

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OTOTOKSİK KOKLEAR HASARIN DÜZELTİLMESİNDE İNTRATİMPANİK
DEKSAMETAZON-MEMANTİN-PIRASETAM BİLEŞİKLERİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Murat TOPDAĞ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Kocaeli-2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OTOTOKSİK KOKLEAR HASARIN DÜZELTİLMESİNDE İNTRATİMPANİK
DEKSAMETAZON-MEMANTİN-PİRASETAM BİLEŞİKLERİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Murat TOPDAĞ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emre Üstündağ

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ahmet Almaç

**Etik Kurul Onayı: Karar Sayısı: HAEK 12/4, Proje No: 27, 23/08/2008
HADYEK 12/8, Proje No: 27, 07/07/2009**

Kocaeli-2009

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, eğitimimde katkılarını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım, yakın ilgi ve samimiyetle bana her konuda yol gösteren değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Almaç, öğretim üyeleri Prof. Dr. Ömer Aydın, Prof. Dr. Emre Üstündağ, Prof. Dr. Gürkan Keskin, Doç. Dr. Mete İşeri, Yrd. Doç. Dr. Arif Ulubil'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında, başta tez danışmanım olan, her zaman destek ve yardımını gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Emre Üstündağ'a, çalışmamda bana yardımcı olan Prof. Dr. Melda Yardımoğlu'na, Öğr. Gör. Yusufhan Yazır'a, Yrd. Doç. Dr. Cavit Yavuz Işık'a, Arş. Gör. Efser Can'a, Arş. Gör. Elif Gelenli'ye ve DETAB çalışanlarına teşekkürü borç biliyorum.

Asistanlık sürem içinde birlikte çalıştığım, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm meslektaşlarıma ve tüm diğer mesai arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi ihtisasım süresince de beni destekleyen değerli aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat Topdağ

İÇİNDEKİLER

1. SİMGELER VE KISALTMALAR	3
2. ŞEKİLLER	4
3. TABLOLAR	6
4. AMAÇ VE KAPSAM	7
5. GENEL BİLGİLER	9
5.1. Embriyoloji	9
5.2. Anatomi	12
5.3 Histoloji	23
5.4. Sıçan Kulağı Anatomisi	28
5.5. İşitme Fizyolojisi ve İç Kulak Sıvıları	31
5.6. Sensörinöral İşitme Kayıpları	36
5.7. İç Kulaktaki Reseptör ve Nörotransmitterler	38
5.8. Ototoksisite	39
5.9. İşitme Kayıplarında Steroid, Memantin ve Pirasetam'ın Tedavideki Rolü	50
6. GEREÇ VE YÖNTEM	54
7. BULGULAR	57
8. TARTIŞMA	69
9. SONUÇ VE ÖNERİLER	75
10. ÖZET	76
11. ABSTRACT	77
12. KAYNAKLAR	78

1. SİMGELER VE KISALTMALAR

RM	: Reissner membranı
SV	: stria vascularis
SL	: spiral ligament
ES	: external sulkus
BM	: basiller membran
PA	: pars arcuat
M.	: Musculus
PP	: pars pectinata
A.	: Arteria
V.	: Vena
N.	: Nervus
B	: Boettcher hücreleri
C	: Claudius hücreleri
OC	: Korti organı
TM	: tectoryal membrane
IS	: iç sulkus hücreleri
L	: spiral limbus
OSL	: osseous spiral lamina
H&E	: Hematoxylin and Eosin
mm	: milimeter
µm	: micrometer
dB	: desibel
AMPA	: Amino-hidroksi-Metilsaksazol Propionik Asit
NMDA	: N-Metil, D-Aspartat
OHC	: Outer hair cell
IHC	: Inner hair cell

2. ŞEKİLLER

Şekil 1. Kulağın embriyolojik gelişimi

Şekil 2. Membranöz labirent

Şekil 3. Kokleanın kesiti

Şekil 4. Korti organı

Şekil 5. Kemik ve membranöz labirent

Şekil 6. Kokleanın radial kesiti

Şekil 7. Fotomikrografta Korti organının radyal kesisi ve iğerdiği hücreler

Şekil 8. Dış Tüylü Hücreler ve Stereosilyalar

Şekil 9. İç ve Dış Titrek Tüylü Hücreler ve Stereosilyalarının elektronmikroskopik görünümü

Şekil 10. Sıçan Kulağı Kokleası

Şekil 11. Sıçan orta kulağı

Şekil 12. Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İŞitme Sinirine İletilmesi

Şekil 13. İŞitme fizyolojisi

Şekil 14. Kontrol sağ kulağın kohlea'sında skala media (sm), skala timpani (st), iç sulkus (is), spiral limbus (l), iç tunel (it), tektoryal membran TM, basiler membran (bm), korti organı (ko) (H&E, 100X)

Şekil 15. Pirasetam uygulanan sol kulağın kohlea'sında skala media (sm), skala timpani (st), baziler membran (bm), tektoryal membran (TM), spiral limbus (l), iç sulkus (is), korti organı (ko) (H&E, 40X)

Şekil 16. Kontrol sağ kulağın kohlea'sında spiral ligament (sl) ve stria vaskularis (ok) (H&E, 100X)

Şekil 17. Pirasetam uygulanan sol kulağın kohlea'sında spiral ligament (sl) ve stria vaskularis (sv) (H&E, 100X)

Şekil 18. Kontrol sağ kulağın kohlea'sında spiral gangliyon (H&E, 100X)

Şekil 19. Pirasetam uygulanan sol kulağın kohlea'sında spiral gangliyon (H&E, 100X)

Şekil 20. Kontrol sağ kulağın kohlea'sında spiral gangliyonda anti-ss DNA (+) nöronlar (Anti-ss DNA boyama, 100X)

Şekil 21. Deksametazon uygulanan sol kulağın kohlea'sında spiral gangliyonda anti-ss DNA (+) nöronlar (Anti-ss DNA boyama, 100X)

Şekil 22. Kontrol sağ kulağın kohlea'sında skala media (sm), skala timpani (st), spiral gangliyon (sg), iç sulkus (is), spiral limbus (l), tektoryal membran (TM), baziler membran (ok), korti organı (Anti-ss DNA boyama, 40X)

Şekil 23. a) Deksametazon uygulanan sol kulağın kohlea'sında, skala media (sm), skala timpani (st) ve bilateral korti organı (Anti-ss DNA boyama, 10X)

b) Spiral gangliyon (sg), korti organında tektoryal membran (TM), baziler membran (bm), spiral limbus (sl), iç sulkus (is) (Anti-ss DNA boyama, 40X)

Şekil 24. Pirasetam uygulanan sol kulağın kohlea'sında skala media(sm), skala timpani (st), tektoryal membran (TM), baziler membran (bm), spiral limbus (sl), iç sulkus(is) (Anti-ss DNA boyama, 40X)

Şekil 25. Pirasetam grubu sıçan kohlea'sında skala media (sm), skala timpani (st), spiral limbus (sl), internal spiral tunel (ist), iç tüy hücreleri (ith) (Anti-ss DNA boyama, 20X)

Şekil 26. Memantin uygulanan sol kulağın kohlea'sında skala media (sm), skala timpani (st), korti organı (Anti-ss DNA boyama, 40X)

Şekil 27. Kontrol sağ kulağın kohlea'sında spiral ligament (sl) ve stria vaskularis (sv) (Anti-ss DNA boyama, 100X)

Şekil 28. Deksametazon uygulanan sol kulağın kohlea'sında spiral ligament (sl) ve stria vaskularis (sv) (Anti-ss DNA boyama, 100X)

Şekil 29. Pirasetam uygulanan kulağın kohlea'sında spiral ligament (sl) ve stria vaskularis (sv) (Anti-ss DNA boyama, 100X)

3. TABLOLAR

Tablo 1. Kontrol ve steroid grubu sıçanların kokleasındaki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri

Tablo 2. Kontrol ve pirasetam grubu sıçanların kokleasındaki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri

Tablo 3. Kontrol ve memantin grubu sıçanların kokleasındaki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri

Tablo 4. Deney gruplarında koklea'nın farklı bölümlerindeki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri

4. AMAÇ VE KAPSAM

İç kulakta ototoksisite, akustik travma, yaşlanma veya enfeksiyon sonucu oluşan hasarın önlenmesi ve iyileştirilmesi çok güncel ve ilgi çeken bir araştırma alanıdır.

Ototoksisite çeşitli terapötik ajanlar ve kimyasal maddelerle karşılaşma sonucu koklear ve vestibüler organda ortaya çıkan hasarlanmaya verilen genel bir isimdir. KBB hekimleri açısından hangi ototoksik ilaç tarafından hastaların etkilendiğinin bilinmesi ve buna göre tedavinin planlanması oldukça önemlidir.

Ototoksisite büyük oranda otoloji dışı tedaviler sonrasında gelişmektedir. Sisplatin ve karboplatin klinikte en sık kullanılan ve ototoksik etkisi bilinen kemoterapötik ajanlardır. Birçok çalışmada sisplatin kaynaklı ototoksititeyi engellemek için çeşitli kemoprotektif ajanlar kullanılmıştır. Bunlar içerisinde; sodium thiosulfate, S-2-(3aminopropylamino)-ethyl phosphorothioic acid (amifostine yada WR2721), diethyldithiocarbamate, D-Methionine, ve glutathione (GSH) yada GSH ester vardır. Bununla beraber daha önceki dönemlerde yapılan çalışmalarda tocopherol, vitamin C, melatonin, sodium salicylate, N-acetylcysteine, ve lactate'ın etkinliği gösterilmiştir.

Pirasetam (2-oxo-1-pyrrolidine-acetamine) düşük moleküler ağırlıklı antiinflamatuvar, antiapoptotik, sitoprotektif ve immün modülatör etkileri olan gama amino bütirik asit türevidir.

Adamantane türevi 3,5-Dimetil-1-Adamantane (Memantine) NMDA tipi glutamat reseptörleri ya da nikotinik asetil kolin reseptörleri gibi Ca' a geçirgen iyon kanallarının blokörüdür. Terapotik olarak felç ve nörodejenerasyon gibi NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonunu indükleyen ve hücre içine masif Ca alımına sebep olarak nöronal hücre ölümüne sebep olan hastalıklara karşı korumak için kullanılmaktadır. Memantin NMDA reseptörleri üzerinden hücre içine masif Ca alımını engelleyerek bozulmuş koklear fiziyojyiy düzeltir.

Steroidler (prednizon, deksametazon, metilprednizolon) geleneksel olarak birçok işitme hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan immünohistokimyasal

çalışmalarda; deksametazon yüksek konsantrasyonlarda spiral ligaman, baziller membran, korti organı ve spiral ganglionda işaretlenmiştir. Steroidlerin koklear dokuların üzerinde çok yönlü fizyolojik etkileri vardır. Ancak otolojideki kullanım amacı onların kokleadaki immün supresyon ve antiinflamatuvar fonksiyonları ile ilgilidir.

İntratimpanik steroid uygulamaları, koklear hastalıkların medikal tedavisinde son yıllarda popülerite kazanmaya başlamış minimal invazif bir yöntemdir. Transtimpanik yolla orta kulağa ilaç uygulamaları 1935 yılında Barany'nin tinnituslu hastalarda orta kulağa lidokain uygulaması ile başlar. Daha sonraları 1950'lerde Schuknecht streptomisin, Sakata ve arkadaşları ise steroid uygulamaları ile ilgili kendi sonuçlarının yayınlamışlardır. Orta kulak enjeksiyonunun avantajları; uygulanan etken maddenin sistemik etkilerinden kaçınmak, buna karşılık sistemik enjeksiyondan daha fazla etken maddenin iç kulağa ulaşmasını sağlamaktır.

Bu çalışma , ototoksisitenin kokleadaki olumsuz etkilerini azaltmaya yönelik bilimsel araştırmalara katkı sağlamak amacı ile yapılmıştır. Çalışma kapsamında, ototoksik iç kulak hasarı oluşturulan sıçanlara, intratimpanik olarak deksametazon, memantin ve pirasetam uygulamaları yapılmış, daha sonra sakrifiye edilen deney hayvanlarında stria vaskularis, korti organı ve spiral ganglionda histopatolojik olarak apoptozis düzeyleri belirlenmiştir. Elde edilen veriler ile kullanılan ajanların koruyucu etkiler karşılaştırılmıştır.

5. GENEL BİLGİLER

5.1. Embriyoloji

Embriyolojik olarak tüm kulak yapıları üç germ yaprağından gelişir.

I-Dış Kulak Yolu ve Aurikula

Aurikula ilk üç tanesi birinci brankial arktan geri kalan üç tanesi ise ikinci brankial arktan kaynaklanan altı tane kıkırdak noktadan gelişerek oluşur. Birinci brankial arktan kaynaklanan kıkırdak noktalardan tragus, heliks kökü ve heliks üst kısmı gelişirken ikinci brankial arktan kaynaklanan kıkırdak noktalardan ise antitragus, antiheliks ve lobül gelişir (1).

Embriyolojik hayatın ilk dönemlerinde dış kulak yolunu oluşturan birinci farengial yarık daha sonraki dönemlerde ektodermal hücreler tarafından doldurulur ve bu dönemi takip eden fetal evre boyunca ise bu hücreler rezorbe olur ve medial uç timpan zarın dış tabakasını oluşturur. Birinci farengial yarık dış kulak yolunun kıkırdak parçasına karşılık gelirken geçici epitelyal nüve kemik parçasına karşılık gelir (2).

II-Orta Kulak

Birinci endodermal cebin dışarıya doğru şekillenmesiyle timpan boşluğu oluşur ve östaki borusu şekillendikten sonra dört primer kese oluşur (sakkus antikus, medius, süperior, postikus) bu keselerden orta kulak, mastoid ve petröz kemik havalı hücreleri gelişir.

Sakkus antikus: Von troeltsch cebi

Sakkus medius: Atik ve petröz hücrelerin havalanmasını sağlar.

Sakkus superior: Arka Von trotsch cebi ve alt inkuidal boşluk antrum ve mastoid hücrelerin skuamöz parçasını havalandırır. Sakkus superior ile medius arasındaki mukozal katlantılar ortan kalkmaz ise petrö-skuamöz lamina (korne septumu) oluşur.

Sakkus Postikus: Yuvarlak pencere, sinüs timpani, orta kulak medial duvarı ve oval pencerenin büyük kısmını oluşturur.

Orta kulak kemikçiklerinin gelişimi: Malleus'un prosessus brevisi dışındaki kısmı ve inkus'un tamamı birinci brankial arktan (mandibular ark, meckel kıkırdağı) gelişir. Malleus kısa kolu ise meckel kıkırdağından bağımsız olarak intramembranöz kemikleşme sonucunda oluşur. Stapes'in taban dışında kalan kısımları ikinci brankial arktan (reichert kıkırdağı) tabanı ise otik kapsülden gelişir (2).

Orta kulak kaslarının gelişimi: M.tensor timpani birinci farengeal arktan, M.stapedius ise ikinci farengeal arktan gelişir. Bundan dolayı M.tensor timpani N.mandibularis ile, M.stapedius ise N.fasialis ile innerve olurlar.

Östaki tüpü, orta kulak kavite ve epiteli 1. faringeal postan kaynaklanır. Timpanik kavite gelişimini 30. haftaya kadar tamamlar.

III-İç Kulak

İç kulak, embriyo 2 mm uzunluğunda iken oluşmaya başlayan ve gelişimini en önce tamamlayan parçadır. Üçüncü gestasyonel haftada ektoderm yüzeyinde lamina otika adı verilen bir alan olarak iç kulak gelişimi başlar. Bu alanın daha sonra çukurlaşması ile fossa otika oluşur ve beş haftada fossa otika'nın yüzey epiteli ile bağlantısı kesilir ve otik vezikül oluşur. Otik vezikül daha sonra ikiye ayrılarak ventral kısımdan duktus koklearis ve sakkulus, dorsal kısımdan da utriculus, semisirküler kanallar ve endolenfatik duktus gelişir. Dorsal gelişen parçaya pars superior, ventral kısımdan gelişen parçaya ise pars inferior adı verilir (3).

Fossa otika vezikül haline geçerken bir kısım epitel hücresi ayrılarak statoakustik ganglionu oluştururlar. Bu ganglionda ilerleyen dönemlerde ikiye ayrılarak ganglion vezikulare ve ganglion spiraleyi oluşturur. Bu ganglionlardan gelişen sinir lifleri makula, krista ve korti organlarına ulaşırlar.

Ektodermden gelişen membranöz labirentin etrafını mezodermden gelişen kıkırdak yapı sarar. Bu daha sonra ossifiye olarak kemik labirenti oluşturur.

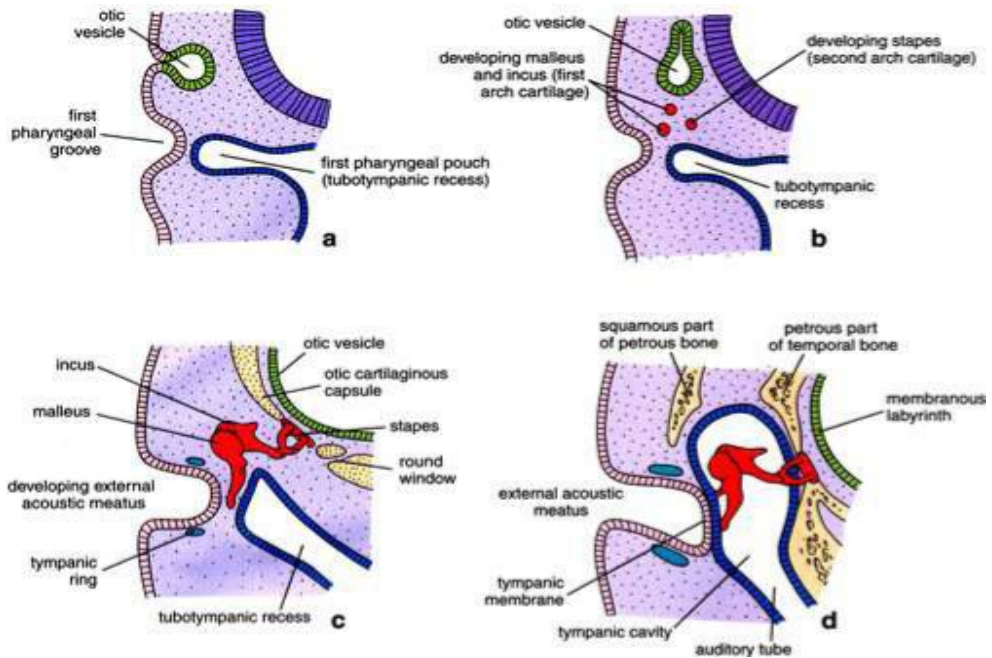
IV-Temporal Kemik Gelişimi

Temporal kemik petromastoid, stiloid, skuamöz ve timpanik olarak dört parçadan oluşur.

Petromastoid kısım otik kapsülden gelişir (enkondoral kemikleşme). Petröz kısımdan kaynaklanan kanat benzeri bir oluşum timpan boşluk üzerine doğru büyür ve tegmen timpaniyi oluşturur. Doğumdan sonra mastoid bölüm antero inferior yönde büyüyerek mastoid çıkıntısını oluşturur.

Stiloid parça ikinci farengeal ark kıkırdağından gelişir. Proksimal parçası doğum öncesi, distal parçası ise postnatal dönemde kemikleşir. Petromastoid parça ile kaynaması postnatal birinci yılda gerçekleşir.

Skuamöz kısım sekizinci haftada kalvariumun yan tarafından intramembranöz olarak kemikleşmeyle ortaya çıkar. Postnatal birinci yılda petromastoid parçayla kaynaşır. Timpan parça sekizinci haftada intramembranöz olarak kemikleşir (1, 3).



Şekil 1. Kulağın embriyolojik gelişimi (<http://anatomy.iupui.edu>)

Kemikçikler temporal kemik gelişimi ile birlikte gelişirler. Temporal kemikte petröz parça ve inkus malleus (processus brevis hariç), stapes (taban hariç) enkondoral kemikleşme gösterirler ve basınca dayanıklıdırlar. Timpan kemiğin geri kalan kısmı yani timpanik, mastoid, skuamöz parçalar ise desmal yada intramembranöz kemikleşme gösterirler bunun özelliği ise kasların çekme kuvvetine göre şekillenmeleridir.

İç kulak kemik yapıları ve kemikçikler embriyonel yaşamın 4. ayında yetişkinlerdeki çaplarına erişirler. Buna karşılık mastoid kemik ve kafa tabanı kemikleri gelişmelerine doğumdan sonra da devam ederler. Bu durum özellikle östaki borusunun konumunda ve kasların yapışmasında değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu yüzden östaki borusunun çalışmasında çocuklarda büyüklere oranla bazı fonksiyon yetersizlikleri söz konusu olabilir (2, 3).

5.2. Anatomi

5.2.1. İç Kulak Anatomisi

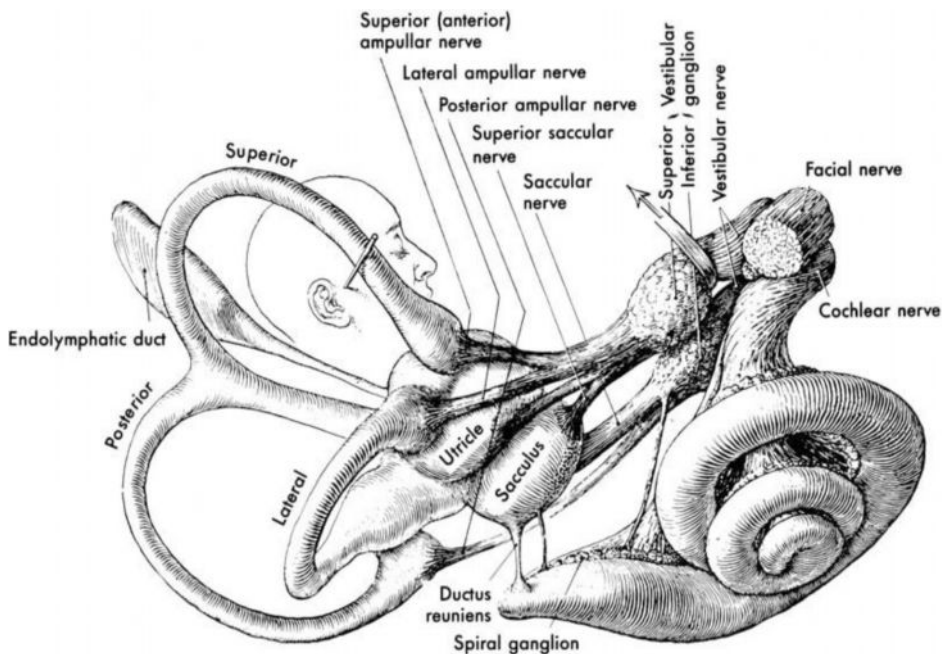
Petröz kemik içinde yerleşen iç kulak, yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulak ile, koklear ve vestibüler aquaduktuslar yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır. İç kulak kemik ve membranöz labirent olmak üzere iki bölümden oluşur (4).

Kemik labirent: Üç parçadan oluşur. Koklea, vestibül ve semisirküler kanallar olmak üzere bölümlere ayrılmıştır.

Membranöz labirent: Zar labirent kemik labirenti aynen taklit eder ancak onu tamamen doldurmaz. Onun ancak 1/3 kısmını işgal eder. Zar ve kemik labirentler arasında sodyumdan zengin perilemf ve zar labirentin içinde ise potasyum iyonlarından zengin endolenf bulunur. Zar labirent koklea, vestibülde yer alan iki otolit organ ve arka labirentteki üç yarım daire kanalı olmak üzere kabaca üç kısımdan oluşur.

a) Koklea: Vestibülün önünde uzanır. Yaklaşık 30-35 mm uzunluğundadır. Kendi üzerine kıvrılmış, halka düzeniyle salyangoz kabuğunu andırır. Kokleanın ortasında

modiolus adı verilen kemik yapı yer almaktadır. Modiolus çevresinde arkadan öne, iç yandan dış yana doğru kıvrılarak yaklaşık iki tam ve bir yarım tur yapar. Kokleanın modiolus, kanalis spiralis koklea ve lamina spiralis ossea olmak üzere üç parçaya vardır. Modiolus içindeki ince kanallardan koklear damarlar ve 8.kranial sinirin lifleri geçmektedir. Korti organı modiolus içinde bulunmaktadır. Kanalis spiralis koklea ise modiolusun etrafını 2.5 defa dolaşır. Lamina spiralis ossea, modiolustan baziler membranın iç kenarına kadar uzanan raf biçiminde bir kemik çıkıntıdır. Bazal turda spiral lamina geniştir. Apekte doğru genişliği azalır. Kemik lamina dış tarafına doğru inceler. Sinir uçları myelinlerini kaybederek kemik laminayı delerek Korti organına ulaşırlar. Bu deliklere habenula perforata adı verilir. Spiral lamina aynı zamanda spiral limbus, iç sulkus ve bunların hücrelerinin oluşmasına katkıda bulunur. İç titretili hücreler de lamina spiralis osseanın dış kenarında bulunurlar. Lamina spiralis ossea, kanalis spiralis kokleanın içinde spiral şeklinde dolanarak onu ikiye ayırır. Kemik lamina lümenin yarısında sonlanırken, kemiğin periostu dış duvara doğru baziler membran adı verilen fibröz bir katmanla uzanır. Baziler membranın üzerinde kalan bölüm skala vestibüli, altta kalan bölüm ise skala timpani adını alır. Apikal turda kemik laminanın daralmasıyla yarım ay şeklini alan lümeninde skala vestibüli ve skala timpani birleşir. Bu bölge helikotrema'dır. Skala vestibuli ve skala timpanide perilympatik sıvı vardır. Skala timpani orta kulakta yuvarlak pencereye, skala vestibuli ise oval pencereye açılır. Skala timpani, akuaduktus koklearis yoluyla subaraknoid alanla da ilişkilidir (5).



Şekil 2. Membranöz labirent (*Otolaryngology Head&Neck Surgery*. Mosby-Year Book, 1998; 4: 2803-2826)

Duktus koklearis (skala media): Tüm kesitleri boyunca üçgen yapıda olup sonlara doğru yassılaşımaktadır. Bu üçgen şeklindeki yapının tabanını membrana bazillaris oluşturur. Baziler membran ile skala media ile skala timpaniyi birbirinden ayırır. Baziler membranda Cladius, Boettcher hücreleri, iç sınır hücreleri, dış ve iç titrektüylü hücreler, iç sulkus, spiral limbustaki interdental hücreler ve tektoryal membran bulunur. Ayrıca kemik spiral laminanın iç tarafında modiulus ile bağlantılı spiral ganglionun içinde yer aldığı Rosenthall Kanalı vardır. Duktus koklearisin üst duvarını Reissner membranı oluşturur. Dış duvarını ligamentum spirale oluşturur. Duktus koklearis, vestibulumdaki koklear resesten başlar ve kokleanın apeksindeki çekum kupula adı verilen kör bir noktada sonlanır (5).

Reissner membranı: İşte spiral limbusun modiolar tarafına ve dışta stria vaskularisin üst köşesindeki spiral ligamana bağlıdır. İnce bir zardır. Skala media ve skala vestibulye bakan kısımlarda bir sıra hücre ile bunların arasına yerleşmiş bazalden yapılmıştır. Endolenfe bakan hücreler kübiktir ve mikrovillus içerir. Perilenfe bakan hücreler ise yassıdır. Reissner membranı suya geçirgendir. Ancak diğer büyük molekülleri geçirmez. Böylece perilenfteki büyük moleküllü hücrelerin endolenfe geçişi engellenmiş olur.

Spiral ligaman: Fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuştur. Lateral duvarın en dışta kalan kısmıdır. Tip I ve Tip II hücrelerden oluşur. Spiral ligamanda Tip I hücreler çoğunluktadır. Tip II hücreler sodyum, potasyum ve ATP ile karbonik anhidraz gibi iyon ileten enzimler içerir.

Stria vaskularis: Endolenfe komşu hücrelerdir. Çok katlı epitelden oluşmuştur. Reissner membranının bağlanma yerinden spiral prominense uzanırlar. Üç çeşit hücre içerirler. Bunlar marjinal, intermediate ve bazal hücrelerdir. Marjinal hücreler stria vaskularisin esas fonksiyon gören hücreleridir. Endolenfatik elektriki potansiyeli

sağladıkları kabul edilmektedir. Potasyumdan zengin ve sodyumdan fakir bir iyon konsantrasyonunun sağlanmasında da görev alırlar. Endolenf ile temas eden tek koklear kanal hücresi bunlardır. Endolenf ile temas eden yüzeylerinde sodyum ve potasyum iyonları ile ATP içeren mitokondriler bulunur. Intermediate hücreler ise stria vaskularisin ara tabakasını oluştururlar. Bu hücrelerin fagositoz özellikleri vardır. Bazal hücreler en dışıdır. Stria vaskularisin bu tabakası molekül geçişine izin vermez (6).

Spiral prominens: Bazal membran ile stria vaskularis arasındadır. Çok sayıda Tip II fibroblast hücresinden oluşmuştur. Bu tabakanın iyon transportunda rol aldığı sanılmaktadır.

Dış sulkus: Spiral prominens ve baziller membranının Cladius hücrelerinin oluşturduğu üstü açık kanaldır. Hücreleri organelden zengindir ve karbonik anhidraz enzimi içerirler.

Baziler membran: Bağ dokusundan oluşur ve işitme fonksiyonunda önemli rolü vardır. İnsanlarda uzunluğu yaklaşık olarak 31.5 mm'dir. Genişliği bazalden apikale doğru artar. Pars arcuata ve pars pectinata olmak üzere iki bölümden oluşur. Pars arcuata spiral ligamana doğru uzanır ve iki dala ayrılır. Bu dalların arasında pars pectinata bulunur. Pars pectinata glikoprotein ve fibronektinden zengindir. Bunlar, amorf kristaller halindedir. Baziler membran boyunca genişlik büyük ölçüde değişiklikler gösterir. Baziler membran hareketlerinin ve frekansa özel hareketlerin farklı olması yani frekans analizi ve ses şiddetinin alınabilmesi ancak bu sayede olanak verir. Baziler membranın dış kısmında Cladius ve Boettcher hücreleri bulunur. Bundan sonra ise Korti organı başlar (6, 7).

-Cladius hücreleri: Endolenfle temasta olan kübik hücrelerdir. Hensen hücrelerinden spiral prominense kadar olan bölgeyi kaplarlar. İç tarafta Boettcher hücreleri ile, dış tarafta ise baziler membran ile temastadır. Büyük moleküllerin geçişine izin vermez. Bu şekilde endolenfle skala timpanideki perilenf arasında sağlam bir sınır oluştururlar.

-Boettcher hücreleri: Baziler membran ile Cladius hücreleri taban kısmı arasında yerleşmişlerdir. Tek katlı küboid epitelden oluşurlar. Görevlerinin fibronektin ve diğer bazal membran komponentlerinden bazılarını üretmek olduğu sanılmaktadır. Ayrıca karbonik anhidraz içerdikleri için iyon taşımada rol aldıkları düşünülmektedir.

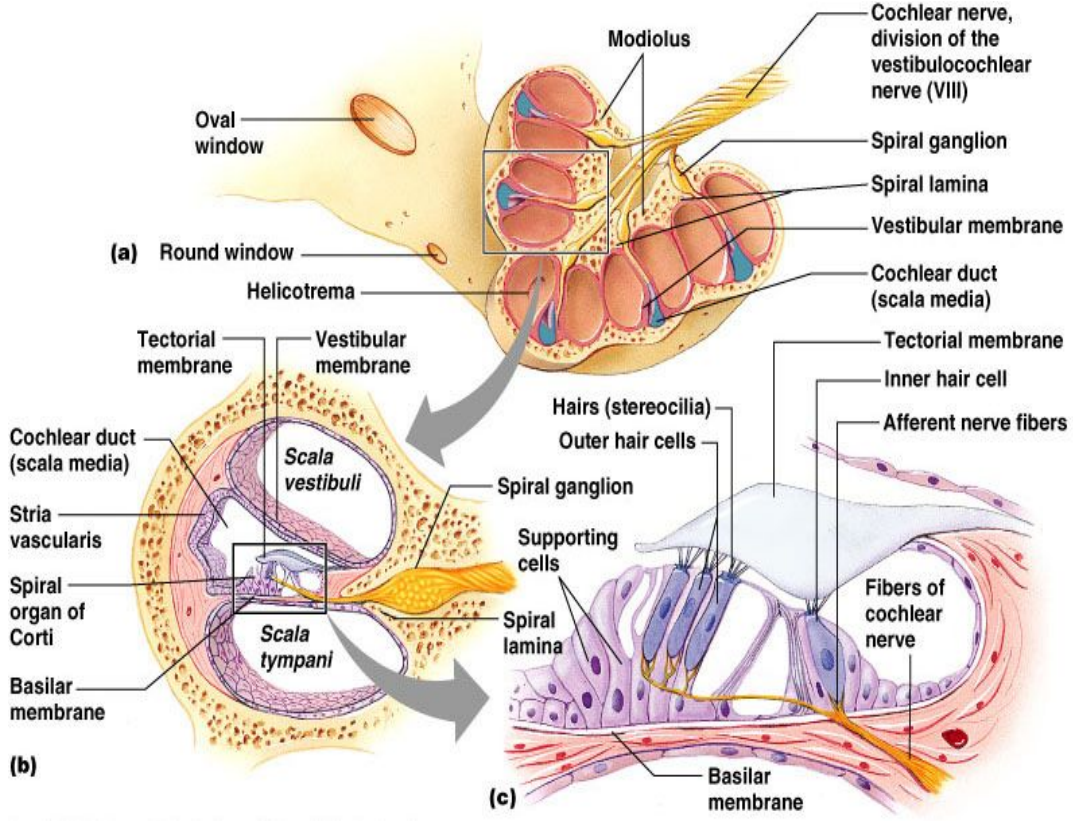
Korti organı: İşitme fonksiyonunda görev alan en önemli yapıdır. Vücudun en iyi korunan bölgelerinden biridir. Perilenfteki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyararak elektrikli akımlara dönüştürür. Transdüksiyonda rol alır. Buradaki nöroepitelyumda ortalama 24000 silyalı hücre vardır. Korti organı bir çok yapıdan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru sayılacak olursa; Hensen hücreleri, dış Korti tüneli, 3-4 sıra tüylü hücre dizisi, parmaksız çıkıntıları olan Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, dış Pillar hücreleri, titreşim tüylü hücreler, iç parmaksız hücreler ve iç sınır hücreleridir. Korti organı radyal kesitlerle incelenir. Bu şekilde titreşim tüylü hücrelerin haritasının çıkarılması kokleogram (sitokokleogram) adını alır. Korti organının fonksiyonunun değerlendirilmesi için bu gereklidir (7).

b) Vestibül: Labirentin en geniş parçasıdır. Koklea ve yarım daire kanallarının ortasında yer alır ve genişliği erişkinde 4 mm kadardır. İçerisinde utrikulun bulunduğu eliptik reses ve sakkülü barındıran sferik reses mevcuttur. Vestibülün dış yan duvarı fenestra vestibuli ve fenestra koklea aracılığı ile kavum timpaniye komşudur. İç yan duvarında ise ön altta sakkulus, arka üstte ise utrikulus bulunur. Utrikulusun hemen arkasında akuaduktus vestibulinin açıldığı bir delik bulunur. Bu deliğin hemen altında duktus koklearisin başlangıç kısmı bulunur. Vestibulumun üst ve arka duvarlarında semisirküler kanalların açıldığı delikler bulunur. Ön duvar ise kokleanın skala vestibuli denilen kısmıyla komşuluk yapar. Vestibulumun üst ve arka duvarlarında semisirküler kanalların açıldığı delikler bulunur. Ön duvar ise kokleanın skala vestibuli denilen kısmıyla komşuluk yapar (8).

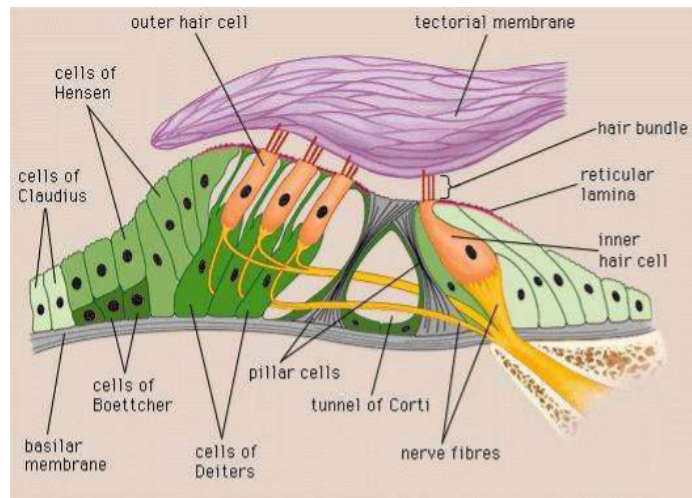
Vestibüler akuaduktus: Endolenfatik duktusu barındırır. Vestibüler akuaduktus beyin omurilik sıvısı ile komşudur.

Skala vestibuli ve skala timpani: Skala vestibuli, vestibulum koklear duktusun ön kenarı boyunca devam etmesi ile oluşur. Helikotremanın sonra skala timpani ile

devam eder ve yuvarlak pencereye ulaşır. Helikotrema skala timpani ile skala vestibulinin birleşme noktasıdır.



Şekil 3. Kokleanın kesiti (www.ci-centrum.de)



Şekil 4. Korti organı (ourworld.compuserve.com)

Koklear akuaduktus: Vestibülü kafa içine birleştiren iki kanaldan biridir. Embriyonik hayatta açık olduğu ve sonradan kapandığı kabul edilir.

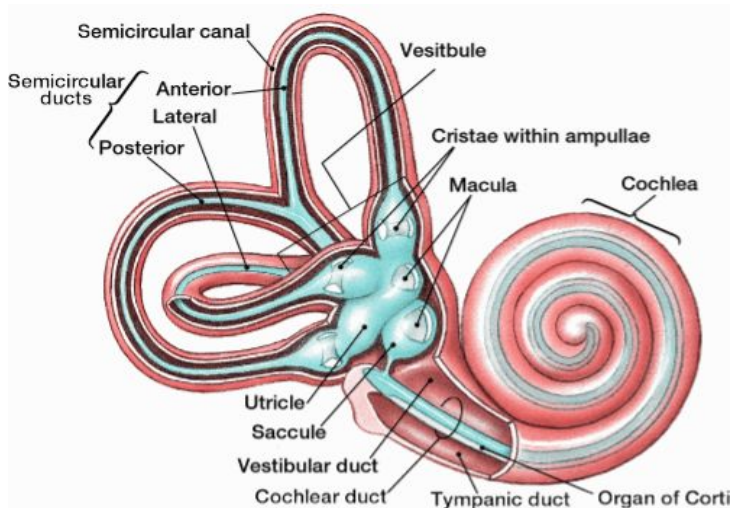
Utrikulus: Vestibülün girişindedir. Ön ve dış bölümünde maküla bulunur. Utrikulun ön duvarından utrikulosakküler duktus çıkar ve hem sakkulusla hem de endolenfatik duktusla ilişkilidir.

Sakkül: Yapı bakımından utrikulusun aynısıdır. Ancak utrikulus makülasının yatay düzlemde yerleşmiş olmasına karşılık, sakkülün makülası düşey konumdadır.

Endolenfatik kese: Endolenfatik kese duranın iki yaprağı arasında yerleşmiş bir boşluktur. Endolenfin emilmesinde görev aldığı gibi endolenfle BOS arasındaki basınç farklarını düzenler.

Endolenfatik duktus: Büyük bölümü ile akuaduktus vestibuli içinde bulunur. İç tarafta utrikulosakküler duktus ile ve dış tarafta endolenfatik kese ile temastadır.

Semisirküler kanallar: Superior, lateral ve posterior olmak üzere üç adettir. Her biri bir dairenin yaklaşık 2/3'ü kadardır. Superior semisirküler kanalın ampulla adı verilen ön şişkin ucu vestibulumun üst duvarının ön iç tarafına açılır. Arka ucu ise posterior kanalın ön ucu ile birleşerek krus osseum komuneyi oluşturarak vestibulumun üst duvarının arka kısmına açılır (8).



Şekil 5. Kemik ve membranöz labirent (www.ohsu.edu)

Posterior semisirküler kanalın ampulla adı verilen arka ucu vestibulumun arka duvarına açılır. Ön ucu ise krus osseum kominneyi oluşturarak vestibulumun üst duvarının arka kısmına açılır. Lateral semisirküler kanal dış yana doğru kavis yapar. Kavum timpaninin arka iç duvarında yapmış olduğu kabartı prominensia kanalis semisirkularis lateralis adını alır ve bu çıkıntı fasyal kanalın arka üst kısmında bulunur. Ampulla adı verilen ön ucu vestibulumun üst duvarının arka dış kısmına açılır. Arka ucu ise krus osseum simpleks adını alarak vestibulumun üst duvarının arka dış kısmına açılır. Lateral semisirküler kanal en kısa olanıdır. Kanalın bulunduğu düzlem Frankfort düzlemine göre 30 derecelik bir açı yapar.

5.2.2.Kulak Kanlanması:

Kulağın kan akımı birbirinden bağımsız iki dolaşım sistemi ile sağlanır.

- 1-Dış ve orta kulağın kanlanmasını sağlayan sistem
- 2- İç kulağın kanlanmasını sağlayan sistem.

İki sistem arasında anastomoz yoktur. Dış kulak yolu anteriorda süperfisial temporal arterin aurikuler dalı, posteriorda a.karotis eksternanın postaurikuler dalı ile kanlanır.

Orta kulak ve mastoidi kanlandıran damarlar arasında bol anastomoz vardır. A. Fasialisin anterior timpanik dalı petrotimpanik fissürden orta kulağa girer. Ayrıca mezotimpanum ön duvarında karotisten timpanuma giren karotiko timpanik dallar da vardır. Yukarıda a.meningea mediadan ayrılan süperior timpanik arter gelir ve petroskuamöz fissür aracılığı ile orta kulağa girer. A.meningea medianın diğer bir dalı ise a.petrosa süperfisialistir ve bu arter n.petrosus süperfisialis major ile birlikte seyreder ve postaurikuler arterin bir dalı olan ve fasial kanala inferiordan giren stilomastoid arter ile anastomoz yapar. Bu son arterin bir dalı olan posterior timpanik arter kanalikuli korda timpani içinde seyreder ve korda timpani içinde orta kulağa girer. Orta kulağın inferiorundan giren önemli bir arter de a.frengea assendensin

inferior timpanik dalıdır ve orta kulağın glomus jugulare tümörlerinde major kanlandıran damardır (9).

Kemikçikler anterior ve posterior timpanik arterlerden, stapedius tendonuyla seyreden bir arterden ve promontoryumdan gelerek anastomoz yapan bir kan akımına sahiptir. Damarlar kemikçiklerin mukozal örtüsü içinde seyrederek kemiğe besleyici dallar verirler. İnkusun uzun kolu en zayıf kanlanmaya sahip bölgedir ve dolaşım bozulduğu zaman kolayca nekroza uğrar.

İç kulağın kanlanması a.auditiva internadan sağlanır. Bu arter genellikle anterior inferior serebellar arterden çıkar. Bazen basiller arterden direkt de çıkabilir. İnternal akustik kanala girdikten sonra üç dala ayrılır. Dallardan bir tanesi vestibüler sinire eşlik ederek bu siniri, utrikulu, sakkulu ve semisirküler kanalları kanlandırır. Vestibulokoklear arter denilen ikinci dal sakkulu, utrikulu, posterior semisirküler kanalı ve kokleanın bazal dönüşünü besler. Son dal koklear arter adını alır. Koklear arter modiulus girer ve burada kemiksel spiral laminanın tabanında seyreden spiral damarları verir. Spiral arterlerden ayrılan damarlar kanalikulusların içinden geçerek korti organının tabanına ulaşır. Spiral arterlerden ayrılan damarlar kanalikulusların içinden geçerek korti organının tabanına ulaşır. Spiral arterlerden ayrılan diğer dallar skala vestibulinin ve skala timpaninin duvarlarını besleyerek stria vaskulariste sonlanırlar. Diğer iki damar iç kulağa anastomoz yapmadan girer. Biri subarkuat eminensten girerek intrakanalikuler kemiği, diğeri ise endolenfatik keseyi ve duktusu kanlandırır.

Dış ve orta kulağın drenajı arterlere eşlik eden venlerle sağlanır. Mastoid emisser ven dış mastoid korteksi ile lateral sinüs arasında bağlantı kurar.

İç kulağın venöz drenajı is üç yoldan gerçekleşir. Koklear dönüş, orta ve apikal dönüşleri drene eden internal akustik ven ile sağlanır. Koklear ven kokleanın basal dönüşünü ve anterior vestibulu drene eder ve koklear akuaduktusa paralel bir kanaldan geçtikten sonra inferior petrosal sinüse dökülür. Üçüncü bir venöz kanal posterior labirenti drene eder ve endolenfatik duktusu izleyerek sigmoid sinüse dökülür.

Orta kulağın lenfatik drenajı parotid ve retrofaringeal lenf nodlarına olur. İç kulağın lenfatik drenajı ise endolenf perilenf olarak kabul edilir ve onlar da BOS'a dökülür.

5.2.3.İç Kulağın Sinirleri

Koklea üç tür sinir lifi alır. Bunlar otonom, afferent ve efferent liflerdir. Korti organında ise iç ve dış titrete tüylü hücreler hem afferent, hem de efferent sinir lifleri alırlar. Ancak bunların iç kulaktaki dağılımları farklıdır. Afferent liflerin yaklaşık %90'ı iç titrete tüylü hücrelerle sinaps yapar. Geri kalan afferent sinir lifleri dış titrete tüylü hücrelere gider.

Afferent sinir liflerinin nörotransmitteri henüz açık olarak bilinmemektedir. Efferent lifler hem iç, hem de dış titrete tüylü hücrelerde sonlanırlar. Ancak sonlanma biçimleri farklıdır. İç titrete tüylü hücrelerde efferent lifler hücre gövdesinde ve afferent sinir sinapsları ile birlikte dir. Dış titrete tüylü hücrelerde ise bazal kısmında sinaps yaparlar. Efferent sinir liflerinin nörotransmitterinin asetilkolin olduğu sanılmaktadır. Myelinli afferent ve efferent sinir lifleri lamina spiralis osseayı radyal biçimde geçerler ve spiral laminayı terk ederken myelin kılıflarını kaybederler. Kemikte habenula perforata denilen deliklerden çıkarak Korti organına girerler. Myelinsiz lifler iç titrete tüylü hücrelere doğrudan girerler. Dış titrete tüylü hücrelerin afferent lifleri ise Korti organının katederler ve Deiters hücreleri demetinin yanından spiral biçimde koklea tabanına ulaşırlar. Her sinir lifi aşağı yukarı 10 dış titrete tüylü hücreyi innerve eder. Efferent lifler ise Rosenthal kanalını spiral biçimde geçerek intraganglionik spiral demet adını alır. Korti organı bu demetten çıkan ve radyal olarak dağılan lifleri alır. Efferent lifler iç titrete tüylü hücrenin tabanına yakın bir kısmından girerler ve iç spiral demet adını alırlar. Bu demetteki lif sayısı apektse doğru artar. Lifler seyirleri sırasında afferent liflerle sinaps yaparlar. Diğer lifler ise Korti tünelini geçerek dış titrete tüylü hücrelere ulaşırlar.

Spiral ganglion: İç ve dış titrete tüylü hücreleri innerve eden sinir lifleri spiral ganglionda yerleşmişlerdir. Bu hücreleri içeren kemik kanal spiral biçimde koklea apektine doğru gider ve Rosenthal kanalı adını alır. Spiral ganglionda bipolar hücre gövdelerinden çıkan myelinli lifler ve intraganglionik demet denilen bir demet yapan efferent lifler bulunur. Otonom sinir sistemine ilişkin lifler de spiral gangliondan geçerler (10).

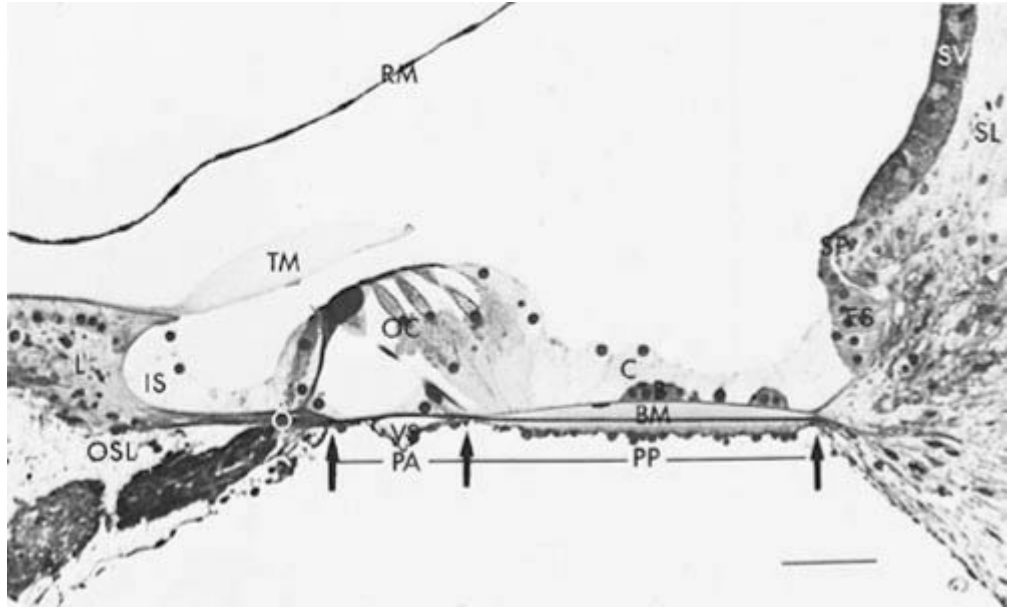
Santral işitme yolları: Sekizinci kranyal sinir superior vestibüler sinir, sakküler sinir, posterior vestibüler sinir ve koklear sinir olmak üzere birkaç daldan oluşur. Bu sinirler otik kapsülü değişik kanallardan geçerek iç kulak yoluna girerler ve burada N.Fasialis

ve N.İntermedius ile birlikte seyrederek. Koklear ve vestibüler sinirlerin yaptığı olukta fasial sinirle bu sinirler arasına N.İntermedius yerleşmiştir.

Koklear çekirdekler bütün işitme sinir lifleri için ilk konaktır. Çekirdekler pontomedüller kavşakta bulunurlar ve simetrikler. Superior olivar kompleks ise ponsun gri cevherinin hemen arkasında ve ponsun alt kısmında yerleşmiştir. En önemli çıkan yol lateral lemniskustur. Beyin sapının yan tarafında bulunur. Koklear çekirdekler superior olivar kompleksi inferior kollikulusa bağlar. Inferior kollikulus ise iki taraflıdır ve mezensefalonda yerleşmiştir. Beyin sapının tavanının bir kısmını yapar. Çıkan işitme lifleri için başlıca konağı oluşturur ve akustik bilgileri hazırlar. Alt beyin sapından gelenleri üst kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir. Medial genikulat cisim talamusta bulunur. Inferior kollikulus ile işitme korteksi arasında bir ara istasyondur. İşitme korteksi de primer işitme korteksi ve ilişkili sahalar olmak üzere iki kısma ayrılır. İlişkili sahalar hem akustik hem de diğer duysal girdileri alırlar. Primer işitme korteksi Broadmann sahası adını alır ve 41-42 diye numaralandırılmıştır. Temporal lobun üst kısmında yerleşmiştir. Spesifik ve nonspesifik ilişkili sahalar ile çevrelenmiştir. Korti organında oluşan uyarılar ganglion spiraledeki sinir hücrelerinin dendritleri tarafından algılanır. Bu sinir hücrelerinin aksonları N.Cochlearis adını alarak bu uyarıları ponsdaki koklear çekirdeklere götürür. Koklear nükleuslar ventral ve dorsal olmak üzere iki gruptur. Koklear nükleuslardan çıkan nöronlar işitme yollarının ikinci nöronunu oluştururlar. Bunların çoğu çaprazlaşarak karşı tarafa superior olivar kompleksine giderler ve az sayıda lifler ise ipsilateral superior olivar komplekse ulaşırlar. Superior olivar kompleks yükselen işitme sisteminin ilk merkezi olarak kabul edilebilir. Buradan kalkan lifler lateral lemniskusu oluşturarak inferior kollikulusa giderler. Inferior kollikulus mezensefalonda bulunur. Alt beyin sapından gelen uyarıları üst kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir. İçerisinde 18 belli başlı hücre tipi ve işitme bakımından özel görevi olan 5 ayrı bölge vardır. Bu bölgenin işitme davranışları ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Örneğin frekans ve şiddetin birbirinden ayrılması, gürültü ve iki işitme gibi birtakım fonksiyonlarda görev yaptığı düşünülmektedir. Bu bakımdan inferior kollikulusun işitsel uyarı için bir ara konak olmaktan çok daha önemli merkez kabul edilmektedir. Inferior kollikulustan kalkan lifler talamusta bulunan medial genikulat cisme, oradan da işitme korteksine giderler. İşitme korteksi temporal lobda Silvian yarığındadır (9, 10).

5.3 Histoloji

Koklea: Kokleanın en önemli ve duyuşal reseptör hücrelerinin lokalize olduğu yer olan duktus koklearis 3 bölüme ayrılır.



Şekil 6. Kokleanın radial kesitinde Reissner membranı (RM), spiral ligament (SL), stria vaskularis (SV), spiral prominence (SP), external sulkus (ES), basiller membran (BM), pars arcuata (PA), pars pectinata (PP), Boettcher hücreleri (B), Claudius hücreleri (C), Korti organı (OC), tektoryal membrane (TM), iç sulkus hücreleri (IS), spiral limbus (L), habenula perforata (çember), ve osseous spiral lamina (OSL). (Janqueira CL, Carneiro J, Kelly RO. Temel Histoloji)

Reissner membranı: Skala vestibuli ve skala mediyayı birbirinden ayıran birer sıra hücre arasına yerleşmiş ince bir bazal laminadan yapılmıştır. Endolenfe bakan hücreler küboid yapıda olup apikal mikrovilluslar içerirler. Perilenfe bakan hücreler ise gevşek biçimde birbirlerine bağlı skuamoz yapıya sahiptir.

Laterral duvar: Duktus koklearisin yan ve dış duvarının yapar. En dışta çoğunluğu tip 1 fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuş spiral ligament bulunur. Spiral ligamentin iç tarafında ise çok katlı yassı epitelden stria vaskülaris bulunur. Stria vaskülaris endolenfteki yüksek potasyum, düşük sodyum iyon potansiyelini sağlayan marjinal hücreler; fagositoz yeteneği olan intermediete hücreler; epitel ve endotelin bazal membranının birleşmesinden oluşan ve molekül geçişine izin vermeyen bazal hücrelerden oluşur. Stria vaskülaris ile bazal membran arasında iyon ileten enzimler içeren çok sayıdaki tip 2 fibroblast hücrelerinden oluşmuş spiral prominens bulunur.

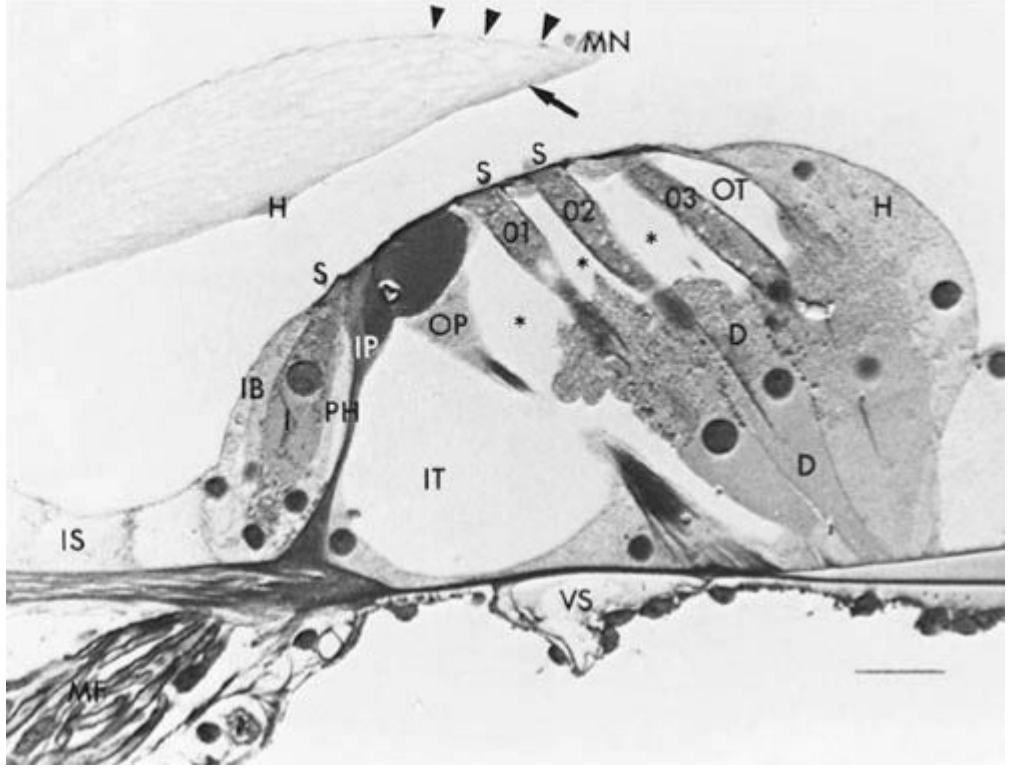
Baziler Membran: Bağ dokusundan oluşan bir membrandır. Membran boyunca genişlik bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Bazal membran hareketlerinin frekansa özel olması, frekans analizi ve ses şiddetinin alınabilmesi, bu sayede olanak içindedir.

Korti organı: Baziler membran ve perilenfteki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyaran elektrik akımlarına dönüştürür. Korti organı baziler membran, üzerine dayanmış destek hücreleri, spiral şeklinde dizilmiş çeşitli duyuşal hücreler ve bunların üzerini örten tektorial membrandan oluşur (11).

a) Destek Hücreler:

Hensen hücreleri: Korti organının yan sınırını oluşturur. Koklea apeksine doğru uzunlukları artar. Çekirdekleri sitoplazmanın üst kısmında bulunur. Birkaç dizi halindedirler. Hensen hücreleri ile dış titreşim tüylü hücreler arasında dış korti tüneli bulunur.

Deiters hücreleri: Dış tüylü hücrelerin destekleyici hücreleridir. Baziller membrana bağlıdır. Dış titreşim tüylü hücrelerin çevresini sararlar. Sadece tabanda açıktır, buradan da efferent ve afferent sinir lifleri dış titreşim tüylü hücrelere ulaşırlar. Dış titreşim tüylü hücreler ve Deiters hücreleri ve parmaksı çıkıntılarla retiküler membranın oluşmasına katkıda bulunurlar. Dış tüylü hücrelerle Deiters hücrelerinin parmaksı çıkıntıları arasında sıvı dolu boşluğa Nuel boşluğu adı verilir.



Şekil 7. Fotomikrografta Korti organının radyal kesisi ve içerdiği hücreler görülmekte. Hensen hücreleri (H), Korti'nin dış tüneli (OT), Deiters hücreleri (D), Nuel Boşluğu (yıldızlar), üç sıra dış titrek tüylü hücre (O3, O2, O1), dış sütun hücreleri (OP), Korti'nin iç tüneli (IT), iç sütun hücreleri (IP), iç titrek tüylü hücre (I), tüylü hücre stereociliaları (S), iç parmaksı hücreler (PH), ve iç sınır hücreleri (IB). Ayrıca iç sulkus hücreleri (IS), myelinli sinir lifleri (MF), vasa spirale (VS), tektoryal membran ve Hensen şeriti (H), Hardesty membranı (ok), marjinal net (MN), ve cover net (okbaşları). (Janqueira CL, Carneiro J, Kelly RO. Temel Histoloji)

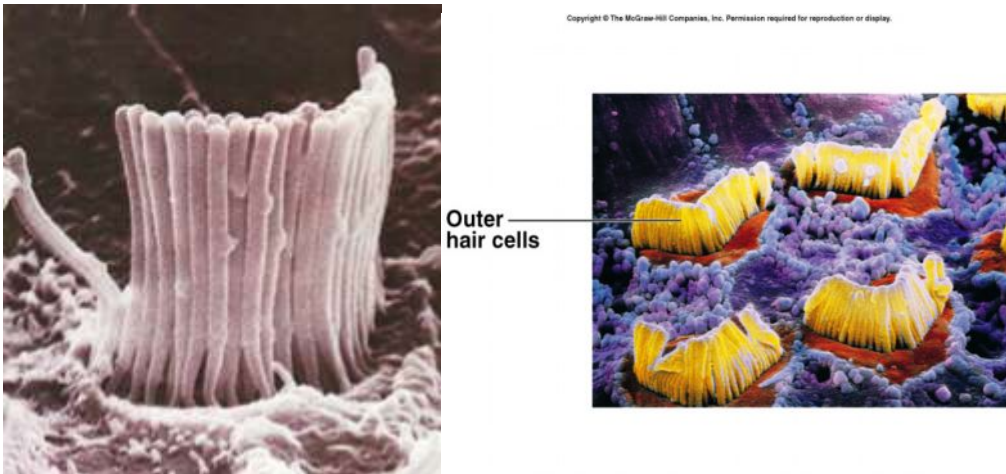
Sütun hücreleri (pillar hücreler): Dış ve iç olmak üzere iki tip pillar hücre vardır. Retiküler laminanın bazı kısımları ile korti tünelinin oluşmasına katkıda bulunurlar. Destek hücrelerinin tabanları geniş ve çekirdekleri yuvarlaktır. Aktin filamanlar ve mikrotübüllerden oluşurlar. Hücrelerin apikal uzantısı dikdörtgen biçiminde sonlanır ve retiküler laminanın oluşmasına yardım eder. Ayrıca iç korti tünelinin oluşmasında katkıları vardır. Pillar hücrelerin parmaksı çıkıntıları, hem dış titrek tüylerin ve hem de iç titrek tüylü hücrelerin yan sınırlarını yapar.

İç sınır ve falangeal (parksı) hücreler: İç titrek tüylü hücrelerle, iç sulkus hücrelerini birbirinden ayırır. İç sınır hücreleri korti organının en medial kenarını

yaparlar ve membrana tectoria hücreleri ile devam ederler. İç farengeal hücreler, dış tarafta dış titretilmiş tüylü hücreleri birbirinden ayırırken iç tarafta iç titretilmiş tüylü hücrelerle iç sulkus hücrelerinin arasına yerleşir. Tabanda iç farengeal hücreler, iç titretilmiş tüylü hücrelerle birlikte myelinsiz sinir liflerini çevrelerler.

b) Duyusal Hücreler:

Stereosilia: Bunlara sensoriyal hücreler de denir. İç ve dış saçlı hücreler, hücre iletimi için önemli olan apikal stereosilia içerirler. Uzunlukları tabandan tepeye doğru ve içten dışa doğru gittikçe artar. İç saçlı hücre stereosiliası, küp şeklindeki dış saçlı hücre stereosiliasından aşağı yukarı iki kat kalındır. Stereosiliası gerçek silia değildir fakat saçlı hücrelerin kutikuler tabakasından uzanan, uzun ve sert mikrovilluslardır. Stereosilialar yatay ve dikey bağlantılarla birbirlerine bağlanmışlardır. Stereosiliaların rijid yapısı, içerisindeki polarize aktin filamentlerinin aksiyel olarak bulunmasına bağlıdır. Olgun koklear saçlı hücreler, vestibüler saçlı hücrelerin aksine kinosilium içermezler. Dış saçlı hücrelerin stereosiliaları V veya W şeklinde dizilmişlerdir. Saçlı hücrelerin apikal yüzeyleri altı ya da yedi stereosilia tabakası içerir. Elektron mikroskop çalışmalarında gözlemlendiği gibi iç saçlı hücrelerin değil dış saçlı hücrelerin en uzun sırasının stereosilia uçları tectorial membranın yüzeyinin altına bağlanıyormuş gibi görülür.



Şekil 8. Dış Tüylü Hücreler ve Stereosilyalar (www.ci-centrum.de)

Dış saçlı hücreler: Korti organı içinde, apikal ya da bazal uçlardan deiters hücrelerine ve bunların parmaksı kıntılarına bağlanır. İnsanda ortalama 13400 dış saçlı hücre vardır. Dış saçlı hücreler retikuler lamina içinde medialden laterale doğru dizilmişlerdir. Hücre uzunluğu apekse doğru artar.(14 mikrondan 55 mikrona ulaşır.) Saç hücrelerinin apikal yüzündeki parmaksı uzantılara stereosilia denir. En uzun dış saç hücrenin stereosiliası, tektorial membranın alt yüzüne bağlanır. İç plazma membranı boyunca Hensen cisimcikleri içeren yüzey altı sisternalar vardır. Bu sisternaların dış saç hücrelerinin hareketleriyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Deiters hücrelerinin uzantıları dış saç hücrelerinin dış ve yan tarafına bağlanır. Dış saç hücrelerinin uç taban sonları, birkaç küçük afferent sinir ucu ve -10 adet geniş vezikül dolu efferent sinir uçları ile işgal edilir (12).

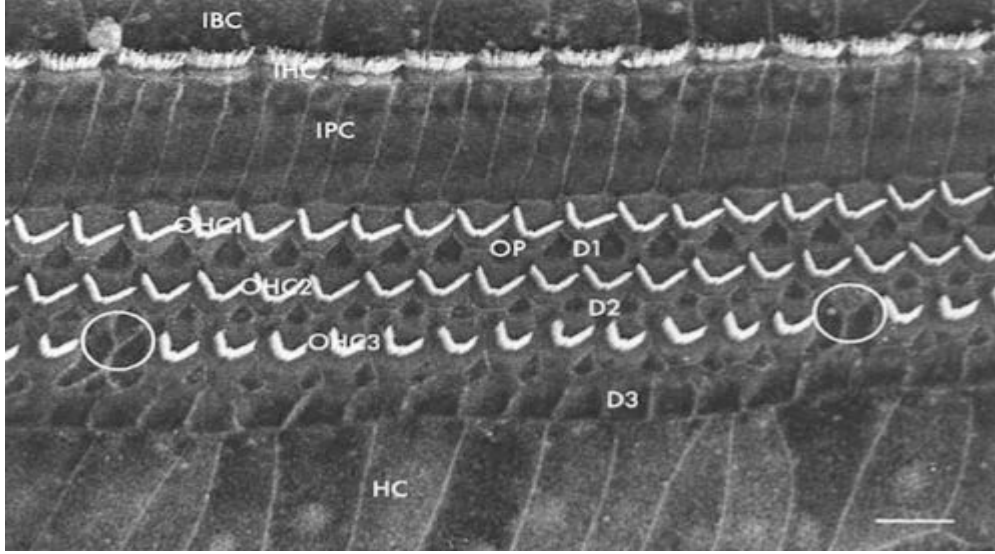
İç saçlı hücreler: Vestibüler saçlı hücrelere benzerler. Bu hücreler destek hücrelerinin sıkıca sardığı yassı görünümlü tek tabaka oluştururlar. İç saçlı hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür.

c) İç Sulkus: Dış kenarında spiral limbus, iç kenarında korti organı ve yukarıda tektorial membran ile sınırlı üstü açık spiral bir kanaldır. İç sulkus hücreleri Cladius hücrelerine benzerler. Hücrelerin üst yüzeylerinde mikrovilliler vardır ve hücrearası flamanları ile birbirlerine sıkıca bağlanmışlardır.

d) Spiral Limbus: Kemik spiral laminanın iç kenarında bulunan damarsal konnektif doku tabakasıdır. En iç kenarına Reissner membranı tutunur. Dış kenarını, iç sulkus hücrelerinin yaptığı Huschke dişi diye adlandırılan sivri bir çıkıntı oluşturur. Spiral limbusun endolenfatik yüzü tektorial membranın limbal bölümü diye adlandırılan ince ekstrasellüler matriksle örtülüdür. Spiral limbus; bağ dokusu fibroblast benzeri hücreler, damarsal elementler ve ekstrasellüler filamentler içerir.

e) Tektoryal Membran: Spiral limbus, iç sulkus ve korti organının üzerini örten hücresiz, ekstrasellüler bir matrikstir. Temelde fibröz materyalden yapılmış ve endolenfle ıslanmış görülür. Altı bölüme ayrılır: limbal tabaka, fibröz matriks, marjinal bant, ağsı örtü, Hensen çubuğu ve Hardesty membranı. Tektorial membran korti organı seviyesinde dış saçlı hücreleri örter.

f) Kemiksi spiral lamina: Modiolustan baziler membranın iç kenarına kadar uzanan ince, spiral bir kemik tabakadır. Spiral laminanın içi korti organına giriş çıkış yapabilen sinir liflerinin myelinizasyonlarını kaybedip korti organına girdikleri yerdeki, habenulae perforata denilen kanallarla delinir (12).



Şekil 9. İç ve Dış Titrek Tüylü Hücreler ve Stereosilyalarının elektronmikroskopik Görünümü; Deiters Hücreleri (D1,D2,D3), Hensen Hücreleri (HC), İç Sıra Hücreler (IBC), İç Titrek Tüylü Hücreler (IHC), İç Parmaksı Hücreler (IPC) ve koklear skar bölgeleri görülmektedir (Çemberler) (Janqueira CL, Carneiro J, Kelly RO. Temel Histoloji)

5.4. Sıçan Kulağı Anatomisi

Koklea timpanik bulla içindeki en belirgin yapıdır. Göksu ve ark. Kobaylarda kokleanın kendi çevresinde 3.25 kez, Şehitoğlu ve ark. ise 4.25 kez döndüğünü bildirmişlerdir (13). Koklea insanda olduğu gibi skala vestibüli, skala timpani ve skala media olmak üzere üç tübüler kompartımandan 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 korti organı yerleşmiştir (14).

Sıçan orta kulağı, insan orta kulağındaki tüm anatomik yapıları içerir. Tahmin edileceği üzere, sıçandaki kemikçikler insandakilere göre çok daha küçük olup boyları yaklaşık olarak dörtte biri kadardır (15). Sıçan orta kulak morfolojisi, Fleischer (16) tarafından mikrotip organizasyon ortaya konularak tanımlanmıştır. Bu dizaynın iki ayırt edici özelliği vardır:

1) Malleus, gonial bone bölgesinde timpanik anulusa yapışıktır.

2) Malleus bası üzerinde orbiküler apofiz olarak adlandırılan geniş bir kütle vardır.

İnsanlarda, timpanik membran alanı ~66 mm² dir. Oysa sıçanlarda yalnızca ~11 mm² dir (17). Pars tensa ve pars flaksidanın rölatif boyutları da tamamen farklıdır. İnsanlar, timpanik membranın total büyüklüğü ile kıyaslandığında çok küçük bir pars flaksidaya sahip iken, sıçanlarda pars flaksida timpanik membranın 1/4 ila 1/3'ünü oluşturur.

Sıçan orta kulağının küçük bullası ve genellikle kapalı olan, horizontale yakın östaki tüpü (ÖT) vardır. ÖT mukozası, büyük yoğunlukta goblet hücreleri, daha az miktarda da muköz glandlar içerir (18). Sıçan ÖT açılma basıncı insandakine benzerdir (19). ÖT iki ayrı silyalı ve sekretuar kanal yoluyla epitimpanuma bağlıdır. Sıçan ve insan mukozası mukosilyer transport sistemi dağılımında benzerlik gösterir (20). Sıçan orta kulağı temporal kemikte yerleşmiş ve iyi korunmuştur. Ancak timpanik membrana muayene için sıradan bir otomikroskop ile kolayca ulaşılabilir. Sıçan orta kulağının üç boyutlu yapısı insaninkine benzer. Ancak mastoid hücreler yerine kavite tabanından çıkıntı yapan timpanik bulla mevcuttur (20, 21). Pars tensa ve geniş pars flaksidası ile timpanik membran, lateral duvarın büyük kısmını oluşturur. Medial duvarda promontoryum, yuvarlak pencere, stapes ile birlikte oval pencere ve ÖT'nün timpanik ağzı yerleşmiştir. Silyalı ve sekretuar iki kanal dışında timpanik kavite, basit, skuamöz küboidal, silyasız epitel ile döselidir. Patolojik koşullar esnasında bu basit epitel değişip, silyalı ve sekretuar hücreler kanallar dışında yüksek sayıda görülür.



Şekil 10. Sıçan Kulağı Kokleası (neuroreille.com)

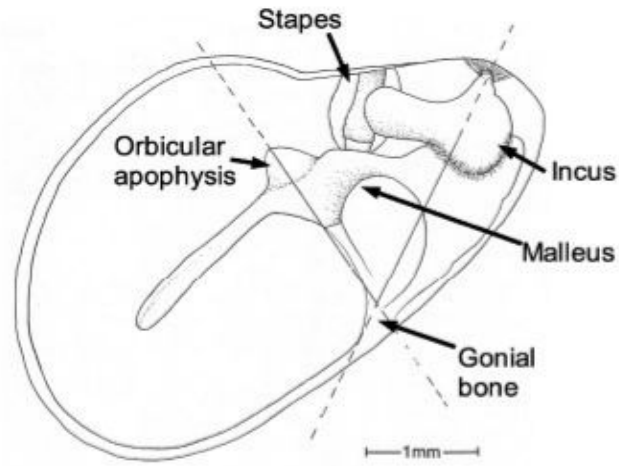


Figure 1

Şekil 11. Sıçan orta kulağı. Lateralden, timpanik membran kaldırılmış halde. Sıçan ve diğer mikrotipler, burada gösterildiği gibi, iki adet rotasyon aksına sahiptir (Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the laboratory rat. Baltimore:Williams & Wilkins Co.; 1976).

İnsanlarda, malleus-inkus kompleksi genellikle, en azından düşük frekanslarda, iki asıcı ligaman doğrultusunda olan rotasyonel aksa sahiptir. Bu iki ligaman; anterior malleolar ve posterior inkudal ligamanlardır. Fleischer'a (16) göre, mikrotip kulakta, malleusun timpanik anulusa belirgin fiksasyonuna rağmen kompleks hala rotasyon yapabilir. Bu ilişki ve inkus kısa kolunun bağlantısı insandakine benzer rotasyonel aks oluşturur. Sıçanlar ile insanlar arasındaki farklardan bir tanesi, sıçanlarda manubriumun, rotasyon aksına paralele yakın yerleşmesidir. Fleischer, genişletilmiş model üzerinde yaptığı çalışmalarda orbiküler apofizin meydana getirdiği ek kütlelinin, malleusinkus kompleksinin yerini değiştirdiğini bulmuştur. Bu da yüksek frekanslarda malleusun transvers bölümü doğrultusunda ikinci bir rotasyon aksı oluşturmaktadır. Bunlara dayanarak, mikrotip kulakların iki tane rotasyon aksı olduğu ve malleusların iki adet net olarak tanımlanmış vibrasyon modu olduğu sonucuna varmıştır.

5.5. İşitme Fizyolojisi ve İç Kulak Sıvıları

İç kulak sıvılarındaki elektrolitleri tespit edebilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlardan en eskisi 1930 yılında Kaieda'ya aittir. Köpekbalıklarının iç kulak sıvılarını analiz etmiş ve sodyum, potasyum ve klorid konsantrasyonlarının farklı olduğunu bulmuştur (22).

Daha sonraki zamanlarda mikrokimya tekniklerinin gelişmesiyle yapılan analizlerde endolenfin, bütün hücre içi sıvıları gibi potasyum iyonları bakımından zengin, sodyum iyonları bakımından fakir olduğu görülmüştür. Rauch 1964 yılında ilk kez iç kulak sıvılarının konsantrasyonlarını rapor etmiştir (23, 24, 25) .

İç kulak sıvıları endolenf, perilenf ve kortilenf olmak üzere üç çeşittir. Endolenf stria vasküleristen sınırlı ve endolenfatik sak ve endolenfatik duktus tarafından emilir. Endolenfin potasyum miktarı 145 mmol/l, buna karşılık sodyum 5 mmol/l civarındadır. Endolenfatik aralıkta potasyum iyonlarının yüksek olması nedeniyle pozitif bir elektrik yükü saptanmıştır. Kokleadaki endolenfatik potansiyeli oluşturduğu düşünülmektedir.

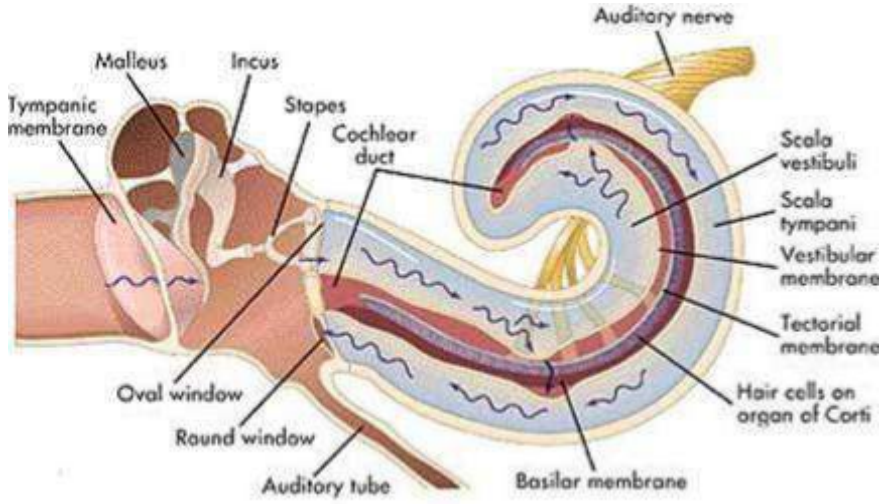
Endolenfatik keseyle lateral intersellüler alan arasında ilişki söz konusudur. İyon pompasının aktive olması ile lateral boşluk genişlerken, akım durduğunda kollaps görülür.

Yüksek sodyum alınımı lateral intersellüler alandaki miktarını arttırır. Sodyum-potasyum ATPaz inhibisyonuna yol açar.

Skala vestibuliye yakın olarak stria vaskularisin daha üst kısmından perilenf yapılıdır. BOS'tan duktus perilenfatikus aracılığıyla gelir. Emilimi ile spiral venlerin çevresindeki perivasküler alanlardan ve endolenfatik sakı çevreleyen gevşek vasküler bağ doku tarafından gerçekleşir. Bu kanal dardır. Sıvı girişi çok yavaştır. Perilenf iyonik içeriği ekstrasellüler sıvı ve beyin-omurilik sıvısı ile benzerlik gösterir. Potasyum 10 mmol/l, sodyum 140 mmol/l civarındadır. Perilenfatik alan internal akustik kanal distali ve koklear aquaduktus yolu ile subdural boşluk ile ilişki içindedir. Bu nedenle beyin-omurilik sıvısından üretildiği düşünülmektedir. Ayrıca perilenfatik kapillerlerin ultrafiltratı ile de oluşabilmektedir (26).

Koklear aquaduktus skala timpaniye bağlı yuvarlak pencere yanından, glossofarengeal ganglion yakınından subaraknoid alana açılır. Bu alanda araknoid alandaki fibröz dokuyla aynı dokuya sahiptir.

İntrakranyal alandaki basınç artışı ile perilenf basıncının artışı stapes tabanının lateralize olması ile tespit edilebilir. Bu mekanizmaya göre orta kulak impedansında da bir değişiklik görülebilir. Perilenfatik sıvının vestibüler fonksiyonlardaki yönü tartışmalıdır. Membranöz labirentin perilenfatik kemik dokusuna kan damarları, sinirler ve bağ dokusu ile sıkıca yapışık olması perilenfatik hareketleri önler. Kortilenf ise Korti Tüneli ve Nuel aralığını doldurur. Kimyasal olarak perilenfe benzer. BOS'tan koklear sinir liflerini izleyerek gelir. Endolenfin yüksek potasyum içeriği nöral iletimi engelleyeceği için Korti tünelinin içinden geçen dış tüylü hücrelerin lifleri kortilenf ile sarılmıştır. Vestibulum, kemik semisirküler kanallar, skala timpani, skala vestibuli, duktus perilenfatikus ve aquaduktus vestibuli içinde perilenf vardır. Utrikulus, sakkulus, duktus semisirkularis, duktus endolenfatikus ve duktus koklearisin içinde endolenf vardır (26).



Şekil 12. Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İşitme Sinirine İletilmesi
(www.ci-centrum.de)

Fonksiyonel bakımdan işitme organı iki bölümde incelenmektedir.

- 1-İletim aygıtı: Dış ve orta kulak yapıları ve iç kulak sıvıları.
- 2- Algı aygıtı: Korti organı, işitme siniri ve onun santral bağlantıları

Aurikulanın topladığı ses enerjisinin kulağın çeşitli bölümlerinde değişikliğe uğradıktan sonra aksiyon potansiyelleri halinde beyine gönderilip burada ses halinde algılanmasına İŞİTME denir. İşitme sırasında kulakta üç fonksiyon yerine getirilmektedir (27).

- 1-Orta kulakta ses titreşimleri iç kulak sıvılarına iletilmekte
- 2-İç kulakta frekansların periferik analizi yapılmakta(basiller membranda)
- 3-Mekanik enerji iç kulaktaki tüylü hücreler tarafından elektrik enerjisine dönüştürülmektedir.

Sesin alınması ve işitmenin algılanması birkaç fazda gerçekleşmektedir.

- a) İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. Bu olaya iletim “**kondüksiyon**” denir.

b) Korti organında ses enerjisi sinir enerjisi haline dönüşür. Tıpkı elektrik enerjisinin bir ampulde ışık enerjisine dönüşmesi gibi, Korti organı da ses enerjisini sinir enerjisi haline dönüştürür. Bu olaya dönüşüm “**transduksiyon**” denir.

c) İç ve dış titreşim tüylerinde meydana gelen elektrik akımı kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre korti organında kodlanmış olur.

d) Tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Yani sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir. Bu olaya “**kognisyon**” veya “**assosiasyon**” denir.

. **Orta kulak fizyolojisi:** Sesin iletiminde orta kulak birinci fazda yer almaktadır. Aurikula ve DKY'dan timpan zara gelen ses dalgaları kemikçik zincir ve oval pencere yoluyla iç kulağa aktarılmaktadır. Ses dalgaları akustik direnci çok düşük olan atmosferden akustik direnci çok yüksek olan perilenfe geçinceye kadar yaklaşık 30 dB'lik bir kayba uğrar. Ses dalgalarının ancak 1/1000' i perilenfe geçebilir. Ancak orta kulak ve kemikçikler kendilerine gelen akustik enerjiyi yaklaşık 30 dB artırarak perilenfe aktarmaktadırlar.

Burada;

-Malleus ve inkus sesin iletimi sırasında bir manivela gibi hareket ederek sesi 1.3 oranında yükseltirler.

-Kulak zarı stapes tabanından 17 kat büyüktür. Böylece ses oval pencereye yüzey farkından dolayı 17 kat yükselerek geçer.

-Kulak zarının her bölgesi aynı oranda titreşmemektedir. Malleusun bulunduğu bölge diğer bölgelere göre daha az titreşir. Bu da stapes gelen basıncı artırır.

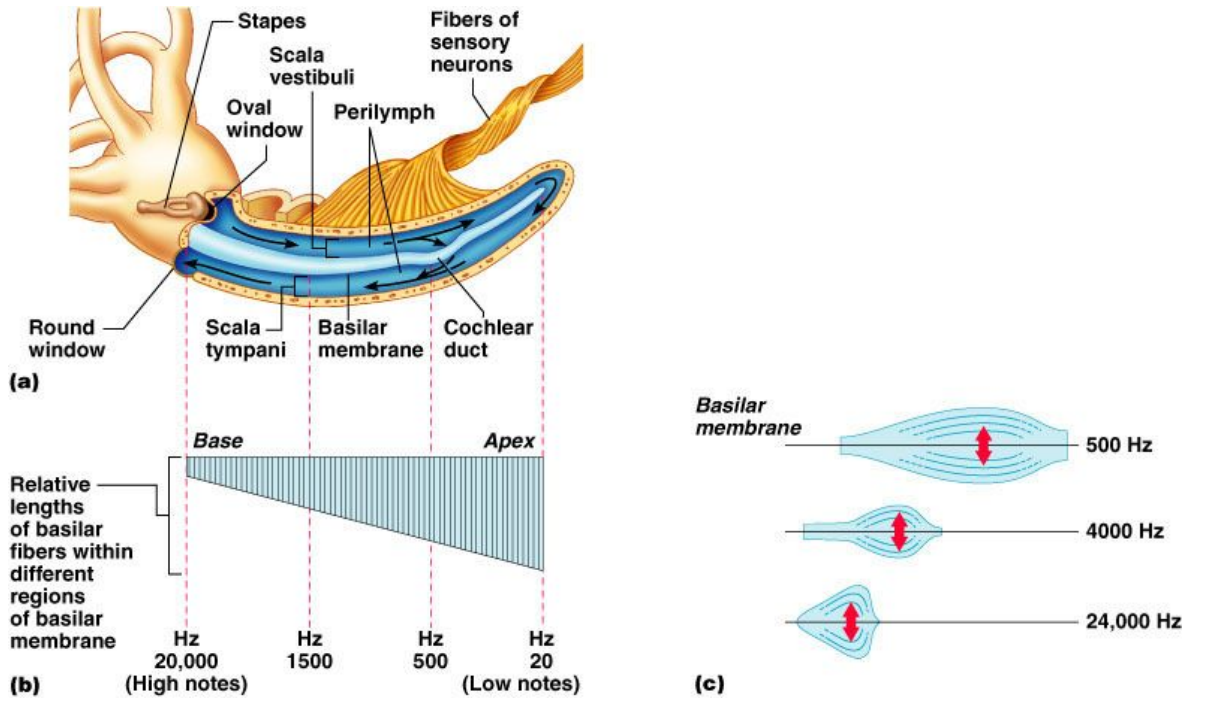
Böylece orta kulak sesi 30 dB artırarak iç kulağa iletmekte ve oradaki kaybı önlemektedir (28).

Orta kulakta yerleşmiş pencerelerin ise işitmenin sağlanmasında iki ana görevleri vardır;

1-Timpan zar titreştiğinde kemikçikler yoluyla oval pencere titreşirken hava yoluyla da yuvarlak pencere titreşir. Bu şekilde oval ve yuvarlak pencerelere ulaşan ses dalgaları arasında iletim hızının farklı olmasından dolayı faz farkı ortaya çıkar. Bu faz farkı koklear potansiyelin optimal düzeyde olması için gereklidir.

2-Ses dalgalarının basiller membranı uyarabilmesi için perilenfin hareket etmesi gereklidir. Eğer yuvarlak pencere olmasaydı perilenf esnek olmayan bir ortamda sıkıştırılmayacak yani hareket ettiremeyeceği için basiller membran uyarılamayacaktı.

İç Kulak Fizyolojisi: Çeşitli işitme teorileri öne sürülmüştür. Bunlardan en çok kabul göreni 1943 yılında Von Berkey tarafından ortaya atılan teoridir. Bu teoriye göre stapes taban hareketi ile başlayarak perilenfe iletilen mekanik dalga basiller membranı tabandan apekse doğru hareketlendirir. Bu dalganın özelliği ise amplitüdün giderek artmasıdır ve titreşimlerin belirli bir bölgede maksimum amplitüde ulaştıktan sonra sönmesidir. İletim dalgası basiller membran üzerinde stimulusun taşıdığı frekansa tekabül eden bölgede maksimum amplitüde ulaşır ve bu bölgeyi hareket ettiren fibrilleri uyarır.



Şekil 13. İşitme fizyolojisi (www.ci-centrum.de)

Kokleaya giren titreşimler perilenfte oval pencereden yuvarlak pencereye doğru bir harekete neden olurlar. Bu titreşimler skala vestibulide ilerlerken perilenfin karşı koyuculuğu ile her frekans için özel bir yerde olmak üzere membrana basillaris üzerine yöneltilirler. Böylece koklea kanalı skala timpaniye doğru itilir. Bu sırada hava

yoluyla yuvarlak pencereye iletilen titreşimlerin oluşturduğu skala timpanideki hareket de bu harekete karşı koyar. Böylece iki skala arasındaki dalgalanma hareketi korti organında bir dalgalanmaya neden olur. Kokleadaki basiller membranın tabana yakın kısmı ince, kısa, gergin ve tiz sesler için hassastır. Apekte yakın yeri ise kalın, uzun, gevşektir ve pes sesler tarafından uyarılır (26-29).

Basiller membranın hareketi sırasında üstündeki tüylü hücreler tektorial membrana çarparak mekanik enerjiyi elektrokimyasal enerjiye dönüştürürler. Bu da sinir impulsları ile işitme merkezine iletilir. Yüksek tonlar işitme merkezinin derinlerinde, düşük tonlar ise yüzeylerinde sonlanırlar (30).

5.6. Sensörinöral İşitme Kayıpları

Kişinin daha önceki işitmesine göre kendisi, çevresindekiler ya da bir hekim tarafından farkına varılan nicelik yönünden işitme değişikliklerine sağlıklı denilmektedir. Bu değişim sesin hiç işitilmemesinden duyunun en hafif derecede azalmasına kadar geniş bir alanı kapsar. Doğuştan itibaren olduğu gibi sonradan da ortaya çıkabilir. Ani, yavaş seyirli, tek veya çift taraflı olabilir.

Klinik ve odyolojik muayenelerle işitme kaybı tespit edilince bunun işitme yolunun hangi bölümünde olduğunu anlamak gerekir. İletim tipi işitme kaybında patoloji dış kulak yolu, orta kulak veya östaki tüpündedir. Sensorinöral tip işitme kayıplarında patoloji stapes tabanının gerisinde bir bölgededir. Bu cins işitme kayıplarına perseptif veya sinirsel tip sağlıklı denir. Santral işitme kayıplarında etken patoloji işitme korteksi ile medulla oblangatadaki işitme çekirdekleri arasında yerdedir. Fonksiyonel işitme kayıplarında hiçbir organik bozukluk olmadığı halde ortaya çıkan olaylar için kullanılır. Burada olaya psikojenik veya emosyonel olaylar işe karışmıştır. Bazen işitme kaybına birden çok olay neden olabilir. Bunlara mikst tip işitme kaybı denir. Pratik olarak bu deyim hem iletim hem de sensorinöral tip işitme kaybı varsa kullanılır.

Sensorinöral tip işitme kaybında çeşitli karakteristik bulgular vardır. Kayıp süreklidir, tinnitus genelde yüksek frekanslardadır. Hava yolu ile iletim azalmış olarak tespit edilir ve kemik yolu ile iletimde azaldığı için hava kemik aralığı yoktur. Konuşma diskriminasyon seviyesi düşüktür. Hasta sakin yerlerde daha iyi duyar. Birçok hastada normal tone decay mevcuttur. Otoskopik bulgular genelde normaldir (26).

Sensorinöral tip işitme kayıplarını lokalizasyonlarına göre şu şekilde gruplandırabiliriz (26, 29).

Koklear Lezyonlar

1. *Konjenital malformasyonlar*: Mondini aplazisi, Michel aplazisi, scheibe aplazisi vb.
2. *Herediter hastalıklar*: Çocukluk çağında başlayanlar (Usher sendromu, Waardenburg sendromu, Osteopetrosiz vb.); Erişkin dönemde başlayanlar (Familyal progresif işitme kaybı, Alport sendromu, Refsum hastalığı, Paget hastalığı, Von Recklinghausen hastalığı, Osteogenesis İmperfekta vb.)
3. *Enfeksiyöz Labirentit*: Primer enfeksiyonlar (labirentitler), komşu doku enfeksiyonları (otitis media), viral enfeksiyonlar (kabakulak, herpes zoster), bakteriyel enfeksiyonlar (menenjit, sfiliz)
4. *Meniere Hastalığı*
5. *Presbiakuzi*
6. *Ototoksisite*
7. *Ani işitme kaybı*
8. *Travmalar*: Temporal kemik travmaları (direkt travma, indirekt travma), gürültüye bağlı işitme kayıpları (kronik akustik travma, ani akustik travma), perilemf fistülü, iatrojenik nedenler
9. *Tümörler*: Glomus tümörleri, faysal sinir schwannomu, yassı hücreli karsinom
10. *Endokrin ve metabolik hastalıklar*: DM, hipotroidizm, hiperlipoproteinemi, kronik böbrek yetmezliği vb.)
11. *Otoimmun işitme kaybı*
12. *Sistemik immun hastalıklar ve vaskülitler*
13. *Vasküler hastalıklar*
14. *Koklear otosklerozis*

Retrokoklear Lezyonlar Ve Santral Lezyonlar

1. *Enfeksiyonlar*
2. *Prematürite, doğum travması, anoksi*
3. *Eritroblastosiz fetalis*

4. *Nörolojik hastalıklar*: Multiple Sklerozis, myastenia Gravis, kortikal işitme kaybı
5. *Tümöral patolojiler*: Ekstamedullar intrakranial tümörler (akustik nörinom, epidermoid tümörler, araknoid kistler); İntramedullar tümörler (glioma, 4. ventrikül epandimomu); diğerleri (lösemi, polisitemi, metastazlar)

5.7 İç Kulaktaki Reseptör ve Nörotransmitterler

-Glutamatın vestibüler nöron iletisindeki rolü:

Glutamat afferent liflerin temel nöro-medyatörüdür. Mekanik bir bilginin bir elektrik sinyaline dönüşmesini sağlayarak, bilgiyi alan sesoriyel hücre ile işitsel ya da vestibüler merkez arasındaki mesaj iletimini sağlar. Glutamatın memeli iç kulağında major eksitatör aminoasit transmitteri olduğuna gösteren birçok çalışma yapılmıştır (31-34). Glutamatın Ca^{+2} ve Na^{+2} iyonlarının hareketleri aracılığıyla reseptörlerine bağlanmasından sonra mesajın doğrudan ve hızlı iletisi sağlanır. İletimin düzenlenmesi, bir yandan daha yavaş glutamaterjik mekanizmalar “otoregülasyon”, diğer yandan asetil-kolinin temel nöron ileticisi olduğu efferent sistem ile sağlanır. Bir bilginin periferik alıcılardan merkezlere hızlı taşınması için glutamat zorunlu ise de aşırı glutamat kokleovestibüler yapılar için nörotoksiktir. Gerçekten de intrasinaptik glutamat birikimi postsinaptik nöron düzeyinde iyon hareketlerinde bir dengesizlik oluşturur. Böylece, Na^{+2} kanallarının aktivasyonu yoğun bir su ve Na^{+2} akışı sağlayarak intrasellüler bir ödeme yol açarken, aşırı Ca^{+2} yüklü lipid ve proteinlerde degradasyon reaksiyonlarının aktive ederek sonuçta nöronal nekroz oluşturabilir.

Glutamaterjik reseptörlerin yapısı ve fonksiyonları:

Vestibüler sinaptik alanda iki glutamat reseptör tipi birlikte bulunur.

İyonotropik reseptörler: Hızlı mesajın vektörleri olup, direkt olarak Ca^{+2} iyonlarının girişini sağlayan Ca^{+2} ve Na^{+2} kanallarının açılmasından, ayrıca depolarizasyon ve mesaj iletiminden sorumludur. Bu iyonotropik reseptörler arasında AMPA (Amino-hidroksi-Metilsaksazol Propionik Asit) ve NMDA reseptörleri (N-Metil, D-Aspartat) sayılabilir. Birçok çalışmada ionotropik AMPA, Kainat ve NMDA reseptörleri memeli

iç kulağında saptanmıştır (35-40). AMPA reseptörleri hızlı sinaptik transmisyonunda major medyatörken NMDA reseptörleri yavaş yanıtlardan sorumludur.

AMPA reseptörlerinin GluR1, GluR2/3, GluR4 alt ünitleri vardır. Yapılan bazı immünohistokimyasal çalışmalarda tüylü hücrelerin tabanında GluR2/3 ve GluR4 saptanmış ve bunun muhtemel afferent sinir terminalinden sorumlu olduğu düşünülmüştür. Tüylü hücrelerin GluR4 ile diffüz boyandığı ancak GluR2/3'un sadece tabanında boyanma gösterdiği saptanmıştır. Kokleanın diğer yapıları GluR2/3 ve GluR4 ile hiçbir boyama göstermemiştir. GluR1'e karşı hiçbir kulak yapısında immün reaktivite gözlenmemiştir. Bu çalışmayla glutamat AMPA reseptörlerinin primer afferent adituar sinir fiber seviyesinde fonksiyonel olduğu ve tüylü hücrelerle odituar sinir arasındaki sinapsın bir komponenti olduğuyla ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiştir (41).

NMDA tipi reseptörler sinaptik aktivitenin düzenlenmesine ve farklı alt ünitelerin tanımlanmasına katılmaktadırlar, bu da daha önce aktive olmuş bir nöronun hiç aktive olmamış nörondan daha farklı bir biçimde yanıt vermesini açıklayan nöronal hafıza ya da uzun vadeli güçlenmeyi sağlamaktadır. NMDA reseptörleri iki sınıf subünit tarafından oluşturulur. Bunlar NMDAR1 ve NMDAR2 subnitleridir. NMDAR1 subüniti reseptör fonksiyonları için temeldir. NMDAR2 subüniti ise reseptörlerin farklı karakteristik özellikleri taşımasında etkilidir. cSpiral gangliyon hücreleri glutamati nörotransmitter olarak kullanır. NMDA reseptörlerini etkileyerek Ca kanallarını açar (42).

Metabolik reseptörler: Nöronların uyarılma özelliğinin düzenleyicisi olup, inositol trifosfat gibi ikinci mesajları yönetirler. Bu araçların yardımıyla metabotropik reseptörlerin aktivasyonu intrasellüler Ca^{+2} mobilizasyonunu ve böylelikle nöronal depolarizasyonu sağlar. İki reseptör tipi içinde, postsinaptik membranda uygun bir pozisyonda reseptörlerin alt ünitelerinin yerleşmesini sağlayan yakalayıcı proteinler olduğunu ortaya koymuştur. Eğer yakalama işlemi uygun bir pozisyonda gerçekleşirse sinaps ya da sessiz reseptörden bahsedilir.

5.8. Ototoksisite

Ototoksisite çeşitli terapötik ajanlar ve kimyasal maddelerle karşılaşma sonucu koklear ve vestibüler organda ortaya çıkan hasarlanmaya verilen genel bir isimdir. İç kulağın çeşitli kimyasal maddelere karşı duyarlılığı yüzyıllardan beri bilinmektedir ve günümüzde de ototoksisite, işitme kaybı ve denge bozukluğuna yol açan önemli bir nedendir.

İlaçlara bağlı ototoksisitenin en fazla görülen semptomları; tinnitus, işitme kaybı ve baş dönmesidir. Tinnitus en sık görülen semptomdur ve ardından görülebilecek pekçok toksik etkinin erken habercisidir. Sıklıkla işitme kaybından önce ortaya çıkar. Tinnitusun tam olarak ortadan kaybolması nadirdir ve ancak nöral elemanların dejenere olması ile tinnitus şiddetinde azalma olabilmektedir.

İşitme kaybı ve tinnitus hemen hemen her defasında bilateral ve simetriktrir. Tek taraflı olması ototoksisite yoktur dedirtmez.

Vestibüler fonksiyon bozukluğu nadiren kendini gerçek vertigo olarak gösterir. Daha çok dengesizlik şeklinde ve hastalar dizziness veya denge kaybından yakınır. Vestibüler semptomlar tam vestibüler kayıp gelişmedikçe zamanla kompensatuar mekanizmaların sayesinde azalma eğilimindedir. Nistagmus olabilir veya olmayabilir.

Bazı hastalar ototoksisite için daha yüksek risk taşır. Bunlar; böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, ileri yaş, ototoksisite öyküsü olması, bilinen ototoksik ajanların aynı anda kullanılması, gürültüye maruz kalma, önceden sensörinoral işitme kaybı olması, ve kollejen vasküler hastalıklardır (43, 44).

Ototoksisiteye Yol Açan Ajanlar:

Antibiyotikler

Aminoglikozitler: Gram-negatif aerobik bakterilere karşı bakterisidal etkilidirler. Bu sınıftaki tüm ilaçların vestibüler ve koklear toksisitesi ortalama % 10 civarındadır (45-49). AG'ler yüksek polaritesi olan bileşiklerdir ve bu nedenle gastrointestinal sistemden emilimleri çok zayıftır. Bu nedenle genellikle paranteral olarak kullanılırlar. Ototoksik etkileri de hemen her zaman bu yolla kullanıldıklarında görülür. Glomeruler filtrasyon yoluyla atılırlar ve böbrek yetmezliğinde kreatin klirensine bakarak doz ayarlaması yapılmalıdır.

Ototoksisite AG tedavisi başladıktan hemen sonra yada tedavinin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilir. Etkilenen hastaların yarısından fazlası bir hafta ile altı ay içerisinde düzelir. AG 'lere bağlı vestibülotoksik etki ise muhtemelen geç saptanması nedeniyle genellikle kalıcıdır.

Osilopsi aminoglikozitlerin yol açtığı vestibuler toksisitenin ağır bir semptomudur. Vestibüler fonksiyonların total bilateral yokluğu sonucudur ve okülomotor fiksasyon bozukluğu sonucu oluşur , kişiyi iş yapamaz hale getirir. Osilopside hasta yürürken hareketsiz objeleri sallanıyormuş yada dikey yönde hareket ediyormuş gibi algılar.

Dihidrostreptomisin ilaç kesilmesinden 2 ay sonra bile şiddetli işitme kaybına neden olduğu ve bu etkinin doza bağımlı olmadığı için kullanımdan kaldırılmıştır (43).

Streptomisin primer olarak vestibulotoksiktir ve bu yüzden işitme kaybı ve tinnitus olmadan baş dönmesine neden olmaktadır. Bu etki yüzünden sadece Tbc tedavisinde kullanılmaktadır. (43-45)

Gentamisin streptomisinden daha az olmakla birlikte vestibüler sistemi odituar sistemden daha fazla etkilemektedir. % 2 sinde işitme kaybı bildirilmektedir. Streptomisin ve gentamisin daha çok vestibüler sisteme zarar verir. Bundan dolayı bu ilaçlar Meniere hastalığında vestibüler fonksiyonları ortadan kaldırmak için intratimpanik olarak kullanılır (43, 45).

Kanamisin neomisin gibi primer olarak kokleayı etkilemektedir. Vestibüler sistemi etkilemeden sensorinöral işitme kaybına neden olur. AG'ler arasında kanamisin unilateral işitme kaybına neden olma olasılığı en yüksek olanıdır (43).

Tobramisin primer olarak kokleotoksiktir. Vestibüler semptomlar çok nadirdir. Amikasin kanamisin gibi unilateral işitme kaybı oluşturabilir. Primer olarak kokleotoksiktir. Neomisin çok şiddetli kokleotoksiktir ve bu nedenle paranteral kullanımdan çıkarılmıştır (43, 45)

Toksisite Mekanizmaları: Mitokondri ve hücre membranında fosfotidil inozitole bağlanarak membran geçirgenliğini arttırmaları. Bu geçirgenlik artışı sonucu oksidatif fosforilasyon için gerekli bir kofaktör olan Mg kaybı gerçekleşir ve hücre ölümü olur. Ca duyarlı K kanallarını geçici olarak bloke ederek hücre fonksiyonlarını bozar (46, 47). Bazı yazarlar genetik geçişli bir mitokondriyal fonksiyon bozukluğu olduğunu ileri sürmüştür (50). AG kullanımından önce dikkatli bir aile öyküsü alınması önerilmektedir.

Korti organında AG lerin bağlandığı bölgeler bulunur. Bazal kıvrımdaki ilk sıra dış tüylü hücreler , apikal iç tüylü hücrelerden daha önce etkilenir. Tüylü hücre kaybının ilerlemesi bazalden apikale ve dış tüylü hücrelerden apikal iç tüylü hücrelere, apikal iç tüylü hücrelerden destek hücrelerine ve buradan spiral ganglion hücreleri gibi daha santral yerleşimli nöral yapılara doğrudur. Bu ilerleme nedeniyle kokleotoksik AG 'ler klinikte ilk önce yüksek frekanslarda işitme kaybına yol açar (44-47).

AG Toksisitesinden Korunma:

Genel önlemler: Subklinik düzeyde toksisiteyi belirleyerek ilacı hastanın tedavi programından erkenden çıkarmak yada alternatif tedavi uygulamak gerekir. Böbrek fonksiyonları gerektiğinde hidrasyon ve diürezisle maksimize edilir. Serum düzeyleri monitörize edilerek ilacın dozu ve doz aralığı dikkatli şekilde ayarlanmalıdır. Günlük odyometri (özellikle yüksek frekans odyometrisi) ve mümkünse henüz geçiciyken toksisiteyi belirlemek için elektronistagmografi yapılmalıdır. Uyarılmış otoakustik emisyon testi mükemmel bir tarama yaklaşımı sağlayabilir (45).

Spesifik önlemler: AG' lerin ototoksik etkilerini azaltmak veya önlemek için çeşitli ajanlar önerilmiştir: Glutasyon ile yapılan çeşitli çalışmalarda serbest radikal etkilerini azaltarak AG lerin tüylü hücreler üzerindeki toksik etkilerini sınırlandırmış ve işitme kaybını önlemiştir (51). Fosfomisin, a-lipoik asit, Fe şelatörleri ve çeşitli büyüme faktörleri ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir (52-54).

Makrolitler: Eritromisin ilk ve en yaygın kullanılan makrolittir. Bakteriostatik bir antibiyotiktir ve bakterinin 50s ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezi inhibisyonuyla etkisini gösterir. Hem oral hem IV yolla kullanımı sonucu birçok vakada bilateral çoğunlukla yüksek frekanslarda sensörinoral işitme kaybı bildirilmiştir (45-47). Çoğu hasta karaciğer veya böbrek hastalığı olan 60 yaş üzerindeki hastalardır. İşitme kayıplarına üfleme tarzı tinnitus ve nadiren de vertigo eşlik etmektedir ve bu semptomlar tedavinin sona ermesinden yaklaşık iki hafta sonra kaybolmaktadırlar (45). Makrolit antibiyotiklere bağlı ototoksisite mekanizması tam

olarak bilinmemekle birlikte hastaların pek çoğunda; konfüzyon, diplopi, dizartri, paranoya, histeri ve baş ağrısı gibi santral sinir sistemi semptomları da gözlenmiştir. Bu bulgular periferel toksisiteden çok santral jeneralize bir toksisiteyi düşündürmektedir (46).

Makrolit ototoksitesisi doza bağlıdır. Böbrek yetersizliği olan hastalarda; yeni bir işitme kaybı fark edildiğinde derhal ilaç kesilmeli ve günlük odyogram takibi yapılmalıdır. Serum kreatinin konsantrasyonu 180 mol / L nin üzerinde olan hastalarda günlük doz 1.5 gramın altında tutulmalı ve diğer ototoksik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (45).

Vankomisin: Bir glikopeptit olan vankomisin , İV olarak metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları ve enterokok enteritinin tedavisinde kullanılmaktadır. Oral olarak sadece *Clostridium difficile* enterokolitinde kullanılır. Oral emilimi yoktur. Vankomisin ototoksitesisi olarak bildirilen olguların tamamına yakını daha önce veya birlikte AG kullanmış olan hastalardır. Vankomisinin AG ototoksitesisini arttırdığı ileri sürülmüştür ve yapılan hayvan çalışmalarında da bu gösterilmiştir. Sadece vankomisin verilen hayvanlarda ototoksisite görülmemesine karşın bununla birlikte çok düşük dozlarda AG verilen olgularda tüylü hücre kaybı geliştiği gösterilmiştir (45-47).

İşitme kaybı ilerleme gösterebilen ve tüm frekanslarda tam bir sağırlığa neden olabilen bilateral yüksek frekans SN işitme kaybı şeklindedir. Toksikite genellikle kalıcıdır ve toksisiteden kaçınmak için ilacın serum düzeyini izlemek, seri odyogram almak ve diğer ototoksik ilaçlarla kombinasyondan kaçınmak gereklidir (45).

Antineoplastik ajanlar

Platinum Bileşikleri: Sisplatin ve karboplatin klinikte en sık kullanılan ve ototoksik etkisi bilinen kemoterapötik ajanlardır.

Sisplatin: Daha çok koklea toksiktir ve kullanıldığı hastaların yaklaşık %7 sinde işitme kaybı görüldüğü bildirilmiştir. Toksikite insidansını ve şiddetini arttıran faktörler: yaş, diğer ototoksik ajanlarla birlikte kullanılması, gürültü, düşük renal fonksiyon, kranial radyoterapi ve daha önceden işitme kaybının olmasıdır. Sisplatin ototoksitesisine bağlı tinnitus genellikle bilateral ve gelip geçicidir. Sıklıkla bilateral ,

orta derecede veya şiddetli 4000 Hz üzerindeki frekanslardaki işitme kaybıyla birlikte. İşitme kaybı çocuklarda erişkinlere göre daha şiddetlidir. Bu çocuklardaki baş boyun solit tümörlerinde daha fazla radyoterapi kullanılmasına bağlanmıştır. Sisplatin ototoksitesisi dozla ilişkilidir. Ototoksik etki genellikle tedavi başlangıcının ikinci günü ortaya çıkar ve tedavi kesildikten yedi gün sonraya kadar devam edebilir (45). Sisplatin nefrotoksitesisi diüretik ve hidrasyon amacıyla hipertonic solusyonların kullanılmasıyla azaltılabilir fakat ototoksik etkiyi azaltmaz. Bu da nefrotoksik etkiyle ototoksik etki mekanizmasının farklı olduğunu göstermektedir (46).

Sisplatin ototoksitesisi etki mekanizması : İnsan ve hayvan çalışmalarında sisplatin stria vaskularis ve korti organında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. İlk etki kokleanın bazal kıvrımındaki DTH dir ve ilerleyici olarak daha apikaldekiler ve İTH etkilenir.

Literatürler sisplatinin yol açtığı ototoksitesinin iki ayrı mekanizmayla oluştuğunu göstermektedir:

1. İyon kanalı blokajı: Son literatürler, sisplatinin iki farklı mekanizmayla ototoksite oluşturduğunu ortaya çıkartmıştır. Dış tüylü hücrelerin membranındaki iyon geçiş kanallarını bloke ederek tüylü hücre hiperpolarizasyonu ve odituar eşikte yükselme şeklindedir. Peters ve arkadaşları çalışmalarlarıyla bu mekanizmayı desteklemişlerdir (55).

2. Lipid peroksidasyonu: Sisplatin ototoksitesinin diğer mekanizması koklea içerisinde reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu içermektedir. Serbest radikal oluşumu intraselüler glutatyon seviyelerinin azalması ve böylece antioksidan enzim aktivitesindeki değişiklikler sonucu oluşur. Antioksidan defans sistemindeki bozukluk lipid peroksidasyonunda artışa neden olur ve böylece tüylü hücreler, destek hücreleri, stria vaskularis ve adituar sinirlerde apoptozise yol açar (56).

Bir çok ajanın sisplatin ototoksitesine karşı koruyucu özellikleri belirlenmiştir (49, 56). Bunlar arasında diethyldithiocarbamate, ebselen, lipoic acid, and 4-methylthiobenzoic acid vardır. Campbell ve arkadaşları D-Methionine nin ratlarda stria vaskularisi sisplatinin hasarından koruduğunu göstermişlerdir (57).

Ototoksitite için odyolojik monitorizasyon konusundaki temel yaklaşım; Nagy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla belirlenmiştir (58). Yüksek frekans odyometri bu

amaçla en çok tercih edilen yöntemdir. Distorsiyon ürünü akustik emisyonları yine bu amaçla kullanabilmektedir. Erken dönemde ototoksitite sonucu gelişebilecek işitme hasarının belirlenmesinde ABR nin çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (59).

Sisplatin (cis-diammine-dichloroplatinum) birçok malign neoplazma karşı (testis, mesane, mide, over, baş-boyun ve küçük hücreli Akciğer Ca gibi) kullanılan kemoteropatik bir ajandır. Bununla beraber nefrotoksitite, ototoksitite, kemikiliği toksititesi, Gastrointestinal toksitite ve periferik nöropati gibi çok ciddi yan etkilere sahiptir (60, 61).

Sisplatin kaynaklı ototoksitite bilateral, progresif ve geri dönüşümsüz sensörinöral işitme kaybı şeklindedir.

Sisplatin ototoksititesini koklear antioksidan sistemin çökmesi ve koklear dokulardaki lipid peroksidasyonundaki artışına bağlı olduğu gösterilmiştir (62).

Reaktif oksijen türlerinin önemli rol oynadığının gösterilmesine rağmen reaktif nitrojen türlerinin de önemli rolü belirlenmiştir (63-65).

Birçok çalışmada sisplatin kaynaklı ototoksititeyi engellemek için çeşitli kemoprotektif ajanlar kullanılmıştır. Bunlar içerisinde; sodium thiosulfate (66), S-2-(3aminopropylamino)-ethyl phosphorothioic acid (amifostine yada WR2721), diethyldithiocarbamate, D-Methionine (57), ve glutathione (GSH) yada GSH ester vardır. Bununla beraber geçmiş çalışmalar tocopherol, vitamin C, melatonin, sodium salicylate, N-acetylcysteine (67), ve lactate etkinliğini göstermiştir (46, 47, 57, 68-71)

Özellikle süperoksit anyonu gibi serbest radikaller intraselüler antioksidanların azalmasına neden olur (72).

Glutasyon antioksidan yolun major maddesidir ve glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz aktivitesindeki sisplatin tedavisine bağlı azalmanın glutasyon miktarında belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda intraperitoneal 16 mg/kg sisplatin uygulanan sıçanlarda koklear glutasyon düzeylerinde kontrol grubuna göre %53 azalma tespit edilmiştir. Lipidlerin selüler serbest radikal oksidasyonuna bağlı olarak oluşan malondialdehit miktarında %165'lik bir artış görülmüştür (73).

Hücre membran fosfolipitleriyle serbest radikallerin etkileşimi sonucu koklea içerisinde başka aldehitlerin de oluşumuna neden olabilir. Bu aldehitlerden biri olan 4-hidroksinonenal hem adituar sensöriyal hücrelerde hem de nöronlarda apoptozis oluşumuna yol açabilir (65).

Reaktif nitrojen türleri de ototoksitite oluşumunda önemli bir role sahiptir. Nitrik Oksit (NO) hücre içinde NO sentetaz (NOS) enzimi tarafından üretilir. NOS'ın bilinen 3 izoformu vardır. Nöronal (NOS1 ya da brain NOS) ve endotelial tipi (NOS3) tipleri Ca bağımlıdır ve koklea içerisinde yaygın olarak bulunur (74). NOS1 tüylü hücre fizyolojisinde rol oynarken (75), NOS3 koklear kan akımını regüle eder (76, 77).

İndüklenebilir NOS (iNOS yada NOS2) Ca bağımlı değildir ve hücresel fizyolojik koşullarda kokleada bulunmaz (74).

Bununla birlikte sisplatin verilmiş hayvanların kokleasında iNOS gözlenmiştir (63). Diğer izoformlarla karşılaştırıldığında iNOS çok daha uzun süre ve yüksek miktarda nitrikoksit oluşturmaktadır. İNOS tarafından üretilmiş yüksek seviyelerdeki nitrikoksit, süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturur. Peroksinitrit oluşuktan sonra reaktif hidroksil radikalleri oluşur ve meydana gelen lipid peroksidasyonu sonucu DNA ve protein hasarı ve hücre ölümü gerçekleşir.

Sisplatin verilen hayvanlardaki NOS aktivitesinin nonselektif inhibisyonu kokleadaki ssDNA oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (63). Ek olarak sisplatinin koklear dokularda DNA katımları oluşturduğu gösterilmiştir (78). Bu katımların oluşumu hücre siklusunu bloke eder ve p53 aktivasyonu ile apoptozisi indükler (79, 80).

Sisplatin kaynaklı kalıcı işitme kaybı koklear dış saçlı hücreler ve stria vasküleristeki hücrelerin kaybına bağlıdır (81, 82).

Karboplatin: Azda olsa kokleatoksik etki yaptığını gösteren çalışmalar vardır. Sisplatine benzeyen doza bağlı ototoksitesisi vardır ve daha çok 8000-12 000 Hz arasındaki frekansları etkilemektedir. Tümörisid etkisi karşılaştırıldığında karboplatin erken sisplatin toksitesisi görülen yüksek riskli hastalarda alternatif olarak düşünülmektedir (46).

Diüretikler

Loop diüretikler: Böbrekte henlenin çıkan kolundaki epitel hücrelerinde Na-K pompasını inaktive eden diüretikler kıvrım diüretikleri olarak bilinir. Bunlar diüretik etkilerini Na , K , Cl ve suyun emilimini engelleyerek gösterir.

Furosemid , Bumetanid ve etakrinik asit en sık kullanılan ve üzerinde en çok çalışma yapılan ototoksik diüretiklerdir. Bumetanid alan hastalarda yaklaşık %1.1,

Furasemid alan hastalarda yaklaşık % 6.4 ototoksik etki saptanmıştır (45, 46). Etakrinik asit genellikle diğer diüretiklerin yetersiz kaldığı durumlarda veya furosemid allerisi olduğunda kullanılır. Bu ilaç için yaklaşık işitme kaybı insidansı % 0.7 dir (45).

Loop diüretiklerinin ototoksitesinde tinnitus ve işitme kaybı en sık görülen semptomlardır. Vestibüler semptomlar seyrek olarak görülür. Etakrinik asit genellikle kalıcı, furasemide geçici işitme kaybına neden olmaktadır. Furasemidin kalıcı işitme kaybı yaptığı hasta grubunun tamamında böbrek yetersizliği veya beraberinde başka ototoksik ilaç kullanıldığı tespit edilmiştir. Furasemid ototoksitesi 15 dakikadan daha uzun süreli olan yavaş infüzyon kullanımı ile azaltılabilmektedir (46).

Loop diüretikleriyle oluşan ototoksitede stria vaskülariste histolojik değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklikler hücre yüzeyinde, arasında ve içinde kistik değişiklikler ve ödem şeklindedir. Bu bulgular iyon ve sıvı transportundaki artışı göstermektedir. Furasemidin ototoksik dozuyla yapılan hayvan çalışmalarında endolenfte özellikle potasyum konsantrasyonunda belirgin azalma saptanmıştır.

Şelat yapıcı ajanlar

Desferoksamin: Beta talassemi major ve Diamond Blackfan anemisinde üriner demir atılımını arttırmak amacıyla kullanılan şelat yapıcı bir ajandır. Kullanıldığı hastaların % 24 ünde kokleotoksik etki yaptığı rapor edilmiştir. Desferoksaminin kokleadan oksidatif metabolizma için gerekli eser elementlerden çinko ve bakırı uzaklaştırdığına ve bu yolla toksik etki yaptığına inanılmaktadır. Bu ajan görme fonksiyonları üzerine de toksik etki yapmaktadır. Ototoksik etki doza bağlıdır (45, 46).

Antienflamatuarlar

Yüksek frekanslı bir tinnitus ve işitme kaybı tüm NSAİ ların ototoksisite semptomlarıdır. İşitme eşiğinde 30-40 dB lik geçici bir düşme olabilir. Kalıcı işitme kaybı bildirilmemiştir. Aspirinin bu etkisi genellikle aşırı dozlarda (salisilizm) ortaya çıkmakla birlikte terapötik dozlarda da gözlemlenmiştir. Asit-baz dengesi bozukluğu, hiperventilasyon, bulantı, kusma, çınlama ve pıhtılaşma bozuklukları görülür. Genellikle bu ototoksisite ilaç kesdikten 48-72 saat sonra düzelmektedir. Antienflamatuarlara bağlı vestibüler toksisite bulunmamaktadır. NSAİ lar koklea mikrosirkulasyonda azalmaya neden olarak geçici ototoksisiteye neden olmaktadır.

Araşidonik asit döngüsündeki siklooksijenazı inhibe ederler. Bu inhibisyon nedeniyle vazodilatatör etkili prostoglandin düzeyleri düşerken vazokonstrüksiyon etkili lökotrien seviyeleri artar. Buda koklea mikrovaskülerde vazokonstrüksiyona neden olarak kan akımını azaltır. Salisilat ototoksitesinin önlenmesi terapötik etkiyi sağlayacak minimum dozu kullanmak veya alternatif tedavi yöntemlerine geçmekle sağlanır (44-46).

Antimalaryal ilaçlar

Kinin ve klorokin malaryanın tedavisi için yoğun bir şekilde kullanılan ilaçlardır. Düşük dozlarda kinin ve klorokin tinitusa ve geçici bilateral yüksek frekans SN işitme kaybına neden olabilir. Daha yüksek dozlarda özellikle klorokin kalıcı SN işitme kaybına neden olabilmektedir. Histopatolojik çalışmalar kokleanın bazal kıvrımında çok ciddi dejeneratif değişiklikler olduğunu göstermiştir. Spiral ligament ,baziller membran ve stria vaskularis kapiller yatağında vazokonstrüksiyon görülmektedir. Tedavisi ilacın kesilmesidir (45).

Topikal ajanlar

Topikal ajanların iç kulağa geçişlerindeki en önemli yol yuvarlak pencere membranıdır. Diğer yollar stapes tabanın anuler ligamenti ve doğumsal dehisanslardır. Topikal ajan kullanmakla oluşan ototoksite oranı yaklaşık % 3.4 olarak bildirilmiştir (46).

Solventler: Otolojik preperatlarda antiseptik olarak kullanılır. Hayvan çalışmalarında minimal ototoksik riski görülmesine karşın insanda ototoksik etki bildirilmemiştir (46).

Antiseptikler:

Povidin iyodin: Ameliyat öncesi deri temizliğinde kullanılan etkili bir antibakteriyel ve antifungal ajandır. Hayvan çalışmalarında yuvarlak pencere çevresine uygulandığında ototoksik olduğu görülmüştür. Kullanıldığı zaman bol miktarda serum fizyolojik irrigasyon yapılması önerilmektedir (46).

Klorheksidin ve Benzalkolyum: Deri temizliğinde kullanılan alternatif iki ajandır. Hayvanlarda ototoksik ve vestibülotoksik olduğu gösterilmiştir. Bu ajanların ameliyat öncesi deri temizliği için kullanıldığı miringoplasti hastalarında %15 oranında sensörinoral işitme kaybı bildirilmiştir (46).

Antibiyotikler: AG lerin topikal uygulamaları da sistemik uygulamaları gibi ototoksiktir.

Antienflamatuvar ajanlar: Kortikosteroidler pek çok ototopikal ilaçta bulunur. Hidrokortizon ve deksometazon ototoksisitesine ilişkin hiçbir yayın yoktur (46).

Antifungaller: Antifungal amacıyla nistatin pudra ve kremleri amfoterisin –b losyonları ve klotrimazolün % 1 lik solüsyon ve kremleri topikal olarak kullanılmaktadır. Hiçbir ototoksik etkileri bildirilmemiştir. Fakat amfoterisin–b orta kulak mukozasına uygulandığında şiddetli mukoza reaksiyonu geliştirdiğinden perfore kulaklara uygulanmamalıdır (46).

Toksik Maddeler

Arsenik ,civa ,çinko,kurşun ve manganez gibi birçok ağır metal ototoksisite ile ilgili bulunmuş. Kömür ile işleyen bir güç santralinin yakınında yaşayan insanlar dumanın etkisiyle arseniğe maruz kalmış ve düşük frekansları tutan NSİK bulunmuştur.

Civa zehirlenmesi ,işitme kaybı ,ataksi görsel ve duyuşal değişiklikler meydana getirir. Minimata hastalığı civa zehirlenmesi sonucu ortaya çıkan nörolojik sekellerle giden bir sendromdur ve asıl şikayetleri işitme kaybıdır.

Kurşun zehirlenmesinde vertigo ve SNİK meydana gelir.

Manganeze maruz kalan kişilerde yüksek ve düşük frekanslarda SNİK meydana gelirken orta frekanslarda işitme normaldir.

Yapışkan koklayan hastalarda ve mesleki olarak toluene'e maruz kalanlarda işitme kaybı olmaktadır. Gürültü bu hastalarda işitme kaybını arttırmaktadır.

Karbon monoksit gibi toksik gazlar da SNİK na neden olur. neden olabilir (45-46).

5.9. İşitme Kayıplarında Steroid, Memantin Ve Pirasetam'ın Tedavideki Rolü

Pirasetam:

Pirasetam geniş etki spektrumuna sahip bir ilaçtır. Epilepsi, serebrovasküler hastalıklar, motor afazi, amnezi ve ani işitme kaybı tedavisinde kullanılmış ve bu tedavilerde iyi sonuçlar alınmıştır (83, 84).

Pirasetam (2-oxo-1-pyrrolidine-acetamine) düşük moleküler ağırlıklı gama amino bütirik asit türevidir. Kognitif fonksiyon üzerine etkileri, trombosit antiagregasyonu, reolojikal ve antioksidan mekanizmalar gibi farklı ama tamamlayıcı etkileri tanımlanmıştır (85, 86).

Nootropik (kognitif) etkileri ilk olarak görülmüştür. Bu; kan beyin bariyerini geçebilmesi , lokal vazomotor etkisi, oksijen ve glukoz kullanımını arttırmak, laktat/prüvat oranını düşürmek, ATP yoluyla rejyonel metabolizmayı düzeltmek gibi metabolik etkilerle ilgilidir (86, 87).

Trombosit antiagregan etkileri; trombosit prostoglandinlerinin sentez zincirindeki tromboxane A2 sentetaz yada tromboxane A2 nin inhibisyonuna bağlıdır.

Reolojikal etkileri alyuvar hücre membranında yaptığı değişikliklere bağlıdır. Aynı zamanda fibrinojen, makroglobinler ve von Willebrand faktör gibi plazma proteinlerinde kalitatif değişikliklere neden olmaktadır (85). Pirasetam; antioksidan (86, 88, 89), trombosit antiagreganı, reolojikal (85, 86), antiinflamatuvar (90), antiapopitotik, sitoprotektif (84) ve immün modülatör etkileri olan bir ilaçtır.

Gersdorff and Francheschi 10 vakalık ani SNİK olan hasta serisinde pirasetam tedavisiyle olumlu sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir (91). 8 vakada tam iyileşme, 1 hastada parsiyel iyileşme, 1 hastada başarısızlık izlenmiştir.

Memantin:

NMDA reseptör antagonistleri geniş bir klinik uygulama sahasına sahiptir. Felç ve travma gibi akut nörodejenerasyonlar, Parkinson, Alzheimer, Hungtinton koresi, ALS gibi kronik dejenerasyonlar, epilepsi, Parkinson hastalığı, ilaç bağımlılığı, depresyon, anksiyete ve kronik ağrı rahatsızlıklarının semptomatik tedavisinde kullanılmaktadır.

Memantin (1-amino-3,5 dimetil- adamantane) ankompetatif reseptör antagonistidir. Uygun teropetik doza ulaşılması için memantin günlük 20 mg

alınması gerekmektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda 5mg/kg intraperitenoal ya da 20 mg/kg subkutan olarak verilmiştir. İntratimpanik uygulama daha önce denenmemiştir. Dozla ilişkili olarak hayvan deneylerinde memantin ataksi, amnezi, miyorelaksasyon gibi yan etkileri izlenmiştir. Ciddi yan etkilerinden biri azda olsa bağımlılık yapabilme potansiyelidir. İnsanlarda bugüne kadar böyle bir yan etki rapor edilmemiştir. Son yapılan bir çok çalışmada memantin kortikal nöron hücre kültürlerinde glutamat etkilerinin toksitesine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (92).

Oestricher ve ark.nın 98 yılında yaptığı çalışmada memantin memeli iç tüylü hücrelerinde spontan aktivitesini deprese ettiği, bunu NMDA ya karşı yanıtı selektif olarak azaltarak yaptığı ancak AMPA ya karşı yanıtın değişmediğini göstermiştir (93). Bununla birlikte pek çok çalışma yetişkin kokleasında çok sayıda glutamat reseptörü olduğunu rapor etmiştir (36-40, 94). Diğer taraftan bazı çalışmalar NMDA reseptörlerinin postnatal erken evrelerde geçici olarak ortaya çıktığını AMPA reseptörlerinin alt tiplerinin ise yetişkin dönemde dominant olduğunu göstermiştir (95).

Adamantane türevi 3,5-Dimetil-1-Adamantane (Memantine) NMDA tipi glutamat reseptörleri ya da nikotinik asetil kolin reseptörleri gibi Ca' a geçirgen iyon kanallarının blokörüdür. Terapotik olarak felç ve nörodejenerasyon gibi NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonunu indükleyen ve hücre içine masif Ca alımına sebep olarak nöronal hücre ölümüne sebep olan hastalıklara karşı korumak için kullanılmaktadır (92, 96).

Koklear dış tüylü hücreler aktif, mekanik amplikasyon mekanizmasının santral elamanlarıdır. Mekanik olarak bu amplifikasyon temelde dış tüylü hücrelerin membran potansiyelindeki değişikliklere cevap olarak hücre uzunluğunu değiştirmesine bağlıdır. Koklear amplifikasyon dış tüylü hücrelerle sinaps yapan kolinerjik, medial olivokoklear sistem tarafından kontrol edilir. Bu inhibitör sinaps eksitatör kolinerjik asetil kolin reseptörlerini kullanır. Bu şekilde postsinaptik dış tüylü hücrelerde Ca kanalları açılarak inhibitör hiperpolarizasyon başlatılır.

Dış tüylü hücrelerin nikotinik asetil kolin reseptörleri $\alpha 9$ subüniti içerir ve Ca' a karşı yüksek permeabilite sağlar. Bu yüksek permeabilite dış tüylü hücreler içerisine belirgin Ca alımına sebep olarak sitoplazmik Ca miktarını artırır (97, 98).

Dış tüylü hücrelerin dejenerasyon mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak analog olarak nöronal Ca alımının bu süreci başlattığı hipotezi mevcuttur.

SSS nöronlarındaki süreçte olduğu gibi anormal yüksek Ca seviyeleri dış tüylü hücrelerin dejenerasyonunu başlatır. Dış tüylü hücrelerin fonksiyon kaybı bilindiği gibi gürültü yada ototoksik ajanlarla oluşan çeşitli zararlı stimülasyonların yol açtığı sensörinöral işitme kaybının major nedenidir. Nikotinik reseptörler üzerinden Ca girişi dış tüylü hücrelerde yapısal değişikliklere neden olur. Memantin NMDA reseptörleri üzerinden hücre içine masif Ca alımını engelleyerek etkilenmiş koklear fizyolojiyi düzeltir (99).

Steroidler:

Glukokortikoidler (prednizon, dekzametazon, metilprednizolon) geleneksel olarak birçok işitme hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (100). Glukokortikoidlerin etkinliğinin yanında ciddi yan etkileri iç kulak disfonksiyonlarında uzun süreli kullanıma engel olmaktadır (100-102). Bu yan etkiler; artmış enfeksiyona meyil, Na ve su retansiyonu, kas güçsüzlüğü, osteoporozis, artmış oküler basınç, cushing, sinirlilik ve uykusuzluktur.

İnatimpanik steroid tedavisi koklear hastalıkların medikal tedavisinde son yıllarda popülerite kazanmaya başlamış bir konudur. Transtimpanik yolla iç kulağa ilaç uygulamaları 1935 yılında Barany'nin tinnituslu hastalarda orta kulağa lidokain uygulaması ile başlar (103). Daha sonraları 1950'lerde Schuknecht (104) streptomisin, Sakata ve arkadaşları (105) ise steroid uygulamaları ile ilgili kendi sonuçlarının yayınlamışlardır. Orta kulak enjeksiyonunun avantajları; steroid tedavisinin sistemik etkilerinden kaçınmak ve sistemik enjeksiyonlarla karşılaşıldığında daha fazla steroidin iç kulağa girmesidir (106, 107).

İnatimpanik steroid uygulamasının etkileri hakkında bilgilerimiz henüz oldukça azdır. Örneğin steroidin iç kulak sıvı kompartmanları arasında izlediği rol, iç kulakta steroidin kaldığı zaman ve miktar, koklear dokular üzerindeki gen ekspresyonuna etkileri tam olarak bilinmemektedir. Orta kulağa enjeksiyon ulaştırılan madde, yuvarlak pencere yoluyla iç kulağa ulaştırılmaktadır. Yuvarlak pencerenin ortalama kalınlığı 70 mikrometredir. Üç tabakadan oluşur. Bunlar orta kulağı kaplayan dış epitel tabakası, orta fibröz tabaka ve iç epitel tabakasıdır (108). Yapılan araştırmalarda ses iletiminde rol oynayan yuvarlak pencerenin ayrıca absorpsiyon kapasitesinin olduğu ve bir semipermeabl membran gibi davranabildiği gösterilmiştir. Yuvarlak pencere membranından geçişi etkileyen faktörler molekülün büyüklüğü, şekli, konsantrasyonu, liposolubilitesi, elektrik yükü ve membran kalınlığıdır (108).

Enflamasyonun erken dönemlerinde membrandan geçiş artarken, geç dönemlerde oldukça azalır (109).

Deksametazon intratimpanik uygulamalar için kullanılan steroidlerden biridir. Normal klinik uygulamada Deksametazonsodyumfosfat kullanılmaktadır ve karaciğerde aktif formu olan Deksametazon'a dönüşmektedir (110). Yapılan çalışmalarda enjeksiyon sonrası çok hızlı bir deksametazon şekilde aktif formuna dönüştüğü gösterilmiştir (111).

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda; deksametazon yüksek konsantrasyonlarda spiral ligaman, baziller membran, korti organı ve spiral ganglionda işaretlenmiştir. Steroid reseptörlerine karşı yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda ise spiral ligaman ve korti organında daha güçlü boyamalar, stria vaskulariste ise daha zayıf boyama saptanmıştır. Aynı zamanda utrikulun makulasında, sakkulada, otokoniyal membranda, semisürkülü kanal kriptasında ve vestibüler gangliyon nöronlarında da reseptörler saptanmıştır (111).

Guinea piglerinde yapılan transtimpanik deksametazon enjeksiyonu çalışmalarında; skala timpani ve skala vestibüldeki steroid seviyeleri belirlenmiş ve endolenf seviyelerinin belirgin olarak perilenfdeki seviyeden yüksek olduğu bulunmuştur. Sistemik uygulamalarda ise perilenfteki steroid seviyesinin belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (106, 107, 112).

Glukokortikoidlerin koklear dokuların üzerinde çok sayıda fizyolojik etkileri vardır (113). Glukokortikoidlerin otolojideki ortak kullanımı onların kokleadaki immün supresyon ve antienflamatuar fonksiyonları ile ilgilidir (101, 114, 115).

6. GEREÇ VE YÖNTEM

A. Hayvan Deneyleri:

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Bilimsel Eğitim Laboratuvarı'nda (DETAB) 10 Nisan 2009 ile 24 Mayıs 2009 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma esnasında 5199 numaralı "Hayvanları Koruma Kanunu" ; Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan deney hayvanlarının korunması, deney hayvanlarının üretim yerleri ile deney yapacak olan laboratuvarların kuruluş, çalışma, denetleme, usul ve esaslarına dair yönetmeliği ve Helsinki Nihai Senedi (1986)'nin deney hayvanları ile ilgili maddelerine uyuldu.

Sıçanlar, 12 saat aydınlık -12 saat karanlıkta, 21-22 santigrat derece sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri bir ortamda barındırıldı. Takip sırasında ölen/otit olan sıçanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda otoskopik muayene ile orta kulağın durumu değerlendirilerek dış kulak yolunda buşonu olmayanlar ve kulak zarı normal görülen sıçanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışma 36 adet sağlıklı erişkin dişi Wistar Albino sıçan üzerinde yapıldı. Sıçanların ağırlıkları 240-330 gr arasında değişiyordu; ortalama ağırlıkları 270 gr idi. Otuz altı adet deney hayvanı her bir grupta 12 hayvan olmak üzere 3 gruba ayrılarak her gruptaki kobayların sol kulakları intratimpanik uygulamanın yapılacağı kulak, sağ kulakları ise salin solüsyonunun verildiği kontrol kulak olarak belirlendi:

1. GRUP: Deney hayvanına eter anestezisi ile sedasyon sağlandıktan sonra 16mg/kg dozunda sisplatin intraperitoneal olarak uygulandı. Uygulamadan 48 saat sonra 45 mg/kg ketamin intraperitoneal + 5 mg/kg ksilazin intraperitoneal uygulanarak genel anestezi sağlandı. Anestezi sonrası cerrahi otomikroskopi kullanılarak sol kulaklara 0,2cc memantin, sağ kulaklara 0,2cc saline solüsyonu uygulandı. Bu uygulama 48 saat ara ile dört defa tekrarlandı. Hayvanlar sisplatin ile ototoksisite oluşturulduktan sonraki 10. günde 100 mg/kg ketamin intraperitoneal anestezisi altında dekapitasyon yöntemi ile kurban edildi.

2. GRUP: Deney hayvanına eter anestezisi ile sedasyon sağlandıktan sonra 16mg/kg dozunda sisplatin intraperitoneal olarak uygulandı. Uygulamadan 48 saat sonra 45 mg/kg ketamin intraperitoneal + 5 mg/kg ksilazin intraperitoneal uygulanarak genel

anestezi sağlandı. Anestezi sonrası cerrahi otomikroskopi kullanılarak sol kulaklara 0,2cc pirasetam, sağ kulaklara 0,2cc saline solüsyonu uygulandı. Bu uygulama 48 saat ara ile dört defa tekrarlandı. Hayvanlar sisplatin ile ototoksisite oluşturulduktan sonraki 10. günde 100 mg/kg ketamin intraperitoneal anestezisi altında dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edildi.

3.GRUP: Deneysel hayvanına eter anestezisi ile sedasyon sağlandıktan sonra 16mg/kg dozunda sisplatin intraperitoneal olarak uygulandı. Uygulamadan 48 saat sonra 45 mg/kg ketamin intraperitoneal + 5 mg/kg ksilazin intraperitoneal uygulanarak genel anestezi sağlandı. Anestezi sonrası cerrahi otomikroskopi kullanılarak sol kulaklara 0,2cc deksametazon, sağ kulaklara 0,2cc saline solüsyonu uygulandı. Bu uygulama 48 saat ara ile dört defa tekrarlandı. Hayvanlar sisplatin ile ototoksisite oluşturulduktan sonraki 10. günde 100 mg/kg ketamin intraperitoneal anestezisi altında dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edildi.

B. Laboratuvar Çalışmaları:

Tüm hayvanlar ketamin anestezisi altında uyutularak, iç kulaklar çıkarıldı ve disseksiyonları yapıldıktan sonra dokular fiksasyon için % 4 Nötral formalin solüsyonuna alındı. Fiksasyonu tamamlanan dokular dekalsifikasyon için 2 saat süreyle Dekal solüsyonunda bekletilerek bilinen histolojik doku takip işlemleri uygulandı ve parafin bloklara gömüldü. Leica marka mikrotom ile 3 µm kalınlığında kesitler alındı. Seri kesitlere H&E boyama ve “Mouse anti-single-stranded DNA Monoklonal Antibody” (Millipore, MAB 3299) immunohistokimya protokolü uygulandı (Millipore corporation, MAB 3299; LV1505484, 2002-2007).

C. Işık Mikroskopik Ölçümler ve Sayımlar:

İncelemeler, seri olarak alınmış cochlea kesitleri Histoloji tekstbook ve Atlasları referans alınarak yapıldı. Sayımlar, mikrometrik oküler yardımıyla hesaplanan görüntü alanında (0.0255 mm²) semi-kantitatif olarak yapıldı (116). Mikroskopik görüntü alanı:

$$S = \pi \cdot r^2 \quad r = 0.09 \text{ mm. olarak ölçüldü}$$

$$S = 3.1416 \cdot (0.09)^2 \quad S = 0.0255 \text{ mm}^2.$$

Apoptotik hücre sayımları, tüm gruplara ait 36 sıçana ait cochlea kesitlerinde 100X objektif ile mikrometrik oküler yardımıyla hesaplanan bir görüntü alanında (0.0255 mm²)’de yapıldı. Bir görüntü alanında 0.0255 mm² olmak üzere 10 görüntü alanında toplam 0.255 mm² lik alanda yapıldı.

D. İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmada ss DNA (+) apoptotik hücre sayıları ile ilgili olarak verilerin değerlendirilmesinde, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows programı kullanıldı. Apoptotik hücre sayımlarının istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Sayısal veriler, % 95’lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

ss DNA (+) apoptotik hücre sayıları ile ilgili olarak “Mann-Whitney-U testi” ile kontrol ve deney grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı hesaplandı.

7. BULGULAR

A. H&E Gözlemleri:

Ototoksisiteye maruz kalan kontrol ve tedavi edilen deney grubu sıçanların iç kulak kesitlerinde koklea'da, H&E boyama yöntemiyle dokuların genel görünümleri ve oriyantasyonu incelendi (Şekil 14-19). Bu boyama yöntemiyle gruplar arasında dikkati çeken bir bulguya rastlanmadı.

B. "Mouse anti-single-stranded DNA Monoklonal Antikor" Gözlemleri:

Tüm gruplarda yapılan mikroskopik incelemeler ve apoptotik hücre sayımları, seri olarak alınmış koklea kesitlerinde; baziler membranda, stria vasküleriste, spiral ganglionda ve korti organında apoptotik hücreler koyu boyanmış nükleuslarıyla ayırt edildi. Apoptotik olmayan diğer hücre nükleusları sadece fon boyası olarak uyguladığımız Mayer Hematoksilin ile mavi renkte boyandı (Şekil 20-29). Sayımlar, 10 görüntü alanında ($0.0255 \text{ mm}^2 \times 10$) yapıldı ve ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Kontrol ve tedavi grubu sıçanların koklea kesitlerinde stria vaskülaris, spiral ganglion ve korti organında hesaplanan ortalama apoptotik hücre sayımları ve istatistiksel verileri Tablo 1-4'de görülmektedir.

Spiral ganglionda apoptotik hücre ortalamaları, ototoksisiteye maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $0,1756 \pm 0,01878$ iken Deksametazon uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,0756 \pm 0,01130$ idi. Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 1; Şekil 20, 21).

Korti organında apoptotik hücre ortalamaları, ototoksisiteye maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $1,44 \pm 0,527$ iken steroid Deksametazon uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,67 \pm 0,707$ idi. Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 1; Şekil 22, 23).

Stria vaskulariste apoptotik hücre ortalamaları, ototoksisiteye maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $0,78 \pm 0,441$ iken Deksametazon uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,22 \pm 0,441$ idi. Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 1; Şekil 27, 28).

Tablo 1. Kontrol ve steroid grubu sıçanların kokleasındaki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri.

Dokular/Gruplar (ort.±SS)	Kontrol	Deney	p
Spiral ganglion	0,1756 ± 0,01878	0,0756 ± 0,01130	0,000*
Korti organı	1,44 ± 0,527	0,67 ± 0,707	0,024*
Stria vaskularis	0,78 ± 0,441	0,22 ± 0,441	0,022*

* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

Spiral ganglionda apoptotik hücre ortalamaları, ototoksisiteye maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $0,1678 \pm 0,02333$ iken pirasetam uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,1478 \pm 0,02682$ idi. Bu farklılık istatistiki olarak anlamsızdı ($p > 0,05$) (Tablo 2; Şekil 25, 29).

Korti organında apoptotik hücre ortalamaları, ototoksisiteye maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $1,22 \pm 0,667$ iken pirasetam uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,89 \pm 0,782$ idi. Bu farklılık istatistiki olarak anlamsızdı ($p > 0,05$) (Tablo 2; Şekil 24, 25).

Stria vaskulariste apoptotik hücre ortalamaları, ototoksisiteye maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $0,78 \pm 0,833$ iken pirasetam uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,44 \pm 0,527$ idi. Bu farklılık istatistiki olarak anlamsızdı ($p > 0,05$) (Tablo 2; Şekil 24, 25).

Spiral ganglionda apoptotik hücre ortalamaları, ototoksisiteye maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $0,1500 \pm 0,01732$ iken memantin uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,1156 \pm 0,01333$ idi. Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Korti organında apoptotik hücre ortalamaları, ototoksisiteye maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $1,33 \pm 0,500$ iken memantin uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,670 \pm 0,707$ idi. Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 3; Şekil 26).

Stria vaskulariste apoptotik hücre ortalamaları, ototoksositeye maruz bırakılmış kontrol grubu sağ kulaklar $1,11 \pm 0,601$ iken memantin uygulanan tedavi grubu sol kulaklarda $0,33 \pm 0,500$ idi Bu farklılık istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 2. Kontrol ve pirasetam grubu sıçanların kokleasındaki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri.

Dokular/Gruplar (ort.±SS)	Kontrol	Deney	p
Spiral ganglion	$0,1678 \pm 0,02333$	$0,1478 \pm 0,02682$	0,164
Korti organı	$1,22 \pm 0,667$	$0,89 \pm 0,782$	0,337
Stria vaskularis	$0,78 \pm 0,833$	$0,44 \pm 0,527$	0,406

* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

Tablo 3. Kontrol ve memantin grubu sıçanların kokleasındaki dokularda ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri.

Dokular/Gruplar (ort.±SS)	Kontrol	Deney	p
Spiral ganglion	$0,1500 \pm 0,01732$	$0,1156 \pm 0,01333$	0,001*
Korti organı	$1,33 \pm 0,500$	$0,670 \pm 0,707$	0,039*
Stria vaskularis	$1,11 \pm 0,601$	$0,33 \pm 0,500$	0,013*

$p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

Tablo 4. Deney gruplarında koklea'nın farklı bölümlerindeki dokularda. ortalama apoptotik hücre sayıları ve p değerleri

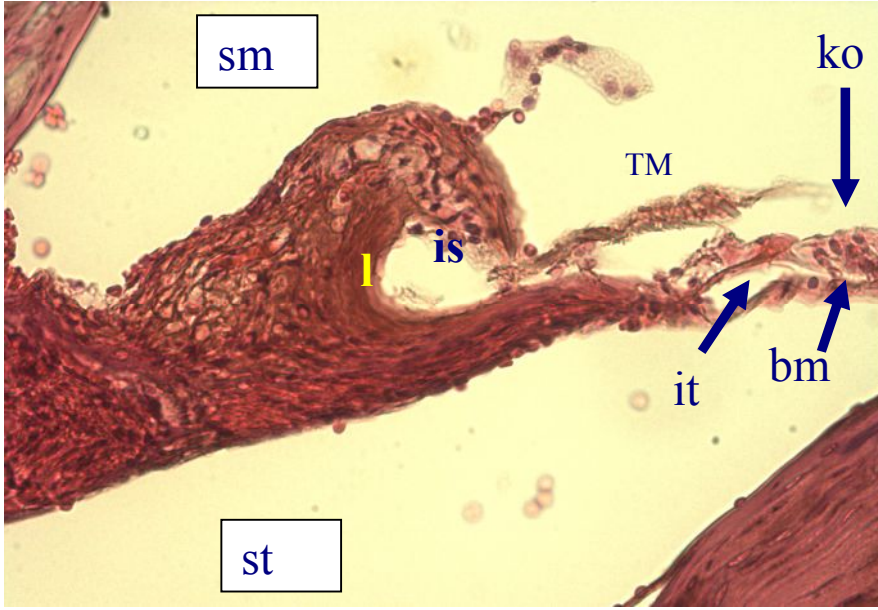
Gruplar/ Dokular (ort.±SS)	stria vaskularis	spiral ganglion	korti organı
Dexamethason	0,22±0,44	0,07±0,01	0,66±0,70
Memantin	0,33±0,50	0,11±0,01	0,66±0,70
p	0,730	0,000*	1,000

Ort. (ortalama; SS: Standart sapma)

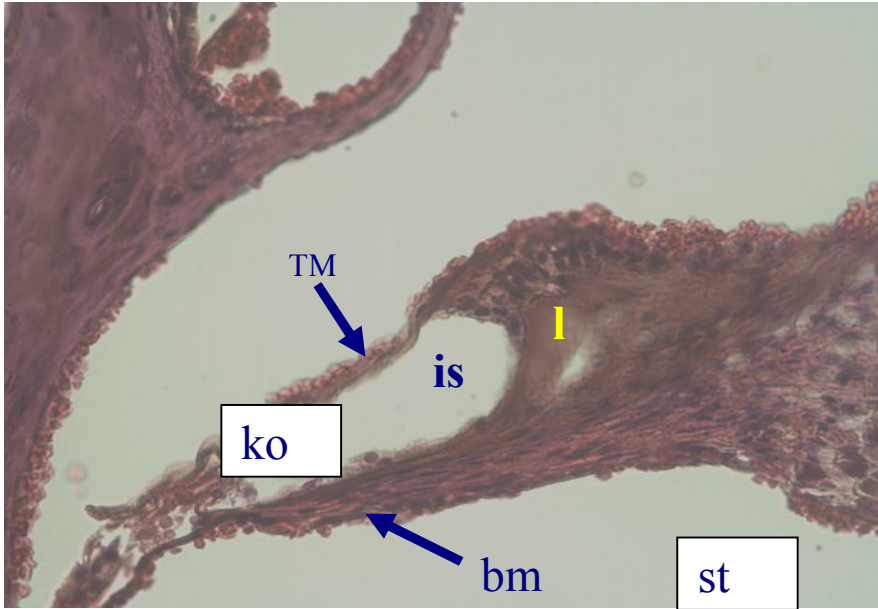
p<0,05 düzeyinde anlamlı

Bazı kesitlerde korti organının bilateral sağlı sollu simetrik düzende olduğu izlendi (Resim 10a). Aynı sıçana ait seri kesitlerde incelenen alanlarda büyük objektif büyütmeyle (10X100) apoptotik hücreler ss DNA (+) boyanmış olarak görüldü. Mikroskopik incelemelerde ototoksisite kontrol grubu sağ kulakta spiral ganglionda ssDNA (+) boyanmış nöronlar dikkati çekmekteydi (Resim 7). Apoptotik (+) boyanma farklı doku bölgelerinden en fazla korti organında olduğu hesaplandı. (Tablo 1-4).

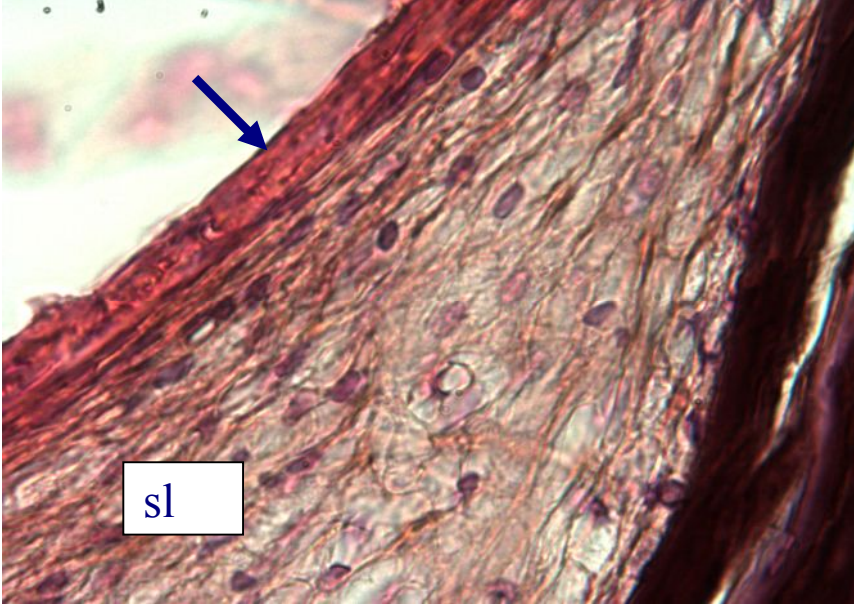
Sonuç olarak ototoksisiteye maruz bırakılmış sıçanların sağ kontrol kulaklarıyla sol tedavi uygulanmış kulaklarında koklea'nın farklı bölümlerinde apoptotik hücre sayıları incelendiğinde Deksametazon ve Memantin uygulanan grupta stria vaskularis, korti organı ve spiral gangliyonda apoptozise uğrayan hücrelerde kontrol kulağa göre istatistiki anlamlı bir azalma gözlenirken, Pirasetam uygulanan tedavi grubu sıçanlarda spiral gangliyon, stria vaskularis ve korti organındaki apoptotik hücrelerde belirgin bir azalma izlenmiş fakat apoptotik hücrelerde ki bu azalma istatistiki olarak anlamlı bir fark ortaya çıkarmamıştır. Deksametazon ile memantin deney grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında spiral ganglion üzerinde deksametazonun daha etkin olduğu, korti organı ile stria vaskularis üzerinde ise etkinlik açısından fark olmadığı saptanmıştır (Tablo 4).



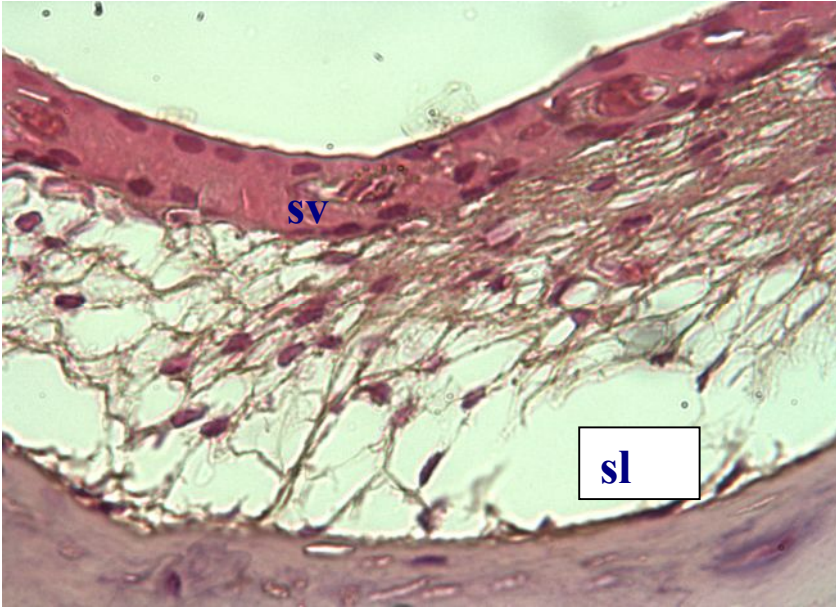
Şekil 14. Kontrol sağ kulağın kohlea'sında skala media (sm), skala timpani (st), iç sulkus (is), spiral limbus (l), iç tunel (it), tektoryal membran TM , basiler membran (bm), korti organı (ko) H&E, 40X.



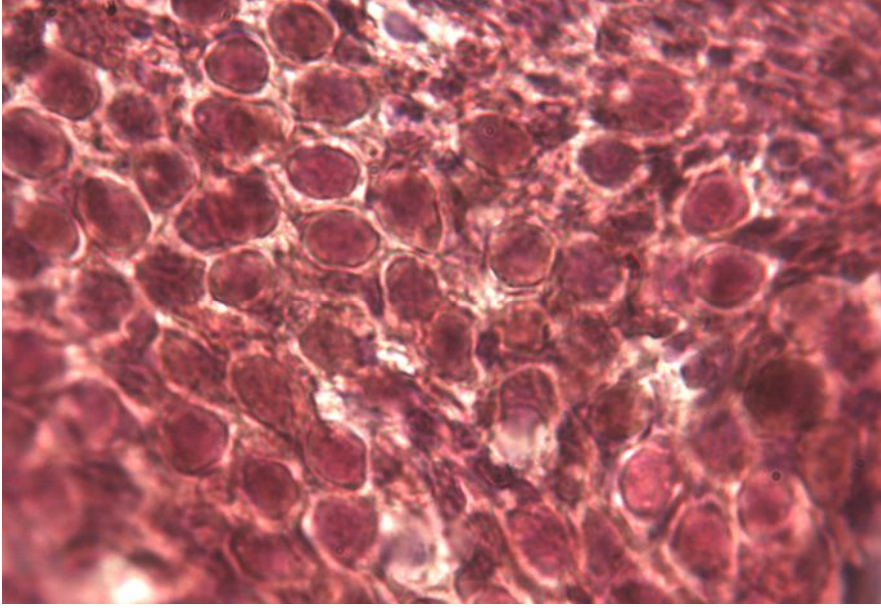
Şekil 15. Pirasetam uygulanan sol kulağın kohlea'sında skala media (sm), skala timpani (st), baziler membran (bm), tektoryal membran (TM), spiral limbus (l), iç sulkus (is), korti organı (ko) H&E, 40X.



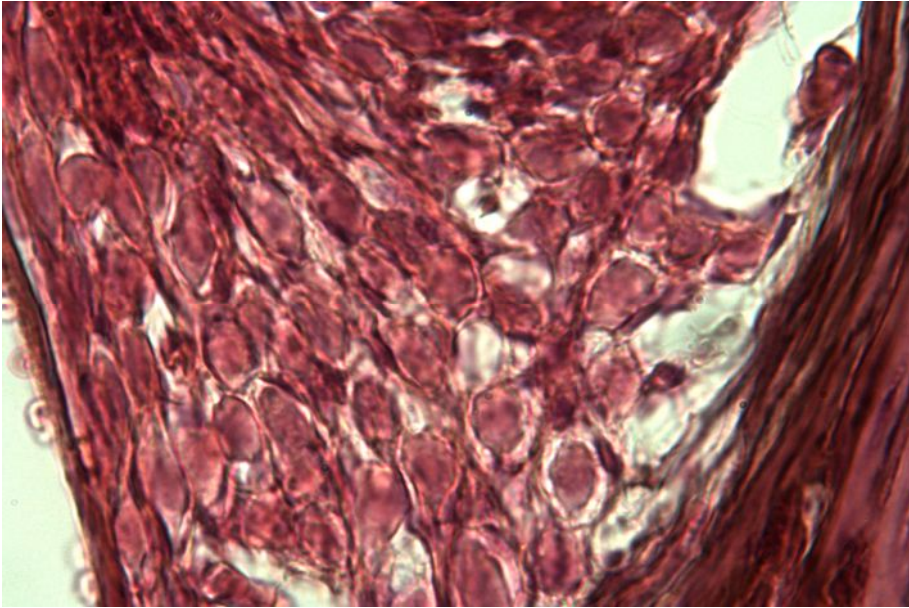
Şekil 16. Kontrol sağ kulağın kohlea'sında spiral ligament (sl) ve stria vascularis (ok) H&E, 100X.



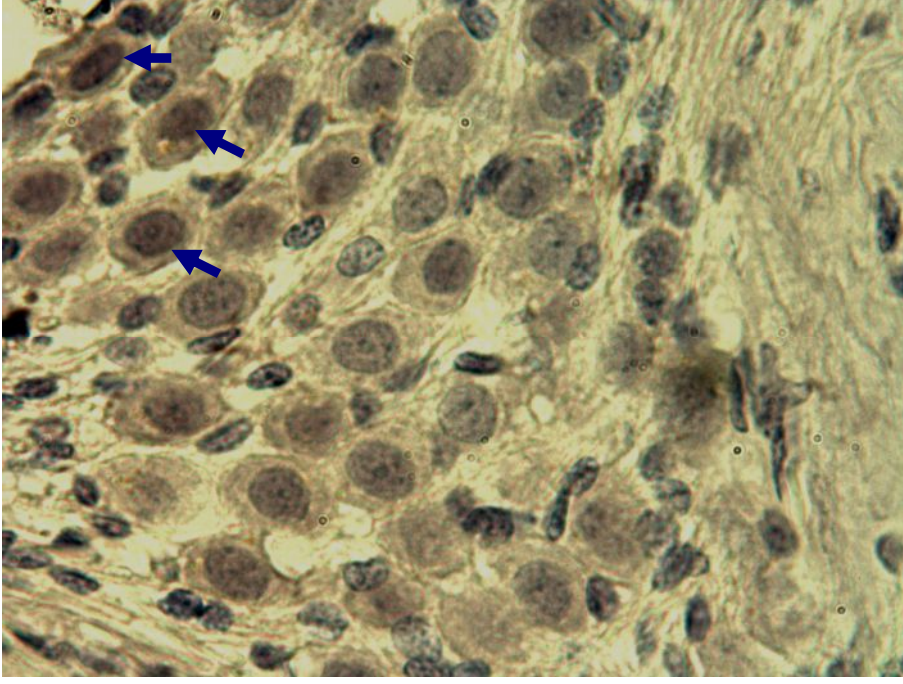
Şekil 17. Pirasetam tedavisi gören sol kulağın kohlea'sında spiral ligament (sl) ve stria vascularis (sv) H&E, 100X.



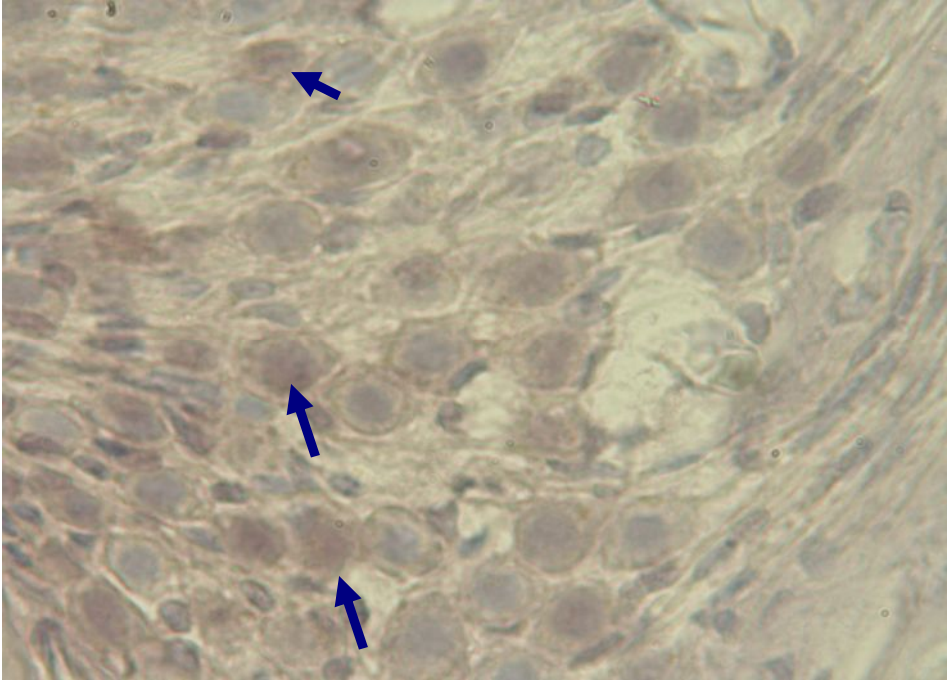
Şekil 18. Kontrol sağ kulağın kohlea'sında spiral gangliyon kesit yüzeyi H&E, 100X.



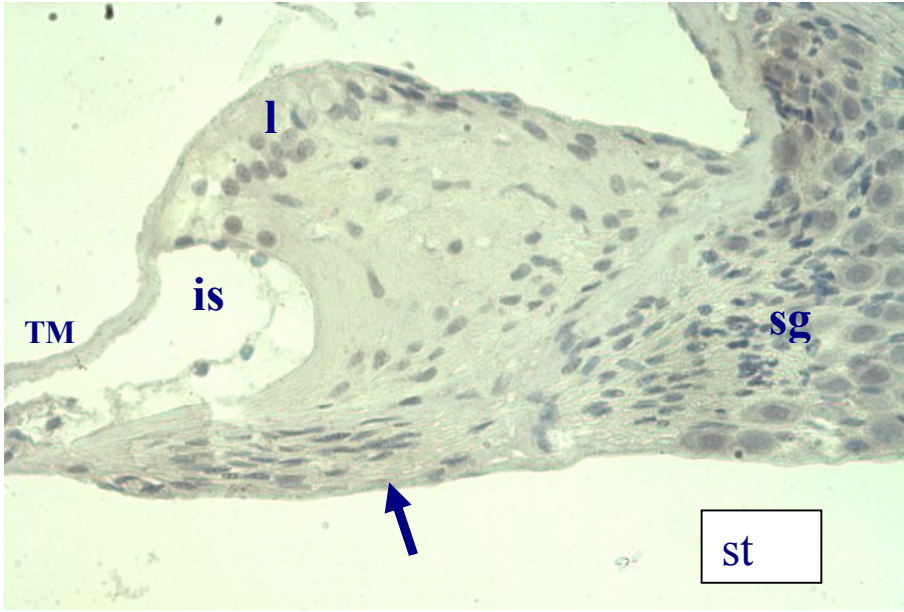
Şekil 19. Pirasetam uygulanan sol kulağın kohlea'sında spiral gangliyon görülüyor.
H&E, 100X.



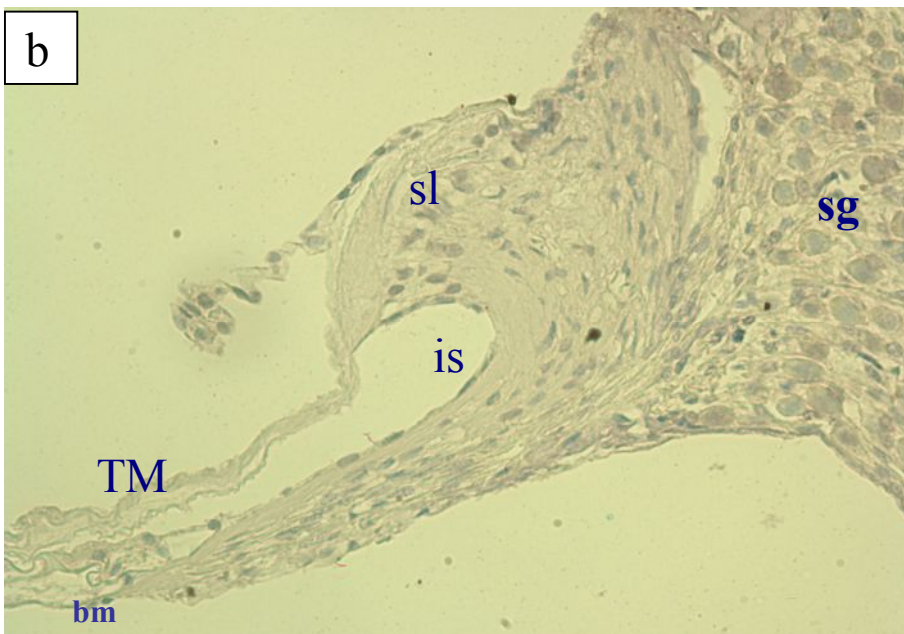
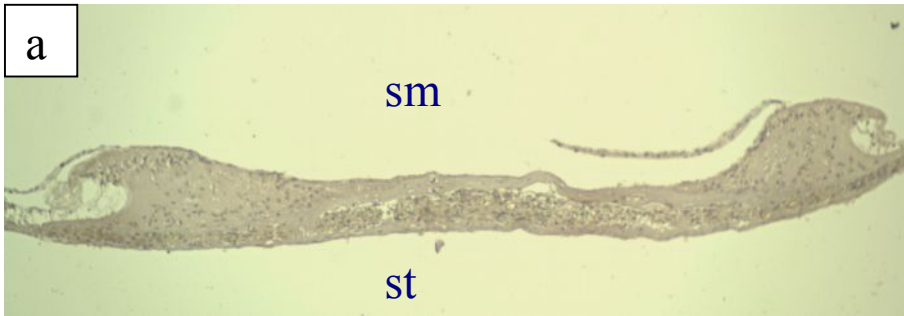
Şekil 20. Kontrol sağ kulağın kohlea'sında spiral gangliyonda anti-ss DNA (+) nöronlar Anti-ss DNA boyama, 100X .



Şekil 21. Steroid (Deksametazon) tedavisi gören sol kulağın kohlea'sında spiral gangliyonda anti-ss DNA (+) nöronlar Anti-ss DNA boyama, 100X.

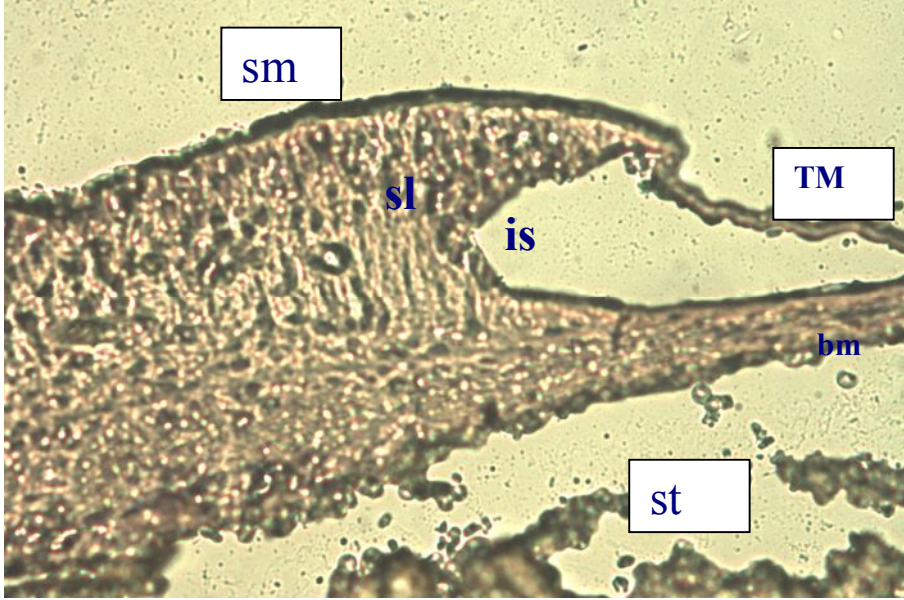


Şekil 22. Kontrol sağ kulağın kohlea'sında skala media (sm), skala timpani (st), spiral gangliyon (sg), iç sulkus (is), spiral limbus (l), tektoryal membran (TM), baziler membran (ok), korti organı Anti-ss DNA boyama, 40X .

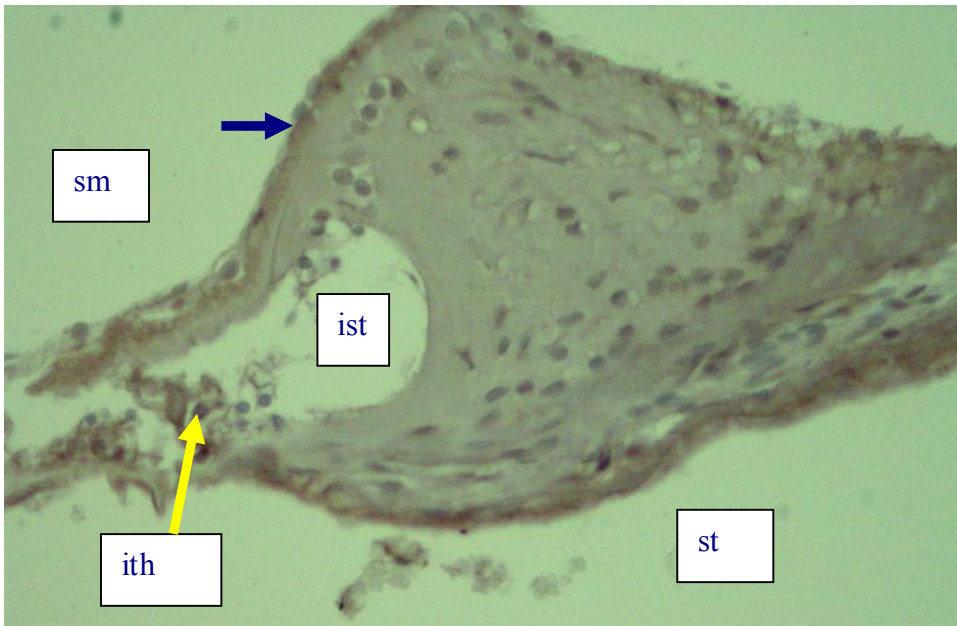


Şekil 23 a) Deksametazon tedavisi gören sol kulağın kohlea'sında, skala media (sm), skala timpani (st) ve bilateral korti organı, Anti-ss DNA boyama, 10X

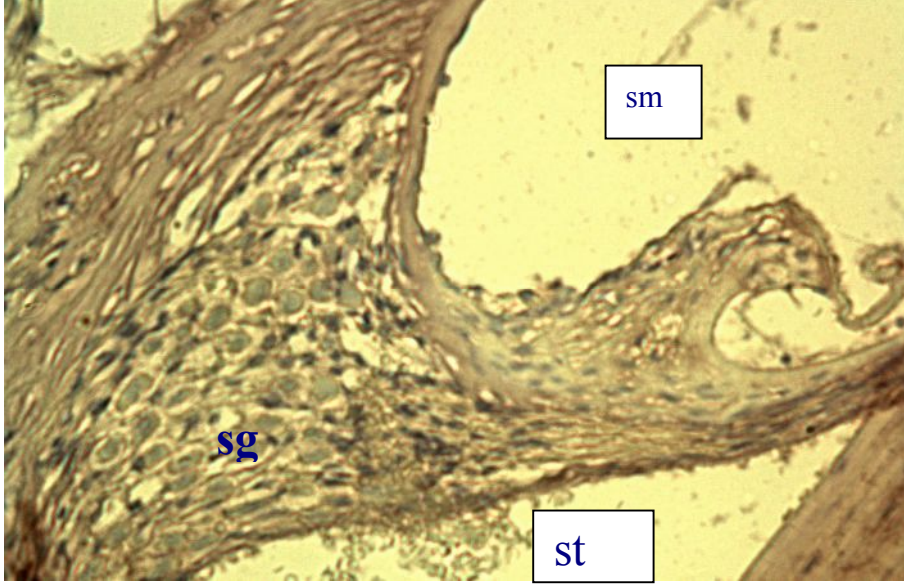
b) spiral gangliyon (sg), korti organında tektoryal membran (TM), baziler membran (bm), spiral limbus (sl), iç sulkus (is) Anti-ss DNA boyama, 40X



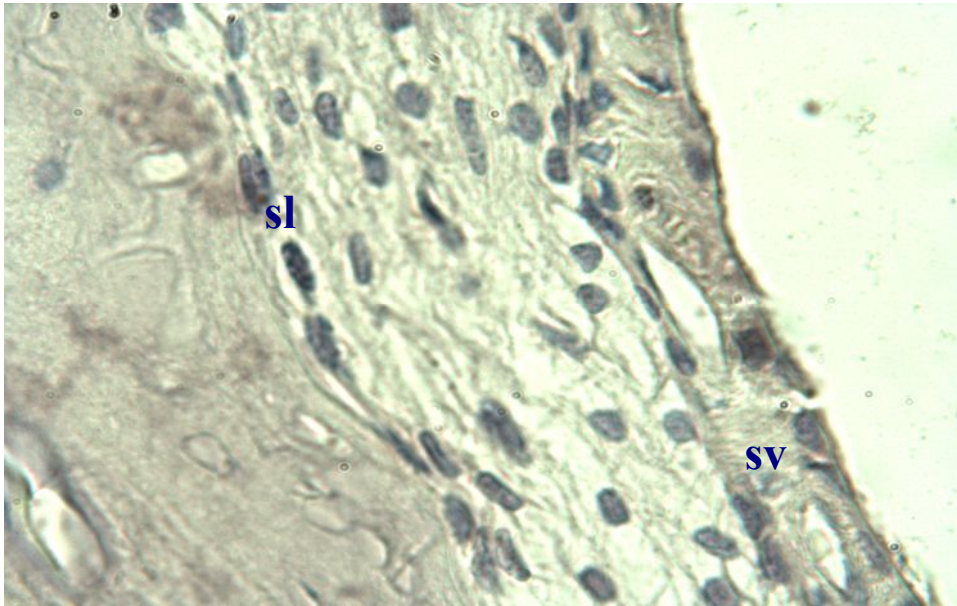
Şekil 24. Pirasetam tedavisi gören sol kulağın kohlea'sında skala media(sm), skala timpani (st), tektoryal membran (TM), baziler membran (bm), spiral limbus (sl), iç sulkus (is) Anti-ss DNA boyama, 40X .



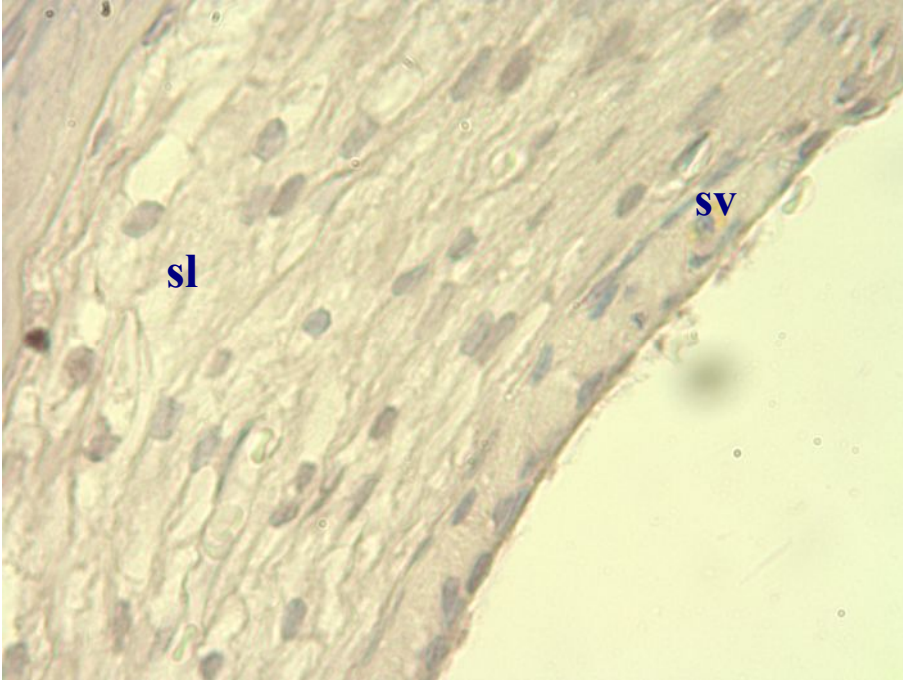
Şekil 25. Pirasetam grubu sıçan kohlea'sında skala media (sm), skala timpani (st), spiral limbus (sl), internal spiral tunel (ist), iç tüy hücreleri (ith) Anti-ss DNA boyama, 20X



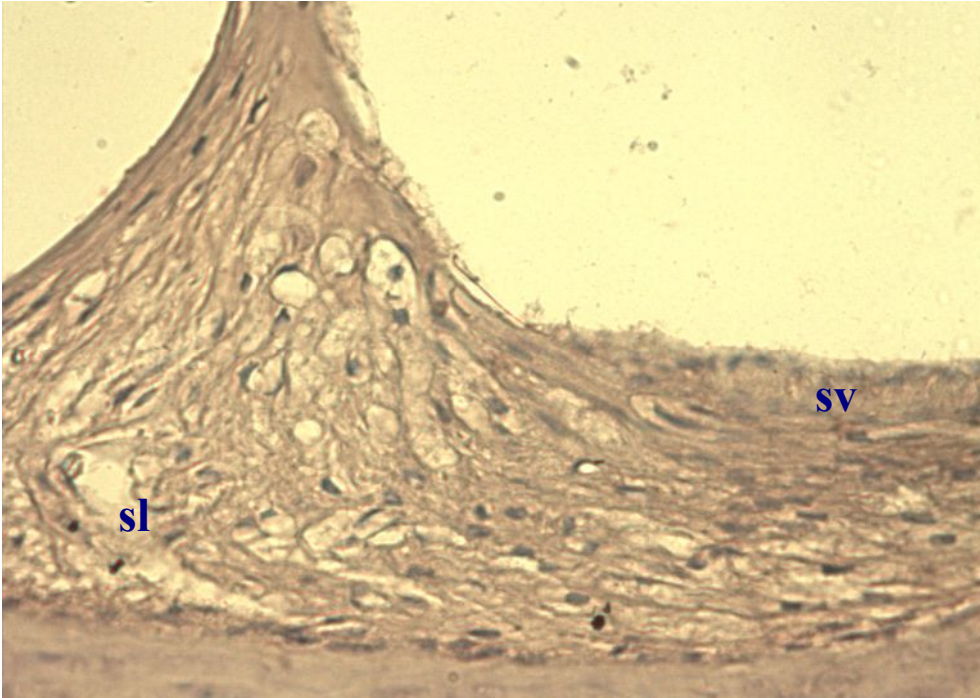
Şekil 26. Memantin tedavisi gören sol kulağın kohlea'sında skala media (sm), skala timpani (st), korti organı Anti-ss DNA boyama, 40X .



Şekil 27. Kontrol sağ kulağın kohlea'sında spiral ligament (sl) ve stria vaskularis (sv) Anti-ss DNA boyama, 100X.



Şekil 28. Deksametazon tedavisi gören sol kulağın kohlea'sında spiral ligament (sl) ve stria vaskularis (sv) Anti-ss DNA boyama, 100X.



Şekil 29. Pirasetam tedavisi gören kulağın kohlea'sında spiral ligament (sl) ve stria vaskularis (sv) Anti-ss DNA boyama, 100X.

8. TARTIŞMA

Ototoksisite çeşitli terapötik ajanlar ve kimyasal maddelerle karşılaşma sonucu koklear ve vestibüler organda ortaya çıkan hasarlanmaya verilen genel bir isimdir. İç kulağın çeşitli kimyasal maddelere karşı duyarlılığı yüzyıllardan beri bilinmektedir ve günümüzde de ototoksisite, işitme kaybı ve denge bozukluğuna yol açan önemli bir nedendir. İşitme kaybı ve tinnitus genellikle bilateral ve simetriktir.

Ototoksisite büyük oranda otoloji dışı tedaviler sonrasında gelişmektedir. Stria vaskülaris içinde çok sayıda mitokondri bulunması onun iç kulak hemostazını sağlayan oksidatif fosforilasyon için santral rolü olduğunu ve intakt mikrosirkülasyona ihtiyaç duyduğunu gösterir. İç kulak kan akımının büyük bir kısmı bu bölgeden geçmektedir. Angelborg (1985) yaptıkları çalışmada total kan akımının yarısından fazlasının bu bölgeye geldiği, % 40 ının modiolusa, % 10 dan az bir kısmının koklear parçaya gittiğini göstermişlerdir (117). Duval (1983) mekanik hasar, akustik travma ve ototosik ilaçların strial kapillerlerde hasara yol açtığını göstermişlerdir (118).

Sisplatin ve karboplatin klinikte en sık kullanılan ve ototoksik etkisi bilinen kemoterapötik ajanlardır. Sisplatin (cis-diammine-dichloroplatinum) birçok malign neoplazma karşı (testis, mesane, mide, over, baş-boyun ve küçük hücreli Akciğer Ca gibi) kullanılan kemoteropatik bir ajandır. Bununla beraber nefrotoksisite, ototoksisite, kemik iliği toksisitesi, gastrointestinal toksisite ve periferik nöropati gibi çok ciddi yan etkilere sahiptir (60, 61). Sisplatin daha çok koklea toksiktir ve kullanıldığı hastaların yaklaşık %7 sinde işitme kaybı görüldüğü bildirilmiştir. Sıklıkla bilateral, orta derecede veya şiddetli 4000 Hz üzerindeki frekanslardaki işitme kaybıyla birlikte dir. Sisplatin ototoksisitesi dozla ilişkilidir. İnsan ve hayvan çalışmalarında sisplatin, stria vaskülaris ve korti organında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. İlk etki kokleanın bazal kıvrımındaki dış saçlı hücreleredir ve ilerleyerek daha apikaldeki hücreler ve içsaçlı hücreler etkilenir. Sisplatinin yol açtığı ototoksisite dış tüylü hücrelerin membranındaki iyon geçiş kanallarını bloke ederek tüylü hücre hiperpolarizasyonu ve odituar eşikte yükselme şeklindedir. Peters (1999) çalışmalarıyla bu mekanizmayı desteklemiştir (55). Sisplatin ototoksisitesinin diğer mekanizması koklea içerisinde reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu içermektedir. Özellikle süperoksit anyonu gibi serbest radikaller intraselüler antioksidanların

azalmasına neden olur (72). Serbest radikal oluşumu intraselüler glutatyon seviyelerinin azalması ve böylece antioksidan enzim aktivitesindeki değişiklikler sonucu oluşur. Yapılan çalışmalarda intraperitoneal 16 mg/kg sisplatin uygulanan sıçanlarda koklear glutatyon düzeylerinde kontrol grubuna göre %53 azalma tespit edilmiştir. Lipidlerin selüler serbest radikal oksidasyonuna bağlı olarak oluşan malondialdehit miktarında %165'lik bir artış görülmüştür (73). Antioksidan defans sistemindeki bozukluk lipit peroksidasyonunda artışa neden olur ve böylece tüylü hücreler, destek hücreleri, stria vaskularis ve adituar sinirlerde apopitozise yol açar (56). Ek olarak sisplatinin koklear dokularda DNA katım ürünleri oluşturduğu gösterilmiştir (78). Bu katım ürünlerinin oluşumu hücre siklusunu bloke eder ve p53 aktivasyonu ile apopitozisi indükler (79, 80).

Bir çok ajanın sisplatin ototoksitesine karşı koruyucu özellikleri belirlenmiştir (34, 41). Birçok çalışmada sisplatin kaynaklı ototoksititeyi engellemek için çeşitli kemoprotektif ajanlar kullanılmıştır. Bunlar içerisinde; sodium thiosulfate (66), S-2-(3aminopropylamino)-ethyl phosphorothioic acid (amifostine yada WR2721), diethyldithiocarbamate, D-Methionine (57), ve glutathione (GSH) yada GSH ester vardır. Bununla beraber geçmiş çalışmalar tocopherol, vitamin C, melatonin, sodium salicylate, N-acetylcysteine (67), ve lactate etkinliğini göstermiştir (46, 47, 57, 68-71). Ancak intratimpanik yol ile uygulanan etkin ve ideal bir arayışları sürmektedir.

Bu çalışmamızda NMDA tipi glutamat reseptörleri ya da nikotinik asetil kolin reseptörleri gibi Ca²⁺ a geçirgen iyon kanallarının blokörü olan memantin'in, antienflamatuar etkinliği kanıtlanmış bir steroid olan deksametazon'un ve antioksidan, trombosit antiagreganı ve nöroprotektif bir bileşik olan pirasetam'ın sisplatin ototoksitesini sonucu oluşan iç kulak hasarına karşı koruyucu etkileri hayvan modelinde incelendi. Deneklerle 16mg/kg dozunda sisplatin intraperitoneal olarak verilerek ototoksitesite oluşturuldu. Daha sonra, doku iyileştirici ve koruyucu etkileri tartışılan deksametazon, memantin ve pirasetam ajanları intratimpanik yolla sol kulağa uygulandı. Karşı taraf sağ kulağa ise serum fizyolojik uygulaması yapıldı.

Steroidler (prednizon, deksametazon, metilprednizolon) geleneksel olarak birçok kulak hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (100). Deksametazonun intratimpanik uygulamaları da giderek daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda; deksametazon yüksek konsantrasyonlarda spiral ligaman, baziller membran, korti organı ve spiral ganglionda işaretlenmiştir. Steroid reseptörlerine karşı yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda ise spiral ligaman ve

korti organında daha güçlü boyamalar, stria vasküleriste ise daha zayıf boyama saptanmıştır (111). Aynı zamanda utrikulun makulasında, sakkul'da, otokoniyal membranda, semisürküler kanal kriptasında ve vestibüler gangliyon nöronlarında da reseptörler saptanmıştır (111). Glukokortikoidlerin koklear dokuların üzerinde çok sayıda fizyolojik etkileri vardır (113). Glukokortikoidlerin otolojideki ortak kullanımı onların kokleadaki immün supresyon ve antiinflamatuvar fonksiyonları ile ilgilidir (101, 114, 115). Örneğin transkripsiyon faktör-nükleer faktör- $\kappa\beta$ gibi genel immün cevabı oluşturan birçok sitokinin sentezini regüle eder (119, 120), ve bu transkripsiyon faktörü glukokortikoidler tarafından süprese edilir (121-123). Bu nükleer faktör $\kappa\beta$ nın spesifik iç kulak kompartmanları içerisinde glukokortikoidler tarafından inhibisyonunun işitme kaybının geri dönüşünden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Aynı zamanda kortikosteroidlerin disfonksiyonel otoimmün fare stria vaskülerisinde iyon transportu üzerine onarıcı etkisi gösterilmiştir (124). Spiral ligamanda çok sayıda glukokortikoid reseptörünün bulunması K^+ iyon hemotazındaki potansiyel rolünü desteklemektedir. Aynı zamanda glukokortikoidlerin ototoksitate (125), iskemi (126), mekanik hasar (127), ve gürültüden (128, 129) sonra oluşan koklear hasarı azalttığı gösterilmiştir.

Adamantane türevi 3,5-Dimetil-1-Adamantane (Memantine) NMDA tipi glutamat reseptörleri ya da nikotinik asetil kolin reseptörleri gibi Ca^{2+} a geçirgen iyon kanallarının blokörüdür. Terapotik olarak felç ve nörodejenerasyon gibi NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonunu indükleyen ve hücre içine masif Ca^{2+} alımına sebep olarak nöronal hücre ölümüne sebep olan hastalıklara karşı korumak için kullanılmaktadır (92, 96). Dış tüylü hücrelerin dejenerasyon mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Ancak analog olarak nöronal Ca^{2+} alımının bu süreci başlattığı hipotezi mevcuttur. SSS nöronlarındaki süreçte olduğu gibi anormal yüksek Ca^{2+} seviyeleri dış tüylü hücrelerin dejenerasyonunu başlatır. Glutamatın memeli iç kulağında major eksitatör aminoasit transmitteri olduğuna gösteren birçok çalışma yapılmıştır (31-34). Glutamatın Ca^{2+} ve Na^{+} iyonlarının hareketleri aracılığıyla reseptörlerine bağlanmasından sonra mesajın doğrudan ve hızlı iletisi sağlanır. Vestibüler sinaptik alanda iki glutamat reseptör tipi birlikte bulunur. İyonotropik reseptörler hızlı mesajın vektörleri olup, direkt olarak Ca^{2+} iyonlarının girişini sağlayan Ca^{2+} ve Na^{+} kanallarının açılmasından, ayrıca depolarizasyon ve mesaj iletiminden sorumludur. Bu iyonotropik reseptörler arasında AMPA (Amino-hidroksi-Metilsaksazol Propionik Asit) ve NMDA reseptörleri (N-Metil, D-Aspartat)

sayılabilir. Birçok çalışmada ionotropik AMPA, Kainat ve NMDA reseptörleri memeli iç kulağında saptanmıştır (35-40). Metabolik reseptörler nöronların uyarılma özelliğinin düzenleyicisi olup, inositol trifosfat gibi ikinci mesajları yönetirler. Bu araçların yardımıyla metabolik reseptörlerin aktivasyonu intrasellüler Ca²⁺ mobilizasyonunu ve böylelikle nöronal depolarizasyonu sağlar.

Dış tüylü hücrelerin fonksiyon kaybı bilindiği gibi gürültü yada ototoksik ajanlarla oluşan çeşitli zararlı stimülasyonların yol açtığı sensörinöral işitme kaybının major nedenidir. Nikotinik reseptörler üzerinden Ca girişi dış tüylü hücrelerde yapısal değişikliklere neden olur. Memantin NMDA reseptörleri üzerinden hücre içine masif Ca alımını engelleyerek etkilenmiş koklear fizyolojiyi düzeltir (99).

Pirasetam geniş etki spektrumuna sahip bir ilaçtır. Ani işitme kaybı tedavisinde kullanılmış ve bu tedavilerde iyi sonuçlar alınmıştır (83, 84). Pirasetam (2-oxo-1-pyrrolidine-acetamine) düşük moleküler ağırlıklı antiinflamatuvar, antiapoptotik, sitoprotektif ve immün modülatör etkileri olan gama amino bütirik asit türevidir. Bu özellikleri ile pirasetamın ototoksikite için intratimpanik yol ile kullanılabilir uygun ve etkili bir ilaç olabileceği düşünülerek çalışmaya dahil edilmiştir. Ani işitme kayıplarında kullanılan bu ilacın intratimpanik kullanımı konusunda bir bilgiye literatürde rastlanılmamıştır. Baş Boyun kanserlerinde guinea piglerine verilen radyoterapinin meydana getirdiği koklear değişikliklere karşı intraperitoneal uygulanan pirasetamın etkinliğinin araştırılmıştır. Bu çalışmada; 60 Gy kranial radyoterapi uygulanan hayvanların koklealarında stria vaskülaris, spiral ganglion, iç saçlı hücreler ve dış saçlı hücrelerinde oluşan hasar histopatolojik olarak gösterilmiş ve radyasyonun oluşturduğu koklear hasarı azalttığı gösterilmiştir (130). Pirasetamın sisplatin-gentamisin kombinasyonunun kokleadan orta beyine kadar olan odituar yoldaki ototoksik etkilerini engellediği belirlenmiştir (131). Bu çalışmalarda piresatamın reolojik etkileriyle oksijenasyonu arttırdığı ve antiapoptotik özelliğiyle de sağlıklı hücrelerdeki apoptozisi önlediği ileri sürülmüştür.

Transtimpanik yolla iç kulağa ilaç uygulamaları, 1935 yılında Barany'nin tinnituslu hastalarda orta kulağa lidokain uygulaması ile başlar (103). Daha sonraları 1950'lerde Schuknecht (104) streptomisin, Sakata ve arkadaşları (105) ise steroid uygulamaları ile ilgili kendi sonuçlarının yayınlamışlardır. Orta kulak enjeksiyonunun avantajları; uygulanan etken maddenin sistemik etkilerinden kaçınmak ve sistemik enjeksiyonlarla karşılaşıldığında daha fazla etken maddenin iç kulağa ulaşmasıdır (106, 107).

Bizim çalışmamızda kontrol ve deney grubu sıçanların iç kulak kesitlerinde, H&E boyama yöntemiyle dokuların genel görünümleri ve oryantasyonu incelendi. “Mouse anti single-stranded DNA Monoklonal Antikoru” ile stria vaskulariste, korti organında ve spiral ganglionda apoptotik hücreler koyu boyanmış nükleuslarıyla ayırt edildi. Apoptotik olmayan diğer hücre nükleusları sadece fon boyası olarak uyguladığımız Mayer hematoksilen ile mavi renkte boyandı. Bu antikor DNA'nın çift sarmallı konformasyonlarını tanımlamaz; internükleozomal DNA fragmentasyonlarından bağımsız olduğundan ve farklı hücre tiplerinde farklı evrelerin belirlenmesinde faydalı olduğu için apoptotik ölüme özgü hücrel bir marker olduğundan tercih edildi. Bu antikor deoxycytidine ile reaksiyona girer ve bağlanması için en azından 25-30 baz uzunluğunda ss DNA esnekliği gerektirir. Apoptotik hücreler bu antikor ile (+) reaksiyon vermiştir ve doku kesitlerinde hesaplanan belirli bir alanda sayımları yapılmıştır.

Mikroskopik incelemelerde en fazla ototoksisite kontrol grubu sağ kulak kokleasında ssDNA (+) boyanmış nöronlar dikkati çekmekteydi. Apoptotik (+) boyanma farklı doku bölgelerinden en fazla korti organında saptandı.

Tedavi grubu sıçanlarda spiral ganglionda, korti organı ve stria vaskulariste apoptotik hücrelerde azalma olduğu belirlendi. Bu azalma deksametazon ve memantin grubunda istatistiksel olarak anlamlı sonuç verirken, pırasetam grubunda bu azalma istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı. Pırasetam grubunda ortaya çıkan bu sonucun ilacın etkisiz olduğu şeklinde yorumlanmaması gerektiği kanaatindeyiz. Ani işitme kaybı tedavisinde kullanılmış ve bu tedavilerde iyi sonuçlar alınan antiapoptotik, sitoprotektif ve immün modülatör etkileri kanıtlanmış olan pırasetam'ın daha yüksek doz ve sık aralıklarla kullanıldığında etkinliğinin artacağı düşüncesindeyiz. Bizim çalışmamızda pırasetam uygulanan deney grubunda ilacın iç kulağa geçerek burada oluşan apoptozis oranını azalttığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Pırasetamın daha yüksek doz ve sık uygulamalarla yeni deneysel çalışmalarda kullanılmasının doğru olacağı kanısındayız.

Memantin ve deksametazon tedavisi uygulanan gruplarda apoptozis miktarındaki azalma karşılaştırıldığında; korti organı ve stria vaskularisteki etkinliklerinin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı, ancak spiral ganglionda deksametazonun daha etkin olduğu görülmüştür. Bu bulgu tek başına deksametazonun sisplatin ototoksisitesi sonucu oluşan apoptozisi engellemede memantinden daha etkili olduğu sonucuna yol açmamalıdır. Çünkü memantinle ilgili değişik dozlarla ve

aralıklarla daha ileri araştırmalar yapılarak en etkin olduğu doz bulunup daha sonra deksametazon ile karşılaştırmalı çalışmaların yapılmasının daha farklı sonuçlar verebileceği kanaatindeyiz. Memantin NMDA tipi glutamat reseptörleri gibi Ca' a geçirgen iyon kanallarının blokörüdür. Anormal yüksek Ca seviyeleri dış tüylü hücrelerin dejenerasyonunu başlatır. Glutamatın NMDA reseptörlerine bağlanarak kokleadaki hücresele Ca seviyelerinde artışa neden olarak dejenarasyon oluşmasına sebep olacak mekanizmayı başlamadan bloke ederek hücre içine masif Ca alımını engelleyerek etkilenmiş koklear fizyolojiyi düzeltebilecek olan memantin özellikle korti organında dış tüylü hücre hasarını önlemede çok daha etkin olabileceği düşüncesindeyiz.

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, sıçan koklealarında histolojik olarak immünohistokimyasal yöntemlerle yapılan incelemelerde deksametazon ve memantin uygulanan gruplarda, SF uygulanan kontrol gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı oranda apoptoziste azalma saptanmıştır. Buna karşılık, pirasetam uygulanan grupta ise kontrol grubuna göre apoptozis miktarında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Apoptozis miktarı incelenerek yapılan immünohistokimyasal çalışmaların güvenli olduğuna inanmakla beraber bu çalışma tekniğinin zorluklarında göz önünde bulundurulmalıdır. Bu konudaki çalışmalarda histolojik incelemelerde elektron mikroskopisi'ninde kullanılması, işitme fonksiyonu açısından çalışmanın BERA ile desteklenmesiyle en doğru sonuçların alınacağı kanısındayız. Bu öneriler doğrultusunda, tedavi gruplarının ve çalışma tekniğinin daha fazla geliştirilerek bu alanda yeni deneysel çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

10. ÖZET

Amaç: Bu çalışma, bazı ilaç ve kimyasalların iç kulakta yaptığı tahribat sonucu oluşan ototoksisitenin önlenmesi ve iyileştirilmesine yönelik tedavi yaklaşımlarına katkı sağlamak amacı ile yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Bilimsel Eğitim Laboratuvarında (DETAB) 10-24 Nisan 2009 tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışmamızda, sisplatin ile ototoksisite oluşturduğumuz 36 sıçanda intratimpanik yoldan uyguladığımız deksametazon, memantin ve pirasetam bileşiklerinin ototoksisite sonucu ortaya çıkan hücrel apoptozisi engelleme oranları histolojik olarak değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Deksametazon ve memantin'in etkinliği stria vaskularis, korti organı ve spiral ganglionda anlamlı sonuçlar vermiştir ($p<0.05$). Pirasetam ise iç kulağa geçerek burada oluşan apoptozis oranını azaltmış fakat bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Deksametazon ve memantin'in iç kulaktaki ototoksisite sonucu oluşan apoptozise karşı pirasetam'dan daha etkin olduğu bulunmuştur. Bu konuda, elektron mikroskopisi ve BERA ile desteklenmiş yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ototoksisite, Deksametazon, Memantin, Pirasetam

11. ABSTRACT

Objective: This study is intended to contribute to the knowledge regarding the prevention and treatment of ototoxicity due to various drugs and chemicals.

Material and Methods: This study was conducted at Kocaeli University Medical Research and Training Laboratory. The effects of dexamethasone, memantin, and piracetam applied via the intratympanic route on preventing cellular apoptosis due to ototoxicity were histologically evaluated and compared in 36 rats.

Results: The effects of dexamethasone and memantin on stria vascularis, organ of Corti, and spiral ganglion were found to be significant ($p < 0.05$). Although the apoptosis rate was decreased, the effect of piracetam was not found to be significant ($p > 0.05$).

Conclusion: Dexamethasone and memantin were found superior to piracetam in preventing apoptosis due to ototoxicity. Further studies implementing electron microscope and ABR are needed in this subject.

Keywords: Ototoxicity, Dexamethasone, Memantin, Piracetam

12. KAYNAKLAR

1. Burgener FA, Korman M. Differential Diagnosis in Computed Tomography. *New York: Thieme Medical Publishers; 1996.*
2. Haaga JR, Lanzieri CF, Gilkeson RC. CT and MR Imaging of the Whole Body. 4th edition. *St.Louis: Mosby Inc; 2003.*
3. Som PM, Curtin HD. Head and Neck Imaging. 4th edition. *St.Louis: Mosby Inc; 2003.*
4. A W. *Anatomy and ultrastructure of the human ear*, 5. ed; 1998.
5. Arıncı K, Elhan A. *Kulak, işitme ve denge organları anatomisi*. Anatomi. Güneş Kitapevi, 1997: 466-490.
6. Ballenger JJ, Snow JB. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 15th edition. Williams and Wilkins. Baltimore. Anatomy of the Ear. 1996; 838-857.
7. Lee KJ: Anatomy of the Ear. *Essential Otolaryngology*. Appleton&Lange Company, 1999: 1-24
8. Santi PA, Mancini P. Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. *Otolaryngology Head&Neck Surgery*. Mosby-Year Book, 1998; 4: 2803-2826.
9. Donaldson JA, Duckert L. *Anatomy of the Ear*. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. *Otolaryngology*. WB Saunders Company, 1991; 1: 23-58
10. Austin DF. Anatomy of the Ear. *In Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck*. Lea&Febiger, 1991: 922-927.
11. Kieszenbaum A.L.: *Histology and Cell Biology*, 9. Sensory Organs: vision and hearing, 2002; pp:259-264.
12. Janqueira CL, Carneiro J, Kelly RO. *Temel Histoloji*. Istanbul: Barış Kitapçılık; 1998.
13. Şehitoğlu M. Surgical Anatomy of the Guinea Pig. *Ear Nose Throat J* 1990;69:9197.
14. Hellström S, Salén B, Stenfors LE. Anatomy of the rat middle ear. A study under the dissection microscope. *Acta Anat* 1982; 112:346-52.
15. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997; 117: 438-47.

16. Fleischer G. Evolutionary Principles of the Mammalian middle ear. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1978; **55**: 1-70.
17. Zimmer WM, Deborah FR, Saunders JC. Middle-ear development VI: Structural maturation of the rat conducting apparatus. *Anatomical Record* 1994; **239**:475-84.
18. Daniels HJ, Fulgham RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of Eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; **91**:82-9.
19. Hellström S, Stenfors LE. The pressure equilibrating function of pars flaccida in middle ear mechanics. *Acta Physiol Scand* 1983; **118**:337-41.
20. Albiin N, Hellström S, Stenfors L-E, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; **126**:2-15.
21. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the laboratory rat. Baltimore: *Williams & Wilkins Co.*; 1976.
22. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhof WL. *Otolaryngology 3th edition WB*. Saunders Company, Philadelphia 1991 Volume 1 Basic Sciences and Related Principles. 199-205.
23. Akyıldız N. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi*. Ankara, 1998; Temporal Kemik ve İşitme Organının Anatomisi s: 22-57
24. Ballenger JJ, Snow JB. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 15th edition. Williams and Wilkins. Baltimore. Anatomy of the Ear. 1996; 838-857.
25. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. *Anatomy of the Skull Base, Temporal Bone, External Ear and Middle Ear*. 2533-2546.
26. Akyıldız N. *İşitme Fizyolojisi Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998; 1.cilt: 77-102
27. Abbas PJ, Miller CA. Physiology of the Auditory System. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. *Otolaryngology Head&Neck Surgery. Mosby-Year Book*, 1998; 4: 2831-2874
28. Bluestone CD. Physiology of the Middle Ear and Eustachian Tube. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. *Otolaryngology. WB Saunders Company*, 1991; 1: 163-197
29. Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK; Coats AC. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In *Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck* . Lea&Febiger, 1991: 948-1005

30. Mills JH, Adkins WY. Anatomy and Physiology of Hearing Ed: *Bailey BJ, Head&Neck Surgery –Otolaryngology*. Lippincott Company, Philadelphia, 1993; 1. Edition, Vol. 2: 1441-1461.
31. Klinke R. Neurotransmission in the inner ear. *Hear Res* 1986; **22**: 235-243.
32. Altschuler RA, Sheridan CE, Horn JW et al. Immunocytochemical localization of glutamate immunoreactivity in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1989; **42**: 167-174.
33. Eybalin M. Neurotransmitters and neuromodulators of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 1993; **73**: 309-373.
34. Puel JL. Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog Neurobiol* 1995; **47**:449-476.
35. Safieddine S and Eybalin M. Co-expression of NMDA and AMPA/kainate receptor mRNAs in cochlear neurones. *NeuroReport* 1992;**3**:1145-1148.
36. Kuriyama H, Albin RL and Altschuler RA. Expression of NMDA-receptor mRNA in the rat cochlea. *Hear Res* 1993;**69**: 215-220.
37. Kuriyama H, Jenkins O and Altschuler RA. Immunocytochemical localization of AMPA selective glutamate receptor subunits in the rat cochlea. *Hear Res* 1994; **80**:233-240.
38. Niedzielski AS and Wenthold RJ. Expression of AMPA, kainate, and NMDA receptor subunits in cochlear and vestibular ganglia. *J Neurosci* 1995;**15**: 2338-2353.
39. Usami S, Matsubara A, Fujita S et al. NMDA (NMDAR1) and AMPA-type (GluR2/3) receptor subunits are expressed in the inner ear. *NeuroReport* 1995;**6**:1161-1164.
20. Matsubara A, Laake JH, Davanger S et al. Organization of AMPA receptor subunits at a glutamate synapse: a quantitative immunogold analysis of hair cell synapses in the rat organ of Korti. *J Neurosci* 1996;**16**: 4457-4467.
41. Diana Reng, Iris Hack,1Marcus MuÈ ller andJean W. Th Smolders. AMPA-type glutamate receptor subunits are expressed in the avian cochlear hair cells and ganglion cells . *NeuroReport* 1999;**10**: 2137-141.
42. C. R. Förster,and R.-B. Illing. Redistribution of NMDA receptors in the cochlear nucleus following cochleotomy. *NeuroReport* 1998; **9**: 3531–3535.
43. Lee KJ. Pharmacology and therapeutics. In: Lee KJ, ed. *Essential Otolaryngology Head Neck Surgery*. Stamford: Appleton&Lange, 1999:1067-96.
44. Forge A, Schacht J: Aminoglycoside Antibiotics. *Audiol Nuerootol* 2000; **5**:3-22.

45. Wackym PA, Storper IS, Newman AN. Cochlear and vestibular ototoxicity. In: Canalis RF, Lampert PR, eds. *The Ear Comprehensive Otolaryngology*. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*, 2000:571-85.
46. Roland JT, Cohen NL. Vestibular and auditory ototoxicity. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head & Neck Surgery, 2nd ed.* St.Louis: *Mosby-Year Book, Inc.*, 1998:3186-97.
47. Riggs LC, Matz GJ, Ryback RP. Ototoxicity. In: Bailey BJ, Calhoun KH, eds. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology, 2nd ed.* Philadelphia: *Lippincott-Raven*, 1998:2165-70.
48. Warkentin D, Ippoliti C, Bruton J, et al. Toxicity of single daily dose gentamicin in stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999, **24**:57-61.
49. Fausti SA, Henry JA, Helt WJ, et al. An individualized, sensitive frequency range for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1999, **20**:497-505.
50. Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial DNA mutation and no history of aminoglycoside exposure. Ulubil SA, Furze AD, Angeli SI. *J Laryngol Otol.* 2006;**120(3)**:230-2. Epub 2005 Nov 25.
51. Lautermann J, McLaren J, Schacht J. Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status, *Hear Res* 1992; **61**:132-7.
52. Ohtani I, Okitsu K, Aikawa T, et al. Protective effect of fosfomycin against aminoglycoside ototoxicity. *ORL* 1985; **47**:42-8.
53. Conlon BJ, Aran JM, Erre JP, et al. Attenuation of aminoglycoside-induced cochlear damage with the metabolic antioxidant a-lipoic acid. *Hear Res* 1999; **128**: 40-4.
54. Conlon BJ, Perry BP, Smith DW. Attenuation of neomycin ototoxicity by iron chelation. *Laryngoscope* 1998; **108**:284-7.
55. Peters RC, Mommersteeg PMC, Heijmen PS: The electroreceptor organ of the catfish, *Ictalurus melas*, as a model for cisplatin-induced ototoxicity. *Neuroscience* 1999, **91**:745–751.
56. Rybak LP, Whitworth C, Somani S: Satu: Application of antioxidants and other agents to prevent cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope* 1999,**109**:1740–1744.
57. Campbell KCM, Meech RP, Rybak LP, Hughes LF: D-Methionine protects against cisplatin damage to the stria vascularis. *Hear Res* 1999, **138**:13–28.

58. Nagy JL, Adelstein DJ, Newman CW, et al.: Cisplatin ototoxicity. *Am J Clin Oncol* 1999, **22**:305–308.
59. De Lauretis A, De Capua B, Bellussi L, Passali D: ABR evaluation of ototoxicity in cancer patients receiving cisplatin or carboplatin. *Scand Audiol* 1999, **28**:139-143.
60. Hartmann JT, Lipp H-P. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother* 2003;**4**:889-901.
61. Boulikas T, Vougiouka M. Recent clinical trial using cisplatin, carboplatin and their combination chemotherapy drugs. *Oncol Rep* 2004;**11**:559-95.
62. Ravi R, Somani SM, Rybak LP. Mechanism of cisplatin ototoxicity: antioxidant system. *Pharmacol Toxicol* 1995;**76**:386-94.
63. Watanabe K, Hess A, Bloch W, et al. Nitric oxide synthase inhibitor suppresses the ototoxic side effects of cisplatin in guinea pigs. *Anticancer Drugs* 2000;**11**:401-6.
64. Kelly TC, Whitworth CA, Husain K, et al. Aminoguanidine reduces cisplatin ototoxicity. *Hear Res* 2003;**186**:10-6.
65. Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, et al. Role of reactive radicals in degeneration of the auditory system of mice following cisplatin treatment. *Acta Otolaryngol* 2004;**124**:1131-5.
66. Muldoon LL, Pagel MA, Kroll RA, et al. Delayed administration of sodium thiosulfate in animal models reduces platinum ototoxicity without reduction of antitumor activity. *Clin Cancer Res* 200;**6**:309-315.
67. Feghali JG, Liu W, Van De Water TR, et al. L-n-acetyl-cysteine protection against cisplatin-induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *Laryngoscope* 2001;**111**:1147-1155.
68. Rybak LP, Husain K, Morris C, et al. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Am J Otol* 2000; **21**:513-20.
69. Schaefer S, Post JD, Close LG, et al. Ototoxicity of low and moderate dose cisplatin. *Cancer* 1985;**56**:1934-9.
70. Sakamoto M, Kaga K, Kamio T. Extended high-frequency ototoxicity induced by the administration of cisplatin. *Otolaryngology Head Neck Surgery* 2000;**122**:828-33.
71. Guneri EA, Serbetcioglu B, Ikiz AÖ, et al. TEOAE monitoring of cisplatin induced ototoxicity in guinea pigs: the protective effect of vitamin B treatment. *Auris Nasus Larynx* 2001;**28**:9-14.

72. Dehne N, Lautermann J, Petrat F, et al. Cisplatin ototoxicity: involvement of iron and enhanced formation of superoxide anion radicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;**174**:27-34.
73. Ravi R, Somani SM, Rybak LP. Mechanism of cisplatin ototoxicity: antioxidant system. *Pharmacol Toxicol* 1995;**76**:386-94.
74. Gosepath K, Gath I, Maurer J, et al. Characterization of nitric oxide synthase isoforms expressed in different structures of the guinea pig cochlea. *Brain Res* 1997;**747**:26-33.
75. Heinrich UR, Maurer J, Gosepath K, et al. Electron microscopic localization of nitric oxide synthase in the organ of Corti of the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;**254**:396-400.
76. Vass Z, Brechtelsbauer PB, Nuttall AL, et al. Nitric oxide mediates capsaicin-induced increase in cochlear blood flow. *Hear Res* 1996;**100**:114-9.
77. Ren T, Nuttall AL, Miller JM. ATP-induced cochlear blood flow changes involve the nitric oxide pathway. *Hear Res* 1997;**112**: 87-94.
78. Van Ruijven MW, de Groot JC, Hendriksen F, et al. Immunohistochemical detection of platinum-DNA adducts in the cochlea of cisplatin-treated guinea pigs. *Hear Res* 2005;**203**:112-21.
79. Liu W, Staecker H, Stupak H, et al. Caspase inhibitors prevent cisplatin-induced apoptosis of auditory sensory cells. *Neuroreport* 1998;**9**:2609-14.
80. Wang J, Ladrech S, Pujol R, et al. Caspase inhibitors, but not c-Jun NH2-terminal kinase inhibitor treatment, prevent cisplatin-induced hearing loss. *Cancer Res* 2004;**64**:9217-24.
81. Comis SD, Rhys-Evans PH, Osborne MP, et al. Early morphological and chemical changes induced by cisplatin in the guinea pig organ of Corti. *J Laryngol Otol* 1986;**100**:1375-83.
82. Meech RP, Campbell KC, Hughes LP, et al. A semiquantitative analysis of the effects of cisplatin on the rat stria vascularis. *Hear Res* 1998;**124**:44-59.
83. Ruthrich H., Grecksch G., Krug M., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1999; **360**: 413-420.
84. Gabryel B., Adamek M., Pudelko A., Malecki A., Trzeciak H. I., *Neurotoxicology*, 2002; **23**: 19-31.
85. Moriau M., Crasborn L., Lavenne-Pardonge E., von Frenckell R., *Arzneim.-Forsch.* 1993; **43**: 110-118.

86. Deviatkina T. A., Vazhnichaia E. M., Lytsenko R. V., *Exp. Clin. Pharmacol.* 2000; **63**: 38-41.
87. Moran T. H., Capone G. T., Knipp S., Davisson M. T., Reeves R. H., Gearhart J. D., *Physiol. Behav.* 2002; **77**: 403-409.
88. Bul'on V. V., Zavodskaia I. S., Khnychenko L. K., *Exp. Clin. Pharmacol.* 1994; **57**: 18-20.
89. Marini H., Costa C., Passaniti M., Esposito M., Campo G. M., Ientile R., Adamo E. B., Marini R., Calabresi P., Altavilla D., Minutoli L., Pisani F., Squadrito F., *Life Sci.* 2004; **74**: 1253-1264.
90. Nikolova M., Petrova L., Dushkova R., *Int. J. Tissue React.* 1984; **6**: 17-21.
91. Gersdorff M, Franceschi D Value of pirasetam in the treatment of sudden idiopathic deafness. Preliminary report. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1986; **103**:283–285.
92. Parsons, C.G., Danysz, W., Bartmann, A., et al. Amino-alkylcyclohexanes are novel uncompetitive NMDA receptor antagonists with strong voltage-dependency and fast blocking kinetics: in vitro and in vivo characterization. *Neuropharmacology* 1999;**38**: 85-108.
93. Oestreicher, E., Arnold, W., Ehrenberger, K., Felix, D. Memantine suppresses the glutamatergic neurotransmission of mammalian inner hair cells. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 1998;**60**:18-21.
94. Niedzielski A.S., Safieddine, S., Wenthold, R.J. Molecular analysis of excitatory amino acid receptor expression in the cochlea. *Audiol. Neuro. Otol.* 1997;**2**:79-91.
95. Knipper M., Kopschall, I., Rohbock, K., et al. Transient expression of NMDA receptors during rearrangement of AMPA receptor- expressing fibers in the developing inner ear. *Cell Tissue Res.* 1997;**287**:23-41.
96. Chen H.S.V., Pellegrini J.W., Aggarwal S.K., et al.,. Openchannel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine-therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *J. Neurosci.* 1992;**12**:4427-4436.
97. Brownell WE, Bader CR, Bertrand D and de Ribaupierre Y Evoked mechanical responses in isolated cochlear outer hair cells. *Science (Wash DC).* 1985; **227**:194–196.
98. Dallos P and Evans BN High-frequency motility of outer hair cells and the cochlear amplifier. *Science (Wash DC)* 1995; **267**:2006–2009.

99. Dominik O, Jost L, Ellen R, Werner Z, J. Peter R, and Bernd F; Memantine Inhibits Efferent Cholinergic Transmission in the Cochlea by Blocking Nicotinic Acetylcholine Receptors of Outer Hair Cells. *Mol Pharmacol* 2001;**60**:183–189.
100. Nadel DM. The use of systemic steroids in otolaryngology. *Ear Nose Throat J* 1996;**75**:502-6.
101. Alexiou C, Arnold W, Fauser C, Schratzenstaller B, Gloddek B, Fuhrmann S, Lamm K. Sudden sensorineural hearing loss : does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;**127**:253-8.
102. Sismanis A, Wise CM, Johnson GD. Methotrexate management of immune-mediated cochleovestibular disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;**116**:146-52.
103. Shikowitz MJ. Sudden sensorineural hearing loss. *Medical Clinics of North America* 1991; **75**:1239-1250.
104. Schuknecht HF. Ablation therapy in the management of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1957; **132**:1-42.
105. Sakata E, Itoh A, Ohtsu K, et al. Pathology and treatment of cochlear tinnitus by blocking with 4% lidocaine and Decadron infusion. *Practica Otologica (Kyoto)* 1982; **75**:2525-35.
106. Parnes LS, Sun A-H, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999;**109**:1-17.
107. Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, et al. Dexamethazone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;**122**:521-8.
108. Barrs DM. Intratympanic corticosteroids Meniere's disease and vertigo. *Otolaryngol Clin N Am* 2004; **37**:955-972.
109. Goycoolea MV. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol* 2001; **121(4)**:437-47.
110. Kroin JS, Schaefer RB, Penn RD. Chronic intrathecal administration of dexamethazone sodium phosphate: pharmacokinetics and neurotoxicity in an animal model. *Neurosurgery* 2000;**46**:178-83.
111. Christopher A. Hargunani, J. Beth Kempton, Jacqueline M. DeGagne, and Dennis R. Trune. Intratympanic Injection of Dexamethazone: Time Course of Inner Ear Distribution and Conversion to Its Active Form. *Otol Neurotol* 2006; **27**:564-569.

112. Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, Kuhn J, Seidman M, Stein I. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). *Ear Nose Throat J* 1996;**75**:468-88.
113. Schimmer BP, Parker KL. Adrenokorticotropic hormone; adrenokortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenokortical hormones. In Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, eds. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 1996:1459-85.
114. Chen C-Y, Halpin C, Rauch SD. Oral steroid treatment of sudden sensorineural hearing loss: a ten year retrospective analysis. *OtolNeurotol* 2003;**24**:728-33.
115. Eisenman DJ, Arts A. Effectiveness of treatment for sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;**126**:1161-6.
116. Kon Y., Endoh D., Yamashita T. Expression of renin in the rat liver. *Anat. Histologia Embryologia*; 1998; **27 (2)**: 111-118.
117. Angelborg C, Larsen HC, Slepecky N: Regional cochlear blood flow studied by observation of microspheres in serial sections. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985;**94**:181-85.
118. Duvall AJ, Klinkner A: Macromolecular tracers in the mammalian cochlea. *Am J Otolaryngol* 1983;**4**:400-410.
119. Sha WC, Liou H, Tuomanen EI, Baltimore D. Targeted disruption of the p50 subunit of NF- κ B leads to multifocal defects in immune responses. *Cell* 1995;**80**:321-30.
120. Baeuerle PA, Baltimore D. NF- κ B: ten years after. *Cell* 1996;**87**:13-20.
121. Baldwin AS. The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Ann Rev Immunol* 1996;**14**:649-81
122. Ma W, Gee K, Lim W, et al. Dexametazon inhibits IL-12p40 production in lipopolysaccharide-stimulated human monocytic cells by down-regulating the activity of c-Jun N-terminal kinase, the activation protein-1, and NF- κ B transcription factors. *J Immunol* 2004;**172**:318-30.
123. Almawi WY, Melemedjian OD. Negative regulation of nuclear factor- κ B activation and function by glucocorticoids. *J Mol Endocrinol* 2002;**28**:69-78.
124. Trune DR, Kempton JB. Aldosterone and prednisolone control of auditory dysfunction in MRL/MpJ-Faslpr autoimmune mice. *Hear Res* 2001;**155**:9-20.

125. Himeno C, Komeda M, Izumikawa M, et al. Intra-cochlear administration of deksametazon attenuates aminoglycoside ototoxicity in the guinea pig. *Hear Res* 2002;**167**:61-70.
126. Tabuchi K, Oikawa K, Uemaetomari I, Tsuji S, Wada T, Hara A. Glucokorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. *Hear Res* 2003;**180**:51-6.
127. Sekiya T, Shimamura N, Suzuki S, Hatayama T. Methylprednisolone ameliorates cochlear nerve degeneration following mechanical injury. *Hear Res* 2001;**151**:125-32.
128. Lamm K, Arnold W. The effect of prednisolone and non-steroidal anti-inflammatory agents on the normal and noise-damaged guinea pig inner ear. *Hear Res* 1998;**115**:149-61.
129. Takemura K, Komeda M, Yagi M, et al. Direct inner ear infusion of deksametazon attenuates noise-induced trauma in guinea pig. *Hear Res* 2004;**196**:58-68.
130. Enver Altaş, Mustafa Vecdi Ertekin, Ozan Kuduban, Cemal Gündoğdu, Elif Demirci, and Yavuz Sütbeyaz . Effects of Pirasetam Supplementation on Cochlear Damage Occuring in Guinea Pigs Exposed to Irradiation *Biol. Pharm. Bull.* 2006;**29**(7) 1460-1465.
131. Altas E., Ucuncu H., Aktan B., Selimoglu E. The effect of piracetam in preventing combined cisplatin and gentamicin induced ototoxicity in a guinea pig model *Pain Clinic*, 2004;**16**:427-435.

