

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİNDE İNTRATİMPANİK
KORTİKOSTEROİD VE IGF-1 TEDAVİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Vedat TAŞ

KBB ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr.Mustafa Kürşat GÖKCAN

ANKARA
2016

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİNDE İNTRATİMPANİK
KORTİKOSTEROİD VE IGF-1 TEDAVİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Vedat TAŞ

KBB ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç.Dr.Mustafa Kürşat GÖKCAN

Bu tez Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 14H0230008 proje
numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

2016

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Vedat TAŞ	08 / 02 / 2016
Anabilim/Bilim Dalı : Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Doç.Dr.Mustafa Kürşat GÖKCAN	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Sisplatin ototoksitesinde intratimpanik kortikosteroid ve IGF-1 tedavi etkilerinin araştırılması	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof.Dr.Cem MEÇO
Jüri Başkanı
A.Ü.T.F KBB Anabilim Dalı

Prof.Dr.Metin YILMAZ
Jüri Üyesi
G.Ü.T.F KBB Anabilim Dalı

Doç.Dr.Mustafa Kürşat GÖKCAN
Jüri Üyesi
A.Ü.T.F KBB Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Tıp fakültesi öğrencisinden dünya standartlarında bir uzman olarak yetiştirilmemi sağlayan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca her türlü yardım ve desteklerini sağlayan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Kürşat Gökcan'a ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Cem Meço'ya ve uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkı sağlayan tüm hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım. Tezimin hazırlanmasında ve tüm aşamalarında bana destek veren Ankara Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Cerrahi Anabilim dalından Prof.Dr.Ömer Beşaltı'ya ve Arş.Gör. Pınar Can'a saygı ve şükranlarımı sunarım. Uzmanlık eğitim sürecimi beraber geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve eşim Elif Aslan Taş'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iv
Şekil Listesi	v
Tablo Listesi	vi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kulak Anatomisi.....	2
2.1.1. Dış Kulak	2
2.1.2. Orta Kulak.....	3
2.1.3. İç Kulak.....	7
2.2. Sıçan.....	14
2.3. Sıçan Kulak Anatomisi	15
2.4. İşitme Fiziolojisi.....	17
2.5. BAER (Brainstem Auditory Evoked Response)	19
2.6. Sisplatin.....	25
2.7. Kortikosteroidler	29
2.8. İntratimpanik İlaç Uygulamaları	31
2.9. IGF-1(İnsulin Like Growth Factor-1)	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
4.BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇ	50
ÖZET.....	51
SUMMARY	52
KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

Hz	: Hertz
dB	: Desibel
BAER	: Brainstem Auditory Evoked Response
ABR	: Auditory Brainstem Response
DKY	: Dış Kulak yolu
EEG	:Elektroensefalografi
mg/dl	:miligram/desilitre
İT	:İntratimpanik
SF	:Serum Fizyolojik
SNİK	:Sensörinörinal İşitme Kaybı
IGF-1	:İnsulin Like Growth Factor-1
ms	:milisaniye
mg/kg	:miligram/kilogram
HL	:İşitme seviyesi (Hearing Level)
SS	:Standard Sapma
DPOAE	:Distortion-product otoacoustic emissions

Şekil Listesi

Şekil 1.İç Kulak	8
Şekil 2.Kohleanın midmodiolar kesiti	10
Şekil 3. Kohleanın midmodiolar kesiti	11
Şekil 4. Kohleanın midmodiolar kesiti	11
Şekil 5. Korti Organı.....	12
Şekil 7.Wistar Albino Sıçan.....	15
Şekil 8.Sıçan Kafatası	16
Şekil 9. Sıçan kohleası elektron mikroskop altında	17
Şekil 10. BAER yapılan sıçan	34
Şekil 11. Deney Hayvang Grupları.....	35
Şekil 12:70 dB 4/5.dalga latans-zaman-taraf grafiği.....	38
Şekil 13:60 dB 4/5.dalga Latans süresi-zaman-taraf grafiği	40
Şekil 14:50dB 4/5.dalga latans süresi-zaman-taraf grafiği.....	41

Tablo Listesi

Tablo 1. Sisplatin'in ototoksik etkisini önlemede faydalı olduğu savunulan kimyasallar	28
Tablo 2: 90 dB 4/5. Dalga Ölçümleri	36
Tablo 3: 80 dB 4/5. Dalga Ölçümleri	37
Tablo 4: 70 dB 4/ 5. Dalga Ölçümleri	38
Tablo 5:60 dB 4/5. Dalga Ölçümleri	39
Tablo 6: 50 dB 4/5. Dalga Ölçümleri	40
Tablo 7: 40 dB 4/5. Dalga Ölçümleri	42
Tablo 8: 30 dB 4/ 5. Dalga Ölçümleri	43

1.GİRİŞ

Sisplatin günümüzde baş boyun skuamöz hücreli karsinomu, solid testis tümörleri, over tümörleri, serviks tümörleri, mesane ve prostat tümörleri, küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri gibi bir çok malign neoplazinin medikal tedavisinde kullanılan alkilleci antineoplastik ilaçtır. Nefrotoksisite, ototoksisite, miyelotoksisite, gastrointestinal toksisite, periferik nöropati gibi ciddi yan etkileri mevcuttur.

Sisplatinin ototoksik etkisi irreversible, bilateral, progresif, yüksek frekanslardaki sensorinöral işitme kaybı ile karakterizedir. Sisplatin ototoksisitesi hem kullanım alanı hem de yan etkileri nedeniyle Kulak Burun Boğaz Hekimlerinin sıkca karşılaştığı bir durumdur. İntratimpanik kortikosteroid tedavisinin sisplatin ototoksisite çalışmalarında histopatolojik ve elektrofizyolojik olarak etkili olduğu kanıtlanmıştır. İntratimpanik IGF-1 tedavisinin kohlear yapılarda rejenerasyon yeteneği olduğu kanıtlanmıştır. Literatürde yaptığımız taramalarda intratimpanik IGF-1 tedavisinin sisplatin ototoksisitesinde denenmemiş olduğunu gözlemledik.

Biz de bu çalışmamızda rat modelinde intratimpanik kortikosteroid ile intratimpanik IGF-1'nin elektrofizyolojik etkileri karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kulak Anatomisi

Kulak, aurikula (kulak kepçesi) ve dış kulak yolunu içeren dış kulak; kulak zarı, malleus, inkus, stapes, mastoid hücreler ve östaki borusunu içeren orta kulak ve vestibüler sistem ile kohleayı içeren iç kulağı ihtiva eden 3 bölümlü bir duyu organıdır (1).

2.1.1. Dış Kulak

Embriyoloji: Embriyolojik yaşamın üçüncü haftasında birinci ve ikinci arkuslardan his tomurcukları diye isimlendirilen 6 tomurcuk oluşur. İlk 3 tomurcuk birinci brankial arkusdan, son 3 tomurcuk ikinci brankial arkustan oluşur. Kulak kepçesi his tomurcuklarının birleşmesi ile 12'nci haftada oluşur. Erişkine benzer şekli 20'nci haftada alır ve erişkindeki çaplarına 9 yaşında erişir. Dış kulak yolu oluşumu ise, embriyolojik yaşamın sekizinci haftasında birinci farengial cebin derinleşmesi ile başlar ve 12'nci haftada epitel doku ile dolar. Dış kulak yolunun kemikleşmesi 3 yaşında tamamlanır ve 9 yaşında erişkin şeklini alır. Brankial ektoderm ile farengial endodermin karşı karşıya geldiği bölge kulak zarını oluşturur.

Kulak zarı üç tabakanın birleşmesinden oluşur. En dışta ektodermal epitel, ortada mezodermal fibröz doku, içte endodermal mukoza vardır. 28 haftalık embriyoda kulak zarı belli olur (2).

Anatomi: Kulak kepçesi (aurikula), başın iki yanında, temporomandibular eklem ile mastoid çıkıntı arasında yer alan ve sesin dış kulak yoluna yönlendirilmesini sağlayan, üzeri ince ve yağsız deri ile sıkıca kaplı olan elastik kıkırdaktan oluşan bir organdır.

Dış kulak yolu, kepçeden kulak zarına kadar olan uzunluğu içine alır ve iki parçadan oluşur; 1/3 dış kısmı kıkırdak, 2/3 iç kısmı kemikten meydana gelir. Kemik kısım temporal kemiğin skuamöz ve timpanik parçasından meydana gelir. Dış kulak yolu arkadan öne ve superiordan inferiora doğru oblik seyreder. Erişkinde arka üst duvar 25 mm, ön alt duvar ise 30 mm uzunluğundadır. Çocuklarda kıkırdak bölüm daha uzundur. Dış kulak yolunu kaplayan deri, ciltaltı yağ dokusu olmadığı için çok

incedir. Kanal içindeki “Santorini fissürleri” adı verilen fibröz kanallar dış kulak yolundaki enfeksiyonların veya tümöral yapıların temporomandibular eklem veya parotis bezine yayılmasına neden olabilir.

Aurikulanın ön yüz derisinin duysal inervasyonunu mandibular sinirin auriculotemporal dalı, kavum konkanın inervasyonunu ise n.facialis ile n.vagus’un duysal dalları sağlar. Lobülün duysunu ise C2-C3’ten köken alan n.aurikularis magnus alır. Trigeminal sinirin auriculotemporal dalı dış kulak yolunun ön-üst tarafının, vagal sinirin auricular dalı ile fasiyal ve glossofarengeal sinir çiftleri alt-arka tarafının inervasyonunu sağlar.

Dış kulağın kanlanması eksternal karotid arterin superfisiyal temporal arter ile posterior aurikular arter dallarıyla sağlanır (3).

2.1.2. Orta Kulak

Embriyoloji: İntrauterin üçüncü haftada dışa doğru bir oluk şeklinde büyüyen birinci farengeal cep orta kulak ve östaki borusunu oluşturur. Orta kulak kemikçikleri birinci ve ikinci brankial arkusların mezoderminden gelişir. Birinci brankial arkus mezoderminden; malleusun baş ve boynu, inkusun gövde ve kısa kolu, ikinci brankial arkusun mezoderminden; manibrium mallei, inkusun uzun kolu ve stapes gelişir. Orta kulak embriyolojik gelişimini otuzuncu haftada tamamlamış olur. Antrum gelişimi yirmidördüncü haftada başlar, otuzikinci haftaya kadar devam eder. Doğumda, sadece orta kulak boşluğu ve antrum mevcuttur. Mastoid kemik ve mastoid hücreler doğumdan sonra oluşur (4).

Anatomi: Kulak zarı ile iç kulak arasında yer alan 6 duvarlı bir boşluktur. Östaki borusu aracılığı ile nazofarenks, aditus aracılığıyla havalı mastoid hücrelerle bağlantılıdır. Orta kulak boşluğunun hacmi yaklaşık 2 cc’dir. Topografik olarak; kulak zarı hizasında kalan mezotimpanum, kulak zarının superiorunda kalan epitimpanum ve zarın inferiorunda kalan hipotimpanum olarak 3 kısımda incelenir.

Dış Duvar: Orta kulağın dış bölümünü kulak zarı oluşturur. Kulak zarı yaklaşık 8mm genişliğinde, 10mm yüksekliğinde eliptik yapıda, oblik yerleşimli, dış bölümü ince dış kulak yolu epiteli, orta bölümü fibröz tabaka, iç kısmı ise orta kulak mukozası tarafından oluşturulan 0.1 mm kalınlığında yarı transparan bir zardır.

Timpanik kemiğin sulcus timpanikus parçasının içine oturur. Sulcus timpanikus içinde anulus timpanikus adı verilen fibröz bir halka vardır ve 1/8'lik üst bölüm hariç timpan membranın kalan büyük bölümünü çevreler (6,7,8). Geniş olan alt bölümü gergindir ve pars tensa olarak anılır. Küçük olan üst parça ise ortada fibröz tabaka içermediğinden daha gevşektir ve pars flaksida olarak adlandırılır. Zarın tamamı 80 mm² iken titreşen bölümü yaklaşık 55 mm²'dir. Zardaki en belirgin bölge manubrium mallei'dir. Manubrium superiordan inferiora doğru seyreder ve zarın yaklaşık orta noktasında sonlanır. Sonlandığı bu noktaya umbo adı verilir. Zardaki lezyonları tarif etmek için manubriumdan geçen hat ile umbo seviyesinde bu hatta dikey geçen ikinci bir hayali hat kullanır. Böylece kulak zarı ön-alt, ön-üst, arka-alt ve arka-üst olarak 4 kadrana ayrılır. Kulak muayenesi sırasında sağlıklı bir kulak zarında ışık kaynağının üçgen şeklinde refleksi alınmalıdır. Buna Politzer üçgeni adı verilir. Zarın oblik duruşundan dolayı bu refletin tepesi umboda, tabanı ise anulustadır. Zarın kanlanması internal maksiller arterin derin aurikular dalı ile posterior aurikular arterin stilomastoid dalından gelen küçük damarların oluşturdukları anastomoz sağlar. Timpan zarın inervasyonunu vagal sinirin aurikular dalı ile mandibular sinirin aurikulotemporal dalı sağlar (5, 6).

Alt Duvar: Hipotimpanumun alt kısmıdır. İnternal juguler ven fossası ile komşudur. Jacobson sinirinin orta kulağa girdiği canaliculi timpanici adı verilen bir delik bulunur. Eğer juguler bulbus genişse, orta kulağa doğru çıkıntı şeklinde görülebilir.

Üst Duvar: Epiteimpanumun üst kısmıdır. Burada bulunan ve orta kafa çukurunu orta kulak boşluğundan ayıran ince kemik yapıya tegmen timpani denir.

İç Duvar: Orta kulağı iç kulaktan ayırır ve çok önemli yapıları barındırır. Kohleanın bazal kıvrımının orta kulak boşluğuna doğru yaptığı kabartıya promontorium denir. Bu yapının üzerindeki oyukta, n.glossofarengeusun dalı olan timpanik sinirin karotid pleksustan çıkan sempatik sinirlerle oluşturduğu timpanik pleksus bulunur. Promontoriumun arka-alt kısmında iç kulak ile orta kulak arasındaki iki bağlantı noktasından biri olan yuvarlak pencere bulunur. Arka-üst kısımda ise diğer bağlantı noktası olan oval pencere bulunur. Oval pencere nişine stapes tabanı oturur ve anuler ligaman ile sarılıdır. Oval pencerenin üst kısmında fasiyal sinirin timpanik segmentinin geçtiği fallop kanalı bulunur. Bunun da üzerinde lateral

semisirküler kanalın kabartısı vardır. Promontoriumun ön-üst kısmında ise tensor timpani kasının tutunduğu kohlealiform proses yer alır (5, 6).

Ön Duvar: İnternal karotid arterin yaptığı çıkıntı nedeniyle kısmen daralmış olan ön duvar, üstte tensor timpani kasının kanalı altta ise östaki tüpünün timpanik ağzı arasında yer alır. İnternal karotid arter ile komşudur (5, 6).

Arka Duvar: Antrum ile orta kulak boşluğunu bağlayan aditus ad antrum arka duvarın üst kısmında bulunur. Arka duvarda yer alan önemli bir yapı; stapedius kasının tendonunun tutunduğu piramidal eminensdir. Bu çıkıntının hemen altında korda timpaninin orta kulağa girdiği oluk yer alır. Lateralde korda timpani ve dış kulak yolu, üstte ise fossa incudisin sınırlarını oluşturduğu fasiyal reses de arka duvarda yer alır. Oval ve yuvarlak pencerelerin arkasında, piramidal eminensin altında fasiyal sinir kanalına doğru uzanan girintiye sinüs timpani adı verilir (5, 6).

Kemikçikler

Malleus: Kemikçiklerin en büyüğü ve en dışta olanıdır. Manubrium mallei, kaput mallei ve kollum mallei adı verilen üç bölümü vardır. Embriyolojik gelişimi fetal hayatın 16. haftasında başlar, 24. haftada kemikleşme tamamlanır. Tensor timpani kası malleusun boynuna yapışır ve kasıldığı zaman kulak zarını gerer (5, 6).

İnkus: İnkusun gelişimi intrauterin 16. haftada başlar, 24. haftada tamamlanır. Kısa kol, gövde ve uzun kol olmak üzere 3 bölümü vardır. İki kol arasında yaklaşık 100 derecelik açı vardır. Uzun kolu stapes başı ile eklem yapar. Uzun kolun eklem bölgesindeki hafif kalınlaşmış bölümüne lentiküler proses adı verilir. Kısa kolu fossa incudise yerleşmiştir (7).

Stapes: Ortalama 3,5 mm uzunluğunda olup vücudun en küçük kemikçigidir. Fetal gelişimi diğer kemikçiklere göre daha uzun sürede tamamlanır. Ön bacak, arka bacak ve taban olmak üzere 3 kısımda incelenir. Tabanı, anüler ligaman adı verilen fibröz yapıyla oval pencereye oturur. Arka bacağın üst kısmına stapedius kasının tendonu yapışır. Orta kulak kemikçikleri kaslar ve ligamanlar yardımıyla pozisyonlarını korur ve hareket ederler. Kemikçiklere tutunan 2 adet kas vardır; bunlar tensor timpani ve stapedius kasıdır.

M. Tensor Timpani: Origosu östaki tüpünün kıkırdak bölümündedir. Östaki tüpüne paralel seyreder ve tendonu kohlealiform proses üzerinden çıkar, malleusun boyun kısmına yapışır. Kasıldığında manubrium malleiyi mediale doğru çeker ve kulak zarını gerer. İnervasyonunu n. trigeminus sağlar.

M. Stapedius: Arka duvar içindeki piramidal çıkıntı içinde yer alır ve tendonu bu çıkıntıdan ayrılarak stapes arka bacağına yapışır. Kasıldığı zaman stapes ön tarafını çekerek iç kulağı yüksek sestten korur. İnervasyonunu n. fasiyalis sağlar.

Ligamanlardan ise anterior, süperior ve lateral ligaman malleusa, posterior ligaman inkusa tutunur.

Vasküler orta kulak mukozası, kasları ve tendonları sarar, mastoid hücrelere doğru devam eder. Bu seyri sırasında bazı katlantılar, kıvrımlar (anterior ve posterior malleolar kıvrımlar) ve cepler oluşturur. Anterior ve posterior malleolar kıvrımlar ile kulak zarı arasındaki ceplere Von Troeltsch poşları denir. Kulak zarının pars flaksida bölümü ile malleusun boynu arasında kalan boşluğa ise Psussak cebi adı verilir.

Orta kulağı genel olarak eksternal karotid arterin dalları olan anterior, posterior, süperior ve inferior timpanik arterler besler. Venöz drenaj ise pterigoid pleksusa veya süperior petrosal sinüse olur. Sinirsel uyarımı glossofarengial sinirin timpanik dalı, mandibular sinirin aurikülotemporal dalı, sempatik inervasyonu ise karotid pleksus ile süperior servikal gangliyonun gelen sempatik dalları sağlar (7).

Chorda Tympani: Dilin üçte ikilik ön kısmının tat duyusunu taşır. Aynı zamanda sublingual ve submandibular bezlere parasempatik uyarıları taşır. Fasiyal siniri petrotimpanik fissürde terk edip orta kulakta inkus uzun kolu ve manubrium mallei arasından geçer.

Östaki Borusu: Orta kulak ile nazofarenks boşluklarını bağlayan, orta kulağa yakın üçte birlik kısmı kemikten, nazofarenkse yakın üçte ikilik kısmı kıkırdaktan oluşan bir borudur. Nazofarenkse açılan ağız alt konkanın posteriorunda ve hafif inferiorunda rosenmüller fossada bulunur. Çocuklarda 17 mm, erişkinlerde ise 35 mm uzunluğundadır. Çocukluk döneminde açısı yaklaşık 10 derece olan tüp, erişkinde 45 dereceye ulaşır. Orta kulak boşluğunun havalanmasına katkıda bulunur. Temel olarak 2 kas tarafından sarılır; tensor veli palatini ve levator veli palatini.

Ancak östaki tüpünün ağzının açılmasından esas olarak tensor veli palatini kası sorumludur.

2.1.3. İç Kulak

Embriyoloji: İntrauterin dördüncü haftada, ektodermden gelişmeye başlar. Gelişim yaklaşık yirmidördüncü haftaya kadar devam eder. Ektodermdaki otik çukur derinleşerek daha sonra otik vezikülü oluşturacak olan bir kese halini alır. Dördüncü haftada oluşan otik vezikülden daha sonra kohlea, semisirküler kanallar ve vestibül meydana gelir. Ektodermden gelişen membranöz labirentin etrafını mezodermden gelişen kıkırdak yapı sarar. Bu daha sonra ossifiye olarak kemik labirenti oluşturur (8).

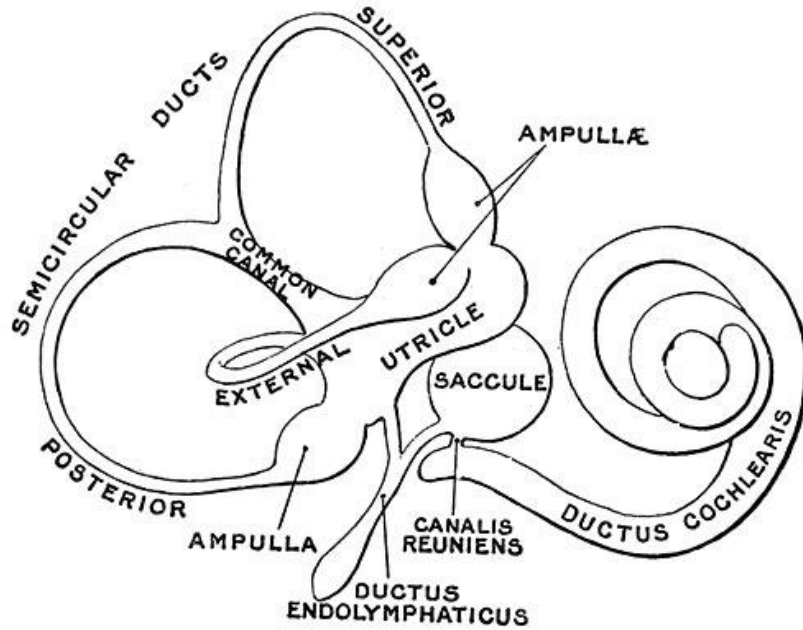
Anatomi: Kulağın en medialdeki bölümü olan iç kulak, temporal kemiğin petröz parçasının içinde yer alır. Denge ve işitme ile ilgili özelleşmiş duyu hücrelerini barındırır. Çeşitli anatomik yollar ve boşluklar aracılığıyla orta kulak ve kafaiçi ile bağlantı halindedir. Morfolojik olarak 2 bölümde değerlendirilir:

Kemik Labirent

- **Kohlea:** Anatomik olarak internal karotid arterin süperiorunda yer alır. Merkezde modiulus adı verilen kemik yapı etrafında, sarmal şeklinde $2^{3/4}$ tur yapar. Kohlea için bir eksen oluşturan modiulus spiral şeklinde bir yapıdır. Bu nedenle, modiulus içindeki ince osseöz kanallara spiral kanallar denir. Bu kanallardan kohlear damarlar ve kohlear sinirin lifleri geçer. Ayrıca işitmenin birinci nöronu olan spiral ganglion da burada bulunur.
- **Osseöz semisirküler kanallar:** Süperior, horizontal ve posterior olmak üzere toplam üç adet semisirküler kanal bulunmaktadır. Bu kanalların her biri kendi arasında 90 derecelik açı olacak şekilde üç ayrı uzaysal düzlemde bulunurlar ve vestibulumu açılırlar.
- **Vestibulum:** Çapı 4 mm olan düzensiz ovoid bir boşluktur. Medial duvarındaki recessus sphericus içinde sacculus, recessus elipticus içinde ise utriculus bulunur. Lateral duvar ise yuvarlak ve oval pencereler aracılığıyla orta kulak boşluğu ile bağlantılıdır. Vestibulumun ön-alt kısmında kohlea bulunur (7).

Membranöz Labirent

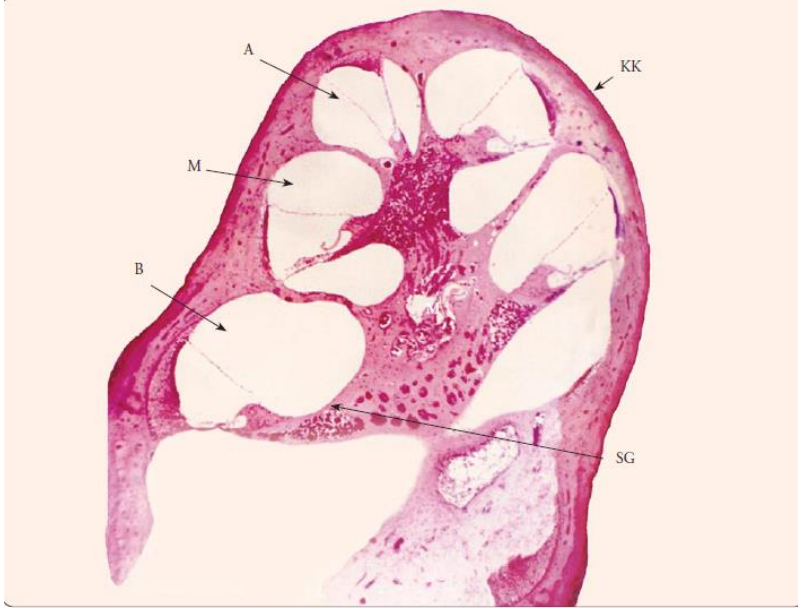
- **Korti organı:** Lamina bazilarisin üstünde ve ductus kohlearisin içinde yer alır. Organum spirale olarak da adlandırılır.
- **Semisirküler kanallar:** Kemik semisirküler kanalların içinde yer alan membranöz semisirküler kanalların kalınlığı kemiğe göre çok incedir. Membranöz labirent horizontal ve süperior semisirküler kanalların ön deliği ile posterior kanalın alt deliğinin civarında genişleyerek ampulla adı verilen bir bombelik yapar. Ampullanın içindeki crista ampullariste duyu epiteli bulunur ve bu bölgeden çıkan anterior, posterior ve lateral ampullar sinirler vestibüler siniri oluşturmak üzere utriküler ve saccular sinirlerle birleşirler.
- **Utrikulus:** Vestibulumun medial duvarında yer alan recessus elipticusta yer alır. İç duvarında makula adı verilen özelleşmiş bölümde denge duyusunu alan özel hücreler yer alır.
- **Sakkulus:** Vestibulum medial duvarında yer alan recessus sphericusta yer alır. Tıpkı utriculusta olduğu gibi sacculusun iç yan duvarında da makula adı verilen bölüm ve bu bölümde yer alan, dengeyle ilgili uyarıları alan özelleşmiş duyu epiteli yer alır.
- **Endolenfatik kanal:** Aquaductus vestibuli isimli kemik kanal içinde yer alır. Utrikulosakküler duktus ile endolenfatik keseyi birbirine bağlar.



Şekil 1.İç Kulak

İşitme Organı Kohlea

İç kulağın ön kısmında bulunan ve şekli salyangoza benzeyen bir organdır. Ortasında koni şeklinde kemik yapıda modiulus bulunmaktadır. Modiulus etrafında ductus kohlearis sarılı durumdadır. Yaklaşık 30 mm uzunluğundadır. Ductus kohlearis modiulus çevresinde $2^{3/4}$ tur yapar. Bu şekilde oluşan turlar apikal, medial ve basal tur olarak adlandırılır. Kohleanın ortasından dikey bir kesit yapılacak olur ise, modiolustan bir kemik laminanın kanalın içine uzandığı izlenir (lamina spiralis ossea). Kemik lamina kanalın yarısına kadar uzanır, bunun bittiği yerden kemiğin periostu fibröz bir tabaka ile devam eder ve karşı duvara ulaşarak kanalı iki tam parçaya böler. Bu fibröz tabakaya baziller membran adı verilir (9).



Şekil 2.Kohleanın midmodiolar kesiti

A:Apikal Kıvrım, M:Modiolus, SP:Spiral Ganglion, KK:Kemik Kapsül (9)

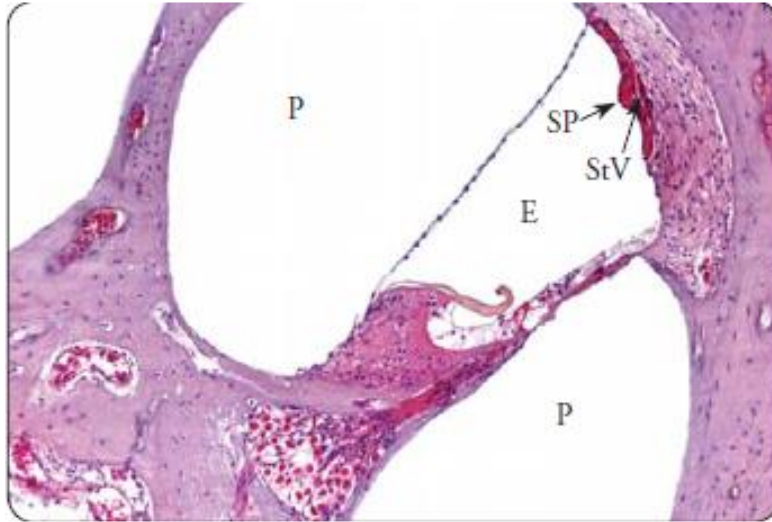
Baziller membranın üzerinde kalan bölüme scala vestibuli, altta kalan kısma scala timpani adı verilir. Apikal turda scala vestibuli ve scala timpani birbirleri ile birleşerek helikotremayı oluştururlar. Scala vestibuli ve scala timpani içerisinde perilynf adı verilen bir sıvı vardır. Scala timpani orta kulak ile yuvarlak pencere vasıtası ile, scala vestibuli ise oval pencere vasıtası ile ilişkidir.

Baziller membran karşı tarafa yapışırken bir kalınlaşma yapar buna ligamentum spiralis ossea adı verilir. Bu ligamanın üstünden ince bir zar tabakası ayrılır ve kanalın ortasına doğru inerek kemik lamina ile birleşir. Bu zara Reissner membranı adı verilir. Reissner membranı kohlea kesitlerinde üçgen şeklinde görülen ductus kohlearisi oluşturur (9).



Şekil 3. Kohleanın midmodiolar kesiti
ST: Skala Timpani, SM:Skala Media, SV:Skala Vestibuli, T:Tektoriyal Membran, B:Baziller Membran, R:Reisner Membranı, StV:Stria Vaskülaris, SG: Spiral Ganglion, SL:Spiral Ligaman, LSO:Ligamentum Spiralis Ossea, LS: Limbus Spiral(9)

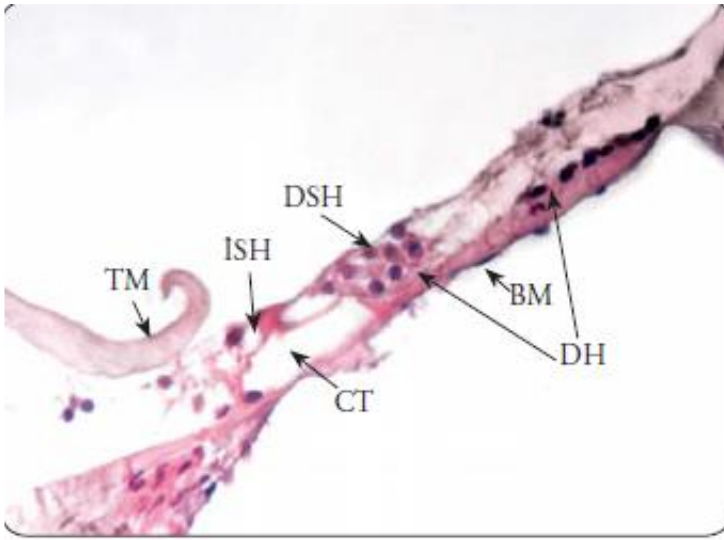
Ductus kohlearisin içinde endolenf adı verilen bir sıvı vardır. Bu sıvının içeriği perilenften tamamen farklıdır. Endolenf potasyum iyonundan zengin sodyum iyonundan fakir olmasına karşın, perilenfte sodyum iyonundan zengin potasyum iyonundan fakirdir. Endolenf ve perilenf arasında, Reissner membranı vasıtasıyla aktif transport mekanizması aracılığı ile iyon ve metabolit alışverişi mevcuttur. Endolenf ve perilenf kohleanın metabolizmasında önemlidir. Kohlear kanal aquaductus kohlea isimli kanal arka kafa çukurundaki dura yapraklarında sonlanır ve kafa içi ile bağlantılıdır (9).



Şekil 4. Kohleanın midmodiolar kesiti
P:Perilenf, E:Endolenf, SP:Spiral Prominens, StV:Stria Vaskülaris(9)

Kohleada nörosensöriyel (sensöriyel) hücreler baziller membran üzerinde yerleşmiştir. Bu bölüme Korti organı adı verilir. Korti organında ses titreşimleri nörosensöriyel hücreler aracılığı ile elektrik potansiyellerine dönüştürülür.

Baziller membran üzerinde iki tip nörosensöriyel hücre bulunmaktadır. Bunlar iç saçlı hücreler ve dış saçlı hücreler olarak adlandırılır. Bu hücreler üzerlerini örten tektoriyal membran ile temastadırlar. Baziller membranın en çıkıntılı olduğu yere korti tüneli adı verilir. Bu tünelin dış kısmında dış saçlı hücreler ve iç kısmında iç saçlı hücreler bulunmaktadır (9).



Şekil 5. Korti Organı

**TM:Tektoriyal Membran, BM:Baziller Membran,
İSH: İç Saçlı Hücreler, DSH:Dış Saçlı Hücreler,
CT:Korti Tüneli(9)**

İç saçlı hücrelerin sayıları yaklaşık 5000'dir ve tek sıralıdırlar. Şiddetli uyarılara cevap verirler. Dış saçlı hücreler ise 3-4 sıralıdır. İç kulaktaki toplam saçlı hücre sayısı 16000-20000 arasındadır. Saçlı hücrelerin üzerinde kalınlaşan bir yüzey olan kütiküler plakta titreşim tüyleri (stereosilia) bulunmaktadır. Titreşim tüyleri kendi aralarında da bir düzen içerisinde sıralanmışlardır. İç saçlı hücrelerde bu düzen ductus cochlearis paralel, dış saçlı hücrelerde ise W veya V şeklindedir. Titreşim tüyleri tektoriyal membran ile temastadırlar. Tektoriyal membran kemik spiral laminadan başlayarak dış saçlı hücrelerin üzerini örter. Jel kıvamında bir madde içerir. İç saçlı

hücreler ise tektoriyal membran içine gömülü değildir. Kütiküllerin akustik enerji yolu ile hareketi hücre içindeki elektrik potansiyellerini değiştirmekte ve stimülasyon olmaktadır. Sensörinöral hücrelerin altında destek hücreleri; dieters, cladius, hensen; bulunmaktadır (9).

Sensörinöral hücrelerin her birinin alt yüzünden sinir fibrilleri çıkar. Bu sinir lifleri kümeler oluşturarak, habenula perforata yolu ile kemik spiral laminaya giderler ve modiolusta bulunan işitme ganglionunda sonlanırlar. Bu gangliona spiral ganglion ismi verilir (1. nöron).

Sinir lifleri fonksiyonuna göre iki çeşittir:

- Beyine sensöriyal bilgiyi ileten afferent lifler
- Beyin sapından kohleaya giden efferent lifler

Afferent liflerin %95'i iç saçlı hücreler ile temas halindedir.

Spiral gangliondan çıkan sinir lifleri n. kohlearisi oluşturur. N. kohlearis içindeki sinir liflerinin büyük çoğunluğu afferent fibriller taşımaktadır. N. kohlearis internal akustik kanalda n. vestibularis ile birlikte 8. kafa çifti olan n. vestibulokohlearisi oluştururlar. N. vestibulokohlearis beyin sapında ponsun alt kısmından girerek dorsal ve ventral kohlear çekirdekler ile sinaps yapar (2.nöron).

Sinir uçlarının kohlear nükleuslarda kohleayı yansıtan bir düzende sonlandıkları gösterilmiştir. Kohlear nükleustan çıkan 2'ci nöronlar orta hattı çaprazlayarak karşı taraf superior olivary komplekste ve lemniscus lateralisde sonlanır. Bir grup nöron da çapraz yapmadan aynı taraf superior olivary kompleks ve lemniscus lateralisde ulaşır. Lifler lemniscus lateralisten sonra; colliculus inferior ve medial geniculat cisimde sonlanır; bu cisim ara istasyon görevindedir. Her iki colliculus inferior arasında bağlantılar vardır. Kortekse doğru seyreden lifler temporal lobda heschl gyrusunda sonlanır. Burası işitme merkezidir.

Afferent liflere ilaveten sayıları yaklaşık 1000 kadar olan efferent lifler de mevcuttur. Bunlar superior olivary komplekste başlar ve olivokohlear demeti oluşturur. Demetin büyük bir kısmı karşı taraf dış saçlı hücrelerde sonlanır (10, 11).

2.2. Sıçan

Üç yüzyıl öncesinde Danimarka'nın Kopenhag limanını istila eden kahverengi-sıçan; "**Rattus norvegicus**", Avrupa'da ve kaçak yolculuk yaptığı gemilerle ulaştığı başka limanlar aracılığıyla da kutuplar hariç, tüm dünyaya yayılmıştır. Sıçanlar, atıklar ve kokuşmuş gıdalarla birlikte tarım ürünlerini de tüketerek yaşamlarını sürdürdüklerinden ve aracılık ettikleri hastalıklarla sayısız izole adalardan insanoğlunun başka yerlere kaçmasını sağlayacak kadar doğaya uyumlu olduklarından insanlarla yarışmalı olarak sağ kalabilme savaşımında; kolay yok edilemeyen yaratıklardır. *Rattus* ailesinin halen bilinen 150 üzerinde cinsi ve 500 üzerinde çeşidi bulunmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nin Pennsylvania eyaleti Philadelphia kentinde "Wistar Enstitüsü"nin başkanı, fizyolog Henry Donaldson'un 1906 yılında *Rattus norvegicus*'tan değiştirerek ve çoğaltarak elde ettiği beyaz renkli, pigmentsiz (albino = beyaz tüylü kırmızı gözlü) sıçanı laboratuvar deneylerinde kullanmayı önermiştir. Bu sıçan, kuyruğu gövdesinden kısa olan, geniş kafa yapılı, uzun kulaklı, infeksiyonlara dayanıklı ve sıklıkla kendiliğinden tümör oluşturmeyen nitelikleriyle; laboratuvar sıçanı (Wistar sıçanı) olarak bilinmektedir. Aynı ülkenin Wisconsin eyaletinde "Sprague-Dawley çiftlikleri"nden geliştirilen başka bir albino tip sıçan ise; solunum yolları infeksiyonlarına daha az dayanıklı yani daha duyarlı; daha uzun kafa ve kuyruk yapısı olan, hızlı üreyen ve büyüyen özellikleriyle ikinci bir laboratuvar sıçanı haline dönüştürülmüştür. Küçük yapılı, başı, ensesi ve sırtı boyunca belirgin siyah işaretiyle dikkat çekici bir başka sıçan, Long-Evans adıyla üçüncü bir laboratuvar sıçanı olarak kabul görmüştür. Kendi aralarında döllenme ya da genetik değişimlerle; hipertansiyonlu sıçan (SHR Rat), **Lewis**, **Fisher** and **Wistar**, **Kyoto**, **Swiss albino** sıçanı, **çıplak sıçan** gibi isimler alan başka türler de laboratuvar sıçanı işlevi görmektedir.

Sıçanlar 21-22 °C ısıda, 50-65 mutlak nem, 12'şer saat gündüz ve gece ortamında yaşamayı sürdürürler. Kanalizasyon, çöplük gibi ortamlarda bulunmalarına karşın hijyenik koşulları severler ve genel görüşün aksine, günlük beden bakımlarını ihmâl etmeksizin yaşarlar. Normal besin alışkanlıkları arasında zaman zaman kendi dışkılarını yemeleri de garipsenmemelidir. Farelere oranla daha

az ışığa ve insan varlığına duyarlı, bitki ve hayvan kökenli beslenen, karmaşık işlemleri bile öğrenebilen, akıllı ve daha çok geceleri hareketli olan yaratıklardır (12).



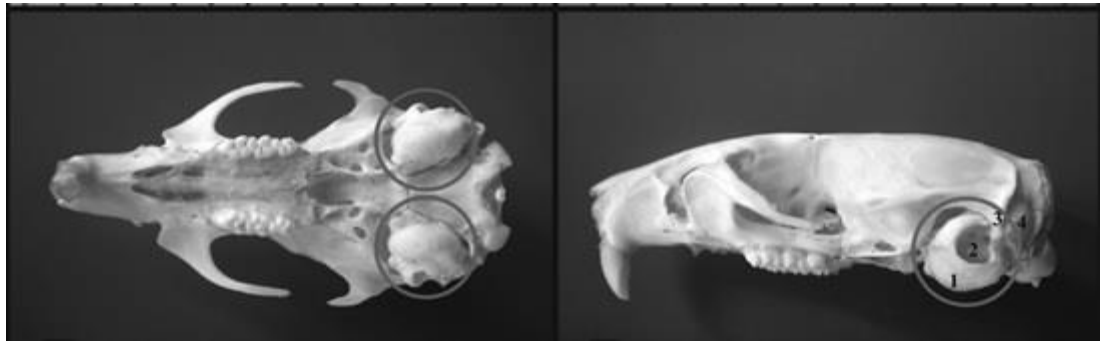
Şekil 6. Wistar Albino Sıçan

2.3. Sıçan Kulak Anatomisi

İnsan kulağındaki birçok yapı sıçan kulağında görülür. Dış kulak, kulağın timpanik membranının lateralinde kalan kısmıdır. Aurikula, dış kulak yolu, timpanik anulus ve timpanik membrandan oluşur. Aurikula oldukça ince bir kıkırdak ve bunu çevreleyen deriden yapılmıştır. İnce bir kıkırdak olması nedeniyle dinamik bir şekle sahip değildir. Deri yer yer pigmente olup kıl folikülleri içerir. Lobül oldukça incedir ve insandaki gibi belirgin yağ dokusu içermez (13). Dış kulak yolu (DKY), eksternal akustik meatustan başlayarak timpan membrana kadar olan kısımdır. Ortalama uzunluğu 7 mm olup zarın oblik konumundan dolayı inferiorda daha uzundur (8 mm). En geniş çapı 4 mm olup; burası eksternal akustik meatus girişidir. En dar yeri ise timpanik halkanın medial kemik halka ile birleştiği yerdir ve yaklaşık 3 mm'dir

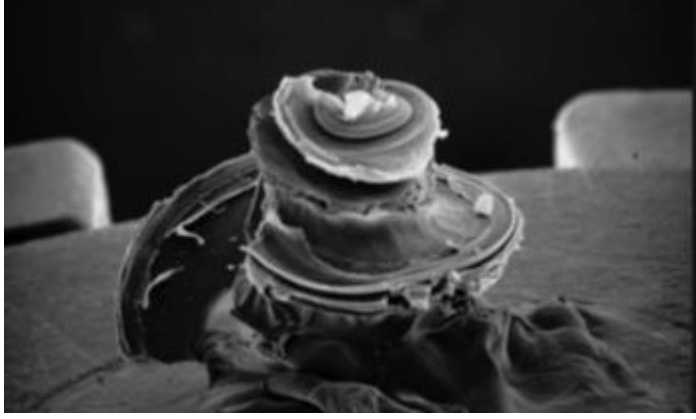
(13). Dış kulak yolu, hilal benzeri yapıda olan tabandaki üç adet kemik halka ve yukarıda aurikular kıkırdağın devamı olan bir adet kıkırdağ halka tarafından oluşturulur. Dış kulak yolunun en medial kısmını oluşturan bulla inferiorda huni şeklinde genişler ve internal olarak yerleşen anulusa yataklık eder (13). Bulla anulustan sonra genişlemeye devam eder. Bu anatomik özellik nedeniyle bulla ile timpanik halka arasında zarın tamamının görülmesini engelleyen ölü bir boşluk bulunur.

İnsandaki gibi 3 kemikçik bulunur. Orta kulak kemikleri epitimpanik bölüme yerleşmiştir. Timpanik membrane tüm dış kulak yolunu ve kemikçik zinciri sarmaz. İnsan kulağından farklı olarak orta kulak kavitesi bulla adı verilen ince bir kemik yapının içine yerleşmiştir. İnternal karotis arter stapes krusları arasında seyredir. Ayrıca fasiyal sinir insanlara göre daha yüzeysel ve anterio-rostral seyredir. İnsanlara göre çok önemli bir farklılık ise internal karotis arterin seyri sırasında yuvarlak pencereyi tamamen örtmesidir (14). İç kulak yapıları insaninkine çok benzer yapıdır. Kohlea 2 ½ kıvrım yapar. Bunlar basal, ikinci, apikal olarak adlandırılır. Farklılık olarak bazal kıvrım daha sert ve kemik yapıya birleşik şekildedir. Histolojik olarak insanda bulunan tektoriyal membran, Reissener membranı, korti organı, Hensen hücreleri, iç ve dış saçlı hücreleri aynı özellikleri gösterirler (14, 15).



Şekil 7.Sıçan Kafatası

A)Sıçan kafa tabanı alttan görünüş işaretli alanlar timpanik bulla; B) Sıçan kafası lateral görünüm 1- Bulla 2- Dış kulak yolu kanalı 3- Skuamöz kemik(15)



Şekil 8. Sıçan kohleası elektron mikroskop altında (X35) (15)

2.4. İşitme Fizyolojisi

Ses, bir kaynaktan dalgalar halinde yayılan titreşimlerin katı, sıvı ve gaz ortamlarda enerjiye dönüşmüş halidir. Ses dalgalarının hızı bulunduğu ortamın yoğunluğuyla ilişkilidir. En hızlı katı ortamlarda ilerler. Suda daha yavaş, havada ise sudakinin dörtte biri kadardır. Boşlukta yayılamaz.

Sesin temel olarak iki temel bileşeni vardır. Bunlar şiddet ve frekanstır. Saf seslerin frekansı hertz (Hz) olarak ifade edilir. Bu, saniyedeki titreşim sayısını ifade eder. Normal insan kulağı her titreşimi ses olarak algılayamaz ve 20 ile 20000 Hz frekans arasındaki sesleri işitebilecek kabiliyettedir. Ses şiddeti ise desibel (dB) olarak ifade edilir. Desibel iki ses şiddetinin birbirine oranını ifade eden logaritmik bir değerdir. Ses iletimi ve işitme fizyolojisini tam olarak anlayabilmek için impedans kavramını bilmek gerekir. Akustik impedans sesin bir ortamdan geçerken karşılaştığı dirençtir. İki ortam arasındaki impedans ne kadar birbirine yakınsa, bir ortamdan diğerine enerji aktarılması da o kadar fazladır.

Fonksiyonel bakımdan işitme organı iki bölümden oluşmaktadır:

- İletim aygıtı: dış kulak, orta kulak, iç kulak sıvıları
- Algı aygıtı: korti organı, işitme siniri ve onun santral bağlantıları

Kulak kepçesinin topladığı ses enerjisinin, kulağın çeşitli bölümlerinde değişikliğe uğradıktan sonra aksiyon potansiyelleri halinde beyine gönderilip burada ses halinde algılanması olayına işitme denir. İşitme sırasında kulakta üç fonksiyon olmaktadır:

1. Orta kulak ses titreşimlerini iç kulak sıvılarına iletir,
2. İç kulakta frekansların periferik analizi yapılır,
3. Mekanik enerji, iç kulaktaki silialı hücreler tarafından elektrik enerjisine dönüştürülür.

Sesin alınması ve işitmenin algılanması birkaç fazda oluşur. Atmosferde oluşan ses dalgalarının korti organına kadar iletilmesi ses enerjisi ile sağlanan mekanik bir olaydır. Korti organına ulaşan akustik enerji, nöroepitelyal hücrelerde elektrik potansiyellerine dönüşür. Sinir lifleri bu elektrik potansiyellerini daha yukarı merkezlere iletir ve kohlear çekirdeklerden temporal lobdaki işitme merkezine gelen uyarılar birleştirilerek analiz edilir.

Orta kulak kulak kepçesi ve dış kulak yolundan kulak zarına gelen ses titreşimlerini kemikcik zincir ve oval pencere aracılığıyla iç kulakta perilenfe aktarır.

Ses dalgaları kulak zarını titreştirir ve bu titreşim zara temasta olan manibrium mallei ile malleus başına iletilir. İnkus hareketlenir ve stapes ve oval pencere vasıtasıyla iç kulak sıvılarına iletim oluşur. Bu iletim sırasında gaz ortamdan (atmosfer), sıvı ortama (perilenf) ses dalgaları iletilmiş olur. Bu sırada bir enerji kaybı oluşmaktadır. Ses dalgalarının 1/1000'i perilenfe geçebilmektedir ki işitme birimi olan dB cinsinden bu kayıp 30dB olarak hesaplanabilir. Bu enerji kaybını orta kulaktaki mekanizmalar şu şekilde telafi etmektedir:

Malleus ve inkus ses iletimi sırasında bir manivela gibi hareket ederek sesi yükseltirler. Bu artış yaklaşık 2.5dB'dir. Ancak; orta kulağın asıl sesi yükseltici etkisi timpanik membran ile stapes yüzey farkından doğmaktadır. Kulak zarının titreşen kısmı 55m^2 'dir. Stapes tabanı ise $3.2\text{-}3.5\text{ mm}^2$ 'dir. Aradaki oran farkı 17'dir yani akustik enerji kulak zarından oval pencereye yüzey farkı nedeniyle 17 kat yükselerek geçer. Bu fark nedeniyle 25dB'lik bir kazanç elde edilir. Böylece toplam işitme kazancı 27.5dB olur (10, 11).

Pencerelerin Rolü

Dephasage: Kulak zarı titreştiği zaman ses titreşimleri pencerelere iki şekilde ulaşır; kemikçikler yolu ile oval pencereye ve hava yolu ile yuvarlak pencereye varır. Bu şekilde yuvarlak ve oval pencerelere ulaşan ses dalgaları arasında iletim hızının farklı olmasından dolayı faz farklı ortaya çıkar. Buna dephasage adı verilir.

Ses dalgaları, farklı fazlarda iletildiği zaman, kohlear potansiyellerin optimum seviyede olduğu tespit edilmiştir. Halbuki, pencereleere aynı fazda ulaşan ses dalgaları, kohlear potansiyellerin minimum olmasına neden olmaktadır. Zira aynı fazlarda gönderilen ses dalgaları perilenfte aynı yönde hareket ederler ve birbirleri ile karşılaşarak etkilerini yok ederler.

Yuvarlak pencere: Ses titreşimlerinin baziller membrana ulaşabilmesi için perilenfin hareketlenmesi gereklidir. Stapes tabanının perilenfi hareketlendirmesi için ikinci bir pencereye ihtiyaç vardır. Çünkü esnek olmayan bir ortamda sıvılar sıkıştırılmaz. Yuvarlak pencere membranı stapes hareketi sırasında orta kulağa doğru bombeleşerek perilenfe hareket imkanı sağlar.

2.5. BAER (Brainstem Auditory Evoked Response)

Tarihçe

Beyinde elektriksel olayların varlığı hayvanlarda 1875 yılında Caton tarafından tespit edilmiştir. Bundan sonra 1929 yılında Hano Berger insan beyninin elektriksel aktivitesinin varlığını ortaya koymuştur. Elektroensefalografi (EEG) adı verilen bu grafikte beynin elektriksel aktivitesi, kafatasına yerleştirilen elektrotlardan galvanometre cihazı ile kaydedilmiştir. Ardından Berger 1930 yılında bu dalgaların sesle ve gözlerin açılıp kapanmasıyla değişikliğe uğradığını tespit etmiştir. Ancak bilim çevrelerince; kaydedilen bu dalgaların cihaz kaynaklı olduğu insan beyni kaynaklı olmadığı görüşü kabul görmüştür.

1934 yılında EEG traseleri Adrian ve Mathews tarafından gösterilmiştir. Uyanık insanda ses uyarısıyla EEG’de meydana gelen değişiklikler ilk olarak 1939 yılında P.A.Davis tarafından kayıt edilmiştir. Aynı yıl uyuyan insan beyninden, buna benzer kayıtlar, H.Davis ve arkadaşları tarafından elde edilmiştir.

Clark ve arkadaşları 1958 yılında bilgisayarla sayı farkı yönteminini uygulamış ve 1965 yılında yöntemler geliştirilerek Engebretson ve arkadaşları tarafından günümüz tekniği oluşturulmuştur (16, 17).

İşitsel Uyarılma Potansiyellerinde Temel Kavramlar

Ses Uyarıları

İşitsel uyarılma potansiyellerinin elde edilmesinde kullanılan uyarılar frekans bantlarına göre 3 sınıfa ayrılırlar; Klik uyarılar, Tone-Burst uyarılar, Özel şartlar için yaratılmış uyarılar.

Klik uyarılar

Bir ses üreticine gönderilen ve dikdörtgen şeklinde bir elektrik pulsu tarafından oluşturulan ses uyarısına klik adı verilir. Klik uyarının amplitüdü desibel olarak ölçülür. Teorik olarak çok kısa süreli ve dikdörtgen dalga biçimindeki bir elektrik pulsu tüm frekansların toplanmasından oluşur. Buna bağlı olarak klik uyarının geniş bir frekans spektrumu olması ve tüm kohleayı uarması beklenir. Ancak pratikte klik uyarının frekans özelliklerinin uyarının amplitüdü, ses üreticinin elektroakustik özellikleri, dış kulak yolu ve orta kulağın ses iletim özellikleri ve kohleanın bütünlüğü tarafından etkilendiği görülmektedir Bu faktörlerin etkisiyle klik uyarı, kohleanın daha çok 2-4 kHz bölgesini etkilemektedir. Klik üretmek için kullanılan elektrik pulsunun pozitif veya negatif olmasına bakılarak 3 tip klik tanımlanmıştır (18, 19).

Rarefaction Klik: Klik üretmek için üreticinin bağlantısına bağlı olarak negatif bir elektrik pulsu kullanılırsa, ses üreten cihazın diyaframı kulak zarından uzaklaşır yönde geriye doğru çekilir. Bunun sonucunda dış kulak yolu ve orta kulakta negatif basınç dalgaları oluşur. Kulak zarı dış kulak yoluna doğru çekilir. Bu hareket kohleayı ve dolayısıyla baziller membranı etkiler. Bu tip uyarana rarefaction klik adı verilir.

Condensation Klik: Pozitif bir elektrik pulsu ses üreticinin diyaframını kulak zarı yönüne, yani ileri doğru iter. Bu olay pozitif basınç dalgalarına yol açarak kulak zarını orta kulak yönüne doğru hareket ettirir. Hareketin mekanik iletimi sonunda baziller membrana yansır ve uyarana bir cevap üretilir.

Alternating Klik: Alternating klik ayrı bir klik tipi olmayıp, rarefaction ve condensation kliklerin birbiri ardı sıra uygulanmasıyla elde edilir. Alternating klik daha çok uyarıya bağlı artefaktların yok edilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Normal

işiten kulaklarda bu üç tip uyarıyla benzer sonuçlar alınır. Ancak eğimi yüksek olan işitme kayıplarında elde edilen cevaplar farklıdır (20).

Tone-Burst uyarılar

Klik uyarının geniş bir frekans bandı vardır ve kohleanın bütün frekans alanlarını aynı anda uyarır. Bu nedenle frekans spesifik BAER kayıtları yapabilmek için kısa süreli tonal uyarılar kullanılır. Bu tür ses uyarıları tone-burst veya tone-pip olarak adlandırılırlar. İşitsel cevap oluşturacak ideal bir tone-burst uyarı, yalnızca bir frekanstan oluşmalı ve her amplitüdde enerjisini korumalıdır. Bu sayede kohleanın sadece istenen frekans bölgesi uyarılmış olur.

BAER ses uyarımı verildikten sonra ilk on saniyede görülen yedi dalga pikinden oluşur. Ses uyarınının santral yollardaki sinapslarda yaptığı deşarjdan oluştukları kabul edilir. Buna göre;

I.Dalga; Akustik sinirden

II.Dalga; Kohlear nükleus ve proksimal akustik sinirden

III.Dalga; Superior olivar kompleksten

IV.Dalga; Ponsta lateral lemniskustan

V.Dalga; Inferior kollikulustan

VI.Dalga; Talamusta korpus genikulatum mediale

VII.Dalga; Talamokortikal bölgeden kaynaklanır.

Bununla BAER her dalga kendi nükleusunun etrafındaki diğer nükleuslardan da etkilenmektedir. Bu durum BAER oluşma mekanizmasının bire bir yapılaşma yerine, her dalganın birkaç çekirdeğin oluşturduğu kompleksten meydana geldiği gerçeğini ortaya çıkarmıştır (21, 22).

BAER'de değişkenler

İşitsel beyin sapı cevaplarının değerlendirilmesinde; yöntem kaynaklı çok sayıda seçenek nedeniyle, patolojik değişimleri anlayabilmek için yöntemin normal değişimlerini bilmek gerekir. Gerek normal, gerekse de patolojik şartlarda BAER'nin gösterdiği değişimlerin değerlendirilmesinde temel olarak üç kriter esastır:

- Latans
- Amplitüd
- Morfoloji

Latans: Uyarının başlangıcından, cevabı oluşturan dalga veya dalga kompleksinin pozitif veya negatif tepe noktasının bulunduğu yere kadar geçen zaman dilimidir (23, 24).

Amplitüd: Cevabı oluşturan dalga formunun pozitif ve negatif tepe noktaları arasında kalan ve çeşitli şekillerde ölçülebilen dikey mesafeye denir. Mikro volt cinsinden ölçülür. Temel prensip, taban hattı ile pozitif tepe noktası arasındaki dikey mesafenin ölçümüdür. İkinci ölçüm şekli negatif amplitüd tayinidir. BAER'de genellikle bu yöntem kullanılır. Pozitif ve negatif tepe noktalarından, taban hattına paralel olarak geçen hatlar arasındaki dikey mesafe, negatif amplitüdü verir (23, 24).

Morfoloji : Dalga veya dalga kompleksinin genel yapısını ifade etmek üzere kullanılan bir terimdir. Değerlendirilmesi kalitatif ve kantitatif olarak yapılabilir. Kalitatif değerlendirme tamamen subjektiftir. Buna karşın kantitatif değerlendirme, spektral analiz gibi çok zor metodlarla yapılabildiğinden klinik uygulamalarda yer almamaktadırlar (23, 24).

BAER'de uyarıya bağlı değişimler

Uyarı Şiddeti: En belirgin BAER değişiklikleri kullanılan uyarının şiddetine bağlı olarak ortaya çıkanlardır. Eşik altındaki uyarı düzeylerinde hemen hemen düz bir trase görülürken, eşğin hemen üzerinde V. dalga 9 ms civarında bir latans ile ortaya çıkmaktadır. Orta düzeylerdeki ses şiddetlerinde III. dalga da açıkça görülebilirken, I,II ve IV. dalgalar ancak yüksek şiddetlerde belirginleşmektedir. Bunlardan II ve IV. dalgalar değişkendir ve her insanda elde edilemeyebilir. Yine VI.

ve VII. dalgalar da değişkenlik özelliğine sahiptir. Bu nedenle klinik uygulamalarda I,III ve V. dalgalar teşhis aracı olarak kullanılırlar.

Uyarı şiddetinin değişmesi BAER'nin temel kriterlerinin her üçünü de etkiler. Yapılmış çalışmalar sonucunda; azalan şiddetle latansların geciktiği, amplitüdlerin azaldığı ve morfolojilerinin bozulduğu görülmüştür. Şiddet azalmasıyla birlikte BAER'de latans artışı ve amplitüd azalması birbirine paralel bir seyir göstermez.

BAER'de uyarı şiddetinin amplitüdlere etkisi; latanslar kadar araştırılmış bir konu değildir. Azalan şiddetle BAER'nin tüm komponentlerinde amplitüd azalması olduğu genel bir görüştür. Bu nedenle I. dalganın, orta stimulus şiddetlerinden itibaren tanınabilir olmaktan çıktığı ifade edilmektedir. Çeşitli araştırmacılar, I. dalganın davranış eşiğinin yaklaşık 40-50 dB üzerinde izlenebilir amplitüdde elde edildiğine dikkat çekmişlerdir. İzlenebilir amplitüdde olmak üzere V. dalga davranış eşiğinin 5-15 dB, III. dalga ise davranış eşiğinin 20-30 dB üzerinde edilebilmektedir. Giroux ve Pratt test edilen kişinin elektrofizyolojik eşiğinin saptanmasında, davranış eşiğinin çok yakınlarına kadar izlenebilir amplitüdde olmasından dolayı, V. dalganın esas alınması gerektiğini belirtmektedirler.

BAER'de azalan uyarı şiddeti ile birlikte dalgalar arası latanslarda herhangi bir değişiklik olmamaktadır. Elektrofizyolojik eşiğe yakın şiddet düzeylerinde test yapılırken test prosedürünün çok dikkatli uygulanması, test sahasındaki cihazların sebep olduğu elektromanyetik alan ile test edilen kişiye ait EEG'nin, cevapları etkilemesine izin verilmemelidir. Bu düzeylerde esasen çok küçük amplitüde sahip olan işitsel potansiyeller, bu yabancı potansiyellerden etkilenir ve sonuçta elektrofizyolojik eşik rölatif olarak düşebilir veya yükselebilir.

Uyarı Frekansı: Klik uyarınının spektrumunun bütün frekansları kapsaması nedeniyle Click-BAER, test edilenin odyogramı hakkında sadece ortalama bir fikir verir. Eğer odyogramın şekli elde edilmek isteniyorsa frekans belirliliği olan uyarılarla yapılan BAER'yi tercih etmek gerekir.

Frekans belirliliği olan uyarılar spektrumları belirli bir frekansta yoğunlaşan uyarılardır. Bunlar arasında en çok kullanılanları tone-burst, tone-pip, logon, filtrelenmiş klik ve diğer şekillendirilmiş uyarılardır. Frekansı belirli uyarılarla elde

edilen uyarılara ‘‘ Frekansa Bağlı Cevaplar (Frequency Following Response-FFR)’’ denilmektedir.

Odyogram şeklinin elde edilmesi gerektiği hallerde kullanılacak FFR için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu tekniklerden en iyisi Tone-BAER’dir.

Frekans belirli uyarılarla elde edilen cevaplar kesin sonuçlar vermelerine rağmen, uygulaması uzun zaman gerektirdiğinden pratikte pek kullanılmamaktadır. Ayrıca bu cevapların gerek elde edilmeleri, gerekse de elde edildiklerinde tanınabilmeleri oldukça güçtür. Çünkü bu tür kayıtlar geniş bantlı EEG filtrelerine ihtiyaç gösterirler (25, 26).

Uyarı Tekrarlama Oranı: BAER’de normal değişimlere neden olan bir diğer faktör de uyarının saniyedeki tekrarlama oranıdır. Bu oranın değişimi ile yapılan kayıtlar pratikte, retrokohlear patolojilerin normal cevaplardan ve kohlear patolojilerden ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Birçok yazar uyarı tekrarlama oranının yükseltilmesiyle BAER dalga latanslarının arttığını, kohlear patolojilerde ise bu artışın çok ileri boyutlara vardığını belirtmektedir.

Uyarı tekrarlama oranındaki artıştan BAER dalgalarının amplitüdüleri de etkilenir. Bu konudaki genel görüş oranın artışı ile amplitüdülerin azaldığı yönündedir (27).

Uyarı Polaritesi: BAER’yi etkileyen faktörlerden birisi de polaritedir. Polaritenin cevapların latans ve amplitüdüdü anlamlı olarak etkilemediği belirlenmiştir. Ancak polaritenin değişmesi ile dalga morfolojisi belirgin şekilde etkilenmektedir (26).

BAER’de Kayıt şartlarına Bağlı Değişimler

Kayıt filtreleri: Standart klik uyarılarla elde edilen BAER’lerde kullanılan ve 100-3000 Hz arasında değişen kayıt bandı ile frekansa bağlı cevapların ortaya çıkarılması mümkün değildir. Filtreleme donanımı amplitüd başta olmak üzere işitsel cevapları etkiler. Bu ilk defa Suzuki ve arkadaşları tarafından belirlenmiştir. Genellikle iyi bir kayıt 50 veya 100 Hz arasındaki düşük frekans filtreleme ortamı ile elde edilir.

Elektrot lokalizasyonu: Uyarılmış işitme potansiyellerinin yüksek voltajda elde edilmesi, bu potansiyellerin üretildiği alanlara en yakın noktada ve uygun pozisyonda yerleştirilen elektrot lokalizasyonu ile mümkündür.

BAER’de Hastaya Bağlı Değişikler

Yaş: BAER’de hastaya bağlı meydana gelen en önemli değişiklik yaşla ilgili olanlardır. İşitme yollarındaki matürasyonla BAER’de latansın azaldığı ilk defa Jewett ve Romano tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmalarda en belirgin ve en stabil potansiyel olması nedeniyle V. dalga, matürasyonun göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Cinsiyet: Erişkin kadınlarda BAER dalga latansları erkeklere oranla daha kısadır. Erken komponentlerde bu daha azdır ve I. dalgada hemen hemen hiç farklılık yoktur. Sonuçta I-V intervalı kadınlarda erkeklerden 0.2-0.4 ms daha kısadır.

Vücut ısısı: Artan beden ısısının işitme siniri fibrillerindeki iletim hızını arttırması nedeniyle BAER latanslarında kısalmaya neden olduğunu bildirmiştir. Hipoterminin dalga latanslerini geciktirir.

Sıçan BAER dalgaları ve değerlendirilmesi birkaç noktadan farklılık gösterir. Dalganın 4 başlıca 4 komponenti vardır. *I.* Dalga işitme siniri, *II.* Dalga kohlear çekirdek, *III.* Dalga superior olivary çekirdek, *IV/V.* Dalga lateral lemniscus ve/veya inferior kollikulusu temsil eder. *IV/V.* Dalganın latans süresi ve *I - IV/V.* Dalga arasındaki latans süresi başlıca dikkate alınan parametrelerdir (28).

2.6 Sisplatin

Yapı ve İsimlendirme: Platin kaplı anti-kanser ilaçların ilk örneği sisplatin olup bu grup içinde sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum), karboplatin ve okzaliplatin (oxaliplatin) bulunmaktadır.

Tarihçe: İlk kez 1845’de M. Peyrone tarafından bulunmuş olup uzun süre Peyrone tuzu olarak tanınmıştır (29). Rosenberg bu maddenin E.Coli üremesine engel olduğunu bulmuştur (30, 31). Sonrasında çözünebilen platin kompleksleri elde edilmiştir. Kobaylarda sarkom kitlesinde küçülme sağlamanın fark edilmesinden

sonra yapılan çalışmalarla 1978 yılında over ve testis kanserlerinde kullanım onayı almıştır.

Etki Mekanizmaları: Hücre içine difüzyon yolu ile girer. DNA replikasyonu ve transkripsiyonunu inhibe eder ve DNA'da kırıklar ve yanlış kodlamalar oluşmasına yol açar. Bu kırıklar ve yanlış kodlamalar p53 tarafından tanınırsa apoptoz indüklenerek hücre ölüme gider. Dokudaki etkisi dokunun tipine göre değişmekle birlikte daha çok S fazında etkilidir. Sisplatin mutojenik, teratojenik ve karsinojeniktir. Sisplatin ayrıca tümör hücrelerini radyasyona duyarlı hale getirir.

Terapötik Kullanım Alanları: Platin analoglarının kullanıldığı kanserler arasında over kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri, ileri evre küçük hücreli akciğer kanseri ve baş boyun kanserleri bulunmaktadır. Karboplatin; sisplatin'e göre germ hücreli tümörlerde, baş ve boyun kanserlerinde ve özefagus kanserinde daha az etkilidir. Okzaliplatin diğer platin ajanlardan daha fazla kullanım alanına sahip olup gastrik ve kolorektal kanserlerde de kullanılır (32).

Sisplatin ileri evre metastatik baş boyun kanserlerinde palyatif tedavinin çok büyük kısmını oluşturur. Son zamanlarda erken evre tümörlerde cerrahi ve radyoterapi sonrası kullanımı artmıştır. Lokal ileri evre tümörlerde veya lenf nodu metastazı yapmış tümörlerle cerrahi ile sınır güvenliğinin sağlanamadığı durumlarda intravenöz yolla verilerek lokal antitümöral etkileri nedeniyle standart tedavi protokollerine girmiştir. Teorik olarak baş boyun kanserlerinde erken evrede mikrometastazların sistemik tedavilerinde kullanılmaktadır. Bu alanda en çok sisplatin ve 5-Flurourasil kullanılır. Lokal ileri evre hastalarda tam remisyon oranı%20-50 arasındadır. Özellikle son dönemlerde ileri evre larenks kanserlerinde organ koruma protokolleri cerrahi tedavi yöntemleri ile aynı sağ kalım oranları gözlenmesi nedeniyle organ koruma protokolleri cerrahi tedavinin önüne geçmiştir ve bu tedavinin en önemli antineoplastik ajanlarından bir tanesi de sisplatin'dir(33-35).

Emilim, Dağılım ve Atılımları: Sadece intravenöz yolla verilir ve verildikten sonra çoğunluğu plazma proteinlerine bağlanarak böbrek, karaciğer, barsak ve testis gibi dokulara dağılır. Santral sinir sistemine geçişi oldukça azdır.

Başlıca böbrekten atılır. Karboplatin ise sisplatinden farklı olarak plazma proteinlerine daha az bağlanır.

Sisplatin Toksisitesi: Sisplatin'in yan etkileri arasında nefrotoksisite, nörotoksisite, bulantı, kusma, ototoksisite, elektrolit dengesizliği (hipomagnezemi, hipokalsemi, hipokalemi, hipofosfatemi) kemik iliği toksisitesi ve hemolitik anemi bulunmaktadır.

Sisplatin Ototoksisitesi

Sisplatin serbest oksijen radikalleri oluşumuna neden olarak hasar oluşmasına yol açar (36). Sonuçta hücre mitokondrisinde meydana gelen oksidatif hasar hücreyi apoptozis ve nekroz ile ölüme götürür (37). Sisplatin iç kulakta dış saçlı hücrelerde, spiral ganglion nöronlarda ve stria vaskularis'in marjinal hücrelerinde apoptozise neden olur (38-40). Histopatolojik olarak bu yapılardaki hasarın en belirgin olduğu yerin kohleanın bazal kıvrımında olduğu belirtilmektedir (41).

Sisplatin ototoksisitesine bağlı gelişen işitme kayıpları tinnitus, yüksek frekanslarda sensorinöral işitme kaybı, düşük frekanslarda ilerleyen kayıplar, bilateral ve simetrik işitme kayıpları, kalıcı ve irreversible işitme kayıpları ile karakterizedir (42-46).

Sisplatin ototoksisitesi doz, zaman, uygulama yolu, yaş, cinsiyet, radyasyon maruziyeti ve önceki işitme kaybı öyküsüne bağlı olarak değişmektedir.

Sisplatin ile eş zamanlı kranial radyoterapi alan pediatrik hastalardan 5 yaş altı olan ve beyin tümörü olan hasta gruplarında daha fazla işitme kaybı geliştiği belirtilmekte olup bu grup hastalarda işitme kaybının erken teşhisi için odyometrik takip önerilmektedir (47) . Pediatrik hastalarda sisplatine bağlı asemptomatik işitme kayıplarını değerlendirmede yüksek frekans odyometrinin saf ses odyometriden ve otoakustik emisyonundan daha etkin olduğu belirtilmektedir (48). Bunun yanı sıra BAER 'de özellikle pediatrik yaş grubunda etkin olarak kullanılır. 5. Dalganın latansinde belirgin bir uzama ototoksiteyi gösteren belirgin bulgudur (49). Cinsiyet (erkeklerde daha fazla) ve kümülatif dozun da sisplatine bağlı işitme kaybı ortaya çıkmasında risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır (50).

Sisplatin'in ototoksik etkisine bağlı gelişen işitme kaybının odyometrik patterni incelendiğinde 8000 Hz'in üzerindeki frekanslarda 75-80 dB işitme seviyesinde (Hearing Level HL), 8000 Hz'in altındaki frekanslarda ise 45-60 dB işitme seviyesinde plato yaptığı görülmektedir (51).

Sisplatin ototoksitesisi deneysel hayvan çalışmalarında tespit edilen korti organı, spiral ganglion ve stria vaskülarisdeki serbest oksijen radikallerinin dejenerasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (52, 53). Bunun yanı sıra yapılan insan otopsislerinde de dış saçlı hücreler dejenerasyon stria vaskülaris de atrofi ve 8. Sinir ve spiral ganglion liflerinde dejenerasyona bağlı olduğu ortaya konmuştur (41, 54-56).

Sisplatin'e bağlı işitme kaybı yıllar sonra ortaya çıkabildiğinden uzun dönemli takipler önerilmektedir (57).

Sisplatine bağlı ototoksiteyi azaltmak, önlemek veya tedavi etmek için birçok deneysel çalışma yapılmaktadır ne var ki faydalı olduğu belirtilen ilaç ve kimyasallar klinik kullanıma henüz girememişlerdir.

Tablo 1. Sisplatin'in ototoksik etkisini önlemede faydalı olduğu savunulan kimyasallar

Resveratrol (58)
<i>3-amino-3-(4-fluoro-phenyl)-1H-quinoline-2,4-dione</i> (KR-22332)(59)
Thymoquinone (60)
Ginkgo biloba (61)
Src-protein tyrosine kinase inhibitor (62)
Erdosteine(63)
Micronized flavonoid fraction (64)
İntratimpanik dexamethasone ve memantine(65)
İntratimpanik C vitamini (66)
Minocycline(67)
Thiosulfate(68)
Astragalosides(69)
Epicatechin(70)

2.7. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler adrenal kortekste sentezlenen steroid yapılı hormonlardır. Kortikosteroidlerin genel özelliği 21 karbon içermeleridir. Kortikosteroidlerin etki mekanizması hücredeki reseptörlerine bağlanarak steroid duyarlı genlerin ekspresyonuna ve protein sentezine yol açması ile oluşur. Bu durum steroidlerin etkilerinin diğer mediyatörlere göre daha geç oluşmasına neden olur. Çoğu reseptörü hücre içinde bulunmasına rağmen hızlı gelişen etkilerinin membrana bağlı reseptörleri de aktive etmeleri nedeniyle geliştiği bilinmektedir. İki tip kortikosteroid mevcuttur.

Mineralokortikoidler

Mineralokortikoidler vücutta elektrolit metabolizmasının düzenlenmesinden sorumludur. Aldosteron endojen olarak üretilen mineralokortikoiddir. Asıl etkisini distal renal tübül ve toplayıcı kanallardaki interkale hücreleri aracılığı ile gösterir. İnterkale hücrelerdeki ana fonksiyonu vücuttan H⁺ atılımını sağlarken distal renal tübüllerde hücre içi mineralokortikoid reseptörlerine bağlanarak apikal membrandaki sodyum kanallarını aktive eder. Hücre içine sodyum girişi basolateraldeki Na⁺-K⁺ATPase pompasını aktive ederek vücuda su ve sodyum alarak K⁺ çıkışını sağlar. Aldosteron eksikliği durumunda hipovolemi, hipotansiyon, hiperkalemi, ve metabolik asidoz gelişir (71).

Glukokortikoidler

Vücutta karbonhidrat metabolizması ve immünmodulasyon etkileri ile bilinirler. Endojen olarak salgılanan glukokortikoid kortizondur. Yaralanma enfeksiyon ve hastalık durumlarında inflamatuvar sitokinlerin sentezleri artmaya başlar bu durum adrenokortikotropik hormonun kanda yükselmesine ve genel kortizon sentezinin artmasına sebep olur. Glukokortikoidlerin temel immünmodülasyon ve süpresyon etkisi NF-κB ve AP-1 transkripsiyon genlerini baskılaması ile olur. Aynı zamanda COX-2 ve NOS2 sitokinlerin sentezini baskılayarak anti inflamatuvar etkiye destek olur. Bu etkileşim sonucunda kollajenaz ve stromelysin gibi inflamatuvar enzimlerin sentezi baskılanır. Mineralokortikoidlerden farklı olarak vücudun birçok bölgesinde glukokortikoid reseptörü bulunmaktadır. Bu durum glukokortikoidlerin vücutta çok farklı etkilerinin oluşmasına sebep olur. Metabolik etkileri transkripsiyonel aktivasyon ile gelişir. Bu

karaciğerde aminoasitlerden glikoz yapımını artırırken (glukoneogenez) perifer dokuların glikozu harcamasını engeller. Net sonuç beyin ve kalp gibi hayati organları beslemek üzere kan glikoz seviyesinin yükselmesidir (hiperglisemi). Lipid metabolizmasında ise lipid birikimini tekrar dağıtarak vücut merkezinde toplanmasını sağlar. Aynı zamanda kandaki serbest yağ asitlerinin miktarını artırır. Sıvı ve elektrolit dengesinde mineralokortikoidler kadar etkileri olmasa da böbreklerde tübüler fonksiyonu artırarak vücuttan serbest su atılımına sebep olur. Glukokortikoid fazlalığında hipertansiyon geliştiği bilinse de mekanizması anlaşılmamıştır. Ca^{2+} depolarının azalmasına, böylece kemik yapısının zayıflamasına sebep olur. Uzun süreli glukokortikoid kullanan hastalarda santral sinir sistemi değişiklikleri (apati, öfori, psikoz, depresyon...) gözlenirken, hangi etki mekanizması ile oluştuğu bilinmemektedir. Sentetik olarak üretilen birçok glukokortikoid olmasına rağmen kulak burun boğaz pratiğinde en çok kullanılan preparatlar deksametazon ve metilprednisolondur (71). Kohlea içinde hem mineralokortikoid hem de glukokortikoid reseptörleri bulunmaktadır.

Metilprednisolon: İntravenöz olarak verildiğinde Metilprednisolon başta globulin daha az albumin olmak üzere büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Başta karaciğerde metabolize olur sonra böbreklerden atılır. Yarılanma ömrü 18-26 saattir.

Deksametazon: Diğer kortikosteroidlere göre plazma proteinlerine daha düşük oranda bağlanır. Dokularda çok hızlı yayılma özelliği olduğu için intramüsküler dozu intravenöz formu kadar etkilidir. Karaciğerde metabolize olur böbreklerden atılır. İntravenöz olarak yarılanma ömrü 36 ile 54 saat arasındadır (72).

İç Kulağa Lokal Yolla Geçiş Mekanizması

İnatimpanik olarak verilen ajanların iç kulağa geçiş mekanizması temel olarak yuvarlak pencere membranı aracılığı ile olmaktadır (73). Yapılan hayvan çalışmalarında, lokal olarak verilen ajanların sistemik yolla verilen ajanlara göre iç kulakta daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabildiği saptanmıştır (74-77). Birçok vücut sıvısının aksine iç kulak sıvıları kohlea içinde dolaşıma uğramaz ve aktif olarak karıştırılmazlar. Bu yüzden ilaçların geçişleri genellikle yavaş ve ana olarak pasif difüzyon yolu ile olur. Büyük moleküller için tahmin edilen aktif taşıma sistemi şimdilik tanımlanmamıştır. Hayvan deneyleri göstermiştir ki üç katmanlı yuvarlak

pencere membranı yarı geçirgen zar dinamiği gösterir (78). Geçişin hızı ve difüzyon katsayısı molekül ağırlığının yanı sıra yuvarlak membranın büyüklüğü geometrisi ve geçirgenlik özelliklerine göre de değişir (73). Bu geçirgenlik yanında ilaç ile verilen ek ajanlara ve intrakohlear basınca göre farklılık gösterir. Yuvarlak membrandan geçtikten sonra ajanlar modiolusa göre longitudinal ve radyal olarak difüzyon gösterir. Radyal dolaşım, kohleanın aynı turundaki skala vestibüli, skala timpani ve skala media'nın membranları arasından, lateral vasküler duvar üzerinden ve skala timpani ile modiolus arasında olan geçişlerden oluşur. Bu ilaç dağılımı dominanttır. Longitudinal dolaşım ise skala boyunca kohleanın turunu takip ederek helikotremayı geçmek sureti ile olur ve oldukça yavaştır. İlacın kohlea içinde dağılımındaki en belirleyici faktör vasküler yapılar aracılığı ile klirensidir. Klirens ne kadar düşük olursa ilacın kohleadaki apikal bölgelere ulaşma şansı o kadar yükselir. Lokal ilaç uygulamalarındaki en büyük teknik problem verilen ilaçların basalde birikirken apekse geçmemesidir.

2.8. İntratimpanik İlaç Uygulamaları

İç kulağa etki etmesi için orta kulağa transtimpanik yolla ilaç verilmesi 1935'de Barany ve arkadaşlarının lidokaini tinnitus tedavisi için uygulaması ile başlar. O günden itibaren birçok molekül iç kulağa etki etmesi için çeşitli endikasyonlarla uygulanmıştır. Itoh ve arkadaşları 1991 yılında Meniere Hastalığı tedavisinde intratimpanik steroidleri denemişlerdir. 1998 yılında ise Silverstein intratimpanik steroidleri sensorinöral işitme kayıpları için kullanmaya başlamıştır. Sisplatin ototoksisitesinde intratimpanik deksametazon uygulamasının spiral ganglion, stria vaskularis ve korti organından apoptotik hücreleri azalttığı tespit edilmiştir (65). Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda intratimpanik deksametazon uygulamasının 8 kHz ve 16 kHz BAER ölçümlerinde iyileşme sağladığı gözlenmiştir (79). Kobaylarda yapılan çalışmalarda sisplatin ototoksisitesinde intratimpanik deksametazonun koruyucu etkileri tespit edilmiştir (80).

2.9. IGF-1(İnsulin Like Growth Factor-1)

IGF-1 polipeptid yapıda endokrin hormondur ve doğumdan sonra hücre büyümesi görevinde bulunur. IGF-1 bunun yanı sıra hücre proliferasyonunda, differansiyasyonunda ve apoptosizde görev alır (81, 82). IGF-1 bir çok organda önemli görevlerde yer alır; örneğin merkezi sinir sisteminde nöral gelişimi sağlar, nöronları ve oligodentrositleri hücre ölümünden korur ve nöronal öncülerin salınımı indükler (83-85).

IGF-1 aynı zamanda memelilerde işitmede de önemli görevlerde yer alır çünkü IGF-1 sinyal sistemindeki defektler sensorinöral işitme kaybı ile sonuçlanır (86-89).

IGF-1 kendi reseptörü olan IGF-1R bağlanarak hücre içinde iki ana yolağı fosforilasyon yaparak uyarır (85). İlk yolak (PI3K)/Akt üzerinden hücre siklusunun ilerlemesi ve hücrenin yaşamasını sağlar (90, 91). İkinci yolak MEK/ERK üzerinden Ras, Raf ve MEK oluşturarak anti-apoptotik süreci işletir (92, 93).

Kohleada ses sinyallerini elektrik sinyallerine dönüştüren korti organı ve içerisindeki iç ve dış saçlı hücreler, destek hücreleri bulunur. Saçlı hücreler ve destek hücreleri embriyonegenezde rejenerasyon yeteneklerini kaybederler ve bu hücrelerin doğumdan sonra hasar görmesi sensörinöral işitme kaybı ile sonuçlanır (94, 95).Kortikosteroidler akut sensorinöral işitme kayıplarının tedavisinde kullanılmaktadır (96).

IGF-1 da sensörinöral işitme kayıplarında kortikosteroidlere benzer etki gösterdiği tespit edilmiştir (97).

Biz de sıçan modelinde daha önce literatürde sisplatin ototoksitesinde etkili olduğu belirlenmiş intratimpanik kortikosteroid tedavisi ile intratimpanik IGF-1 uygulamasının tedavi etkinliğinin karşılaştırmasını planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız başlangıcında T.C. Ankara Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulundan deneysel hayvan çalışması onayı alındı. Çalışmamızda ağırlıkları 200-300 gr arasında değişen Wistar Albino ırkı sıçanlar dahil edildi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarında ilaç uygulama zamanları ve BAER ölçümleri haricinde sıcaklığı 22 ± 2 °C'de, nemi % 65-70 oranında korunan ve 12 saat aydınlık- 12 saat karanlık bir ortamda tutuldu. Denekler standart laboratuvar yemiyle beslendi. Helsinki Nihai Senedinde deneysel çalışmalarla ilgili maddelerin tümüne uyuldu. Çalışma öncesinde sıçanlara genel anestezi altında otoskop ile muayene edilerek herhangi bir zarar patoloji olup olmadığı kontrol edildi ardından BAER uygulandı ve bazal işitme eşikleri standartlara uygun olup olmadığı belirlendi.

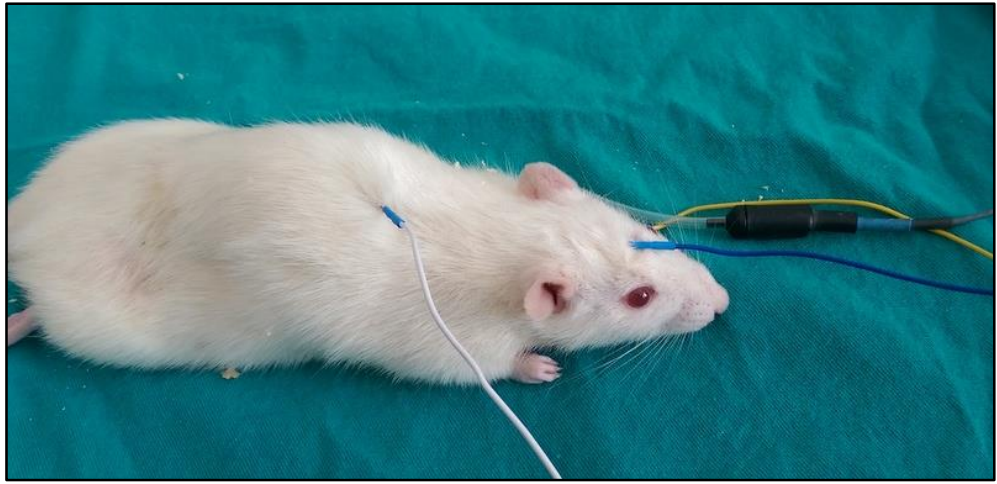
BAER işlemi için denek hayvanları, barınma yerleri olan Ankara Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarından cihazın bulunduğu Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'na BAER yapılacağı günlerde toplamda 3 saatliğine uygun koşullarda transfer edilmiştir. Tüm uygulamalar deneklere anestezi altında yapılmıştır. Anestezi için 60 mg/kg intraperitoneal ketamine hidroklor (Ketalar, Ezcacıbaşı Parke-Davis, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg intraperitoneal ksilazin hidroklorid (Alfazyne, Alfasan International BV, Woerden, Hollanda) kullanılmıştır.

BAER ölçümleri Medelec Synergy 5 channel EMG/ EP cihazı ile yapılmıştır. (Oxford Instrument, Abingdon, UK). Neonatal dış kulak yolu propları (Oxford, S1021) kulağa yerleştirilmiştir. Subdermal monopolar iğne elektrotlar (Oxford, 017K103) vertekse (pozitif), mastoid bölgeye (negatif) ve dorsuma (toprak) olacak şekilde yerleştirilmiştir. Elektrot impedansları 2Ω altında olduğu kontrol edilmiştir. İlk 10 milisaniyede oluşan uyarılar değerlendirilmiştir. Her klik sesi (0.1-3 kHz) filtrelenmiştir. Uyarı seviyeleri HL 90 dB'den başlayarak 10 dB azaltarak 1 dakikada 10 uyarı olacak şekilde verilmiştir. Her HL'da dalga boylarının latans süreleri milisaniye olarak dokümanede edilmiştir. Latans sürelerinin uzamasına bağlı olarak sisplatinin ototoksikite etkisi ve İT deksametazon ve IGF-1'in etkileri değerlendirilmiştir.

Araştırmada sisplatin (Sisplatin-teva 10 mg 1 flakon, MED-İLAÇ San. ve Tic. A.Ş, İstanbul) 16mg/kg dozunda enjeksiyonu intraperitoneal enjeksiyon olarak sıçanlardaki enjeksiyon kurallarına uyularak araştırma ekibi tarafından yapıldı. 72 saat sonrasında BAER işlemi yapılarak ototoksisite objektif olarak kanıtlandı.

Intratimpanik uygulamalar için digital otoskop (Welch Allyn Digital MacroView 3,5 V Halogen HPX Fiber –Optic Otoscope, New York, ABD) kullanılmıştır.

Çalışmamızda 12 adet sıçan kullanılmıştır ancak 5 adet sıçan çalışmayı tamamlayamamıştır. 7 sıçan çalışmayı tamamlayabilmiştir.



Şekil 9. BAER yapılan sıçan

Araştırmada öncelikle bütün sıçanlara sisplatin enjeksiyonundan 72 saat önce anestezi altında BAER işlemi uygulandı. Ototoksisite modeli oluşturulduktan sonra denekler iki gruba ayrıldı.

1. Grup'taki 4 sıçana sisplatin ototoksisitesi oluşturulduktan sonra 3 gün boyunca sol kulaklarına rhIGF-1(Increlex, Ipsen Biopharmaceutical, NJ, ABD) 10mg/ml 400 microgram içerecek şekilde intratimpanik olarak orta kulağı dolduracak şekilde sağ kulaklara aynı miktarda SF (Serum fizyolojik %0.9 NACI) 2ml 27 G dental enjektör kullanılarak enjekte edildi. Sisplatin enjeksiyonundan 72 saat sonra BAER yapılarak işitme sonuçları değerlendirildi

2. Grup'taki 3 sıçana sisplatin ototoksisitesi oluşturulduktan sonra 3 gün boyunca sol kulaklarına deksametazon sodyum fosfat 4mg/ml (Dekort ampul

DEVA, İstanbul, Türkiye) 50- 100 mikrolitre intratimpanik olarak orta kulağı dolduracak şekilde sağ kulaklara aynı miktarda SF (serum fizyolojik %0.9 NACI) 2ml 27 G dental enjektör kullanılarak enjekte edildi. Sisplatin enjeksiyonundan 72 saat sonra BAER yapılarak işitme sonuçları değerlendirildi.



Şekil 10. Deney Hayvang Grupları

İstatistik inceleme için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v15.0” istatistik paket programı olarak kullanıldı. Verilerin normalite testleri için Kolmogorov-Smirnov ve Sharpio-wilk testleri kullanıldı. Değişkenleri değerlendirmek için lineer modelde multivariate test kullanıldı. 2 li değişkenler için pairwise comparisons uygulandı ve bu veriler Bonferroni testi ile doğrulandı. P değerinin 0,05 altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Deney hayvanlarına üç farklı zamanda BAER yapılarak 4/5 dalganın latans süreleri ms cinsinde ölçülmüştür. Çalışmada 30 dB ve altındaki değerler için latans süresinde hesaplama yapılmıştır. BAER ölçümleri bazal ölçüm, post-sisplatin ve İT tedavi sonrası ölçümler kaydedilmiştir.

Tablo 2: 90 dB 4/5. Dalga Ölçümleri

Grup	BAER	Taraf	Ortalama	SS
1	Bazal Ölçüm	Sol	4,425	,216
		Sağ	4,460	,202
	Post-Sisplatin	Sol	5,440	,458
		Sağ	5,635	,479
	Tedavi sonrası	Sol	5,710	,477
		Sağ	6,005	,473
2	Bazal Ölçüm	Sol	4,353	,250
		Sağ	4,380	,233
	Post-Sisplatin	Sol	5,007	,528
		Sağ	5,487	,553
	Tedavi sonrası	Sol	5,420	,550
		Sağ	5,83	,546

Bazal ölçüm, post-sisplatin ve intratimpanik tedavi sonrasında ki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). BAER ölçümleri ile gruplar arasında etkileşimde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p<0,05$). Sol ve sağ kulak arasında intratimpanik tedavi sonrasındaki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). Sol ve sağ kulak ile grupların etkileşimi paralel olarak belirlenmiştir ($p>0,05$). Bazal ölçüm ve post-sisplatin BAER ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Ancak post sisplatin BAER ile intratimpanik tedavi sonrasında BAER ölçümleri arasında sayısal değer olarak latans süresinde azalma gözlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($P>0,05$).

Tablo 3: 80 dB 4/5. Dalga Ölçümleri

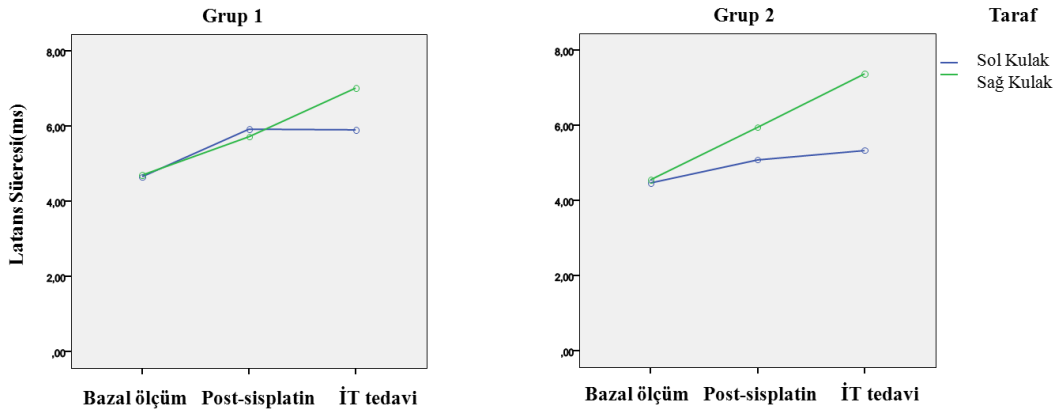
Grup	BAER	Taraf	Ortalama	SS
1	Bazal Ölçüm	Sol	4,510	,236
		Sağ	4,540	,226
	Post-Sisplatin	Sol	5,690	,524
		Sağ	5,690	,480
	Tedavi sonrası	Sol	5,830	,440
		Sağ	6,075	,481
2	Bazal Ölçüm	Sol	4,407	,272
		Sağ	4,467	,261
	Post-Sisplatin	Sol	5,060	,605
		Sağ	5,520	,554
	Tedavi sonrası	Sol	5,573	,508
		Sağ	5,907	,555

Bazal ölçüm, post-sisplatin ve intratimpanik tedavi sonrasında ki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). BAER ölçümleri ile gruplar arasında etkileşimde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p<0.05$). Sol ve sağ kulak arasında intratimpanik tedavi sonrasındaki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). Sol ve sağ kulak ile grupların etkileşimi paralel olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Bazal ölçüm ve post-sisplatin BAER ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0.05$). Ancak post sisplatin BAER ile intratimpanik tedavi sonrasında BAER ölçümleri arasında sayısal değer olarak latans süresinde azalma gözlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($P>0.05$).

Tablo 4: 70 dB 4/ 5. Dalga Ölçümleri

Grup	BAER	Taraf	Ortalama	SS
1	Bazal Ölçüm	Sol	4,645	,280
		Sağ	5,920	,555
	Post-Sisplatin	Sol	5,900	,464
		Sağ	2,885	,940
	Tedavi sonrası	Sol	3,700	1,207
		Sağ	3,985	1,296
2	Bazal Ölçüm	Sol	4,460	,323
		Sağ	5,080	,641
	Post-Sisplatin	Sol	5,807	,535
		Sağ	4,547	1,086
	Tedavi sonrası	Sol	5,947	1,393
		Sağ	6,040	1,496

Bazal ölçüm, post-sisplatin ve intratimpanik tedavi sonrasındaki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). BAER ölçümleri ile gruplar arasında etkileşimde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p<0,05$). Sol ve sağ kulak arasında intratimpanik tedavi sonrasındaki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). Sol ve sağ kulak ile grupların etkileşimi paralel olarak belirlenmiştir ($p>0,05$). Bazal ölçüm ve post-sisplatin BAER ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Post-sisplatin BAER ölçümleri ile intratimpanik tedavi ölçümleri arasında istatistik olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Tedavi protokolümüz sonrasında 5.dalga latans süresinde uzama devam etmiştir ancak bazal ölçüm ve post-sisplatin ölçümü arasındaki farktan daha az fark elde edilmiştir. Ototoksik etkinin yavaşlatıldığı ancak durdurulmadığı veya geriye dönüştürülemediği gözlenmiştir.

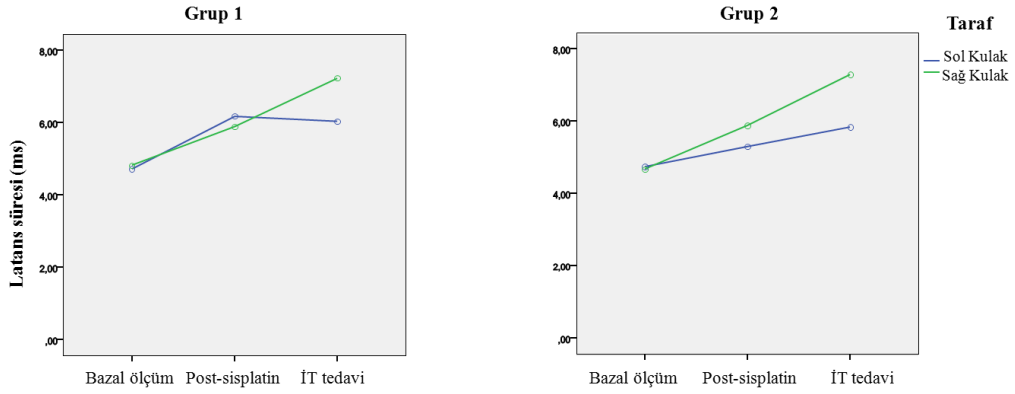


Şekil 11:70 dB 4/5.dalga latans-zaman-taraf grafiği

Tablo 5:60 dB 4/5. Dalga Ölçümleri

Grup	BAER	Taraf	Ortalama	SS
1	Bazal Ölçüm	Sol	4,710	,316
		Sağ	4,810	,272
	Post-Sisplatin	Sol	6,170	,598
		Sağ	5,885	,529
	Tedavi sonrası	Sol	6,030	,516
		Sağ	7,230	,500
2	Bazal Ölçüm	Sol	4,733	,365
		Sağ	4,660	,314
	Post-Sisplatin	Sol	5,287	,691
		Sağ	5,873	,610
	Tedavi sonrası	Sol	5,827	,596
		Sağ	7,287	,577

Bazal ölçüm, post-sisplatin ve intratimpanik tedavi sonrasındaki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). BAER ölçümleri ile gruplar arasında etkileşimde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p<0.05$). Sol ve sağ kulak arasında intratimpanik tedavi sonrasındaki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). Sol ve sağ kulak ile grupların etkileşimi paralel olarak belirlenmiştir ($p>0.05$). Bazal ölçüm ve post-sisplatin BAER ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0.05$). Post-sisplatin BAER ölçümleri ile intratimpanik tedavi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Tedavi protokolümüz sonrasında 5.dalga latans süresinde uzama devam etmiştir ancak bazal ölçüm ve post-sisplatin ölçümü arasındaki farktan daha az fark elde edilmiştir. Ototoksik etkinin yavaşlatıldığı ancak durdurulmadığı veya geriye dönüştürülemediği gözlenmiştir.



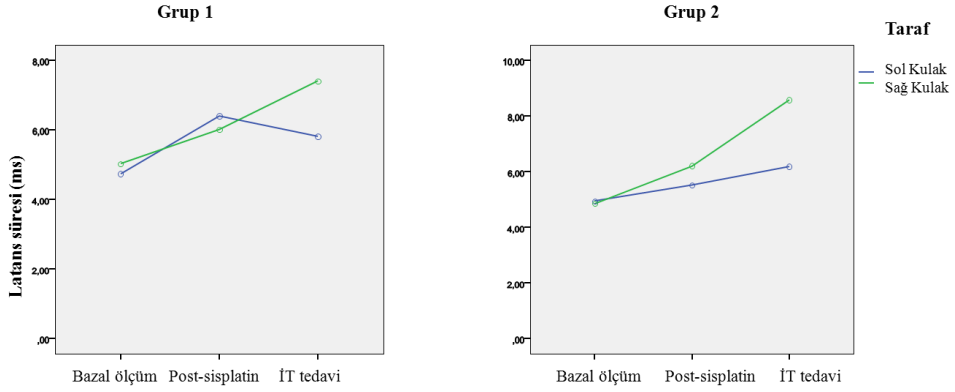
Şekil 12:60 dB 4/5.dalga Latans süresi-zaman-taraf grafiği

Tablo 6: 50 dB 4/5. Dalga Ölçümleri

Grup	BAER	Taraf	Ortalama	SS
1	Bazal Ölçüm	Sol	4,745	,314
		Sağ	5,035	,288
	Post-Sisplatin	Sol	6,410	,634
		Sağ	6,015	,564
	Tedavi sonrası	Sol	5,823	,574
		Sağ	7,415	,567
2	Bazal Ölçüm	Sol	4,940	,363
		Sağ	4,860	,333
	Post-Sisplatin	Sol	5,520	,732
		Sağ	6,213	,651
	Tedavi sonrası	Sol	6,193	,663
		Sağ	8,593	,655

Bazal ölçüm, post-sisplatin sonrası ve intratimpanik tedavi sonrasındaki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0,05$). BAER ölçümleri ile gruplar arasında etkileşimde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p < 0,05$). Sol ve sağ kulak arasında intratimpanik tedavi sonrasındaki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0,05$). Sol ve sağ kulak ile grupların etkileşimi paralel olarak belirlenmiştir ($p > 0,05$). Bazal ölçüm ve post-sisplatin BAER ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p < 0,05$). Grup 2 için Post-sisplatin BAER ölçümleri ile intratimpanik tedavi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Tedavi protokolümüz sonrasında 5.dalga latans süresinde uzama devam etmiştir ancak bazal ölçüm ve

post-sisplatin ölçümü arasındaki farktan daha az fark elde edilmiştir. Ototoksik etkinin yavaşlatıldığı ancak durdurulamadığı veya geriye dönüştürülemediği gözlenmiştir. Grup 1 de intratimpanik tedavi sonrasında 5. Dalganın latans süresinde post-sisplatin latans süresine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma gözlenmiştir ($p<0,05$).



Şekil 13:50dB 4/5.dalga latans süresi-zaman-taraf grafiği

Tablo 7: 40 dB 4/5. Dalga Ölçümleri

Grup	BAER	Taraf	Ortalama	SS
1	Bazal Ölçüm	Sol	4,845	,289
		Sağ	5,185	,253
	Post-Sisplatin	Sol	6,080	,621
		Sağ	6,150	,540
	Tedavi sonrası	Sol	6,290	,644
		Sağ	7,565	,605
2	Bazal Ölçüm	Sol	5,180	,333
		Sağ	5,233	,292
	Post-Sisplatin	Sol	5,680	,717
		Sağ	6,433	,624
	Tedavi sonrası	Sol	6,620	,744
		Sağ	8,027	,698

Bazal ölçüm, post-sisplatin sonrası ve intratimpanik tedavi sonrasındaki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). BAER ölçümleri ile gruplar arasında etkileşimde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p<0,05$). Sol ve sağ kulak arasında intratimpanik tedavi sonrasındaki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). Sol ve sağ kulak ile grupların etkileşimi paralel olarak belirlenmiştir ($p>0,05$). Bazal ölçüm ve post-sisplatin BAER ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Post-sisplatin BAER ölçümleri ile intratimpanik tedavi ölçümleri arasında istatistik olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Tedavi protokolümüz sonrasında 5.dalga latans süresinde uzama devam etmiştir ancak bazal ölçüm ve post-sisplatin ölçümü arasındaki farktan daha az fark elde edilmiştir. Ototoksik etkinin yavaşlatıldığı ancak durdurulmadığı veya geriye dönüştürülemediği gözlenmiştir.

Tablo 8: 30 dB 4/ 5. Dalga Ölçümleri

Grup	BAER	Taraf	Ortalama	SS
1	Bazal Ölçüm	Sol	5,065	,250
		Sağ	5,365	,253
	Post-Sisplatin	Sol	6,025	,328
		Sağ	5,938	,428
	Tedavi sonrası	Sol	6,465	,492
		Sağ	7,750	,494
2	Bazal Ölçüm	Sol	5,380	,288
		Sağ	5,333	,292
	Post-Sisplatin	Sol	6,213	,379
		Sağ	6,367	,494
	Tedavi sonrası	Sol	7,033	,568
		Sağ	9,000	,570

Bazal ölçüm, post-sisplatin sonrası ve intratimpanik tedavi sonrasındaki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). BAER ölçümleri ile gruplar arasında etkileşimde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p<0,05$). Sol ve sağ kulak arasında intratimpanik tedavi sonrasındaki BAER ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). Sol ve sağ kulak ile grupların etkileşimi paralel olarak belirlenmiştir ($p>0,05$). Bazal ölçüm ve post-sisplatin BAER ölçümleri arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir ($p<0,05$). Post-sisplatin BAER ölçümleri ile intratimpanik tedavi ölçümleri arasında istatistik olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Tedavi protokolümüz sonrasında 5.dalga latans süresinde uzama devam etmiştir ancak bazal ölçüm ve post-sisplatin ölçümü arasındaki farktan daha az fark elde edilmiştir. Ototoksik etkinin yavaşlatıldığı ancak durdurulmadığı veya geriye dönüştürülemediği gözlenmiştir.

5.TARTIŞMA

Sisplatin over kanseri, küçük hücre dışı akciğer kanseri, ileri evre küçük hücreli akciğer kanseri ve baş boyun kanserleri bulunmaktadır. Karboplatin; sisplatine göre germ hücreli tümörlerde, baş ve boyun kanserlerinde ve özefagus kanserinde daha az etkilidir. Okzaliplatin diğer platin ajanlardan daha fazla kullanım alanına sahip olup gastrik ve kolorektal kanserlerde de kullanılır (32).

Sisplatin ileri evre metastatik baş boyun kanserlerinde palyatif tedavinin çok büyük kısmını oluşturur. Özellikle son dönemlerde ileri evre larenks kanserlerinde organ koruma protokolleri cerrahi tedavi yöntemleri ile aynı sağ kalım oranları gözlenmesi nedeniyle organ koruma protokolleri cerrahi tedavinin önüne geçmiştir ve bu tedavinin en önemli antineoplastik ajanlarından bir tanesi de sisplatindir (33-35).

Yüksek doz Sisplatin ototoksitesisi 1974 yılında Piel ve ark tarafından ilk kez tanımlanmıştır (98). Sisplatin tedavisi alan hastaların yaklaşık %60-80' inde işitme eşiklerinde yükselme ve yaklaşık %15'inde de anlamlı işitme kaybı gözlenmiştir (99).

Sisplatin ototoksitesisinin histopatolojisi iyi tanımlanmış olmasına karşın işitme kaybının altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle uzun yıllardır birçok araştırmalar yapılarak tanımlanmaya çalışılan bir konudur. Sisplatin kohleanın bazal kıvrımındaki ilk sıra hücrelerde başlayıp daha yukarıdaki dış tüylü hücrelere doğru progrese olan ve iç tüylü hücreleri de etkileyen Korti organ hasarına neden olmaktadır. Sisplatin, Korti organı dışında spiral ganglion ve stria vaskülarisi de etkilemektedir (55, 100-102). Sisplatin iyon kanalı blokajı ile dış tüy hücrelerinin membranındaki tüylü hücre hiperpolarizasyonuna ve işitme eşiğinde yükselmeye neden olan iyon transdüksiyon kanallarının blokajına neden olmaktadır (103, 104). Bununla birlikte sisplatin ototoksitesinde ön planda rol oynadığı düşünülen reaktif oksijen partikülleri (36, 104, 105) hücrelerde normal selüler metabolizma, inflamasyon ve radyoterapi gibi değişik prosesler sonucunda oluşabilirler. Moleküler seviyede, sisplatin süperoksit anyonu (106) oluşmasını indüklemektedir. Artan reaktif oksijen ürünleri ile glutatyon ve antioksidan enzimler tükenmektedir(107). Antioksidan enzimlerin tükenmesiyle süperoksit,

hidrojenperoksit ve toksik lipidler kohlear hücrelere kalsiyum girişine neden olmakta ve apoptozisi tetiklemektedir (108).

Sisplatin ototoksitesinden korunmanın yollarını bulabilmek için yıllardır bir çok çalışma yapılmıştır.

Dickey ve ark. tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada N-asetilsistein (NAC)'in sisplatin ototoksitesinde protektif etkisi test edilmiş. Sisplatin tedavisinden 15 dakika önce ratlara intravenöz (i.v) NAC verildikten sonra kontrol grubunda özellikle yüksek frekanslarda belirgin ototoksitesite izlenirken çalışma grubunda ABR ölçümlerinde anlamlı proteksiyon izlenmiş (109) yine L-N-asetil sisteinin sisplatin ototoksitesinde dış tüy hücrelerinde ve işitme sinirinde koruyucu etkinlik gösterdiğini bulmuşlardır (104).

Wang ve arkadaşları ratlarda sisplatin uygulaması sırasında otoprotektif etkisi uzun zamandır bilinmekte olan sodyum thiosülfatı klinik olarak yüksek terapötik dozda intrakohlear perfüzyon şeklinde uygulamışlardır. Bu strateji oldukça başarılı olmuş ve işitme kaybına dair herhangi bir belirti izlenmemiştir. Histolojik analizlerde Korti organındaki dış tüylü hücrelerde neredeyse tam bir korunma izlenirken yalnızca sisplatinle tedavi edilen grupta işitmede ve dış tüylü hücrelerde belirgin kayıp izlenmiştir (110).

Minami ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ratlara uygulanan iki sikluslu sisplatin tedavisinin ikinci siklusu esnasında subkutan olarak uygulanan salisilatın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ABR'deki değişiklikleri anlamlı derecede azalttığı izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada kohleadaki antioksidan konsantrasyonları incelenmiş ve ikinci siklüs esnasında salisilat verilmesinin kohleadaki total endojen antioksidan miktarını arttırdığı izlenmiştir (111).

Li ve arkadaşları tarafından yapılan detaylı bir çalışmada salisilatın otoprotektif etkisi doğrulanmıştır. Sisplatinin tek doz infüzyonu esnasında uygulanan salisilatın kontrol grubu ratlarla karşılaştırıldığında ABR ölçümlerinde anlamlı iyileşme meydana getirdiği gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda salisilatın histolojik olarakta otoprotektif olduğu öne sürülmüştür. Sisplatinle birlikte salisilatın verildiği grupta yalnızca sisplatin alan grupla karşılaştırıldığında kohleanın her üç

kıvrımında da dış tüylü hücre kaybının daha az olduğu izlenmiştir. Li' nin hayvan modelinde salisilatın sisplatinin antitümör aktivitesini azaltmadığı izlenmiştir (112).

Korver ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çinçilla yuvarlak pencere membranlarına direkt olarak D-metionin uygulanmıştır. Sonucunda çinçillaların ABR ölçümlerinde neredeyse komplet bir korunma izlenirken aynı zamanda histolojik incelemelerde de dış tüylü hücre hasarının meydana gelmediği tespit edilmiştir. Yalnızca sisplatin alan hayvanların ABR eşiklerinde belirgin artış ve yaygın dış tüylü hücre hasarı izlenmiştir (113). L-metionin'inde sisplatin maruziyetinde yuvarlak pencere membranından ozmotik pompa yoluyla uygulananın ratlarda ABR eşiklerinde ve dış tüylü hücrelerde koruyucu olduğu gösterilmiştir (114).

Rybak ve arkadaşları ratlarda yaptıkları bir çalışmada glutatyon peroksidaz benzeri aktivite gösteren ve antioksidan gibi davranan ayrıca lipid peroksidasyonunda inhibe eden Ebselen ve reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu azaltabilen bir xanthine oksidaz inhibitörü olan Allopurinol'u sisplatinin ototoksik etkisine karşı protektif ajanlar olarak tek başlarına ve kombine olarak uygulamışlardır. Sonuç olarak bu ajanların kombine olarak kullanımının tek başlarına kullanımlarına göre daha düşük dozlarda otoprotektif olduklarını ABR eşik değerlerinde ve dış tüylü hücrelerde korunma ile doğrulamışlardır (107).

Lynch ve arkadaşlarıda rat meme ve over kanser modellerinde yaptıkları çalışmada sisplatin tedavisi sırasında oral allopurinol ve ebselen uygulananın, meme kanserinde antitümöral aktiviteyi etkilemeksizin ve over kanserinde de antitümöral aktiviteyi arttırarak, otoprotektif etki gösterdiklerini belirtmişlerdir (115). Sisplatin öncesi ebselen ve bir metal şeatörü olan 4-metiltiobenzoik asit (MTBA) uygulananı Glutatyon seviyelerindeki, antioksidan enzim aktivitesindeki düşüşü engellemek ve lipid peroksidasyonunu inhibe etmek suretiyle otoprotektif etki sağlamakta ve ABR eşik değişikliklerindeki engellemektedir (107).

Bazı yazarlar sisplatin ototoksitesinin asıl mekanizmasının; reaktif oksijen partiküllerin üretimi ve indüklenebilir nitrik oksit sentazın (NOS) fazla düzeyde indüklenmesi sonucu oluşan nitrik oksit (NO) üretimi ile ilişkili olduğunu düşünmektedirler. Watanabe ve arkadaşları guinea piglerde sisplatinle indüklenen

ototoksisitede NOS inhibitörü olan NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) in etkisini arařtırmıřlardır. Sonucunda ABR eřik deęiřikliklerinin minimal olduęunu ve immunohistolojik incelemelerde de muhtemel NOS II aktivitesinin redüksiyonu sonucunda kohleada dūřuk NO seviyeleri tespit etmiřlerdir(116). Fetoni ve arkadařları Wistar ratlarda bir arařtırma yaparak sisplatin uygulanan hayvanlara eř zamanlı tiopronin (N-(2-mercaptopropionyl)-glycine) uygulamıřlardır. Hayvanlara hem DPOAE (distortion-product otoacoustic emissions) hem de elektronmikroskopik inceleme yapılmıřtır. Sisplatin uygulanan hayvanlarda DPOAE amplitüdlerinde ciddi iniřler gözlenmesine raęmen sisplatin ile birlikte tiopronin alan hayvanlarda kayda deęer bir deęiřiklik gözlenmemiřtir. Bununla birlikte sisplatin alan grupta elektromikroskopik inceleme sonucu kohleanın bazal ve orta kıvrımında (bazalde daha yoęun) dıř tūy hūcreyi kaybı gōrūlmūřtur. Aksine sisplatinle birlikte tiopronin alan grupta kohleada orta derece hasarlanma saptanmıřtır. Būtūn gruplara apikal kıvrımın etkilenmedięi de belirtilmiřtir (117).

Daldal ve arkadařlarının yaptıkları çalıřmada deksametazonun, ayrıca NO sentezini etkilemek suretiyle sisplatin indūklū ototoksisitede protektif etkisi olduęu DPOAE ölçūmleri ile gōsterilmiřtir (80). Kortikosteroidlerin iç kulakta reaktif oksijen ūrūnlerinin oluřumunu sınırladıkları daha ūnceki çalıřmalarda gōsterilmiřtir (118, 119). Farelerin iç kulak yapılarında kortikosteroid reseptōrlerinin varlıęı steroidlerin iç kulakta etkilere yol açabileceęini gōstermektedir (120). Bununla birlikte, kortikosteroidler aynı zamanda tūmōr hūcrelerinde apoptozis genlerini azaltıcı etkiye de sahiptirler (121). Bu nedenle sisplatinle indūklenen ototoksisitede sistemik olarak uygulanmaları sisplatinin tūmōrosidal etkinlięinide azaltabilir. İç kulak hastalıklarının lokal tedavisinde ilaçların intratimpanik uygulanımı gūncel bir metod olup, etkilerini gōsterecekleri iç kulaęa yuvarlak pencere membranı yoluyla geçiře olanak tanımaktadır. Őzellikle orta kulaęa uygulanan steroidlerin yuvarlak pencere membranından iç kulaęa diffūze olduęu gōsterilmiřtir (74, 120, 122). Bu metodla, oral ya da parenteral yollarla karřılařtırıldıęında iç kulakta steroidin çok daha yūksok konsantrasyonları saęlanabilmektedir (74, 123). Ayrıca lokal uygulanım hiperglisemi, peptik ūlser, hipertansiyon ve osteoporozis gibi steroidlerin sistemik uygulanımında sık gōrūlen yan etkilerinin ortaya çıkmasına (72, 74) ve daha ūnemlisi kemoterapōtik ajanların etkinlięinin azalmasına (121) engel olmaktadır.

Hill ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sisplatinle tedavi edilen farelerde İT olarak uygulanan deksametazonun otoprotektif etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında ki sonuçlara göre sisplatinle indüklenen ototoksitede İT deksametazon uygulananın ABR eşik değişikliklerini azaltarak protektif bir etki gösterdiği izlenmiştir. Bu çalışmanın klinik uygulanıma aktarılması, İT steroid tedavisin zaten diğer iç kulak hastalıklarında kolay ve güvenli bir tedavi metodu olarak kullanılması nedeniyle anlamlı olacaktır. İT steroid uygulananı istenilen lokalizasyonda etkin ilaç konsantrasyonu sağlamanın yanısıra sistemik yan etkilerin görülmemesi nedeniyle avantaj sağlamaktadır (124). Kohlear implant hastalarında İT ya da parenteral steroid injeksiyonu sonrası perilenfteki metilprednizolon düzeylerine bakılmış ve İT enjeksiyon yapılan hastalarda perilenfte 33 kat daha fazla metilprednizolon izlenirken plazmalarında parenteral uygulananlara göre 136 kat daha düşük metilprednizolona rastlanmıştır (123). Bu çalışma aynı zamanda İT steroid uygulananının potansiyel kullanımı ile ilgili hayvan çalışmalarının klinik kullanımda aktarımını desteklemektedir.

Yılmaz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada intratimpanik dexametazon injeksiyonunun transient uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) lar üzerinde herhangi bir anlamlı negatif etkisinin olmadığını göstermişlerdir (125).

Hayashi ve ark. 2013 yılında yaptığı çalışmada IGF-1'nin farmakolojik olarak geliştirilen saçlı hücre hasarının düzeltilbildiği tespit edilmiştir (97). Daha önce yüksek sese maruziyet (126, 127) ve iskemik hasara (128) bağlı olarak gelişen saçlı hücre hasarında koruyucu özelliği tespit edilmiş olan IGF-1 neomisine bağlı gelişen saçlı hücre hasarını koruduğu yapılan fare çalışmaları ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada IGF-1 saçlı hücrelerdeki apoptozisi inhibe ederek ve hücre proliferasyonun hücre siklüsü yönünde devam etmesini sağlayarak etki göstermiştir(97).

Biz de daha önce sisplatin ototoksitesinde hayvan deneylerinde kullanılmış ve etkinliği kanıtlanmış bir uygulama olan İT deksametazon ile sisplatin ototoksitesinde uygulanmamış ancak benzer mekanizmalar ile etki eden ototoksiteselerde etkinliği gösterilmiş olan İT IGF-1'nin etkilerini elektrofizyolojik olarak karşılaştırdık.

Çalışmamızda 70-60 dB de 4/5.dalgadaki latans sürelerinde intratimpanik uygulamalar sonrasında azalma gözlenmemiştir ancak kulaklar birbiri ile karşılaştırıldığı zaman ya da bazal ölçüm ile post-sisplatin ölçümleri karşılaştırıldığı zaman ototoksik etkide azalma olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda ki intratimpanik IGF-1 uygulamasının BAER ölçümleri sonucunda daha önce etkinliği kanıtlanmış bir uygulama olan intratimpanik deksametazon uygulaması kadar etkili olduğu gözlenmiştir. Özellikle 50 dB de 4/5. dalga latans süresindeki istatikselsel olarak anlamlı azalma bu ajana daha üstün bir özellik kazandırır.

Sonuç olarak sisplatin ototoksitesinde her iki intratimpanik uygulamanın ototoksitesiteyi önleyici etkileri gözlenmiştir. 50 dB'de IGF-1 istatikselsel olarak üstünlük kazanması deksametazona göre daha yüksek bir terapötik etkinliğe sahip olabileceğini düşündürmüştür. Bu bulgunun doğrulanması için ileri çalışmalarda daha geniş serilere ve histopatolojik olarak doğrulanmaya gereksinim bulunmaktadır.

6.SONUÇ

Sisplatin ototoksisitesinden korunmak için ve/veya geri döndürebilmek için uzun yıllardır birçok bilim adamı sayısız deneyler yapmıştır. Ancak bu çalışmaların hiçbiri henüz günlük klinik uygulamalar haline gelmemiştir. Bu çalışmalarda kullanılan ajanların gerek kullanım yönleri gerekse hangisi olacağı konusunda kesin bir görüş birliğine varılmamıştır.

Biz de çalışmamızda son yıllarda kohlea toksisitesinde ve diğer kohlea hasarlarında hayvan deneylerinde uygunlanmış olan IGF-1 ajanını ile daha önce sisplatin ototoksisitesinde hayvan çalışmalarında iyi sonuçlar alınmış olan intratimpanik deksametazonu karşılaştırdık.

Çalışmamızda sisplatine bağlı gelişen ototoksisite BAER ölçümleri ile kanıtladı. Kontrol grubu olarak ele aldığımız intratimpanik salin enjekte edilen sağ kulaklarda ototoksisitenin seyri haricinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir.

Çalışmamızda intratimpanik IGF-1 yalnızca 50 dB ölçümünde 4/5 dalganın latans süresinde; intratimpanik deksametazona karşı istatistiksel anlamlı bir üstünlük sağlamıştır. Bu bulguların doğrulanması için histopatoloji ve elektron mikroskopisi çalışmalarına gereksinim bulunmaktadır.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız, sisplatin ototoksisitesinde intratimpanik IGF-1 ve intratimpanik deksametazonun terapötik etkilerinin elektrofizyolojik olarak karşılaştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: 12 adet sıçana 16 mg/kg tez doz yavaş infüzyon ile intraperitoneal yolla sisplatin enjeksiyonu yapıldı. Sisplatin verilmeden, sisplatin verildikten 72 saat sonra ve İT enjeksiyonlardan sonra BAER yapılarak ABR dalgalarının latans süreleri dökümente edildi. Deney hayvanlarının sağ kulakları kontrol grubu olarak kabul edildi ve intratimpanik salin enjeksiyonu yapıldı. Sol kulaklara intratimpanik IGF-1 (Grup 1, $n=4$) veya deksametazon(Grup 2, $n=3$) verildi. Deneyi 7 sıçan tamamlayabildi.

Bulgular: 90-80 dB 4/5 dalgalarda latans sürelerine kısalma gözlenmedi. 70-60 dB 4/5 dalgalarda latans sürelerinde kısalma gözlenmedi ancak ototoksisiteyi yavaşlatan ve durduran bir etki gözlendi. 50 dB 4/5 dalgalarda hem IGF-1 hemde deksametazon ototoksisiteyi iyileştiren etki gösterdi . Bu etki grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı gözlenmedi ancak grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı gözlendi.

Sonuç: Sisplatin ototoksisitesinde intratimpanik IGF-1 ototoksisiteyi durduran ve işitme seviyesinde iyileşmeye yol açan bir ajan olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Sisplatin ototoksisitesi, Deksametazon, IGF-1, Sıçan, BAER

SUMMARY

Objective: The aim of this study is to compare therapeutic effects of intratympanic dexamethasone and intratympanic IGF-1 treatments in cisplatin ototoxicity using electrophysiological evaluations.

Materials and methods: Single dose of 16 mg/kg of cisplatin was administered intraperitoneally to the 12 rats. BAER tests were performed and ABR latencies were documented at basal condition, 72h post-cisplatin administration and after IT injection of dexamethasone or IGF-1. The right ears of the rats received only intratympanic saline injection and were considered as the control group for treatment. The left ears of the rats received either IGF-1 (Group 1, $n=4$) or dexamethasone (Group 2, $n=3$). 7 rats were able to complete the study.

Results: At 90-80 dB or 70-60 dB hearing levels (HL) no improvement was observed in prolonged latency of 4/5 wave, although at 70-60 dB a beneficial effect was observed as the progression of ototoxicity was slowed down or stopped. At 50 dB HL prolonged latency of 4/5 wave was improved in response to both dexamethasone and IGF-1 treatments, while the effect was statistically significant only in the IGF-1 group.

Conclusion: Intratympanic IGF-1 could be a good choice for treatment of cisplatin induced ototoxicity, as it stops progression of ototoxicity and provides improvement in hearing levels.

Key Words: Cisplatin ototoxicity, Dexamethasone, IGF-1, Rat, BAER

KAYNAKLAR

1. BW. OJ. Anatomy and Physiology of the Ear. In: AK L, editor. Current Diagnosis and Treatment in Otolaryngology Head and Neck Surgery. New York: McGraw Hill; 2008. p. 577-82.
2. N A. İç Kulak Anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. In: N. A, editor. İç Kulak Anatomisi Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. p. 49-61.
3. DF A. Anatomy of the Ear. In: DF. A, editor. Ballenger JJ Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck: Lea&Febiger; 1991. p. 922-7.
4. P. A. Development of anatomy of the ear. In: E G, editor. Otolaryngology. Philadelphia: Harper and Row Publishers; 1984. p. 1-68.
5. D. L. Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear and middle ear. . In: Cummings CW FJ HL, editor. Otolaryngology Head and Neck Surgery. St Louis: Mosby; 1998. p. 2533-46.
6. Devranoglu I A. . Dış ve Orta Kulak Anatomisi. Dış ve Orta Kulak Cerrahisi. İstanbul: Deomed Yayıncılık; 2011. p. 1-11.
7. S. Ö. Temporal kemiğin cerrahi anatomisi. In: M.Gerçeker, editor. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: MN medikal ve Nobel tıp kitapevi; 2013. p. 3-17.
8. G A. Development of Anatomy of the Temporal Bone and Skull Base. In: Shambaugh GE JG, editor. Surgery of the ear. Philadelphia: WB Saunders.; 2003. p. 3-35.
9. Gerçeker M MS, Beton S. Koleanın mikroskopik anatomisi. In: M G, editor. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: MN medikal ve Nobel tıp kitapevi; 2013. p. 17-23.
10. Altay B ÜB. İşitme fizyolojisi ve işitme kayıpları. In: M.Gerçeker, editor. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara MN medikal ve Nobel tıp kitapevi; 2013. p. 23-31.
11. Esmer N AM, Karasalihoğlu AR, Saatçi MR. . Kulak anatomisi. Klinik odyoloji. In: N E, editor. Ankara: Ankara Özyışık Yayınevi; 1995. p. 14-35.
12. GJ K. The laboratory rat. London: Academic Press; 2000 2000.
13. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. Otolaryngology--Head and Neck Surgery. 1997;117(5):438-47.
14. Albuquerque AAS, Rossato M, Oliveira JAAd, Hyppolito MA. Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2009;75(1):43-9.
15. Wysocki J. Topographical anatomy and measurements of selected parameters of the rat temporal bone. Folia morphologica. 2008;67(2):111-9.
16. JW H. Anatomy and physiology of auditory evoked responses. . JW H, editor 2007
17. Muş N. ÖÖ. İşitsel Beyin Sapı Cevapları Muş N. ÖÖ, editor. Ankara1996.

18. Gorga MP, Thornton AR. The choice of stimuli for ABR measurements. *Ear and hearing*. 1989;10(4):217-30.
19. Gorga MP, Worthington DW, Reiland JK, Beauchaine KA, Goldgar DE. Some comparisons between auditory brain stem response thresholds, latencies, and the pure-tone audiogram. *Ear and hearing*. 1985;6(2):105-12.
20. Stapells DR, Picton TW. Technical aspects of brainstem evoked potential audiometry using tones. *Ear and hearing*. 1981;2(1):20-9.
21. Burkard R MK. Introduction to auditory evoked potentials. In: Burkard R MK, editor. *Handbook of clinical audiology*. USA: Williams and Wilkins; 2009. p. 222-41.
22. JW H. ABR analysis and interpretation. *New handbook of auditory evoked responses 2007*. p. 212-9.
23. Koga K, Tonaka Y. Auditory brainstem responses and behavioral audiometry: Developmental comalates. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*. 1980;106:564-6.
24. Özdamar Ö, Stein L. Auditory brain stem response (ABR) in unilateral hearing loss. *The Laryngoscope*. 1981;91(4):565-74.
25. Giroux AP, Pratt,L.W. Brainstem evoked response audiometry. *Gir Ann OtolRhinol Laryngol*. 1983;92:183-6.
26. Niyazi M, YAĞLIDERE Ö, ÖNDER T, DÜNDAR A. Erişkin insanlarda Beyin Sapı Uyarılmış işitme Cevaplarına Elektrot Lokalizasyonunun Rolü. *Turkiye Klinikleri Journal of Case Reports*. 1991;9(6):419-24.
27. Paludetti G, Maurizi M, Ottaviani F. Effects of stimulus repetition rate on the auditory brain stem responses (ABR). *Otology & Neurotology*. 1983;4(3):226-34.
28. Church M, Jen K-L, Anumba J, Jackson D, Adams B, Hotra J. Excess omega-3 fatty acid consumption by mothers during pregnancy and lactation caused shorter life span and abnormal ABRs in old adult offspring. *Neurotoxicology and teratology*. 2010;32(2):171-81.
29. Peyrone M. Ueber die einwirkung des ammoniaks auf platinchlorür. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1844;51(1):1-29.
30. Rosenberg B, Van Camp L, Grimley EB, Thomson AJ. The inhibition of growth or cell division in *Escherichia coli* by different ionic species of platinum(IV) complexes. *The Journal of biological chemistry*. 1967;242(6):1347-52. Epub 1967/03/25.
31. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of Cell Division in *Escherichia Coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature*. 1965;205:698-9. Epub 1965/02/13.
32. Chabner BA AP, Druker BJ, Michaelson MD, Mitsiades CS, Goss PE, et al. . *Chemotherapy of Neoplastic Diseases*. In: LL B, editor. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics: McGraw-Hill*; 2006.
33. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(1):92-8.
34. Group DoVALCS. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *The New England journal of medicine*. 1991;324:1685-90.
35. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily

- cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(7):1458-64.
36. Kopke RD, Liu W, Gabaizadeh R, Jacono A, Feghali J, Spray D, et al. Use of organotypic cultures of Corti's organ to study the protective effects of antioxidant molecules on cisplatin-induced damage of auditory hair cells. *Otology & Neurotology*. 1997;18(5):559-71.
 37. Bai J, Cederbaum AI. Mitochondrial catalase and oxidative injury. *Neurosignals*. 2001;10(3-4):189-99.
 38. Alam SA, Ikeda K, Oshima T, Suzuki M, Kawase T, Kikuchi T, et al. Cisplatin-induced apoptotic cell death in Mongolian gerbil cochlea. *Hearing research*. 2000;141(1):28-38.
 39. Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, Dong Y, et al. A novel model for rapid induction of apoptosis in spiral ganglions of mice. *The Laryngoscope*. 2003;113(6):994-9.
 40. Lee JE, Nakagawa T, Kita T, Kim TS, Iguchi F, Endo T, et al. Mechanisms of apoptosis induced by cisplatin in marginal cells in mouse stria vascularis. *ORL*. 2004;66(3):111-8.
 41. Strauss M, Towfighi J, Lord S, Lipton A, Harvey HA, Brown B. Cis-platinum Ototoxicity: Clinical experience and temporal bone histopathology. *The Laryngoscope*. 1983;93(12):1554-9.
 42. Rosenberg BH, Cavalieri LF. Template deoxyribonucleic acid and the control of replication. 1965.
 43. Hill J, Speer R. Organo-platinum complexes as antitumor agents (review). *Anticancer research*. 1981;2(3):173-86.
 44. Kovach JS, Ballesteros AO, Meyers M, Soria M, Goldberger RF. A cis/trans Test of the Effect of the First Enzyme for Histidine Biosynthesis on Regulation of the Histidine Operon. *Journal of bacteriology*. 1973;114(1):351-6.
 45. DeConti RC, Toftness BR, Lange RC, Creasey WA. Clinical and pharmacological studies with cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Research*. 1973;33(6):1310-5.
 46. Rossof AH, Slayton RE, Perlia CP. Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum (II)(NSC 119875, CACP). *Cancer*. 1972;30(6):1451-6.
 47. Warriar R, Chauhan A, Davluri M, Tedesco SL, Nadell J, Craver R. Cisplatin and cranial irradiation-related hearing loss in children. *The Ochsner Journal*. 2012;12(3):191-6.
 48. Abujamra AL, Escosteguy JR, Dall'Igna C, Manica D, Cigana LF, Coradini P, et al. The use of high-frequency audiometry increases the diagnosis of asymptomatic hearing loss in pediatric patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(3):474-8.
 49. Coupland SG, Ponton CW, Eggermont JJ, Bowen TJ, Grant RM. Assessment of cisplatin-induced ototoxicity using derived-band ABRs. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 1991;22(3):237-48.
 50. Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatric blood & cancer*. 2012;59(1):144-8.
 51. Zuur C, Simis Y, Lansdaal P, Rasch C, Tange R, Balm A, et al. Audiometric patterns in ototoxicity of intra-arterial cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer. *Audiology and Neurotology*. 2006;11(5):318-30.

52. Nakai Y, Konishi K, Chang K, Ohashi K, Morisaki N, Minowa Y, et al. Ototoxicity of the anticancer drug cisplatin: an experimental study. *Acta otolaryngologica*. 1982;93(1-6):227-32.
53. Sluyter S, Klis SF, de Groot JC, Smoorenburg GF. Alterations in the stria vascularis in relation to cisplatin ototoxicity and recovery. *Hearing research*. 2003;185(1):49-56.
54. Wright CG, Schaefer SD. Inner ear histopathology in patients treated with Cis-Platinum. *The Laryngoscope*. 1982;92(12):1408-13.
55. Hinojosa R, Riggs LC, Strauss M, Matz GJ. Temporal bone histopathology of cisplatin ototoxicity. *Otology & Neurotology*. 1995;16(6):731-40.
56. Hoistad DL, Ondrey FG, Mutlu C, Schachern PA, Paparella MM, Adams GL. Histopathology of human temporal bone after cis-platinum, radiation, or both. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 1998;118(6):825-32.
57. Al-Khatib T, Cohen N, Carret A-S, Daniel S. Cisplatin ototoxicity in children, long-term follow up. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010;74(8):913-9.
58. Şimşek G, Tokgoz SA, Vuralkan E, Caliskan M, Besalti O, Akin I. Protective effects of resveratrol on cisplatin-dependent inner-ear damage in rats. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(6):1789-93.
59. Shin Y, Song S, Kang S, Hwang H, Choi J, Lee B, et al. A novel synthetic compound, 3-amino-3-(4-fluoro-phenyl)-1H-quinoline-2, 4-dione, inhibits cisplatin-induced hearing loss by the suppression of reactive oxygen species: in vitro and in vivo study. *Neuroscience*. 2013;232:1-12.
60. Sagit M, Korkmaz F, Akcadag A, Somdas MA. Protective effect of thymoquinone against cisplatin-induced ototoxicity. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(8):2231-7.
61. Cakil B, Basar FS, Atmaca S, Cengel SK, Tekat A, Tanyeri Y. The protective effect of Ginkgo biloba extract against experimental cisplatin ototoxicity: animal research using distortion product otoacoustic emissions. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2012;126(11):1097-101.
62. Bielefeld EC, Tanaka C, Coling D, Li M, Henderson D, Fetoni AR. An Src-protein tyrosine kinase inhibitor to reduce cisplatin ototoxicity while preserving its antitumor effect. *Anti-cancer drugs*. 2013;24(1):43-51.
63. Waissbluth S, Dupuis I, Daniel SJ. Protective effect of erdosteine against cisplatin-induced ototoxicity in a guinea pig model. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2012;146(4):627-32.
64. Başoğlu MS, Eren E, Aslan H, Bingöballı AG, Öztürkcan S, Katılmış H. Prevention of cisplatin ototoxicity: Efficacy of micronized flavonoid fraction in a guinea pig model. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2012;76(9):1343-6.
65. Topdag M, Iseri M, Gelenli E, Yardimoglu M, Yazir Y, Ulubil S, et al. Effect of intratympanic dexamethasone, memantine and piracetam on cellular apoptosis due to cisplatin ototoxicity. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2012;126(11):1091-6.
66. Celebi S, Gurdal MM, Ozkul MH, Yasar H, Balikci HH. The effect of intratympanic vitamin C administration on cisplatin-induced ototoxicity. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(4):1293-7.

67. Lee C-K, Shin J-I, Cho Y-S. Protective effect of minocycline against cisplatin-induced ototoxicity. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2011;4(2):77-82.
68. Berglin CE, Pierre PV, Bramer T, Edsman K, Ehrsson H, Eksborg S, et al. Prevention of cisplatin-induced hearing loss by administration of a thiosulfate-containing gel to the middle ear in a guinea pig model. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2011;68(6):1547-56.
69. Xiong M, He Q, Wang J, Lai H. Astragalosides reduce cisplatin ototoxicity in guinea pigs. *ORL*. 2011;73(3):131-6.
70. Lee J, Kang S, Hwang H, Pyun J, Choung Y, Kim C. Epicatechin protects the auditory organ by attenuating cisplatin-induced ototoxicity through inhibition of ERK. *Toxicology letters*. 2010;199(3):308-16.
71. L. B. Goodman & Gilman 's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Bruce C KB, editor 2010.
72. Doyle KJ, Bauch C, Battista R, Beatty C, Hughes GB, Mason J, et al. Intratympanic steroid treatment: a review. *Otology & Neurotology*. 2004;25(6):1034-9.
73. Salt AN, Plontke SK. Local inner-ear drug delivery and pharmacokinetics. *Drug discovery today*. 2005;10(19):1299-306.
74. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *The Laryngoscope*. 1999;109(S91):1-17.
75. Chen Z, Duan M, Lee H, Ruan R, Ulfendahl M. Pharmacokinetics of caroverine in the inner ear and its effects on cochlear function after systemic and local administrations in Guinea pigs. *Audiology and Neurotology*. 2003;8(1):49-56.
76. Huy PTB, Bernard P, Schacht J. Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat. Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. *Journal of Clinical Investigation*. 1986;77(5):1492.
77. Hibi T, Suzuki T, Nakashima T. Perilymphatic concentration of gentamicin administered intratympanically in guinea pigs. *Acta oto-laryngologica*. 2001;121(3):336-41.
78. Goycoolea MV. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta oto-laryngologica*. 2001;121(4):437-47.
79. Parham K. Can intratympanic dexamethasone protect against cisplatin ototoxicity in mice with age-related hearing loss? *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011;145(4):635-40. Epub 2011/05/17.
80. Daldal A, Odabasi O, Serbetcioglu B. The protective effect of intratympanic dexamethasone on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007;137(5):747-52. Epub 2007/10/31.
81. Jenkins PJ, Bustin SA. Evidence for a link between IGF-I and cancer. *European Journal of Endocrinology*. 2004;151(Suppl 1):S17-S22.
82. Varela-Nieto I, Hartl M, Gorospe I, Leon Y. Anti-apoptotic actions of insulin-like growth factors: lessons from development and implications in neoplastic cell transformation. *Current pharmaceutical design*. 2007;13(7):687-703.
83. Bondy CA, Cheng CM. Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain. *European journal of pharmacology*. 2004;490(1):25-31.

84. Popken GJ, Hodge RD, Ye P, Zhang J, Ng W, O'Kusky JR, et al. In vivo effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) on prenatal and early postnatal development of the central nervous system. *European Journal of Neuroscience*. 2004;19(8):2056-68.
85. Varela-Nieto I, Enrique J, Valenciano AI, León Y. Cell death in the nervous system. *Molecular neurobiology*. 2003;28(1):23-49.
86. Cediel R, Riquelme R, Contreras J, Díaz A, Varela-Nieto I. Sensorineural hearing loss in insulin-like growth factor I-null mice: a new model of human deafness. *European Journal of Neuroscience*. 2006;23(2):587-90.
87. Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. *Journal of medical genetics*. 2003;40(12):913-7.
88. Walenkamp M, Karperien M, Pereira A, Hilhorst-Hofstee Y, Van Doorn J, Chen J, et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(5):2855-64.
89. Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(18):1363-7.
90. Datta SR, Brunet A, Greenberg ME. Cellular survival: a play in three Acts. *Genes & development*. 1999;13(22):2905-27.
91. Medema RH, Kops GJ, Bos JL, Burgering BM. AFX-like Forkhead transcription factors mediate cell-cycle regulation by Ras and PKB through p27kip1. *Nature*. 2000;404(6779):782-7.
92. Finlay D, Healy V, Furlong F, O'Connell F, Keon N, Martin F. MAP kinase pathway signalling is essential for extracellular matrix determined mammary epithelial cell survival. *Cell death and differentiation*. 2000;7(3):302-13.
93. Holmström TH, Tran SE, Johnson VL, Ahn NG, Chow SC, Eriksson JE. Inhibition of mitogen-activated kinase signaling sensitizes HeLa cells to Fas receptor-mediated apoptosis. *Molecular and cellular biology*. 1999;19(9):5991-6002.
94. Laine H, Sulg M, Kirjavainen A, Pirvola U. Cell cycle regulation in the inner ear sensory epithelia: role of cyclin D1 and cyclin-dependent kinase inhibitors. *Developmental biology*. 2010;337(1):134-46.
95. Ruben RJ. Development of the inner ear of the mouse: a radioautographic study of terminal mitoses. *Acta oto-laryngologica*. 1967;Suppl 220: 1.
96. Hu A, Parnes LS. Intratympanic steroids for inner ear disorders: a review. *Audiology and Neurotology*. 2009;14(6):373-82.
97. Hayashi Y, Yamamoto N, Nakagawa T, Ito J. Insulin-like growth factor 1 inhibits hair cell apoptosis and promotes the cell cycle of supporting cells by activating different downstream cascades after pharmacological hair cell injury in neonatal mice. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2013;56:29-38.
98. Piel I, Meyer D, Perlia CP, Wolfe V. Effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) on hearing function in man. *Cancer chemotherapy reports Part 1*. 1973;58(6):871-5.
99. Laurell G, Jungnelius U. High-Dose cisplatin treatment: Hearing loss and plasma concentrations. *The Laryngoscope*. 1990;100(7):724-34.
100. Cardinaal RM, de Groot JC, Huizing EH, Veldman JE, Smoorenburg GF. Cisplatin-induced ototoxicity: morphological evidence of spontaneous outer hair cell recovery in albino guinea pigs? *Hearing research*. 2000;144(1):147-56.

101. Smoorenburg GF, de Groot JC, Hamers F, Klis SF. Protection and Spontaneous Recovery from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;884(1):192-210.
102. van Ruijven MW, de Groot JC, Klis SF, Smoorenburg GF. The cochlear targets of cisplatin: an electrophysiological and morphological time-sequence study. *Hearing research*. 2005;205(1):241-8.
103. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing research*. 2007;226(1):157-67.
104. Feghali JG, Liu W, Van De Water TR. L-N-Acetyl-Cysteine Protection Against Cisplatin-Induced Auditory Neuronal and Hair Cell Toxicity. *The Laryngoscope*. 2001;111(7):1147-55.
105. Rybak LP, Ravi R, Somani SM. Mechanism of protection by diethyldithiocarbamate against cisplatin ototoxicity: antioxidant system. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1995;26(2):293-300.
106. Dehne N, Lautermann J, Petrat F, Rauen U, De Groot H. Cisplatin ototoxicity: involvement of iron and enhanced formation of superoxide anion radicals. *Toxicology and applied pharmacology*. 2001;174(1):27-34.
107. Rybak LP, Husain K, Morris C, Whitworth C, Somani S. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Otology & Neurotology*. 2000;21(4):513-20.
108. Clerici WJ, DiMartino DL, Prasad MR. Direct effects of reactive oxygen species on cochlear outer hair cell shape in vitro. *Hearing research*. 1995;84(1):30-40.
109. Dickey DT, Muldoon LL, Kraemer DF, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced ototoxicity by N-acetylcysteine in a rat model. *Hearing research*. 2004;193(1):25-30.
110. Wang J, Faulconbridge RL, Fetoni A, Guitton M, Pujol R, Puel J. Local application of sodium thiosulfate prevents cisplatin-induced hearing loss in the guinea pig. *Neuropharmacology*. 2003;45(3):380-93.
111. Minami SB, Sha S-H, Schacht J. Antioxidant protection in a new animal model of cisplatin-induced ototoxicity. *Hearing research*. 2004;198(1):137-43.
112. Li G, Sha S-H, Zotova E, Arezzo J, Van De Water T, Schacht J. Salicylate protects hearing and kidney function from cisplatin toxicity without compromising its oncolytic action. *Laboratory investigation*. 2002;82(5):585-96.
113. Korver KD, Rybak LP, Whitworth C, Campbell KM. Round window application of D-methionine provides complete cisplatin otoprotection. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2002;126(6):683-9.
114. Li G, Frenz DA, Brahmblatt S, Feghali JG, Ruben RJ, Berggren D, et al. Round window membrane delivery of L-methionine provides protection from cisplatin ototoxicity without compromising chemotherapeutic efficacy. *Neurotoxicology*. 2001;22(2):163-76.
115. Lynch ED, Gu R, Pierce C, Kil J. Combined oral delivery of ebselen and allopurinol reduces multiple cisplatin toxicities in rat breast and ovarian cancer models while enhancing anti-tumor activity. *Anti-cancer drugs*. 2005;16(5):569-79.
116. Watanabe K-i, Hess A, Bloch W, Michel O. Nitric oxide synthase inhibitor suppresses the ototoxic side effect of cisplatin in guinea pigs. *Anti-cancer drugs*. 2000;11(5):401-6.
117. Fetoni AR, Quaranta N, Marchese R, Cadoni G, Paludetti G, Sergi B. The protective role of tiopronin in cisplatin ototoxicity in Wistar rats. *International journal of audiology*. 2004;43(8):465-70.

118. Kolls J, Xie J, LeBlanc R, Malinski T, Nelson S, Summer W, et al. Rapid induction of messenger RNA for nitric oxide synthase II in rat neutrophils in vivo by endotoxin and its suppression by prednisolone. *Experimental Biology and Medicine*. 1994;205(3):220-5.
119. Nagura M, Iwasaki S, Wu R, Mizuta K, Umemura K, Hoshino T. Effects of corticosteroid, contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea. *European journal of pharmacology*. 1999;366(1):47-53.
120. Hargunani CA, Kempton JB, DeGagne JM, Trune DR. Intratympanic injection of dexamethasone: time course of inner ear distribution and conversion to its active form. *Otology & Neurotology*. 2006;27(4):564-9.
121. Herr I, Ucur E, Herzer K, Okouoyo S, Ridder R, Krammer PH, et al. Glucocorticoid cotreatment induces apoptosis resistance toward cancer therapy in carcinomas. *Cancer Research*. 2003;63(12):3112-20.
122. Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, Gatz M, Connelly PE, Huang E, et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2000;122(4):521-8.
123. Bird PA, Begg EJ, Zhang M, Keast AT, Murray DP, Balkany TJ. Intratympanic versus intravenous delivery of methylprednisolone to cochlear perilymph. *Otology & Neurotology*. 2007;28(8):1124-30.
124. Hill GW, Morest DK, Parham K. Cisplatin-induced ototoxicity: effect of intratympanic dexamethasone injections. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2008;29(7):1005-11. Epub 2008/08/22.
125. Yilmaz I, Yilmazer C, Erkan AN, Aslan SG, Ozluoglu LN. Intratympanic dexamethasone injection effects on transient-evoked otoacoustic emission. *American journal of otolaryngology*. 2005;26(2):113-7.
126. Iwai K, Nakagawa T, Endo T, Matsuoka Y, Kita T, Kim TS, et al. Cochlear Protection by Local Insulin-Like Growth Factor-1 Application Using Biodegradable Hydrogel. *The Laryngoscope*. 2006;116(4):529-33.
127. Lee KY, Nakagawa T, Okano T, Hori R, Ono K, Tabata Y, et al. Novel therapy for hearing loss: delivery of insulin-like growth factor 1 to the cochlea using gelatin hydrogel. *Otology & Neurotology*. 2007;28(7):976-81.
128. Fujiwara T, Hato N, Nakagawa T, Tabata Y, Yoshida T, Komobuchi H, et al. Insulin-like growth factor 1 treatment via hydrogels rescues cochlear hair cells from ischemic injury. *Neuroreport*. 2008;19(16):1585-8.