20 $\pm$ 5,55                         | 0,310    |
| 1500 Hz | -5,78 $\pm$ 4,60                        | -6,40 $\pm$ 8,68                         | 0,120    |
| 2000 Hz | -2,13 $\pm$ 11,32                       | 7,08 $\pm$ 10,55                         | 0,173    |
| 3000 Hz | 5,86 $\pm$ 8,83                         | 7,56 $\pm$ 13,97                         | 0,515    |
| 4000 Hz | 11,70 $\pm$ 11,81                       | 12,71 $\pm$ 15,58                        | 0,767    |
| 6000 Hz | 27,06 $\pm$ 14,80                       | 25,56 $\pm$ 17,55                        | 0,678    |
| 8000 Hz | 20,66 $\pm$ 17,78                       | 15,97 $\pm$ 16,83                        | 0,678    |

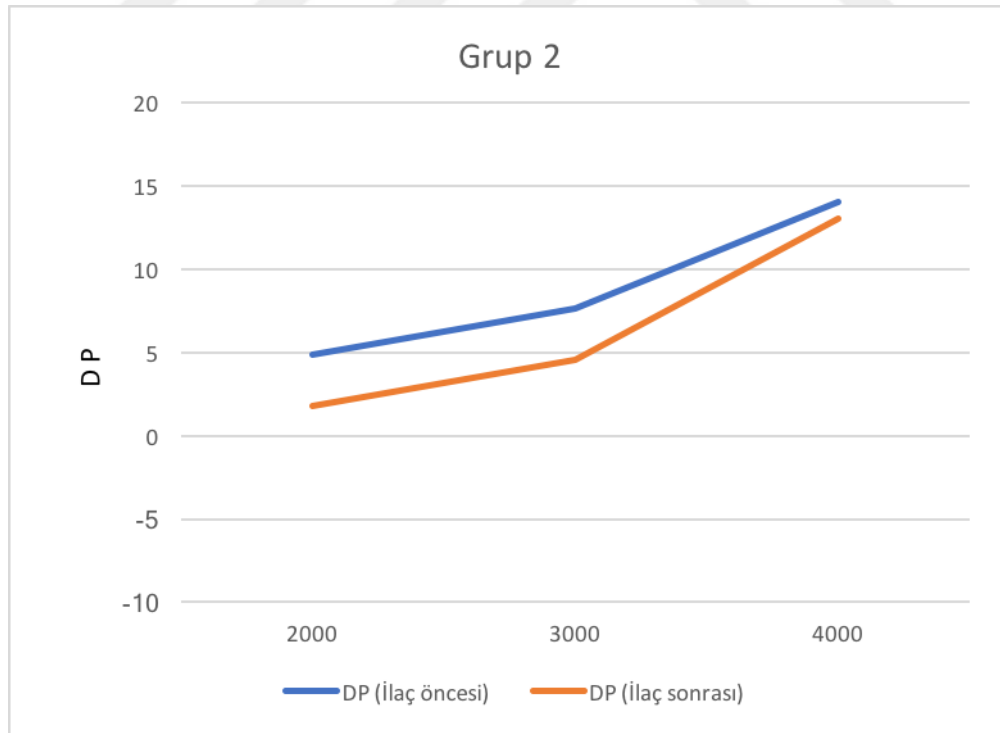


**Şekil 6: Mısır Yağı grubunun (Grup 1) İlaç Öncesi ve İlaç Sonrası 2000Hz, 3000Hz ve 4000Hz’teki OAE DP eğrileri**

Mısır Yağı+5 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 2) çalışma öncesi, çalışmanın 30. günü OAE DP değerlerinin karşılaştırılması Tablo-2, Şekil-7’de gösterilmiştir. Çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü yapılan OAE ölçümlerinde elde edilen DP değerleri karşılaştırıldığında 1000Hz, 1500Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz ve 8000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 2: Mısır Yağı+5 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 2) çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü DP değerlerinin karşılaştırılması:**

| Frekans | İlaç Öncesi<br>Ort. $\pm$ Std.<br>Sapma | İlaç Sonrası<br>Ort. $\pm$ Std.<br>Sapma | P değeri |
|---------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------|
| 1000 Hz | -3,38 $\pm$ 7,98                        | -1,88 $\pm$ 11,74                        | 0,065    |
| 1500 Hz | -2,68 $\pm$ 7,47                        | 1,02 $\pm$ 12,54                         | 0,343    |
| 2000 Hz | 4,86 $\pm$ 8,23                         | 1,79 $\pm$ 13,82                         | 0,678    |
| 3000 Hz | 7,64 $\pm$ 9,94                         | 4,57 $\pm$ 13,78                         | 0,374    |
| 4000 Hz | 14,04 $\pm$ 9,06                        | 13,03 $\pm$ 12,36                        | 0,767    |
| 6000 Hz | 27,84 $\pm$ 16,74                       | 29,62 $\pm$ 20,30                        | 0,515    |
| 8000 Hz | 22,78 $\pm$ 15,61                       | 26,35 $\pm$ 19,50                        | 0,314    |



**Şekil 7: Mısır Yağı+5 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 2) İlaç Öncesi ve İlaç Sonrası 2000Hz, 3000Hz ve 4000Hz'teki OAE DP eğrileri.**

Mısır Yağı+10 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 3) çalışma öncesi, çalışmanın 30. günü OAE DP değerlerinin karşılaştırılması Tablo-3, Şekil-8’de gösterilmiştir. Çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü yapılan OAE ölçümlerinde elde edilen DP değerleri karşılaştırıldığında 1000Hz, 1500Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz ve 8000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3: Mısır Yağı+10 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 3) çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü DP değerlerinin karşılaştırılması:**

| Frekans | İlaç Öncesi<br>Ort. $\pm$ Std.<br>Sapma | İlaç Sonrası<br>Ort. $\pm$ Std.<br>Sapma | P değeri |
|---------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------|
| 1000 Hz | -5,75 $\pm$ 8,25                        | -4,10 $\pm$ 15,10                        | 0,767    |
| 1500 Hz | -3,02 $\pm$ 10,45                       | -1,60 $\pm$ 12,55                        | 0,678    |
| 2000 Hz | 1,95 $\pm$ 10,37                        | -3,51 $\pm$ 16,27                        | 0,173    |
| 3000 Hz | 4,63 $\pm$ 9,07                         | 1,49 $\pm$ 13,56                         | 0,678    |
| 4000 Hz | 11,17 $\pm$ 10,84                       | 6,24 $\pm$ 15,81                         | 0,214    |
| 6000 Hz | 20,72 $\pm$ 20,02                       | 21,56 $\pm$ 20,22                        | 0,779    |
| 8000 Hz | 13,37 $\pm$ 18,29                       | 16,36 $\pm$ 19,49                        | 0,441    |

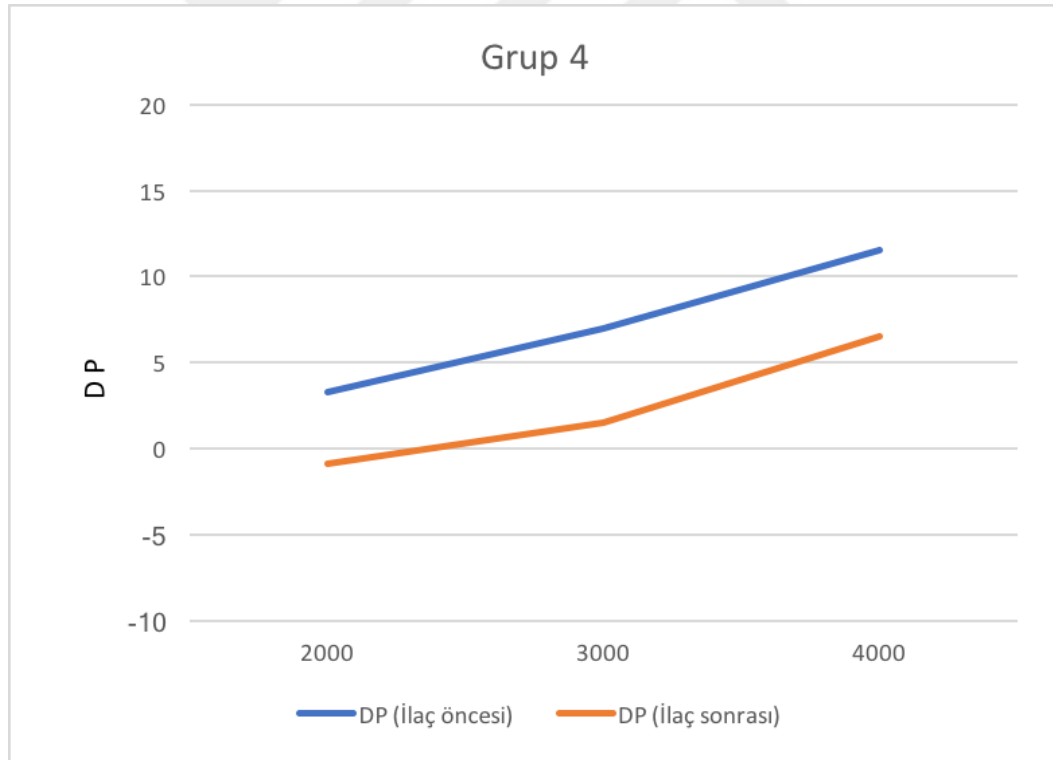


**Şekil 8: Mısır Yağı+10 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 3) İlaç Öncesi ve İlaç Sonrası 2000Hz, 3000Hz ve 4000Hz’teki OAE DP eğrileri.**

Mısır Yağı+100 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 4) çalışma öncesi, çalışmanın 30. günü OAE DP değerlerinin karşılaştırılması Tablo-4, Şekil-9’da gösterilmiştir. Çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü yapılan OAE ölçümlerinde elde edilen DP değerleri karşılaştırıldığında 1000Hz, 1500Hz, 6000Hz ve 8000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken( $p>0,05$ ), 2000Hz, 3000Hz ve 4000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu( $p<0,05$ ).

**Tablo 4: Mısır Yağı+100 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 4) çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü DP değerlerinin karşılaştırılması:**

| Frekans | İlaç Öncesi<br>Ort. $\pm$ Std.<br>Sapma | İlaç Sonrası<br>Ort. $\pm$ Std.<br>Sapma | P değeri |
|---------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------|
| 1000 Hz | -4,81 $\pm$ 7,77                        | -3,34 $\pm$ 16,31                        | 0,285    |
| 1500 Hz | -1,43 $\pm$ 9,50                        | -1,22 $\pm$ 15,57                        | 0,646    |
| 2000 Hz | 3,28 $\pm$ 12,64                        | -0,84 $\pm$ 18,09                        | 0,026    |
| 3000 Hz | 6,99 $\pm$ 11,10                        | 1,53 $\pm$ 13,68                         | 0,037    |
| 4000 Hz | 11,51 $\pm$ 12,27                       | 6,53 $\pm$ 17,86                         | 0,047    |
| 6000 Hz | 24,99 $\pm$ 18,30                       | 26,48 $\pm$ 19,81                        | 0,386    |
| 8000 Hz | 14,91 $\pm$ 20,91                       | 16,60 $\pm$ 20,54                        | 0,333    |



**Şekil 9: Mısır Yağı+100 mg/kg Triklosan o.g. grubunun (Grup 4) İlaç Öncesi ve İlaç Sonrası 2000Hz, 3000Hz ve 4000Hz’teki OAE DP eğrileri.**

## 5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada antimikrobiyal özelliği nedeniyle sabun, deodorant, diş macunu gibi birçok ticari üründe yaygın olarak kullanılan, kanıtlanmış toksik etkisi, üreme üzerine olumsuz etkisi ve tiroid üzerine olumsuz etkisi olan, insan ve hayvan sağlığı için tehlike yaratabilecek nitelikte olduğu gösterilmiş kimyasal bir madde olan ve potansiyel olarak ototoksik etkisinin olabileceğini düşündüğümüz triklosanın işitme üzerine etkisini araştırdık.

Triklosan [5-kloro-2- (2,4-diklorofenoksi) fenol], gram pozitif ve gram negatif bakterilere, bazı virüs ve mantarlara karşı etkili, geniş spektrumlu bir antimikrobik ajandır [51]. Antimikrobiyal özelliğinden dolayı triklosan, sabun, şampuan, cilt kremleri, diş macunları, deodorantlar ve kozmetik ürünleri gibi çeşitli kişisel bakım ürünlerinde yaygın bir şekilde yer almıştır. Ayrıca plastik mutfak gereçleri, spor malzemeleri, ayakkabı, oyuncak ve tekstil gibi çok sayıda ev eşyasında triklosan mevcuttur [52,53]. Antibakteriyel tüketici ürünlerinin popülaritesinin artması özellikle sıvı el sabunlarında triklosanın kullanımını artırmıştır [54].

Triklosanın yaygın kullanımı ve yüksek kararlılığının bir sonucu olarak, atık suda, doğal sularda ve içme suyunda yaygın olarak tespit edilmiştir [52- 55]. Lipofilik özelliğinden dolayı triklosan somon gibi su ürünlerinde ve yiyecek örneklerinde ve hatta anne sütü, kan ve idrar örneklerinde bile tespit edilmiştir [56]. Dahası, triklosanın, özellikle anaerobik koşullar altında, uzun süre çevre içinde kalacağı gözlemlenmiştir [57]. İnsanın triklosana maruz kalma ihtimali en muhtemel yolları deri yoluyla yutma ve emilimdir [58].

Triklosanın antiseptik aktivitesi, pek çok bakteri ve mantar zarında önemli bir basamağı katalize eden enoil-asil taşıyıcı protein redüktaz enzimini inhibe ederek yağ asitlerinin sentezini bloke etme kabiliyetinden kaynaklanmaktadır [59]. Bununla birlikte, çevre ve insan sağlığı konularında triklosanın güvenilirliği sorgulanmaktadır [60]. Triklosan içeren ürünleri üreten şirketler

maddenin güvenli olduğunu iddia etse de, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Çevre Koruma Ajansı triklosanı olumsuz etkilere sahip bir kimyasal olarak listelemiştir [61]. Buna ek olarak, triklosan, biyolojik sistemler için de zararlı olabilen ısı ve ultraviyole radyasyon ile klorlanmış dibenzo-P-dioksinler ve klorofenollere kolayca dönüşür [62,63]. Literatürde, triklosan kullanılan ürünlerin triklosanın kendisine kıyasla daha güçlü yan etkiler gösterebileceği belirtilmektedir. [64]. Son zamanlarda, tiroit hormonu homeostazını ve muhtemelen üreme eksenini bozduğu gösterildiğinden triklosan, muhtemel endokrin bozucular listesine dahil edilmiştir [56]. Nonsteroidal östrojen, dietilstilbestrol ve bisfenol A ile olan fenolik yapısal ilişkisi de endişe yaratmaktadır [65].

Triklosanın, Avrupa Birliği Sağlık ve Tüketici Koruma Konseyinin raporu doğrultusunda 1986 yılında kozmetik ürünlerde koruyucu madde olarak % 0,3 konsantrasyona kadar, gıdalarla temas eden materyallerde 5 mg/kg, tekstil materyallerinde (özellikle spor giyimde) ve plastik (plastik ambalajlar, fırçalar) materyallerde % 0,3 konsantrasyonda kullanılabileceği onaylanmıştır [2]. Japonya hükümeti ise kozmetiklerde kullanılabilecek maksimum triklosan miktarını % 0,1 olarak belirlemiştir. Kanada’da ağız bakım ürünlerinde izin verilen triklosan miktarı % 0,03, kozmetik ürünlerde ise % 0,3’tür. Avustralya hükümeti tarafından 2009 yılında hazırlanan rapora göre triklosan, gözler, solunum sistemi ve deri için irrite edici ve solunması toksik olarak tanımlanmıştır [50]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar triklosanın bu kadar yaygınlaşmasına neden olan antimikrobiyal etkilerinin günlük hayatta kullanılan diğer sabunlardan çok da farklı olmadığını göstermiştir [66]. FDA 2015 yılından itibaren vücut şampuanları ve sabunlarda triklosan kullanımını yasaklamıştır [67].

Triklosanın insan sağlığı üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle fareler, tavşanlar, köpekler ve maymunlar ile sürdürülmektedir [1,2]. Triklosan içeren ürünler ile temas sırasında triklosan, cilt, burun ve ağızdan vücuda alınmaktadır. Ayrıca triklosanın deniz, göl ve yer altı sularına karışması ile besin zincirine ulaşması sonucu özellikle deniz ürünleri gibi yiyeceklerden de

triklosan insan vücuduna alınmaktadır [1]. Amerika’da da yapılan bir dizi çalışma sonucu triklosan içeren kişisel bakım ürünlerini fazlaca kullandığını ifade eden 36 emziren anne üzerinde yapılan bir çalışmada, annelerin sütlerinde önemli miktarlarda triklosan saptanmıştır [1]. Çalışmalar triklosanın erkek vücudunda androjenleri, dişi vücudunda östrojeni etkilediğini ortaya çıkarmıştır. Triklosanın hamile koyun vücudunda fetüs ile plasenta arasındaki transportu etkilediği görülmüştür. Bu durumun anormal gelişimlere neden olabileceği rapor edilmiştir. Tavşanlar üzerinde yapılan bir dizi çalışmada erkek tavşanlarda triklosanın sperm sayısını azalttığı, üreme organlarında doku tahribatına yol açtığı, erkeklik hormonlarını bozduğu rapor edilmektedir [1]. Tiroidin gelişim ve metabolizma üzerinde hayati etkilerinin olduğu bilinmektedir. Tiroid hormonu fetüslerin ve küçük çocukların gelişimi üzerinde oldukça etkili bir hormondur. Çalışmalar triklosanın tavşanlarda tiroid hormon seviyesini düşürdüğünü ve kurbağalarda metamorfoz zamanını değiştirdiğini göstermiştir [1,49].

Triklosanın hayvan deneylerinde birçok olumsuz etkisi gösterilmiştir. Lan Z ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 8’er rattan oluşan 3 gruba mısır yağı içinde çözdürülmüş 10, 50 ve 200mg/kg dozlarında gavaj şeklinde triklosan verilmiş ve bir gruba kontrol grubu olarak sadece mısır yağı verilmiştir. Sekiz haftalık uygulama sonucunda 200mg/kg triklosan verilen grupta sperm üretiminde belirgin azalma saptanmıştır. Sonuç olarak, çalışmada tanımlanan kinetik parametreler ve epididimdeki histopatolojik değişiklikler göz önüne alındığında, triklosanın, epididimal birikiminden dolayı epididimal hasarı indükleyebileceği sonucuna ulaşmışlardır. Buna ek olarak araştırmacılar, triklosanın aynı zamanda sperm toksisitesini uyardığını, bunun da anormal sperm morfolojisine ve daha düşük sperm üretimine yol açtığını raporlamıştır [68].

Triklosanın subakut ve kronik toksisitesi ile ilgili olarak Rodricks ve arkadaşları tarafından yapılan literatür taramasında fareler, sıçanlar, hamsterler ve babunlar da dahil olmak üzere memeli türleri üzerinde yapılan çalışmalar değerlendirilmiştir. Sistemik toksisite için, endokrin bozulma hariç, triklosanın etkileri esas olarak karaciğer ve böbreklerdeki değişikliklerle sınırlı olarak

belirtilmiştir. Triklosan, karaciğer ağırlığı, karaciğer enzimleri ve karaciğer hipertrofisinde değişiklikler meydana getirmiş ve artmış peroksizom boyut ve sayılarına neden olmuştur. Kemirgenlerde böbrek toksisitesi renal inflamasyon ve tübüler rejenerasyon ile kanıtlanmıştır [69].

Yine Rodricks ve arkadaşları tarafından yapılan literatür taramasında triklosanla ilgili klasik prokaryotik ve ökaryotik sistemleri kullanılarak yapılan genotoksisite ve mutajenite çalışmaları incelenmiştir. Mevcut kanıtlar, yazarların triklosanın genotoksik olmadığı veya mutajenik olmadığı sonucuna ulaşmalarını sağlamıştır [69]. Bununla birlikte, triklosanın bazı organizmalar ve / veya hücre tiplerinde genotoksik olabileceğini düşündürecek bazı çalışmalar da vardır [70]. Klasik analiz sistemlerini kullanan çalışmalardan elde edilen kanıtlar triklosanın genotoksik, mutajenik veya kanserojen olmadığına işaret etmektedir. Bununla birlikte, triklosanın, yosunlar ve bivalvler de dahil olmak üzere, memeli olmayan canlılarda genotoksisite yapabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Bitki kökenli olmayan sistemlerde triklosanın genotoksisitesi, mutajenezi ve karsinojenisitesini ele alan sınırlı sayıda çalışma nedeniyle, triklosanın gen üzerine zarar verme potansiyeline sahip olmadığını kesin olarak söylemek zordur [69].

Triklosanın; poliklorlanmış bifeniller (PCB), polibromlu difenil eterler (PBDE), bisfenol A ve tiroit hormonları gibi östrojenik ve androjenik yapılara yapısal benzerliği yapı-aktivite ilişkisini kullanarak endokrin bozulmada da triklosanın etkin olabileceğini düşündürmektedir. [71-73]. Çeşitli çalışmalar, triklosanın çeşitli türlerde endokrin fonksiyonu etkileme kabiliyetine sahip olduğunu göstermiştir [69]. Triklosan yapılan çalışmalarda insan plazması, anne sütü, idrar ve su ortamında tespit edildiği için ve büyük miktarlarda triklosan düzenli olarak kullanıldığından, triklosanın muhtemel endokrin etkisinin insan sağlığı açısından önemli olabileceği düşünülmektedir [74-77].

Yapılan bazı çalışmalarda triklosanın lipid sentezini ve metabolizmasını bozduğu da gösterilmiştir. Triklosan, antibakteriyel özelliklerinin temeli olarak

bakterilerde, tip II yağ asidi sentazın (FAS) enoil redüktaz alanını bağlar ve etkisizleştirir [78]. Bu nedenle, FAS'a ve diğer lipid homeostaz bileşenlerine karşı triklosanın inhibe edici etkileri lipidden zengin santral sinir sistemi üzerine olumsuz etkilere neden olabilir, ancak bu hipotez henüz kanıtlanmamıştır [79].

Yine ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada triklosan 0, 100, 300, 1000 ve 2000 mg / kg / gün dozlarında 14 gün uygulanmış ve nörotoksisite araştırması yapılmış. 300 mg / kg / gün dozda ratlarda hafif hareket inhibisyonu, azalmış kas tonusu, polidipsi ve poliüri gözlenmiş. 1000 mg / kg / gün dozda daha belirgin bulgular görülmüş. Test edilen herhangi bir doz seviyesinde beyin ağırlığı değişikliği veya histopatolojik bulgu izlenmemiş. Yine test edilen herhangi bir doz seviyesinde periferik sinir değişikliği gözlenmemiş [80]. Mevcut gözlemler, triklosanın, başta apoptoz ve oksidatif stresin indüklenmesi yoluyla merkezi sinir sistemi işlevleri üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceğini göstermektedir [79]. Çalışmamızda da benzer şekilde triklosanın düşük dozlarda işitme kaybı yapmazken yüksek dozlarda işitme kaybı yapması bu maddenin iç kulakta veya nöral dokularda birikimi sonucu ortaya çıkıyor olabileceğini düşündürmektedir. Yani yüksek dozlarda verilen triklosan daha çabuk birikime yol açarak işitme kaybı yaratıyor olabilir. Bu varsayımımızın kanıtlanması için iç kulak ve nöral yapılar üzerinde ileri histolojik çalışmalar yapılmalıdır.

Tamura ve ark. Triklosanın sublethal dozlarda fare hücresinde thiol içeriğini azaltarak intraselüler çinko oranını artırdığını ve bunun da oksidatif strese neden olarak sitotoksik etki gösterdiğini ileri sürmüştür. [81]. Çinkonun antioksidatif sistemi NADPH'ya (nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) bağlı mekanizmalarla bozduğu ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücre içi üretimini arttırdığı öne sürülmüştür [63]. Hücrel toksisiteden sorumlu tutulan bir başka mekanizma da Kawanai tarafından öne sürülen mekanizmadır. Buna göre triklosan, Ca (2 +) bağımlı K (+) kanalları aktive eden intraselüler Ca (2+) konsantrasyonunu artırarak membran hiperpolarizasyonu indükler. Lenfositlerin zar potansiyelindeki değişim, hücrel bağışıklık fonksiyonlarını etkilemektedir [82]. Kalsiyum kanallarının işitmedeki rolü göz önüne alındığında triklosanın ototoksik

etkisini kalsiyum kanalları üzerine olan etkisiyle gerçekleştirebileceği bir başka teori olarak ileri sürülebilir.

Yapılan çalışmalarda da DPOAE'nun dış saçlı hücre hasarının saptanmasında etkili bir yöntem olduğu ve anormal işitme ile ilgili semptomların olduğu ancak odyogramın normal olduğu durumlarda bile işitme kaybının değerlendirilmesinde sensitif bir yöntem olduğu vurgulanmıştır [84,85]. Otoakustik emisyonların üretim yeri dış titreşim tüylü hücrelerdir. Hipoksi, ototoksik ilaçlar ve akustik travmaya bağlı olarak dış titreşim tüylü hücrelerde tahribat meydana gelir ve otoakustik emisyon üretimi engellenir [86]. Biz de çalışmamızda trikoksanın yaptığı muhtemel ototoksiteye bağlı dış tüylü hücre fonksiyon kaybının değerlendirilmesinde DPOAE testini kullandık.

Otoakustik emisyonlar; infant ve yenidoğanda işitme taramasında, ototoksitede, yaşlılığa bağlı işitme kayıplarında, ani işitme kayıplarında, retrokoklear patolojilerde ve gürültüye bağlı işitme kaybında tanınal olarak kullanılmaktadır. İnvaziv olmayan ağrısız bir yöntem olması, hastanın genel durumundan bağımsız olup çevresel faktörlerden etkilenmemesi, çocuklarda ve mental retardelerde rahatlıkla kullanılması, objektif bir test olması, hassas ölçüm sağlaması ve kısa test süresi avantajları olarak sayılabilir [11].

Wit ve Risma deney hayvanlarında kısa koklea nedeniyle emisyon latansının çok kısa olacağını ve uyarılara verilen cevabın saptanamaması neticesinde klik uyaran emisyonların alınamayacağını iddia etmişler ve çalışmalarında ratlardan klik uyaran emisyon alamamışlardır [87]. Buna karşılık yapılan diğer çalışmalarda deney hayvanlarında TEOAE başarıyla alınabilmektedir. DPOAE ise küçük deney hayvanlarında bile rahatlıkla alınabilmektedir [88-93].

Ancak kobaylarda otoakustik emisyon ölçümü yaparken karşılaşılan en önemli sorun kobay dış kulak yolunun çok dar olması ve bu nedenle probun yerleştirilmesinde zorlukla karşılaşılmıştır. Khvoles ve ark. probun ucuna ince bir tüp taktıktan sonra tüpü dış kulak yoluna yerleştirmişler ve herhangi bir

artefakt oluşmadığını gözlemlemişlerdir [94]. Biz de çalışmamızda iyi bir sedasyon sonrasında, emisyon ölçümü sırasında probu dış kulak yoluna sıkıca oturtabilmek için en küçük yenidoğan probunu kullandık. Herhangi bir artefakt oluşmadan kolaylıkla emisyon ölçümleri yapılabilirdi.

Çalışmamızda sadece mısır yağı verilen grupta çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü yapılan OAE ölçümlerinde elde edilen DP değerleri karşılaştırıldığında 1000Hz, 1500Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz ve 8000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu da mısır yağının ototoksik etkisi olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda mısır yağı+100 mg/kg triklosan oral gavaj olarak verilen grupta çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü yapılan OAE ölçümlerinde elde edilen DP değerleri karşılaştırıldığında 1000Hz, 1500Hz, 6000Hz ve 8000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken( $p>0,05$ ), 2000Hz, 3000Hz ve 4000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu( $p<0,05$ ). Bu da triklosanın ratlarda ototoksik olduğunu göstermektedir.

Yine çalışmamızda mısır yağı+5 mg/kg triklosan ve mısır yağı+10 mg/kg triklosan verilen gruplarda çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü yapılan OAE ölçümlerinde elde edilen DP değerleri karşılaştırıldığında 1000Hz, 1500Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz ve 8000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu da triklosanın doz bağımlı olarak ototoksik etki gösterdiğini düşündürmektedir.

## 6. SONUÇ

1. Çalışmamızda sadece mısır yağı verilen grupta çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü yapılan OAE ölçümlerinde elde edilen DP değerleri karşılaştırıldığında 1000Hz, 1500Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz ve 8000Hz'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu da solvent olarak kullandığımız mısır yağının ototoksik etkisi olmadığını göstermektedir.
2. Çalışmamızda mısır yağı+100 mg/kg triklosan oral gavaj olarak verilen grupta çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü yapılan OAE ölçümlerinde elde edilen DP değerleri karşılaştırıldığında 1000Hz, 1500Hz, 6000Hz ve 8000Hz'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken( $p>0,05$ ), 2000Hz, 3000Hz ve 4000Hz'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu( $p<0,05$ ). Bu da triklosanın ratlarda ototoksik olduğunu göstermektedir.
3. Çalışmamızda mısır yağı+5 mg/kg triklosan ve mısır yağı+10 mg/kg triklosan verilen gruplarda çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü yapılan OAE ölçümlerinde elde edilen DP değerleri karşılaştırıldığında 1000Hz, 1500Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz ve 8000Hz'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu da triklosanın doz bağımlı olarak ototoksik etki gösterdiğini düşündürmektedir.
4. Çalışmamızda triklosanın düşük dozlarda işitme kaybı yapmazken yüksek dozlarda işitme kaybı yapması bu maddenin iç kulakta veya nöral dokularda birikimi sonucu ortaya çıkıyor olabileceğini düşündürmektedir.

5. Kalsiyum kanallarının işitmedeki rolü göz önüne alındığında triklosanın ototoksik etkisini kalsiyum kanalları üzerine olan etkisiyle gerçekleştirebileceği bir başka teori olarak ileri sürülebilir.
6. Triklosanın ototoksitesinin daha doğru anlaşılması için iç kulak ve nöral yapılar üzerinde ileri histolojik ve patolojik çalışmalar yapılmalıdır.
7. Triklosan birçok tüketim malzemesinde bulunmaktadır. İnsanlar üzerindeki olası ototoksik etkileri açısından ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ototoksite dahil oldukça fazla sayıda yan etkisi bulunan bu kimyasalın kullanım alanlarının kısıtlanmasının uygun olacağı görüşündeyiz.

## 7. ÖZET

**GİRİŞ:** Triklosan antibakteriyel bir madde olarak sayısız ticari üründe kullanılmaktadır. Bu ürünlerden bazıları; sabunlar, deodorantlar, şampuanlar, temizleme losyonları ve diğer kozmetiklerdir. Triklosanın kanıtlanmış toksik etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, triklosanın ratlarda işitmeye olan etkisinin belirlenmesidir.

**YÖNTEM:** Kırk adet sağlıklı, distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ölçümlerinde normal yanıt alınan Sprague-dawley cinsi rat 4 gruba ayrıldı. 1. grup kontrol grubu olarak sadece oral gavajla mısır yağı verilen grup, 2. grup mısır yağı içinde çözünmüş 5 mg/kg triklosan verilen grup, 3. grup mısır yağı içinde çözünmüş 10 mg/kg triklosan grup ve 4.grup mısır yağı içinde çözünmüş 100 mg/kg triklosan oral gavaj olarak verilen grup olarak düzenlendi. Çalışma öncesi ve çalışmanın 30.gününde ratların DPOAE ölçümleri yapıldı.

**BULGULAR:** Çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü yapılan OAE ölçümlerinde elde edilen DP değerleri karşılaştırıldığında 1.grup, 2.grup ve 3.grupta 1000Hz, 1500Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz ve 8000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). 4. grup olan mısır yağı içinde çözünmüş 100 mg/kg triklosan alan grupta çalışma öncesi ve çalışmanın 30. günü yapılan OAE ölçümlerinde elde edilen DP değerleri karşılaştırıldığında 1000Hz, 1500Hz, 6000Hz ve 8000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p>0,05$ ), 2000Hz, 3000Hz ve 4000Hz’de istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu( $p<0,05$ ).

**SONUÇ:** Triklosan birçok tüketim malzemesinde bulunmakla birlikte son zamanlarda oldukça çok tartışılan bir kimyasaldır. Literatürde birçok toksik özelliği ortaya konmuş olmakla birlikte triklosanın işitmeye etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda düşük doz triklosan işitme kaybına neden olmamıştır fakat yüksek doz triklosan (100 mg/kg) verilen grupta işitme kaybı

gözlenmiştir. Bu bulgu triklosanın doz bağımlı olarak işitme kaybı yaptığını düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İşitme Kaybı, Triklosan, Rat



## 8. SUMMARY

### THE EFFECT OF TRICLOSAN ON HEARING IN RATS

**INTRODUCTION:** Triclosan is used as an antibacterial agent in numerous commercial products. Some of these products are soaps, deodorants, shampoos, cleansing lotions and other cosmetics. Triclosan has proven toxic effects. The purpose of this study is to determine the effect of triclosan on hearing in rats.

**METHODS:** Forty healthy sprague-dawley rats with normal response to the distortion-product otoacoustic emission (DPOAE) measurements were divided into 4 groups. Group 1 as control group was given only corn oil, group 2 was given 5 mg / kg triclosan dissolved in corn oil, group 3 was given 10 mg / kg triclosan dissolved in corn oil, and group 4 was given 100 mg / kg triclosan dissolved in corn oil, triclosan and corn oil were administered by oral gavage to all groups. Before the study and on the 30th day of the study DPOAE measurements of the rats were performed.

**RESULTS:** No statistically significant difference was found in the group 1, group 2, and group 3 at 1000Hz, 1500Hz, 2000Hz, 3000Hz, 4000Hz, 6000Hz and 8000Hz when the DP values obtained from OAE measurements before and after study were compared ( $p > 0.05$ ). There was no statistically significant difference in group 4 receiving 100 mg / kg triclosan dissolved in corn oil at 1000Hz, 1500Hz, 6000Hz and 8000Hz when the DP values obtained from the OAE measurements before and after the study ( $p > 0.05$ ) while there was a statistically significant difference at 2000Hz, 3000Hz and 4000Hz ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Triclosan is a very controversial chemical in recent times, although it is found in many consumer goods. Although there are many toxic features of triclosan in the literature, there is no study about the effect of triclosan

on hearing. In our study, low dose triclosan did not cause hearing loss, but hearing loss was observed in the group which was given high dose triclosan (100 mg / kg). These findings suggests that triclosan causes hearing loss in a dose-dependent manner.

**Keywords:** Hearing Loss, Triclosan, Rat



## 9. KAYNAKLAR

1. McGinnis D. Toxicological Profile of Triclosan in the Aquatic Environment, Department of Marine and Environmental Systems Florida Institute of Technology Melbourne, 2008.
2. European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General, Scientific Committee on Consumer Products Opinion on Triclosan, 2009.
3. Drake Richard Vogl A, Wayne Mitchell Adam WM. (2009). Gray's Anatomy for Students E-Book. p: 182 London: Churchill Livingstone.
4. Akyıldız N. İşitme ve denge organlarının morfolojisi. In: Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I. Ankara, Bilimsel Tıp Kitabevi, 1998:3-73.
5. Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi I. İstanbul, Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:203-213.
6. Akyıldız N. İşitme ve denge fizyolojisi. In: Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I. Ankara, Bilimsel Tıp Kitabevi, 1998:56.
7. Duvall AJ. Cochlear transport of horseradish peroxidase. Ann Otol Rhinol Laryngol 1972; 81:705-713.
8. Smith CA. Capillary areas of the membranous labyrinth. Ann Otol Rhinol Laryngol 1954; 63:435-447.

9. Santi PA, Mancini P. Koklear anatomi ve santral işitme yolları. In: Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robinns KT, Schuller DE, Thomas JR, Koç C. Cummings Otolarinoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2007:3373-3401.
10. Holley MC, Ashmore JF. A cytoskeletal spring in cochlear outer hair cells. Nature 1988; 335:635-637.
11. Akyıldız N. İşitme ve denge fizyolojisi. In: Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I. Ankara, Bilimsel Tıp Kitabevi, 1998:77-128.
12. Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Gürültüye bağlı işitme kaybı. In: Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robinns KT, Schuller DE, Thomas JR, Koç C. Cummings Otolarinoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2007:2906-2925.
13. Wever EG, Lawrence M, Smith KR. The middle ear in sound conduction. Arch Otolaryngol 1949; 48:19-35.
14. Moore DR. Anatomy and physiology of binaural hearing. Audiology 1991; 30:125-134.
15. Shyam M. Khanna and Juergen Tonndorf. Tympanic Membrane Vibrations in Cats Studied by Time-Averaged Holography. J Acoust Soc Am 1972; 51:1904-1920.
16. Eldredge DH, Miller JD. Physiology of hearing. Annu Rev Physiol 1971; 33:81-310.
17. Neely JG. Mechanisms of hearing: cochlear physiology. Ear Nose Throat J 1985; 64:292-307.

18. Santi PA, Mancini P. (Çeviri: Karayel F). Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2007:3373-3397.
19. Raphael Y, Altschuler RA. Structure and innervation of the cochlea. Brain Research Bulletin. 2003;60: 397-422.
20. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Luebke AE. Physiology of the auditory and vestibular systems. In: Ballenger JJ, Snow JB (Eds). Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 15th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1996:879-929.
21. Pickles JO. Physiology of hearing. In: Kerr AG, Gleeson M (Eds). Scott-Brown's Otolaryngology Vol.1, 6th ed. London: Butterworth-Heinemann Publish Ltd; 1997; ch 2,1- 34.
22. Ryan AF. New Views of Cochlear Function. In; Robinette MS, Gattke TJ. (Eds), "Otoacoustics emissions" Clinical applications. 2nd ed. New York: Thieme Medical Press; 2002; ch 2, 49-94.
23. Ashmore JF. Biophysics of the cochlea-biomechanics and ion channelopathies. British Medical Bulletin 2002; 63: 59-72.
24. Lonsbory-Martin BL, Martin GK, Luebke AE. Physiology of the Auditory and Vestibular System. Snow JB, Wackym PA. Ballenger's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. 17. Baskı, Shelton: People's Medical Publishing House, 2009:45-80.
25. Akyıldız N. İşitme ve denge organlarının anatomik ve fonksiyonel muayenesi. In: Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I. Ankara, Bilimsel Tıp Kitabevi, 1998:131-228.

26. Kemp DT. Otoacoustic emissions in perspective. In: Robinette, M.S., Glatke, T.J. Otoacoustic Emissions Clinical Applications. New York: Thime Medical Publishers, 1997:1-21.
27. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function and use. British Medical Bulletin 2002; 63:223-241.
28. Decker NT. General recording considerations and clinical instrument options. In: Robinette MS, Glatke TJ. Otoacoustic Emissions: Clinical Applications. New York: Thime Medikal Publishers 1997; 151-180.
29. Gray H. Anatomy Descriptive and Surgical Paragon Book Service Ltd. London. Organs of Sense-Ear 1995:577-591.
30. Sehitoğlu MA, Uneri C, Celikoyar MM, Uneri A. Surgical anatomy of the guinea pig middle ear. Ear Nose Throat J. 1990; 69:91-97.
31. Sichel J, Plotnik M, Cherny L, Elidian J, Sohmer HA. Unique Animal For Auditory Research. J Bas Clin Physy Pharm 1997; 8:206-210.
32. Ballenger JJ, Snow JB. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 15th edition. Williams and Wilkins. Baltimore. Anatomy of the Ear. 1996:838-857.
33. Coclear fluids research labarotory,Alec N. Salt Ph.D. retrieved from [http://www.efluids.com/efluids/gallery/gallery\\_pages/cochlearfluids.htm](http://www.efluids.com/efluids/gallery/gallery_pages/cochlearfluids.htm)
34. Thorne M, Salt AN, DeMott JE, Henson MM, Henson OW, Gewalt SL. Cochlear fluid space dimensions for six species derived from reconstructions of three-dimensional magnetic resonance images. Laryngoscope 1999; 109:1661-1668.

35. Wright A, Forge A, Kotecha B. Ototoxicity. In: Kerr AG, Gleeson M, editors. ScottBrown's Otolaryngology. Vol:3 6 th edit. London: Butterworth-Heinemann, Reed Educational and Professional Publishing; 1997. P 1-36.
36. Riggs LC, Matz GJ, Rybak RP. Ototoxicity. In: Bailey BJ, Calhoun KH, editors. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. 2nd edit. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p 2165-2170.
37. Roland JT, Cohen NL. Vestibular and auditory ototoxicity. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Karker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. 44 Otolaryngology Head & Neck Surgery 2nd ed. St.Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1998; 3186-97.
38. Akalın HE. Aminoglikozidler. Antibiotik Bülteni 1992; 2:3-9.
39. Hutchin T, Cortopussi G. Proposed molecular and Cellular Mechanisms for Aminoglycoside Ototoxicity. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:2517.
40. Finitzo-Heiber T. Prospective Controlled Evalution of Auditory Function in neonates given Netilmycin or amikacin. J Pediatr 1985; 106:129.
41. Kathleen CM, Campbell Durrant J. Audiologic monitoring of ototoxicity 1983; 26:5.
42. Torroni A, Cruciani F, Rengo C. The A1555g mutation in the 128rRNA gene of human mtDNA: recurrent origins and founder events in families affected by sensorineural deafness. Am J Hum Genet 1999; 65:1349-1358.
43. Artal-Sanz M, Tavernarakis N. Proteolytic mechanisms in necrotic cell death and neurodegeneration. FEBS Lett, 2005;579(15):3287-3296.

44. Low WK, Sun L, Tan M. LN-Acetylcysteine protects against radiation-induced apoptosis in a cochlear cell line. *Acta Otolaryngol*, 2008;128(4):440-445.
45. Hengartner M.O. Apoptosis. DNA destroyers. *Nature*, 2001;412(6842):27-29.
46. Stennicke HR, Salvesen GS. Caspases—controlling intracellular signals by protease zymogen activation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000;1477(1):299-306.
47. Kim TH, Zhao Y, Barber M, Kuharsky D, Yin X. Bid-induced cytochrome c release is mediated by a pathway independent of mitochondrial permeability transition pore and Bax. *J Biol Chem*, 2000;275(50):39474-39481.
48. Minnesota Department of Health, Drinking Water Contaminants of Emerging Concern Program, Triclosan Exposure and Toxicity Summary, July 2010.
49. Orhan M, Kut D, Güneşoğlu C, Use of Triclosan as Antibacterial Agent in Textiles, *Indian Journal of Fibre and Textile Research*, Vol.32, 2007, pp.114-118.
50. Australian Government Department of Health and Ageing NICNAS, Priority Existing Chemical Assessment Report No. 30, Triclosan, 2009.
51. Welsch TT, Gillock ET. Triclosan-resistant bacteria isolated from feedlot and residential soils. *J Environ Sci Health* 2011; 46:436–440.

52. Gangadharan P, Vijaya A, Bhasi A, Khan S, Bhaskaran K. Degradation of triclosan under aerobic, anoxic, and anaerobic conditions. *Appl Biochem Biotechnol* 2012; 167:1603–1612.
53. Von Der Ohe PC, Schmitt M, Slobodanik J, Brack W. Triclosan-the forgotten priority substance? *Environ Sci Pollut Res Int* 2012; 19:585–591.
54. Stoker TE, Gibson EK, Zorrilla LM. Triclosan exposure modulates estrogen-dependent responses in the female Wistar rats. *Toxicol Sci* 2010; 117:45–53.
55. Perez AL, de Saylor MA, Slocombe AJ, Lew MG, Unice KM, Donovan EP. Triclosan occurrence in freshwater systems in the United States (1999–2012): a meta-analysis. *Environ Toxicol Chem* 2013; 32:1479–1487.
56. Dann AB, Hontela A. Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *J Appl Toxicol* 2011; 31:285–311.
57. Chalew TE, Halden RU. Environmental exposure of aquatic and terrestrial biota to triclosan and triclocarbon. *J Am Water Works* 2009; 45:4–13.
58. Clayton EM, Todd M, Dowd JB, Aiello AE. The impact of bisphenol A and triclosan on immune parameters in the U.S. population, NHANES 2003–2006. *Environ Health Perspect* 2011; 119:390–396.
59. Prasanth M. Antimicrobial efficacy of different toothpastes and mouth rinses: an in vitro study. *Dent Res J (Isfahan)* 2011; 8:85–94.
60. Gonzalo R, Sanz J, Guinea J, Camara C. Miniaturized extraction methods of triclosan from aqueous and fish roe samples. Bioconcentration studies in zebrafish larvae (*Danio rerio*). *Anal Bioanal Chem* 2012; 403:927–937.

61. Rodriguez PE, Sanchez MS. Maternal exposure to triclosan impairs thyroid homeostasis and female pubertal development in Wistar rat offspring. *J Toxicol Environ Health* 2010; 73:1678–1688.
62. Kumar V, Chakraborty A, Kural MR, Roy P. Alteration of testicular steroidogenesis and histopathology of reproductive system in male rats treated with triclosan. *Reprod Toxicol* 2009; 27:177–185.
63. Kliegman S, Eustis SN, Arnold WA, Mc Neill K. Experimental and theoretical insights into the involvement of radicals in triclosan phototransformation. *Environ Sci Technol* 2013; 47:6756–6763.
64. Sankoda K, Matsuo H, Ito M, Nomiyama K, Arizono K, Shinohara R. Identification of triclosan intermediates produced by oxidative degradation using TiO<sub>2</sub> in pure water and their endocrine disrupting activities. *Bull Environ Contam Toxicol* 2011; 86:470–475.
65. Ahn KC, Zhao B, Chen J, Cherednichenko G, Sanmarti E, Denison MS. In vitro biologic activities of the antimicrobials triclocarbon, its analogs, and triclosan in bioassay screens: receptor-based bioassay screens. *Environ Health Perspect* 2008; 116:1203–1210.
66. Kim SA, Moon H, Lee K, Rhee MS. Bactericidal effects of triclosan in soap both in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70 (12): 3345-3352.
67. FDA issues final rule on safety and effectiveness of antibacterial soaps. Retrieved from <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm517478.htm>

68. Lan Z, Hyung Kim T, Shun Bi K, Hui Chen X, Sik KH. Triclosan exhibits a tendency to accumulate in the epididymis and shows sperm toxicity in male Sprague–Dawley rats. *Environ Toxicol.* 2013;30(1):83–91. doi: 10.1002/tox.21897.
69. Rodricks JV, Swenberg JA, Borzelleca JF, Maronpot RR, Shipp AM. 2010. Triclosan: a critical review of the experimental data and development of margins of safety for consumer products. *Crit. Rev. Toxicol.* 40(5): 422–484.
70. Binelli A, Cogni D, Parolini M, Riva C, Provini A. 2009a. In vivo experiments for the evaluation of genotoxic and cytotoxic effects of triclosan in zebra mussel hemocytes. *Aquat. Toxicol.* 91(3): 238–244.
71. Norris DO, Carr JA. 2006. *Endocrine Disruption: Biological Basis for Health Effects in Wildlife and Humans*. Oxford University Press: Oxford.
72. Veldhoen N, Skirrow RC, Osachoff H, Wigmore H, Clapson DJ, Gunderson MP, van Aggelen G, Helbing CC. 2006. The bactericidal agent triclosan modulates thyroid hormone-associated gene expression and disrupts postembryonic anuran development. *Aquat. Toxicol.* 80(3): 217–227.
73. Allmyr M, Adolfsson-Erici M, McLachlan MS, Sandborgh-Englund G. 2006. Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products. *Sci. Total Environ.* 372(1): 87–93.
74. Hovander L, Malmberg T, Athanasiadou M, Athanassiadis I, Rahm S, Bergman Å, Wehler EK. 2002. Identification of hydroxylated PCB metabolites and other phenolic halogenated pollutants in human blood plasma. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 42(1): 105–117.

75. Adolfsson-Erici M, Pettersson M, Parkkonen J, Sturve J. 2002. Triclosan, a commonly used bactericide found in human milk and in the aquatic environment in Sweden. *Chemosphere* 46: 1485–1489.
76. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. 2008. Urinary concentrations of triclosan in the US population: 2003–2004. *Environ. Health Perspect.* 116(3): 303–307.
77. Chalew TEA, Halden RU. 2009. Environmental exposure of aquatic and terrestrial biota to triclosan and triclocarban. *J. Am. Water Resour. Assoc.* 45(1): 4–13.
78. McMurry LM, Oethinger M, Levy SB. 1998. Triclosan targets lipid synthesis. *Nature.* 394: 531–532.
79. Ruszkiewicz JA, Li S, Rodriguez MB, Aschner M. Is Triclosan a neurotoxic agent? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2017;20(2):104-117.
80. EPA 2008d. Office of Pesticide Programs. Triclosan: Revised Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee and Antimicrobial Division Toxicity Endpoint Committee. August 29, 2008.
81. Tamura I, Kanbara Y, Saito M, Horimoto K, Satoh M, Yamamoto H, Oyama Y. Triclosan, an antibacterial agent, increases intracellular Zn(2+) concentration in rat thymocytes: its relation to oxidative stress. *Chemosphere* 2012; 86:70–75.
82. Bishop GM, Dringen R, Robinson SR. Zinc stimulates the production of toxic reactive oxygen species (ROS) and inhibits glutathione reductase in astrocytes. *Free Radical Biol Med* 2007; 42:1222–1230.

83. Kawanai T. Triclosan, an environmental pollutant from health care products evokes charybdotoxin-sensitive hyperpolarization in rat thymocytes. *Environ Toxicol Pharmacol* 2011; 32:417–422.
84. Avan P, Bonfils P. Distortion-product otoacoustic emission spectra and high resolution audiometry in noise-induced hearing loss. *Hear Res* 2005; 209:68-75.
85. Davis B, Qiu W, Hamernik RP. Sensitivity of distortion product otoacoustic emissions in noise-exposed chinchillas. *J Am Acad Audiol* 2005; 16:69-78.
86. Probst R, Lonsbury BL, Martin M, Martin GK. A Review of Otoacoustic Emissions. *J Acoust Soc Am* 1991; 89:2027-2067.
87. Wit HP, Ritsma RJ. Evoked acoustical responses from the human ear: some experimental results. *Hear Res* 1980; 2:253-261.
88. Bonfils P, Avan P, Francois M, Trotoux J, Narcy P. Distortion-product otoacoustic emissions in neonates: normative data. *Acta Otolaryngol* 1992; 112:739-744.
89. Brown AM, Kemp DT. Suppressibility of the 2f1-f2 stimulated acoustic emissions in gerbil and man. *Hear Res* 1984; 13:29-37.
90. Brown AM. Acoustic distortion from rodent ears: a comparison of responses from rats, guinea pigs and gerbils. *Hear Res* 1987; 31:25-37.
91. Henley CM, Owings MH, Stagner BB, Martin GK, Lonsbury-Martin BL. Postnatal development of 2f1-f2 otoacoustic emissions in pigmented rat. *Hear Res* 1990; 43:141-148.

92. Horner KC, Lenoir M, Bock GR. Distortion product otoacoustic emissions in hearing-impaired mutant mice. *J Acoust Soc Am* 1985; 78:1603-1611.
93. Kemp DT, Brown AM. Ear canal acoustic and round window electrical correlates of 2f1-f2 distortion generated in the cochlea. *Hear Res* 1984; 13:39-46.
94. Khvoles R, Freeman S, Sohmer H. Transient Evoked Otoacoustic Emissions in Laboratory Animals. *Audiology* 1999; 38:121-126.

