

T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

Ratlarda Tek Taraflı Labirentektomi Sonrası  
Koenzim Q10' un Vestibüler Rehabilitasyon Sürecine  
Etkisi  
Deneysel çalışma

UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE ÇEÇEN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. RIFAT KARLI

Samsun-2016

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sũresince bilgi ve tecrũbelerini paylaşan, desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Rifat Karlı' ya ve anabilim dalı başkanı Prof. Dr. R. Őnal' a saygı ve řũkranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum tũm hocalarıma sonsuz saygı ve řũkranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın hazırlık sũrecinde yardımlarını esirgemeyen Tıp Fakũltesi Biyokimya Anabilim Dalı oğretim ũyesi Doç. Dr. Bahattin Avcı' ya, Tıp Fakũltesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı oğretim ũyesi Yrd. Doç. Dr. Gökhan Kutlar' a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tũm asistan arkadaşlarıma ve tũm klinik çalışanlarına teőekkũr ederim.

Hayatımın her aşamasında hep yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman fedakarlığa hazır olan anne-babama ve sevgili eşim Yavuz' a, sahip olduğum tũm gũzellikleri paylaştığım ablam ve abilerime ve tez yazım sũresi boyunca yanımdan hiç ayrılmayan biricik oğlum Mehmet Yiğit' e sevgi ve teőekkũrlerimi sunarım.

Dr. Ayşe een

Samsun 2016

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
KISALTMALAR	II
ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER	III
TABLolar	IV
ÖZET	V
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TEMPORAL KEMİK ANATOMİSİ	2
2.2. KULAK ANATOMİSİ	3
2.2.1. Dış Kulak	4
2.2.2. Kulak Zarı	4
2.2.3. Orta Kulak	5
2.2.4. İç Kulak	8
2.3. İÇ KULAK FİZYOLOJİSİ	12
2.4. VESTİBÜLER SİSTEM FİZYOLOJİ	13
2.5. RAT KULAK ANATOMİSİ	14
2.6. LABİRENTEKTOMİ	16
2.6.1. Postoperatif Dönem ve Vestibüler Adaptasyon	17
2.7. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMİ ve KOENZİM Q10	19
2.7.1. Koenzim Q10	21
3. MATERYAL VE METOD	23
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR	49
8. EK	60

ATP	: Adenozin trifosfat
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CoQ10	: KoenzimQ10
DKY	: Dış kulak yolu
DTH	: Dış tüy hücresi
HADYEK	: Hayvan Deneylei Yerel Etik Kurulu
İP	: İntraperitoneal
İTH	: İç tüy hücresi
K <sup>+</sup>	: Potasyum
kg	: Kilogram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MSS	: Merkezi sinir sistemi
Na <sup>+</sup>	: Sodyum
NMDA	: N-metil D- aspartat
SSS	: Santral sini sistemi
VOR	: Vestibülo-oküler refleks

## ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER

Şekil 2.1: Kulak anatomisi

Şekil 2.2: Kulak zarı

Şekil 2.3: Kemikçik zincir

Şekil 2.4: Kemik labirent ve içerisinde yerleşik membranöz labirent

Şekil 2.5: Rat ve insan kulak zarı arasındaki farklar (sağ kulak zarı )

Resim 3.1: Otomikroskopik görüş altında ratların sağ kulağına labirentektomi uygulanması

Resim 3.2: Operasyon görüntüleri

Resim 3.3: Postoperatif baş eğim derecesi görüntüleri

Resim 3.4: Koenzim Q10'un soya yağı ile hazırlanması

Grafik 4. 1: Grup 1 için baş eğim derecesi değerlerinin zamanla değişimi

Grafik 4.2: Grup 2 için baş eğim derecesi değerlerinin zamanla değişimi

Grafik 4.3: Grup 3 için baş eğim derecesi değerlerinin zamanla değişimi

Grafik 4.4: Grup 1 için postüral defisit değerlerinin zamanla değişimi

Grafik 4.5: Grup 2 için postüral defisit değerlerinin zamanla değişimi

Grafik 4.6: Grup 3 için postüral defisit değerlerinin zamanla değişimi

Grafik 4. 7: Grup 1 için nistagmus değerlerinin zamanla değişimi

Grafik 4.8: Grup 2 için nistagmus değerlerinin zamanla değişimi

Grafik 4.9: Grup 3 için nistagmus değerlerinin zamanla değişimi

## **TABLÖLAR**

Tablo 3.1: Deney grupları

Tablo 4.1: Baş eğim derecesi değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 4.2: Postüral defisit değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 4.3: Nistagmus değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması



## ÖZET

**Amaç:** Ratlarda tek taraflı labirentektomi sonrası koenzim Q10' un vestibüler rehabilitasyon sürecine etkisini davranışsal testlerle gözlemlemektir.

**Yöntem ve gereç:** Otomikroskopik muayene bulgular normal olan 30 adet Wistar cinsi dişi ratlar randomize olarak 10' arlı 3 gruba ayrıldı. Grup 1 sadece labirentektomi yapılan, preoperatif ve postoperatif intraperitoneal (İP) işlem yapılmayan grup. Grup 2 labirentektomi yapılan, preoperatif 3 gün önce ve postoperatif 3 gün boyunca günde tek doz soya yağı içinde çözündürülmüş CoQ10, 10 mg/kg' dan 1 ml olacak şekilde İP yolla uygulanan grup ve Grup 3 ise labirentektomi yapılan ratlara oluşan İP enjeksiyon stresini taklit etmek amacıyla preoperatif 3 gün önce ve postoperatif 3 gün boyunca günde tek doz 1ml İP soya yağı verilen grup olarak 3 eşit gruba ayrıldı. Tüm ratların sağ kulaklarına aynı cerrah tarafından cerrahi labirentektomi yapıldı. Labirentektomi sonrası hızlı fazı sağlam tarafa vuran nistagmus, başın opere olan tarafa deviye olması, yürümede bozukluk, aynı tarafta ekstensör kasların tonusunda azalma gibi bulgular gözlemlendi. Bulgular video kamera ile kayıt edildi. Biz çalışmamızda tek taraflı vestibüler ablasyon sonrası vestibüler dengesizliğin davranışsal belirtileri için nistagmus, başın eğim derecesi ve postural asimetriyi 1, 2, 3, 7 ve 15. günlerde gözlemlemeyi tercih ettik ve bu davranışlar için maksimum 10 puan verdik.

**Bulgular:** Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde başın eğim derecesi açısından grup 2 ve grup 3 'ün değerleri grup 1 'e göre hafif yüksek olmakla beraber her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Postüral defisit değerleri ve nistagmus açısından grup 2 ve grup 3 grup 1'e göre bazı günlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olsada bu anlamlılık bazı günler ile sınırlı kalmıştır.

**Sonuç:** CoQ'un çalışmamızdaki vestibüler rehabilitasyon sürecine etkisinin sınırlı kalmasını dozunun düşük ve uygulanım süresinin az olmasından, denek sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Kullandığımız düşük doz, kısa süreli CoQ10 ve sınırlı sayıdaki deneklere rağmen vestibüler rehabilitasyon sürecine sınırlıda olsa olumlu etkileri olması nedeni ile CoQ' un labirentektomi sonrası vestibüler rehabilitasyon sürecine etkisinin göz ardı edilmemesi gerektiğine, daha geniş çalışma grupları ile daha yüksek dozda ve daha uzun süreli CoQ10 kullanımına ihtiyaç olduğuna inanmaktayız.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Vertigo kontrolünde son basamak tedavi yöntemi olan labirentektomi; ilk olarak 1904 yılında Millian ve Lake tarafından birbirlerinden bağımsız olarak tanımlanmıştır (1,2). Labirentektomi; kimyasal ve cerrahi olarak ikiye ayrılmaktadır. Kimyasal labirentektomide vestibulotoksik bir ajan olan aminoglikozitler tek taraflı vestibüler ablasyon yaparak vertigo tedavisinde kullanılmaktadırlar (3). Cerrahi labirentektomi ise, medikal tedavinin başarısız olduğu, önemli ölçüde işitme kaybının da olduğu tek taraflı periferik vestibüler patolojilerde vertigo kontrolü için uygulanabilen çok etkin ablatif bir cerrahi girişimdir (1,2).

Hücre yapısında bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma sistemi denmektedir (4,5). KoenzimQ10 (CoQ10) hücredeki enerji üretimi sırasında kilit enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapan, her hücrede bulunabilen, yağda çözünen, vitamin benzeri bir bileşiktir. CoQ10 oksijen kaynaklı radikaller ve serbest oksijen ile etkileşerek lipid peroksidasyonunun başlamasını ve biyomoleküllerin zarar görmesini engeller (6,7,8).

Vestibüler fonksiyonlar üzerine bilgilerimiz, tek veya çift taraflı labirent lezyonlarından elde edilen klinik ve bu konuda yapılan hayvan deneylerinden elde edilen deneysel bilgilere dayanmaktadır. Hayvan deneylerinde kompanzasyon olayının ilaçlardan, vizüel ve vücut egzersizlerinden etkilendiği saptanmıştır (9).

Bu çalışmanın amacı labirentektomi sonrası intraperitoneal uygulanan CoQ10' un vestibüler fonksiyonlar üzerine etkisini başın eğim derecesi, postural defisit ve nistagmus ile değerlendirmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TEMPORAL KEMİK ANATOMİSİ

İşitme ve denge organları temporal kemik içerisinde yerleşmiştir. Temporal kemik, sfenoid, parietal, oksipital ve zigomatik kemik ile eklem yaparak kafatasının yan ve alt duvarının oluşumuna katılır. Bu nedenle temporal kemik aynı zamanda kafa tabanının da bir parçasıdır. Temporal kemik skuamöz, timpanik, mastoid ve petröz parça olarak dört bölümde incelenir<sup>10,11</sup>.

Skuamöz parça, vertikal bir yaprak biçimindedir, sfenoid kemiğin büyük kanadı ve parietal kemiğin bir parçası ile birlikte, orta kafa tabanının lateral sınırını oluşturur. Dış yüzeyi temporal adale için tutunma yeri olup önemli bir cerrahi kılavuz yeri olan linea temporalis ile sınırlanır. Linea temporalis anteriora doğru zigomatik çıkıntı ile devam eder. Bu çıkıntı temporomandibüler fossanın üst sınırını yapar<sup>10</sup>.

Timpanik parça, dış kulak yolunun ön, arka ve kısmen alt kısmını yapar. Ön alt kısmının ortası çok ince olup Foramen Huschke denilen delikler içerir. Timpanik kemik üst kısmı açık kalmış bir bilezik gibidir. Bu açıklığa Rivinus çentiği denir. Timpanik kemiğin iç nihayeti dar bir oluk şeklinde olup sulkus timpanikus adını alır. Kulak zarının pars tensa kısmı buraya yerleşir. Pars Flaksida ise bileziğin açık kalan kısmına yerleşir<sup>10</sup>.

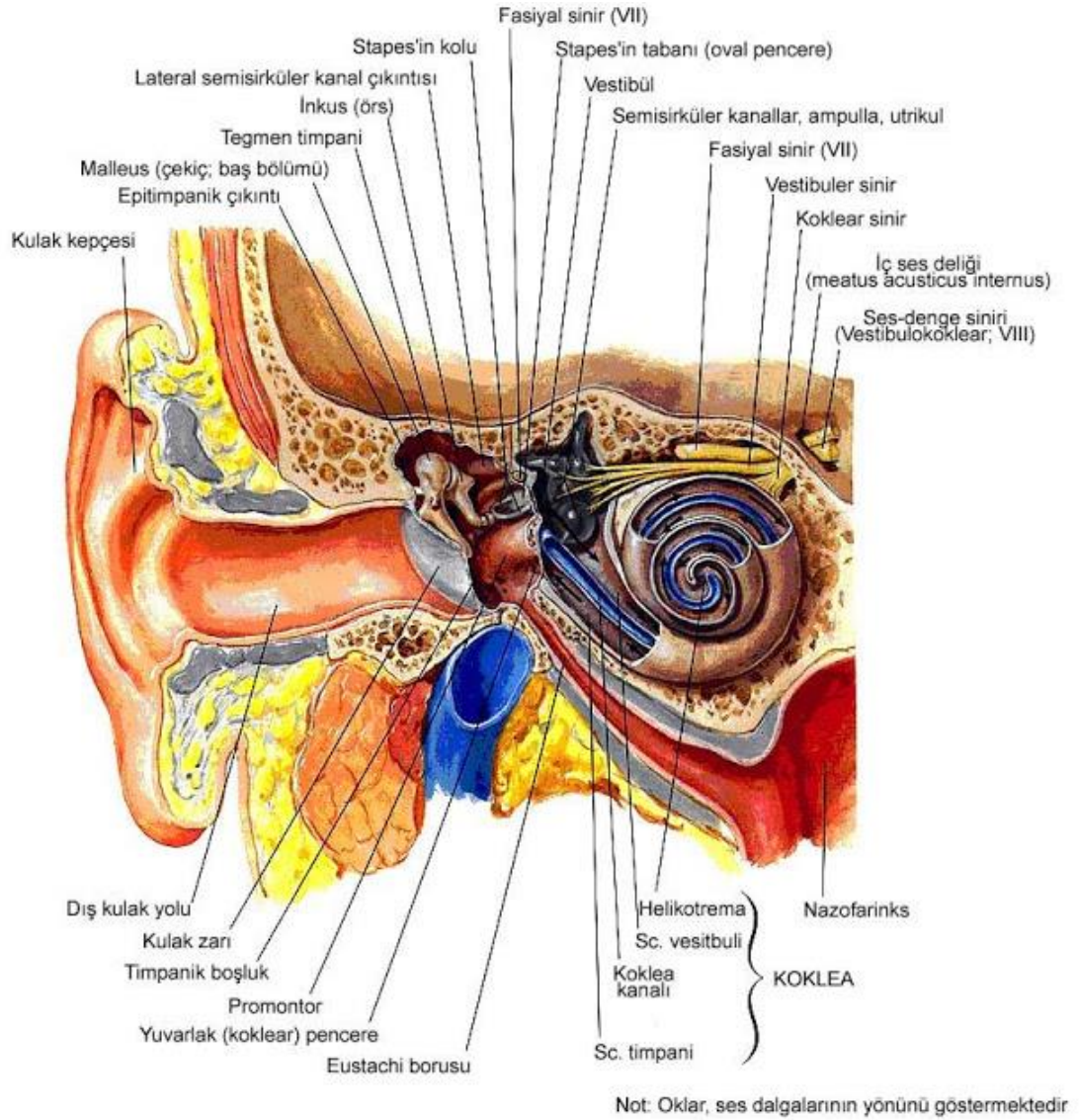
Mastoid parça, havalanmış bir kemik çıkıntı olan mastoid, temporal kemiğin posterior ve inferior bölgesindedir. Skuamöz parça ile birleşmesinden oluşan petroskuamöz sütür, zigomatik kökten ortaya doğru uzanarak orta kafa çukurunun alt sınırını yapar. Bu kısma linea temporalis denir. Mastoid çıkıntı, ön tarafta timpanik kemiğin posterior parçası ile eklem yaparak timpanomastoid sütürü oluşturur. Timpanomastoid sütürün yukarı ve lateralinde kemik bir çıkıntı olan suprameatal spin veya Henle dikenini bulunur. Bu çıkıntının posteriorunda ve süperior temporal çizginin inferiorunda kripriform plate olarak adlandırılan hafif çökük bir alan bulunur ve bu bölge mastoid antruma ulaşmada önemlidir. Mastoid parçanın alt dış yüzüne sternokleidomastoid kası yapışır. Kemiğin iç yüzünde sigmoid sinüsün yerleştiği sulkus sinüs sigmoidea adı verilen derin bir sulkus bulunur. Mastoid kemiğin iç ve dış yüzeyleri arasında içi hava dolu hücreler bulunmaktadır. Bunlara mastoid hava hücreleri, en büyüğüne ise antrum adı verilir<sup>10,11</sup>.

Petröz parça, üç yüzlü piramide benzer. Ön yüzü temporal lobun oturduğu alan olup orta kafa çukurunun tabanını oluşturur. Bu yüzde en belirgin yapı süperior semisirküler kanalın oluşturduğu arkuat eminenstir. Petröz kemiğin arka yüzü vertikaldir ve arka kafa çukuru ile komşudur. Kemiğin posterior yüzünde en önemli yapı fasial sinir ve vestibulokoklear siniri taşıyan internal akustik kanaldır. Ön ve arka yüzlerinin birleşim yerinde sinüs petrosus süperiorun yerleştiği bir oluk oluşur.

Arka yüzde meatus akustikus internusun iç ağzı vardır, VII. ve VIII. kranial sinirler ve koklear damarlar buradan temporal kemiğe girer. Tabanın alt yüzü oksipital kemikle beraber foramen jugulareyi oluşturur. Bu bölgenin dışından sigmoid sinüs geçer ve inferior petrozal sinüs ile birleşir. Deliğin iç yanında ise IX. sinir ve ganglionu, X. sinir ve Arnold ganglionu ile XI. sinir bulunur<sup>10,11</sup>.

## 2.2. KULAK ANATOMİSİ

İşitme ve denge fonksiyonlarının periferik organı olan kulak, temporal kemik içerisinde yerleşmiştir. Kulak, aurikula ve dış kulak yolunu içeren dış kulak, kulak zarı, kemikçikler, mastoid hücreler ve östaki tüpünü içeren orta kulak ile vestibüler sistem, koklea ve iç kulak yolunu içeren iç kulak olmak üzere toplam üç bölümden oluşur<sup>12</sup>. Kulak anatomisi Şekil 2.1’ de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Kulak anatomisi <sup>13</sup>

### 2.2.1. Dış Kulak

Kulak kepçesi: Perikondrium ve cilt tarafından kaplanmış, karakteristik düzensiz bir şekli bulunan fibroelastik bir kıkırdaktan oluşmuştur. Lateral yüzü örten deri perikondriuma sıkıca yapışık iken, medial yüzü örten epidermisin altında daha gevşek bir areolar dokuya yapışmıştır<sup>12</sup>.

Dış Kulak Yolu (DKY): Kavum konkadından kulak zarına kadar olan uzunluğu içine alır. Lateral bir fibrokartilaj kanal ve medial bir kemik kanaldan oluşur. Yaklaşık 25 mm uzunluğundadır. 1/3 dış kısmı kartilajinöz, 2/3 kısmı ise kemik yapıda ve 'S' şeklindedir. Lateral 1/3' lük kısım serömüsinöz bezler ve kıllarda dahil olmak üzere tüm deri eklerine sahiptir. Deri yüzeyi mediale doğru gidildikçe, kulak zarı ile birleşme yerinde sadece bir veya iki hücre kalınlığında kalacak şekilde incelikir<sup>12</sup>.

### 2.2.2. Kulak Zarı

Kulak zarı timpan kemiğinin sulkus timpanikus parçası içine oturmuş, yarı geçirgen, 0,1 mm kalınlığında, uzun eksenini 9-10 mm, kısa eksenini 8-9 mm uzunluğunda, eliptik yapıda, oblik yerleşimli, dış yüzü ince dış kulak yolu epiteli, orta bölümü fibröz tabaka, iç kısmı orta kulak mukozası tarafından oluşturulan bir zarıdır. Sulkus timpanikus içinde anulus timpanikus adlı fibröz bir halka ile çevrilidir. Fibröz halka üst bölümde bulunmaz. Geniş olan alt bölüm (7/8) gergindir ve pars tensa adını alır. Küçük olan üst bölüm (1/8) ortada fibröz tabaka ve dışta fibröz halka içermediğinden gevşektir ve pars flaksida (Schrapnell zarı) olarak adlandırılır<sup>12</sup>.

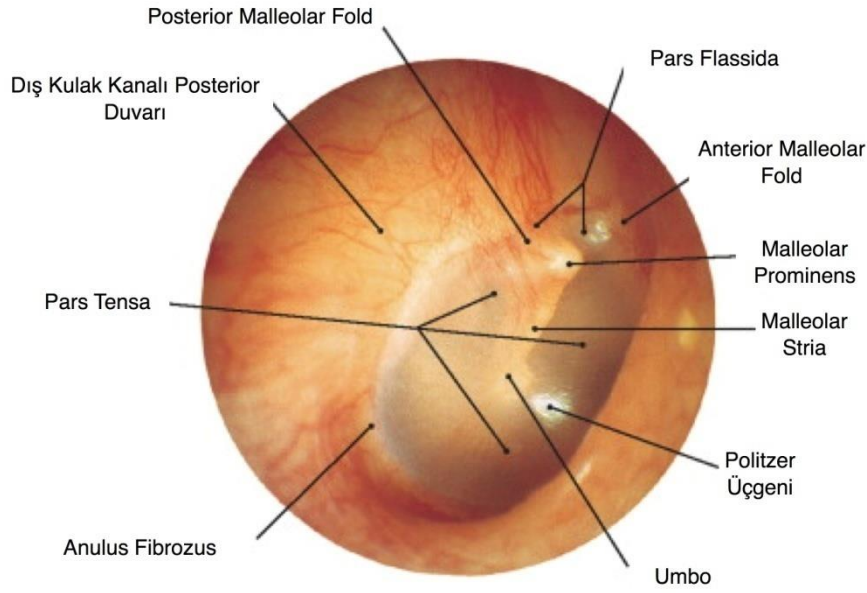
Kulak zarı dıştan içe doğru 3 tabakadan oluşur.

Kutanöz tabaka: Dış kulak yolunu örten derinin devamıdır.

Fibröz tabaka: Lamina propria adı da verilen bu tabaka radial ve sirküler tarzda seyreden liflerden yapılmıştır.

Mukozal tabaka: Kavum timpaniyi örten mukozanın devamıdır.

Topografik olarak kulak zarı dört bölgeye ayrılır. Manibrium malleiden geçen bir çizgi ve buna dik umbodan geçen diğer bir çizgi ile ön-üst, ön-alt, arka-üst, arka-alt diye dört kadrana ayrılır. Kulak zarı anatomisi şekil 2.2' de gösterilmiştir.



Şekil 2.2: Kulak zarı<sup>14</sup>

### 2.2.3. Orta Kulak

Orta kulak boşluğu, timpanik kavite ve mastoid antrumu içerir. Orta kulak, östaki tüpü ile nazofarenksle ve aditus ad antrum ile mastoid hücreleriyle ilişkilidir. Orta kulak boşluğunun hacmi yaklaşık 2 cc' dir. En önde östaki borusu ile arkada antrum parçası arasındaki mesafe 13 mm civarındadır. Ses dalgalarının iç kulağa iletilmesinde rol alır. Orta kulak yuvarlak ve oval pencereler aracılığıyla iç kulak ile bağlantılıdır. Orta kulak dışta kulak zarı, içte iç kulak ile çevrilmiş altı duvarı bulunan bir yapıdır<sup>11, 12, 15</sup>.

**Üst duvar:** Orta kulağın epitimpanum adı verilen bölümünün üst kısmıdır. Orta kafa çukurundan ayıran ince kemik yapı tegmen timpani olarak adlandırılır<sup>9,12,17</sup>.

**Alt duvar:** Orta kulağın hipotimpanum adı verilen bölümünün alt kısmıdır. Kulak zarından 2,5-3 mm daha altıdır. Dar ve düzensiz yüzeysidir. İnce bir duvarla juguler bulbustan ayrılır. Bazı durumlarda juguler bulbusun üzeri açık olabilir<sup>12</sup>.

**Ön duvar:** Üstte tensör timpani kasının çıkıntısı ve bunun altında tubanın timpanik deliği bulunur. Üzerinde küçük damar ve sinirlerin geçişini sağlayan küçük delikler bulunan, ince kemik bölümün hemen arkasında internal karotis arter ile komşudur<sup>12</sup>.

**İç duvar:** Orta kulağı iç kulaktan ayırır. Kokleanın bazal kıvrımının yaptığı kabarıklık promontoryum adını alır ve bunun arka-üst tarafındaki mevcut çukurluğa oval pencere denir. Stapes tabanı bu bölgeye yerleşir. Promontoryumun arka-alt

tarafında ise yuvarlak pencere bulunur. Orta kulak arka-üst kısmında processus kokleiformis vardır, buradan tensor timpani kası 90 derece dönerek malleusun boynuna yapışır. Çıkıntının özelliği fallop kanala çok yakın olup fasiyal sinirin 1. ve 2. parçalarının birleşme noktasıdır. Oval pencerenin arkasında onu kaş gibi saran fasiyal sinir kanalının timpanik bölümü ve hemen üzerinde lateral semisirküler kanalın kabartısı bulunur.

**Arka duvar:** Burada bulunan açıklık aditus ad antrum adını alır. Arka duvar üzerinde oval pencerenin arkasında, aditusun hemen altında, stapes tendonunun içinden geçtiği eminentia piramidarum bulunur. Stapes tendonu buradan devamlı stapes kemikçığının arka bacağına üst kısmına ve boynuna yapışır. Piramidal çıkıntının hemen altında korda timpaninin orta kulağa girdiği küçük delik bulunur.

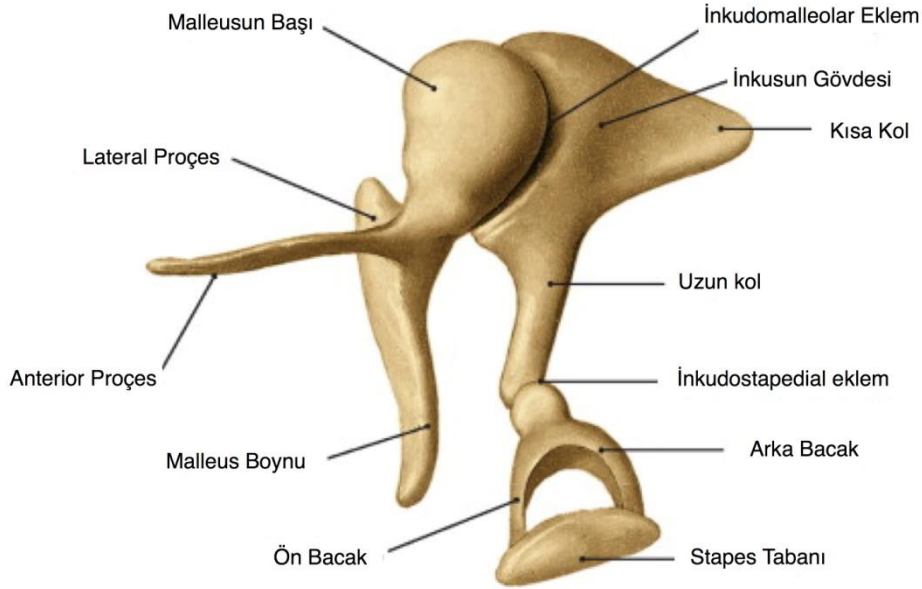
**Dış duvar:** Büyük bir bölümü kulak zarından oluşur. Üst bölümünü temporal kemiğin skuamöz parçası oluşturur. Kulak zarı, orta kulak boşluğunu dış ortamdan ayıran, kalınlığı 0,1 mm, uzun eksen 9-10 mm, kısa eksen 8-9 mm ve yüzey alanı 70-80 mm<sup>2</sup> olan fibröz bir perdedir. Dış yüzde DKY derisinin devamı olan epitel tabaka, iç yüzde orta kulak mukozasının devamı olan mukozal tabaka ve arada fibröz tabakadan oluşur. Timpanik kemiğin timpanik sulkusu içine oturur. Kulak zarı timpanik sulkus içine Gerlach halkası denen fibröz anulus ile tespit edilmiştir. Ayrıca üst kısımda önde ve arkada anterior ve posterior malleolar plikalar aracılığı ile malleus başına bağlanır. Zarın bu plikaların üst kısmında kalan gevşek kısma pars flaksida, altında kalan gergin kısma ise pars tensa adı verilir. Zarın orta kısmında yukarıdan aşağıya doğru uzanan malleusun manibrium mallei parçası bulunur. Kulak zarının en çukur noktası manibriumun alt ucuna rastlar, bu kısma umbo denir. Kulak zarındaki lezyonları tarif etmek için manibriumdan geçen dikey çizgi ve umbodan geçen yatay çizgi kulak zarını arka üst, arka alt, ön üst ve ön alt olmak üzere dört kadrana ayırır<sup>9,12</sup>.

**DKY ve Orta Kulak Histolojisi:** Aurikula her tarafından sıkıca yapışmış deri ile kaplı düzensiz şekilli elastik kıkırdak tabakadan oluşur. DKY yüzeyden temporal kemiğin içine doğru uzanan S şeklinde bir kanaldır. Kanalı derinin devamı olan çok katlı yassı epitel döşer. Submukozada kıl folikülleri, yağ bezleri ve modifiye ter bezi olan seruminöz bezler bulunur. Seruminöz bezler kahverengimsi, yarı katı bir yağ ve mum karışımı olan ve kulak kiri denen serumeni üreten, kıvrımlı tübüler bezlerdir. DKY' nun duvarı dış üçte birinde elastik kıkırdak ile desteklenirken, kanalın iç kısmına desteği temporal kemik verir<sup>16</sup>.

Kulak zarı dış yüzeyi ince bir epidermis tabakası ile iç yüzeyi ise timpanik kavitenin epiteli ile devam eden tek katlı kübik epitelle örtülüdür. Pars flaksida gevşek ve daha saydamdır, çünkü burada bağ dokusu tabakası daha incedir.

Orta kulağı döşeyen tek katlı epitel giderek silyalı yalancı çok katlı prizmatik epitele dönüşür. Orta kulağın medial kemiksi duvarında iki tane kemiksiz membranla kaplı dikdörtgen şeklinde bölge vardır. Bunlar oval ve yuvarlak pencerelelerdir<sup>17</sup>.

Kulak zarı ile iç kulak arasında yer alan üç tane hareketli kemikçik vardır. Malleus, inkus ve stapes. Kemikçik anatomisi şekil 2.3' de gösterilmiştir.



Şekil 2.3: Kemikçik zincir<sup>14</sup>

**Malleus:** Orta kulak kemikçikleri içerisinde en dışta ve en büyük olanıdır, 8-9 mm uzunluğundadır. Baş, boyun, kol (manibrium) ve umbodan oluşur. Baş kısmı, attığe doğru uzanır ve inkus ile eklem yapar. Prussak boşluğu, malleusu attığın lateral kemik duvarından ayırır ve aynı zamanda sekonder kolesteatomanın oluşumunda önemlidir. Boyun kısmına tensor timpani kası yapışır. Bu kas kasıldığında kulak zarını içeri çekerek gerer.

**İnkus:** Malleus ile eklem yapan gövde, stapes başı ile eklem yapan uzun kolu ve fossa inkudise yerleşen kısa kolu vardır. Uzun kolu manibriuma paraleldir. Stapesle eklem yapan uzun kolun ucunda hafif genişleyen lentiküler çıkıntı, prosessus lentikularis adını alır.

**Stapes:** Bazı sesamoid kemikler dışında vücudun en küçük kemikçigidir, 3-3,5 mm uzunluğundadır. Başı inkusun uzun kolu ile eklem yapar. Ön bacak, arka bacak ve oval pencere nişine oturan, etrafı anüler ligaman adı verilen fibröz dokuyla sarılı tabanı vardır.

Orta kulak topografik olarak ise üç bölüme ayrılır; üst kısım epitimpanum, orta kısım mezotimpanum ve alt kısım hipotimpanumdur.

**-Epitimpanum (Attik):** Üst bölümünü tegmen timpani, mediali lateral semisirküler kanal ve fasiyal sinir, posterioru fossa inkudis ve laterali skutum tarafından sınırlandırılır. İçinde malleus başı, inkus boynu ve bunların yaptığı eklem ve bağlar bulunur. Aditus ad antrum epitimpanumdan antruma açılır.

**-Mezotimpanum:** Epitimpanum ile kulak zarının inferior sınırından geçen hat arasında kalan kısımdır. Üst mezotimpanumda protimpanum denilen bir bölgede östaki tüpünün açıklığı bulunur. Östaki tüpünün orifisinin hemen medialinde karotis kanalının çıkan kısmı bulunur.

**-Hipotimpanum:** Sulkus timpanikus ve kulak zarı inferiorunda kalan kısımdır. Tabanda juguler bulbus, inferomedialde ise koklea ile komşudur.

Orta kulağın kanlanması, hem internal hemde eksternal karotis arterden sağlanır. Süperior petrozal ve süperior timpanik arterler eksternal karotis arterin dalı olan a. 'meningeo media' dan çıkar. Anterior timpanik arter, internal maksiler arterin bir dalıdır. İnférieur timpanik arter assenden farengeal arterin bir dalıdır. Posterior timpanik arter ise posterior auriküler arterin stilomastoid dalından gelir. Venler pterigoid pleksus veya süperior petrozal sinüse dökülür. Lenf akımı, retrofarengeal ve parotis lenf nodlarına drene olur.

Orta kulağın duyuşal innervasyonu pleksus timpanikus tarafından sağlanır. Pleksus timpanikus, glossofarengeal sinirin timpanik dalı ve karotikotimpanik sempatik sinirler tarafından oluşturulur.

#### 2.2.4. İç Kulak

İç kulak, işitme ve denge ile ilgili reseptörlerin bulunduğu kısımdır ve temporal kemiğin petröz bölümünde yerleşmiştir. İşitme ve denge organlarını barındırır. Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulak, koklear ve vestibüler akuaduktuslar yoluyla kafa içi ile bağlantılıdır.

İç kulak kemik ve zar labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur<sup>9,18</sup>.

**a. Kemik Labirent:** Kemik labirenti otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu oluşturur. Zar labirent bunun içinde yer almaktadır. Aralarında perilenf adı verilen sıvı bulunur<sup>19,20</sup>. Perilenf sıvısı, büyük oranda kandan ve az miktarda beyin omurilik sıvısından süzülerek kemik labirentin içini doldurur. Membranöz labirent, perilenf sıvısı içinde yerleşir. Bu sıvının içeriği, ekstrasellüler sıvı içeriğine benzer, yani sodyum (Na<sup>+</sup>) iyon konsantrasyonu yüksek, potasyum (K<sup>+</sup>) iyon konsantrasyonu düşüktür. Kemik labirent içerisinde yer alan yapılar;

**Vestibül:** Yaklaşık 4 mm çapında, düzensiz, ovoid bir kavitedir. Dış yan duvarı yuvarlak ve oval pencere aracılığıyla timpanik kaviteye; ön duvar kokleaya komşudur. Üst ve arka duvarda semisirküler kanallarla birleşir. İç yan duvarda; ön

altta sakkülün yerleştiği sferik reses, arka üstte ise utrikülün yerleştiği eliptik reses bulunur<sup>19</sup>.

**Kemik Semisirküler Kanallar:** Superior, posterior ve lateral olmak üzere üç adet semisirküler kanal uzayın üç ayrı düzlemine yerleşmiştir. Her biri yaklaşık olarak bir dairenin 2/3' ü kadar olan bu kanallar vestibüle açılır<sup>19</sup>. Semisirküler kanalların şişkin olan uçlarına ampulla, düz olan uçlarına ise crus simplex denir. Superior ve posterior kanalların düz uçları birleşir ve crus communis adını alır.

**Koklea:** İç kulağın ön kısmında bulunan, şekli salyangoza benzeyen, yaklaşık 35 mm uzunluğunda, 5 mm yüksekliğinde, en geniş tabanında 9 mm çapında kemik bir tüptür. Modiolus, canalis spiralis cochlea ve lamina spiralis ossea' dan oluşur ve kokleanın eksenini oluşturur. Modiolus içindeki ince kanallardan koklear damarlar ve VIII. kranial sinirin lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi Rosenthal kanalına açılırlar. Bu kanalın içinde Korti ganglionu bulunur.

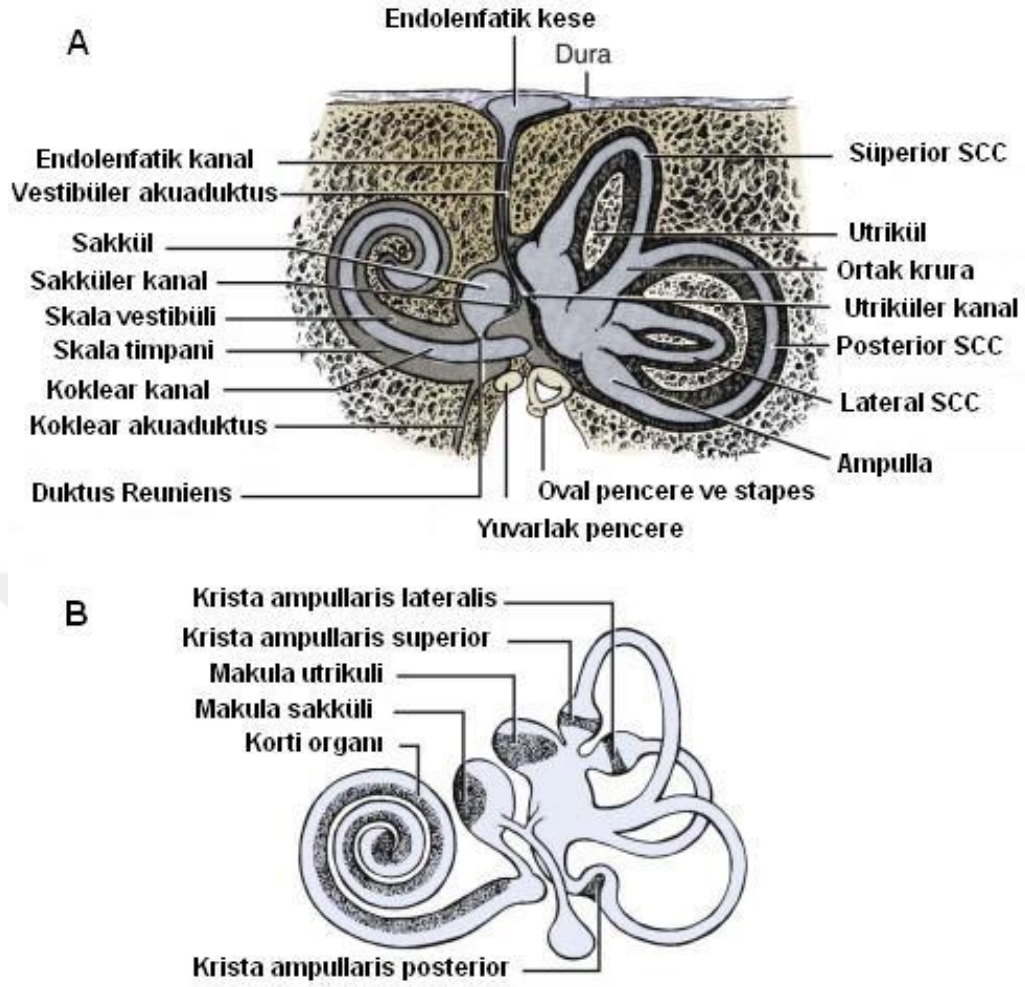
Canalis spiralis cochlea, modiolusun çevresini iki buçuk defa spiral olarak dolanan kemik bir yoldur. Bu yol, vestibülün ön alt kısmından başlar, kupula adı verilen kapalı bir uçla sonlanır. Lamina spiralis ossea, modiolustan uzanan kemik bir laminadır. Baziller membran adı verilen fibröz bir tabaka ile devam eder ve karşı duvara ulaşarak canalis spiralis cochlea' yı ikiye böler. Vestibüle açılan üst parçaya skala vestibüli, fenestra koklea aracılığıyla timpanik kaviteye açılan alt parçaya skala timpani denir. İki skala kokleanın tepesinde helikotrema adı verilen bölgede birleşir. Lamina spiralis ossea' nın serbest kenarı ile canalis spiralis cochlea' nın dış yan duvarı arasındaki baziller membran üzerinde, korti organı (organum spirale) adı verilen işitme organı bulunur<sup>19</sup>.

**Vestibüler Akuadukt:** Vestibülün iç yan duvarından başlayıp petröz kemiğin fossa subarcuata denilen çukurunda sonlanır. Bu kanalın içinde zar labirente ait endolenfatik kanal ve onun ucunda endolenfatik kese vardır<sup>19,21</sup>.

**Koklear Akuadukt:** Skala timpaniden başlayıp petröz kemik alt yüzünde subaraknoid boşluğa açılan kemik kanaldır. Bu kanal içinde perilenfatik kanal ve v. canaliculi cochlea vardır<sup>19,21</sup>.

**b.Zar Labirent:** Zar (membranöz) labirent, kemik labirentin şeklini alır. Ancak kemik labirenti tamamen doldurmaz; 1/3 kısmını doldurur. Endolenfatik sıvı içerir. Bu sıvı, intrasellüler sıvı içeriğine benzer özelliktedir, potasyum iyon konsantrasyonu yüksek, sodyum iyon konsantrasyonu düşüktür. Endolenf, esas olarak stria vaskularisten, daha az oranda da vestibüler dark hücrelerden salgılanır. Kemik ve zar labirent içerisinde yer alan yapılar (şekil 2.4).





Şekil 2.4: Kemik labirent ve içerisinde yerleşik membranöz labirent ( A ve B) <sup>22</sup>

**Utrikül:** Vestibülün iç yan duvarındaki eliptik reseste bulunur. İç yan duvarında macula utriculi adı verilen kısımda denge hücreleri bulunur ve buradan n. utricularis başlar. Utrikülde semisirküler kanalların açıldığı beş ve utrikulosakküler kanalın açıldığı bir adet delik bulunur <sup>19</sup>.

**Sakkül:** Vestibülün iç yan duvarındaki sferik reseste bulunur. Sferik resesin iç yan duvarında macula sacculi adı verilen kısımda denge hücreleri vardır ve buradan n. saccularis başlar. Sakkülde bir tane utrikulosakküler kanala ait, bir tane de sakkülü koklear kanala bağlayan ductus reuniens'e ait olmak üzere iki delik vardır <sup>19</sup>. Ductus reuniens koklea ile labirentin diğer kısımları arasındaki tek bağlantı yeridir.

**Semisirküler Kanallar:** Kemik semisirküler kanalların içerisinde bulunurlar. Ancak kemik kanalların 1/5 kalınlığındadır. Diğer 4/5' lik kısmı perilenf ile doludur. Membranöz semisirküler kanallar utriküle açılırlar.

Membranöz kanalların ampullaları içerisinde crista ampullaris adı verilen kabarık bölgelerde duyu epiteli mevcuttur. Buralardan n. ampullaris anterior, n. ampullaris posterior ve n. ampullaris lateralis başlar. Her üç ampuller sinir, daha sonra n. utricularis ve n. saccularis ile birleşerek n. vestibularisi oluşturur<sup>19</sup>.

**Endolenfatik Kanal:** Utrikulosakküler kanaldan doğar. Aquaductus vestibuli adlı kemik kanal içinde ilerler. Fossa subarcuata' daki endolenfatik kesede dura mater altında sonlanır<sup>19</sup>.

**Perilenfatik kanal:** Aquaductus cochlea içerisinde bulunur ve skala timpani ile subaraknoid boşluğu birleştirir. İçinde perilenf bulunur<sup>19</sup>.

**Koklear Kanal:** İki ucu kapalı bir boru şeklinde olan koklear kanal ductus reuniens aracılığıyla sakküle bağlanır. Koklear kesitlerde üç duvarlı bir yapı olarak görülür. Reissner membranı, koklear kanalın üst duvarını oluşturur. Skala vestibuli ve skala mediyayı (ductus cochlearis) birbirinden ayırır. Ligamentum spirale cochlea koklear kanalın dış duvarını oluşturur. Lamina basillaris' in bulunduğu yerdeki çıkıntılı kenarına crista basillaris; hemen yukarısındaki oluğa sulcus spiralis externus; bu oluşumu yukarıdan sınırlayan çıkıntıya prominentia spiralis denir. Dış duvar iç yüzünde stria vaskularis denilen damardan çok zengin bir tabaka mevcuttur. Korti organı (organum spirale) koklear kanalın içinde, lamina basillaris' in iç üst bölümü üzerine oturur<sup>19</sup>.

### c. İç Kulağın Damarları

Labirentin arter, çoğunlukla anterior inferior serebellar arterden ayrılır ve labirenti kanlandırır. Labirentin arter, baziller arterden hatta doğrudan vertebral arterden de çıkabilir. İç kulak kanalına VIII. kranial sinirle birlikte girer ve iki ana dala ayrılır; arteria vestibularis anterior ve arteria cochlearis communis. Bu dallardan, vestibül ve kokleayı besleyecek olan küçük dallar çıkar (arteria vestibulocochlearis ve arteria cochlearis)<sup>20,23</sup>.

İç kulağın venöz dönüşü, arterlerle birlikte seyreden venlerin birleşmesi yolu ile oluşan vena labirentica ile olur. Bu da sinus petrosus superior ve inferior, sinus transversus vena jugularis interna' ya dökülür.

Lenfatik sistem, endolenf ve perilenf olarak kabul edilir. Bu sıvılar da beyin omurilik sıvısına dökülür<sup>24</sup>.

#### d. İç Kulağın Sinirleri

Bipolar afferent sinirlerin hücre gövdeleri Rosenthal kanalındaki spiral ganglionu oluşturur. İki tip nöron vardır; tip 1 nöronlar myelinlidir. Tüm popülasyonun %95' ini oluşturur ve iç tüy hücrelerine (İTH) dağılırlar. Tip 2 nöronlar myelinsizdir. Toplamın %5' ini oluşturur ve dış tüy hücrelerine (DTH) dağılırlar. Lifler kendi myelin tabakalarını kaybettikleri yer olan habenula perforata yoluyla kemik spiral laminadan korti organına geçerler. DTH için olan lifler spiral ve baziller membran boyunca korti tüneline geçerler. Terminal dallar spiral liflerden kaynaklanırlar ve çok sayıda DTH' yi innerve ederler. Bunun tersine her bir İTH çok sayıda tip 1 lif ile innerve edilir. Tüm sinir sonlanmaları kadeh şeklinde ve vezikülsüzdür. Granülsüz sonları ile birlikte bu afferent liflere ilaveten granüle olmuş birçok sonlanımlar hem DTH ile hem de afferent liflerin terminal sonlanımları ile kontakt yapacak şekilde gözlenmiştir. Bu granüle olmuş sonlar beyin kökünden kaynaklanan efferent liflerdir. Hücre gövdeleri süperior oliver kompleks içerisinde yerleşmiştir. Lifler inferior vestibüler sinir ile birlikte ilk olarak beyin kökünde ilerler fakat vestibulokoklear anastomoz şeklinde kokleaya girerler. İntraganglionik spiral demetlerde lifler, internal spiral demetler ile İTH' yi innerve eden afferent liflere dağılırlar. Alternatif olarak lifler korti tüneline ortasından geçerler ve İTH' nin gövdelerine dağılırlar. Bu liflerin baskılayıcı olduğu düşünülür<sup>9,20,25</sup>.

#### 2.3. İÇ KULAK FİZYOLOJİSİ

İç kulak sıvıları perilenf, endolenf ve kortilenf olmak üzere üç çeşittir.

Perilenf beyin omurilik sıvısından (BOS) kaynaklanmaktadır. Kimyasal olarak ekstrasellüler sıvıyı andırır. Sodyumdan zengin ( $\text{Na}^+$ mEq/L), potasyumdan fakirdir ( $\text{K}^+$ 5,5-6,25mEq/L).

Korti lenf korti tüneli ve Nuel boşluklarında bulunur. BOS' dan kemiksi spiral laminanın kanalcıkları içinde seyreden akustik sinirin lifleri boyunca gelir. Endolenfin yüksek potasyum içeriği nöral iletiyi engelleyeceği için, korti tüneline içinden DTH' lerinin lifleri kimyasal olarak perilenfe benzeyen kortilenf ile sarılmıştır<sup>26,27</sup>.

Lawrence<sup>28</sup>, insanda toplam  $78.3 \text{ mm}^3$  perilenf,  $2.76 \text{ mm}^3$  endolenf olduğunu bildirmiş ve iç kulak sıvılarının fonksiyonlarını şöyle sıralamıştır:

1. İç kulaktaki hücrelerin kanla ilişkisini sağlayarak hücrelere besin temin etmek ve onların katabolik ürünlerini uzaklaştırmak,
2. Enerji değişimi için uygun ortam sağlamak,
3. Titreşimleri stapes tabanından enerji değişimi yapan elemanlara iletmek,
4. Basıncın sistem içinde dağılmasını sağlamak.

## 2.4. VESTİBÜLER SİSTEM FİZYOLOJİSİ

Periferik vestibüler hareket algılayıcısı olarak tanımlanan ve merkezi sinir sistemi (MSS) yapıları ile ilişkili olan vestibüler sistem, hareketleri algılar ve onları MSS' nin bu hareketlere uygun motor refleksleri oluşturabilmesi, göz, baş ve gövde hareketleri ve oryantasyonu algılama gibi kompleks hareketler başlatmak için gerekli bilgilere çevirir<sup>29</sup>. Vestibüler sistem dengeyi sağlanmasında fonksiyonu olan vestibüler sistem, vizüel sistem ve somatosensoriel (proprioseptif) sistem olmak üzere 3 sensöryel sistemden oluşmaktadır. Vizüel sistem, gözler aracılığı ile, proprioseptif sistem de kas, eklem ve tendonlar aracılığı ile elde edilen duyu bilgilerin MSS' e gönderilmesini sağlayarak dengeyi sağlanmasında rol oynarlar. Vestibüler sistemin end organını membranöz labirentte bulunan üç adet semisirküler kanal ile utriculus ve sacculus oluşturur.

Semisirküler kanallar, lateral, anterior ve posterior olmak üzere 3 adettir. Bir uçları genişleyerek ampulla adını alır. Ampullalarda crista adı verilen bir bölgede tüylü hücreler içeren epitel bulunur. Bu tüylü hücrelerin ürettiği mukopolisakkarit ve keratin içeren jelatinöz yapıya cupula denir. Semisirküler kanalların değişik doğrultuda olması çeşitli yönlerdeki hareketlere koordine olabilmeyi sağlar. Her üç sağ ve sol semisirküler kanal birbirinin aynasal görüntüleridir<sup>29</sup>.

Doğrusal ivmeyi algılayan otolit organlar, utrikül ve sakkül vestibül içerisinde, medial duvarda yerleşmişlerdir. Hiçbir yapı tam bir düzlem göstermesede utrikül kulağa paralel uzanır ve aynı taraftaki horizontal kanal ile kabaca aynı doğrultudadır. Sakkül utriküle diktir. Değişken ivmeyi algılama hassasiyeti makulanın düzleminde en fazladır. Bundan dolayı utriküler makula horizontal düzlemde, sakküler makula sagittal düzlemde hassastır<sup>29</sup>.

Semisirküler kanallar açısal hareketlere, utrikül ve sakkül ise yerçekimi ve lineer hareketlere karşı duyarlıdır. Baş hareketleri ile oluşan endolenf akımı, cupula ve makulalardaki jelatinöz membran ve silialarda harekete ve elektriksel stimulusa neden olur.

Vestibüler end organının bazal bir aktivitesi mevcuttur. Lateral semisirküler kanalda cupulanın ampullaya doğru (ampullopedal) hareketi bu aktivitede artışa, ampulladan uzaklaşan hareketi ise (ampullofugal) bu aktivitenin azalmasına neden olur. Anterior ve posterior kanallarda ise bu hareketler tam tersi etki yapar. Fundus meatus acusticus internusta bulunan Scarpa Ganglionu' ndaki nöronların dendritleri crista ve maculalardaki bu elektriksel aktiviteyi toplarlar. Bu dendritler dağıldıkları yerlere göre n. ampullaris lateralis, n. ampullaris anterior ve n. saccularis adını alırlar. Scarpa ganglionunda bulunan nöronların aksonları n. vestibularis süperior ve inferior olmak üzere iki kısımda ilerlerler. Vestibüler sistemin ikinci nöronlarının bulunduğu vestibüler nükleuslar dördüncü ventrikülün tabanında bulunurlar. Bunlar

süperior (Bechterew), lateral (Deiters), medial ve descenden (inferior spinal) vestibüler nükleus olmak üzere 4 gruptur<sup>29</sup>.

Vestibüler sinir ile gelen implusların çoğu vestibüler nükleuslarda sonlanmasına rağmen bir kısmında serebelluma gider. Vestibüler nükleuslara sadece vestibüler end organlardan değil, serebellum, retiküler formasyon, spinal kord ve karşı vestibüler nükleuslardan da afferent stimulus gelir<sup>29</sup>.

## 2.5. RAT KULAK ANATOMİSİ

İnsan kulak anatomisine benzerlikler gösterdiği için araştırmacılar tarafından deneysel model olarak ratlar kullanılmaktadır. Rat orta kulağı, insan orta kulağındaki tüm anatomik yapıları içerir.

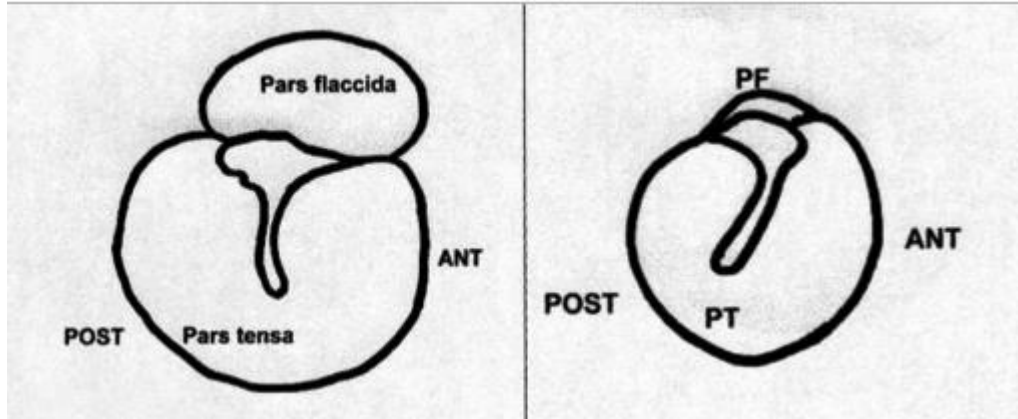
Rat temporal kemiği timpanik bulla (mastoid kavite), timpanik halka, mastoide benzer çıkıntı, petröz parça ve nispeten az gelişmiş skuamöz parçalardan meydana gelir. Rat aurikulasında koni şeklinde elastik ve ince bir kıkırdak kısmı mevcuttur. DKY kemik kısmı, 1-2 mm. uzunluğunda olup kulak zarına doğru genişler.

İnsanlarda timpanik membran alanı yaklaşık 66 mm<sup>2</sup>, ratlarda yaklaşık 11 mm<sup>2</sup> dir<sup>30</sup>. Rat timpanik membranının dış yüzü yassı epitel ile döşeli olup, zarın kenarlarında dış kulak yolunun epidermisi ile devam eder. Orta tabakayı oluşturan fibröz lamina propria, anulus fibrosusa doğru uzanarak, timpanik olukta periosta yapışır. Zarın iç yüzeyini de yassı epitel örter<sup>31</sup>. Pars tensa ve pars flaksidanın rölatif boyutları da tamamen farklıdır. İnsanlar timpanik membranın total büyüklüğü ile kıyaslandığında çok küçük bir pars flaksidaya sahip iken, ratlarda pars flaksida timpanik membranın %25-29' unu oluşturur (Şekil 2.5).

Orta kulak kemikçikleri daha küçük olup boyları yaklaşık olarak dörtte biri kadardır. Ratlarda, malleus kulak zarının uzun eksenini boyunca yerleşerek laterale doğru hafifçe eğimli kenara tüm uzunluğu boyunca yapışır. Malleus ve inkus arasındaki eklem sinkondroz yapıdadır. İnkus, küçük lentiküler kemikçik aracılığıyla stapes ile eklem yapar<sup>31</sup>.

Ratlar, bulla olarak isimlendirilen çok geniş ve düzgün bir orta kulak boşluğuna sahiptir. Pars tensa ve geniş pars flaksidası ile timpanik membran, lateral duvarın büyük kısmını oluşturur. Medial duvarda promontoryum, yuvarlak pencere, stapes ile birlikte oval pencere ve östaki tüpünün timpanik ağzı yerleşmiştir. Östaki tüpü mukozası, büyük yoğunlukta goblet hücreleri, daha az miktarda da müköz glandlar içerir<sup>33</sup>. Ratlarda östaki tüpünün açılma basıncı insandakine benzerdir<sup>34</sup>. Östaki tüpü iki ayrı silyalı ve sekretuar kanal yoluyla epitimpanuma bağlıdır. Timpanik kavite, basit, squamöz, küboidal, silyasız epitel ile döşelidir. Patolojik koşullar esnasında bu basit epitel değişip, silyalı ve sekretuar hücreler kanallar dışında yüksek sayıda

görülür. Rat ve insan mukozası mukosilyer transport sistemi dağılımında benzerlik gösterir<sup>35</sup>.



Şekil 2.5: Rat ve insan kulak zarı arasındaki farklar (sağ kulak zarı)<sup>32</sup>

( ant:anterior, post:posterior)

### Rat ve İnsan Kulak Zarı Arasındaki Farklar

#### Rat Kulak Zarı

- 1) Pars flaksida pars tensanın %25-29'una eşittir
- 2) Malleusun kısa prosesi arkayı göstermekte
- 3) Kulak zarı ön-arka çapı 2.2-2.4 mm.
- 4) Manibrium mallei yukarıdan aşağıya kavislenerek uzanır.

#### İnsan Kulak Zarı

- 1) Pars flaksida pars tensanın %36' sına eşittir
- 2) Malleusun kısa prosesi önü göstermekte
- 3) Kulak zarı ön-arka çapı 9-10 mm.
- 4) Manibrium mallei yukarıdan aşağıya uzanırken önden arkaya doğru yönelmektedir.

Ratlarda mastoid havalı hücre sistemi daha basit olup dört büyük hücreden oluşur ve insandaki trabekülasyon yoktur.

Ratların kokleası, bullada daha belirgin olarak görülür. Kokleanın eksenini daire tam olarak sagittal ve horizontal düzlemde yerleşmiştir. Ratlarda koklea 3, 25 tur dönüş yaparken insanlarda tur sayısı 2, 5-2, 75' tir. Membranöz kokleanın yapısı diğer memeliler gibidir.

## 2.6. LABİRENTEKTOMİ

Medikal tedavinin başarısız olduğu, önemli ölçüde işitme kaybının eşlik ettiği tek taraflı periferik vestibüler patolojilerde vertigo kontrolünde son basamak, çok etkin ablatif bir cerrahi girişim olan labirentektomi ilk defa 1904 yılında Milligan ve Lake tarafından birbirinden bağımsız olarak tanımlanmıştır<sup>1,2</sup>. Transmastoid, endaural, transkanal, translabirentin cerrahi labirentektomi yaklaşımları mevcuttur. İlk olarak Milligan ve Lake tarafından transmastoid labirentektomi tekniği tanımlanmış olup, daha sonra 1948 yılında Lempert transkanal labirentektomiyi tanımlamıştır ve bu teknik 1956-57 yıllarında Schuknecht ve Cawthorne tarafından popülerize edilmiştir<sup>2</sup>.

Labirentektomi; kimyasal ve cerrahi olarak ikiye ayrılmaktadır. Kimyasal labirentektomide vestibulotoksik bir ajan olan aminoglikozitler tek taraflı vestibüler ablasyon yaparak vertigo tedavisinde kullanılmaktadırlar<sup>3</sup>.

Transkanal labirentektomi lokal ya da genel anestezi altında yapılabilir. Timpanomeatal flep kaldırılarak orta kulak boşluğuna ulaşılır, inkudostapedial eklem ayrılarak inkus çıkarılır. Tendonu kesilerek stapes dışarı alınır ve vestibüle girilerek perilemf drenajı sağlanır. Oval pencere genişletilir, vestibüldeki nöroepitel destrükte edilerek dışarı alınır. Ayrıca gentamisin emdirilmiş sponjeller vestibüle yerleştirilerek ototoksik etkisinden yararlanılır<sup>3</sup>.

Transmastoid labirentektomi cerrahisinin amacı beş uç organın hepsinin tam olarak çıkarılmasıdır. İlk aşama postauriküler yaklaşımla yapılan tam bir mastoidektomidir. Hasarı önlemek için, fasiyal siniri timpanik segmentte ve ikinci dirsekte tanımlamak önemlidir. Perilabirenter hava hücrelerinin alınması sayesinde yarım daire kanalları tanınır. Fasiyal sinir hasarı riskini en aza indirebilmek için lateral kanala posterior bölümünden girilir. Posterior ve lateral kanal ampullası yan yanadır ve vestibülün süperiorunda yerleşmişlerdir. Bu iki yapının avülsiyonu sonrası utrikül ve sakküle daha rahat ulaşım çıkarmak için, vestibül posterior ve medial yönde genişletilir. Fasiyal siniri zedelememek için vestibülün lateral kısmına itina edilmelidir. Vestibülotomiye, posterior kanalın ampuller ucunu tanımak için, ikinci dirseğin posterior ve medialinden devam edilir. Bu yapı çıkarılır. Kesi yerleri katmanlar halinde kapatılır ve mastoid sargı yapılır<sup>29</sup>.

Transkanal labirentektomide posterior semisirküler kanal ampullasına ulaşmak güç olduğundan vertigo devam edebilir; transmastoid yaklaşım bu yönden daha avantajlıdır<sup>36</sup>. Labirentin tama yakın tahribi daha başarılı neticeler verebilir. Uç organa ait artıkların kalması halinde kalıcı vertigo atakları olan vakalar ve travmatik nöroma oluşumu rapor edilmiştir<sup>37</sup>.

Hem transmastoid hem de transkanal labirentektomi ile mükemmel sonuçlar elde edilir. Bu nedenle kullanılabilir işitmesi olmayan, tek taraflı vestibüler disfonksiyonu

olan hastalarda önerilebilir. Bu iki yöntem ile çoğu seride, hastaların %85' inde vertigonun tam olarak ortadan kaldırılması ve ilave %10' unda ise belirgin iyileşme mevcuttur. Optimum sonucun elde edilmesinde iyi uygulanan teknik oldukça önemlidir. Cerrah komplikasyon riskini azaltan, aşına olduğu, etkin yöntemi tercih etmelidir<sup>38,39</sup>.

Literatürde koklear implant cerrahisi sonrası 10-14. günlerde epizodik vertigo ataklarından yakınan bir olguda vestibüler rehabilitasyon ve ardından fistül kuşkusuyula yuvarlak pencere obliterasyonu uygulanmış; yakınmalarının düzelmemesi üzerine hastaya transkanal labirentektomi yapılarak, vestibüle gentamisinli sponjel yerleştirilmiştir. Bu olguda şikayetlerin kısa sürede düzeldiği ve yardımsız yürümeye başladığı bildirilmiştir<sup>40</sup>.

Diğer bir olguda ise iç kulak kanalındaki lezyon nedeniyle vertigo atakları yaşayan hastaya tedavi önerilmiş, fakat reddetmiştir. Şikayetleri devam eden ve transkanal labirentektomiyi kabul eden hastaya operasyon uygulanmış, ardından vestibüler rehabilitasyon uygulanmış. Hastanın yakınmalarının birkaç ayda tamamen düzeldiği rapor edilmiştir<sup>41</sup>.

### **2.6.1. Postoperatif Dönem ve Vestibüler Adaptasyon**

Labirentektomi sonrası postoperatif dönem cerrahi yaklaşımdan bağımsızdır. Postoperatif dönemde şiddetli vertigonun eşlik ettiği horizontal nistagmus, bulantı, kusma meydana gelir ve bunlara nörovejetatif bulgular (taşikardi, solukluk, terleme) eşlik eder. Hasta hareketsiz kalmayı tercih eder, çünkü baş hareketleri bu belirtileri provoke eder. İhtiyaç halinde antiemetik ve analjezikler kullanılır. Hastanede kalışın kısa süreli olması öngörülür. Yeterli oral alım ve yardımsız yürümeye bağlı olarak hasta taburcu edilir<sup>37</sup>.

Labirentektomi sonrası unilateral akut ve kalıcı vestibüler fonksiyon kayıplarında tipik olarak günlerce süren vertigo ve nistagmus oluşur fakat normal olan karşı taraf labirentin kompanzasyonuyla birkaç hafta içinde belirgin şekilde düzelir<sup>42</sup>. Spontan nistagmus birkaç gün içinde kaybolur. Eğer ipsilateral fonksiyon kaybında düzelme olmamışsa, ipsilateral tarafa doğru ani ve hızlı baş rotasyonu ile geçici VOR (vestibülo-oküler refleks) yetmezliği oluşur, fakat takip eden 2 hafta içinde hastaların çoğunda istirahat halindeyken vertigo yoktur ve yardımla yürüyebilir. Bir ay sonra yardımsız yürüyebilir ve normal yaşantılarına dönebilirler<sup>24</sup>.

Cerrahi labirentektomide vertigo kontrolüne hemen yanıt alınırken, kimyasal labirentektomide zamana ihtiyaç duyulmaktadır. Cerrahi labirentektomide postoperatif dengesizlik problemi daha az olmaktadır. Persistan imbalans problemi kimyasal labirentektomide daha fazladır. Bu durum cerrahide noröepitelyumun hemen uzaklaştırılmasına bağlı olabilir<sup>12</sup>.



Göz ve vücut kaslarında labirentektomiden sonra ipsilateral tonus azalması ortaya çıkar. Bu durumda, her iki yarım vücut ve ekstremitelerdeki kasların tonusları arasındaki farklılık nedeni ile dengesizlik görülür. Hasta doğrulamaz ve lezyon tarafına sapma gözlenir. Nistagmus ortaya çıkar<sup>9</sup>.

Vestibüler fonksiyonlar üzerine bilgilerimiz, tek veya çift taraflı labirent lezyonlarından elde edilen klinik ve bu konuda yapılan hayvan deneylerinden elde edilen deneysel bilgilere dayanmaktadır. Tek veya çift taraflı labirentitlerin izlenmesi sırasında, etkilenen tarafta vestibüler reflekslerin ortadan kalkmış olmasına rağmen, zamanla bu labirentte bazı iyileşmelerin var olduğu saptanmıştır. Vestibüler sistemde herhangi bir uyarıcı olmadığı halde bile elektriksel bir aktivitenin varlığı, yani istirahat halinde elektriksel bir yükün saptanması bugünkü adaptasyon teorilerinin kaynağını oluşturmaktadır<sup>9</sup>.

Tek taraflı labirentektomi yapılan deney hayvanlarında yürümede bozukluk, lezyon tarafına doğru başın dönmesi ve aynı tarafta ekstensör kasların tonusunda azalma saptanır. Nistagmus ortaya çıkar ve yavaş fazı lezyon tarafına, hızlı fazı sağlam tarafa doğrudur. Bu belirtiler birkaç hafta ile birkaç ay sürer<sup>9</sup>.

Bir tarafa labirentektomi yapılmasından sonra afferent ipsilateral nöronlar spontan aktivitelerini kaybederler ve ipsilateral nöronlar angüler uyarılara yanıt vermezler. Aynı şekilde kontralateral sağlıklı tip 1 nöronlar lezyon tarafına yaptıkları inhibisyon görevlerinde azalma gösterirler. Buna karşılık sağlıklı taraftaki nöronların normal fonksiyonlarında bir artma saptanır. Birkaç gün sonra lezyon tarafındaki afferent nöronlar kendi spontan aktivitelerini tekrar kazanmaya başlarlar. Karşı taraftan gelen uyarılara cevap vermeye başlar ve sekonder nöronlarla yaptıkları sinapsislerde eksitasyon ve inhibisyonu iletirler. Fakat bu nöronların aktiviteleri normalden düşüktür ve öyle kalırlar<sup>9</sup>.

Labirentektomi yapıldıktan sonra ipsilateral tip 1 nöronların aktivite kazanmalarına paralel olarak klinik belirtilerde de düzelme görülür. Labirentektomi yapıldıktan sonra ipsilateral tip 1 nöronların tekrar aktivite kazanmalarının nedeni bilinmemektedir. Bunun nedeni ipsilateral labirent olamaz. Çünkü bu labirente ait aktivite saptanmaz. Sinaptik bölgelerde diğer taraftan gelen vizüel, derin duyu ve kommissural bağlantıların rolü olduğu düşünülmektedir. Sinaptik bölgelerdeki bazı mediatörlerinde bu aktivite artmasında rolü olduğu düşünülmektedir<sup>9</sup>.

Akut unilateral vestibüler hipofonksiyon sendromu olan hastalarda, sıkıntı verici belirtilerin rahatlaması için sıklıkla ilaçlar kullanılır; benzodiazepinler (örneğin diazepam), antikolinergik ilaçlar (örneğin Meclizine), antiemetik ilaçlar (örneğin prometazin). Bu ilaçlar her ne kadar sıkıntı verici belirtilerin akut rahatlaması için faydalı olsa da, uzun süre kullandıklarında vestibüler kompanzasyona engel olabilirler. Vertigonun sürekli ilaç kullanılmasıyla baskılanması vestibüler kompanzasyonu uzatabilir veya tamamen önleyebilir<sup>24</sup>. Hayvan deneylerinde

kompanzasyon olayının ilaçlardan, vizüel ve vücut egzersizlerinden etkilendiği saptanmıştır. Lacom ve Xerri' ye göre stimulanlar kompanzasyon süresini kısaltırlar; buna karşılık sedatifler ise bu süreyi uzatırlar. İgarashi vücut egzersizlerinin, Fetter ise vizüel egzersizlerin kompanzasyon süresini kısalttığı bildirmişlerdir<sup>9</sup>.

Peppard' ın yaptığı çalışmada; kedilerde unilateral labirentektomi sonrası ilaç tedavilerinin vestibüler kompanzasyona etkileri araştırılmış ve diazepam, skopolamin ve dimenhidrinat gibi sık kullanılan vestibüler supresanların kompanzasyon süresini uzattığı bildirilmiştir<sup>43</sup>. Bunun aksine; stimulanların ve sistemik antiemetiklerin birlikte kullanılmasının kompanzasyonun artırılmasında faydalı etkileri olmuştur. Muhtemelen artan fiziksel aktiviteyle daha fazla baş hareketi yapılabilmekte, sistem daha fazla kullanılmakta ve kompanzasyona yöneltilmektedir<sup>24</sup>.

## **2.7. ANTIOKSİDAN SAVUNMA VE KOENZİM Q10**

Serbest radikallerin ve antioksidanların düzeyleri arasında hassas bir denge vardır<sup>1</sup>. Bu denge korunamadığı takdirde, hücre hasarına kadar giden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkmaktadır. Serbest radikallerin bu zararlı etkilerine karşı organizmada koruyucu mekanizmalar vardır. Bu koruyucu mekanizmaların bir kısmı serbest radikal oluşumunu önlerken, bir kısmı da oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemektedir. Bu işlevleri yapan maddelere genel olarak 'Antioksidanlar' olaya da 'Antioksidan savunma sistemi' denir<sup>2</sup>.

Antioksidanların ilk belirlenen etkileri, zar yapısında bulunan lipidlerin peroksidasyonuna karşı koruması olmuştur. Bunun sonucu olarak, başlangıçta antioksidanlar lipid peroksidasyonunu engelleyen moleküller olarak tanımlanmışlardır. Günümüzde ise antioksidanların tanımı lipidlerin yanı sıra proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlar gibi diğer hedef molekülleri koruyucu etkilerini de kapsamaktadır. Böylece, antioksidanlar hedef moleküllerdeki oksidan hasarı engelleyen veya geciktiren maddeler olarak tanımlanmaktadır ve bu tanımdan anlaşılacağı gibi antioksidanların etkileri farklı şekillerde olabilmektedir<sup>4,5</sup>.

### **Endojen Antioksidanlar**

Enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

#### ***Enzim olan endojen antioksidanlar:***

Süperoksit dismutaz (SOD), Glutatyon peroksidaz (GSH- Px), Glutatyon S Transferaz(GST), Katalaz, Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, Hidroperoksidaz<sup>46</sup>.

#### ***Enzim olmayan endojen antioksidanlar:***

KoenzimQ10 (CoQ10), Melatonin, Seruloplazmin, Transferin, Miyogloblin, Hemogloblin, Ferritin, Bilirubin, Glutatyon, Sistein, Metiyonin, Ürat, Laktoferrin, Albümin<sup>47</sup>.

## **Eksojen Antioksidanlar**

### ***Vitamin olan eksojen antioksidanlar:***

$\alpha$ -Tokoferol (vitamin E),  $\beta$ -Karoten (vitamin A), Askorbik asit (vitamin C), Folik asit (folat).

### ***İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar:***

- Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, tungsten),
- NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid anti- inflamatuvar ilaçlar),
- Rekombinant süperoksit dismutaz,
- Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein),
- Non-enzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin),
- Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin),
- Nötrofil adezyon inhibitörleri,
- Sitokinler (TNF ve IL-1),
- Barbitüratlar,
- Demir selatörleri.

Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir.

Antioksidan ajanların etki mekanizmaları genel olarak 4 grupta toplanabilir<sup>48</sup>.

**Söndürme (quenching):** Oksidanlarla etkileşime girip onlara hidrojen iyonu vererek aktivitelerini söndüren ve inaktif hale getiren moleküllerin etkinliğine söndürme (quenching) etkisi denilir. Vitaminler (E, A) ve glutatyon bu şekilde etki gösterir.

**Temizleyici (scavenging):** Oksidanlarla etkileşip onları tutma ve daha zayıf yeni bir moleküle çevirerek etkisiz hale getirmeye temizleyici (scavenging) etki denilir. Doğal antioksidanlardan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu etkiyle oksidanların miktarını azaltır.

**Zincir kırıcı (chain breaking) etki:** Oksidanları kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak reaktif oksijen türlerinin fonksiyonlarını engellerler. Hemoglobin, seruloplazmin ve ağır metaller bu şekilde etki gösterir.

**Onarıcı (repair):** Antioksidan savunma sistemleri etkili olmazsa, onarıcı enzimler serbest radikallerin zedelediği proteinleri parçalar ve DNA' daki serbest radikal hasarını tamir ederler. Bu etkinliğe onarıcı (repair) etki denilir<sup>49,50</sup>.

### 2.7.1. KOENZİM Q10

Koenzim Q10 (CoQ10; Ubikinol-10 ve/veya Ubikinon-10), hücredeki enerji üretimi sırasında kilit enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapan, her hücrede bulunabilen, yağda çözünen, vitamin benzeri bir bileşiktir<sup>6,7,8</sup>. Ubikinon ve ubikinol Latince'de "her yerde olan" anlamına gelen "ubiquitous quinone" dan türemiş ve bütün hücrelerde bulunması ile bağdaştırılmış terimlerdir<sup>51</sup>. CoQ10' un kimyasal formülü 2,3-dimetoksi-5-metil-6-dekaprenil-1,4-benzokinon' dur ve yaygın olarak ubiquinon, CoQ, CoQ10 veya vitamin Q10 olarak bilinir<sup>6</sup>. Değişik uzunlukta bir izoprenoid yan zinciri ile ortak benzokinon halkasını paylaşırlar. İnsanlarda ve diğer birkaç memeli türünde, yan zincir 10 izopren ünitesinden oluşur, bu nedenle bu yapıya CoQ10 ismi verilmiştir<sup>52,54,55</sup>. CoQ10' un biyosentezi tirozin aminoasitinden olur ve en az sekiz vitamine ve birçok eser elemente ihtiyaç duyar<sup>55</sup>.

CoQ10 ilk olarak 1957 yılında kalp, beyin, karaciğer ve böbrek gibi enerji tüketimi yüksek olan dokularda ve sığır eti mitokondrisinde bulunmuştur. Aynı yılda İngiltere' de profesör Morton rat ciğerinde vitamin A ile aynı yapıda CoQ10' i bulmuştur. 1960' ların ortalarında Japonya' daki profesör Yamamura CoQ7' yi ilk kez bir insan hastalığında konjestif kalp yetmezliğinde kullanmıştır. 1970' lerin ortalarında Japon teknolojisi saf CoQ10' i klinik çalışmalarda kullanılmak üzere elde etmiştir. 1978' de Peter Mitchell CoQ10' un biyolojik enerji transferindeki rolünü kanıtlamasıyla Nobel ödülü almıştır<sup>55</sup>.

1980' lerde klinik çalışmaların sayısında ve kapsamında önemli derecede artış olmuştur. Bu artışın büyük ölçüde nedeni Japonya' da farmasötik firmaların büyük miktarlarda saf CoQ10 elde edebilmesi ve yüksek basınç sıvı kromatografisi ile doku ve kanda CoQ10' u ölçebilmeleri olmuştur. Profesör Karl Folkers CoQ10 ve diğer vitaminlerle ilgili çalışmasıyla 1986' da Amerikan Kimya Birliği (American Chemical Society)' den Priestly Madalyası ve 1990' da Başkan Bush tarafından Ulusal Bilim Madalyası (National Medal of Science) almıştır<sup>56</sup>. 1990' lı yıllarda CoQ10' un sağlık üzerine potansiyel yararlarına olan ilgi artmış ve çözünürlüğü, biyoyararlılığı üzerine çalışmalar hız kazanmıştır<sup>57,58</sup>.

CoQ10, oksijen kaynaklı radikaller ve tekli oksijen ile etkileşerek lipid peroksidasyonunun başlamasını ve biyomoleküllerin zarar görmesini engeller. Serbest radikaller için ara ürün olarak görev yapar ve elektron redüksiyon reaksiyonuna maruz kalır. Stabil karakterli olmayan serbest radikaller ubikinondan gelen bir elektronla stabil hale gelir. KoQ10 bu özelliğiyle önemli bir antioksidandır. Ubikinol-10, vücutta sentezlenen ve yağda çözünen tek antioksidan olması, hemen hemen tüm membranlarda bulunması, miktar olarak diğer antioksidanlardan fazla olması ve etkisinin daha güçlü olması,  $\alpha$ -tokoferol gibi plazmada bulunan diğer antioksidanlarla karşılaştırıldığında, düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen, plazma oksidanlara maruz kaldığında ilk tepkimeye giren antioksidan olması nedeniyle diğer antioksidanlardan daha önemli bir yer tutar. CoQ10 aynı zamanda diğer antioksidanların rejenerasyonunda görev alır<sup>6,53,59</sup>. Tamamen indirgenmiş formda bulunan CoQ10, biyolojik zarlarda lipid peroksidasyonunu inhibe ederek mitokondriyal proteinleri ve DNA' yı oksidatif hasarlara karşı korur<sup>60</sup>. Ayrıca CoQ10' un membran stabilitesinin sağlanmasında, hücre sinyalinde, gen

ekspresyonunda, hücre büyümesinin ve apoptozun kontrolünde de fonksiyonları olduğu belirtilmektedir<sup>61</sup>.

Membranlarda CoQ10' un yüksek konsantrasyonlarda bulunması, radikallerle direkt reaksiyona girmesi, tokoferol ve askorbatın rejenerasyonu ile antioksidan etki için temel sağlar<sup>62</sup>. Kas içinde protein sentezi ve gen ekspresyonuna aracılık yapar<sup>63</sup>.

CoQ10' un toz, süspansiyon, yağlı solüsyon, çözünmüş formunun (ALL-Q ve Q-gel) yanı sıra krem, tablet, gofret, sert veya yumuşak jel kapsüller dahil olmak üzere, farklı biyoyararlanımı olan birçok formu bulunmaktadır<sup>64</sup>. CoQ10' un farklı ticari preparatları arasında antioksidan kapasite açısından fark yoktur<sup>65</sup>.

Sonuç olarak CoQ10' un redükte formu Ubikinol, vücutta sentezlenen ve yağda çözünen tek antioksidan olması, hemen hemen tüm membranlarda bulunması, miktar olarak diğer antioksidanlardan fazla olması ve etkisinin daha güçlü olması nedeniyle diğer antioksidanlardan daha önemli bir yer tutar.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınan 29.03.2016 tarih, HAYDEK 2016/16 numaralı izin ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı tarafından Cerrahi Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirildi (Ek).

#### 3.1. DENEY HAYVANLARI VE ÇALIŞMA DÜZENİ

Denekler: Çalışmada ortalama ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 30 adet sağlıklı erişkin dişi wistar cinsi albino rat uygun havalandırma şartları sağlanmış, güneş ışığı alan odalarda özel kafeslerde tutuldular. Çalışmaya başlamadan önceki yedi gün süresinde ratlar oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, serbest yemek ve su alabildikleri bir ortamda barındırıldı. Sular her gün değiştirildi ve kafes temizliği gün aşırı yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce ve çalışma sırasında herhangi bir diyet kısıtlaması uygulanmadı.

Gruplar: Toplam 30 adet rat sham grubu, çalışma grubu ve kontrol grubu olmak üzere randomize olarak 3 eşit gruba ayrıldı (tablo 3.1).

Grup 1 (K) (n:10): Sadece labirentektomi yapılan, preoperatif ve postoperatif intraperitoneal (İP) işlem yapılmayan grup.

Grup 2 (Q) (n:10): Labirentektomi yapılan, preoperatif 3 gün önce ve postoperatif 3 gün boyunca günde tek doz soya yağı içinde çözündürülmüş CoQ10, 10 mg/kg' dan 1 ml olacak şekilde İP yolla uygulandı.

Grup 3 (S) (n:10): Labirentektomi yapılan ratlara oluşan İP enjeksiyon stresini taklit etmek amacıyla preoperatif 3 gün önce ve postoperatif 3 gün boyunca günde tek doz 1ml İP soya yağı verildi.

Gruplar	Denek sayısı	Yapılan işlem ve ilaç uygulamaları
Grup1 (grup K)	10 denek	Labirentektomi
Grup2 (grup Q)	10 denek	Labirentektomi+intraperitoneal soya yağı içinde çözündürülmüş CoQ10 uygulaması
Grup3 (grup S)	10 denek	Labirentektomi + intraperitoneal soya yağı uygulaması

Tablo 3.1 :Deney Grupları

Cerrahi enfeksiyon profilaksisi için sıçanlara ameliyata başlanmadan önce 20 mg/kg ampisilin sodyum intra-musküler yolla enjekte edildi.

Cerrahi Uygulama: Bütün ratlara İP ketamine (80mg/kg) ve xylazine (5mg/kg) ile sağlanan anestezinin ardından, otomikroskop yardımıyla bütün ratların sağ ve sol kulakları muayene edildi ve tüm ratların sağ kulaklarına aynı cerrah tarafından cerrahi labirentektomi yapıldı. Postauriküler insizyonun ardından submandibüler gland, fasial sinir tanımlandı ve gland lateralize edilerek fasial sinir korundu. Timpanik bulla tanımlandı, tur ve küret yardımı ile bulla açıldı. Malleus ve inkus tanımlandı, çıkarılarak oval pencere ve vestibül tanımlandı. Aspiratör ve küret yardımı ile destrükte edildi. Nöroepitel ve membranöz labirent küret ve aspiratör yardımı ile ablate edildi. Son olarak vestibülü tamamen destrükte etmek için 3 kez alkol enjekte edilip aspire edildi. Yara yeri 4.0 prolene ile sütüre edildi ve sütürler 1-2 hafta içinde alındı (Resim 1). İlk operasyon sonrasında itibaren sıçanlar tekli kafeslere alınarak standart koşullar altında, yeteri kadar yem ve su verilerek barınmaları sağlandı.



Resim 3.1: Otomikroskopik görüş altında ratların sağ kulağına labirentektomi uygulanması



Resim 3.2: Operasyon görüntüleri



Labirentektomi sonrası hızlı fazı sağlam tarafa vuran nistagmus, başın opere olan tarafa deviye olması, yürümede bozukluk, aynı tarafta ekstensör kasların tonusunda azalma gibi bulgular gözlemlendi. Bulgular video kamera ile kayıt edildi.

Labirentektomi sonrası ratlarda statik ve dinamik fonksiyonel kayıplar gelişti ve bu bulgular santral vestibüler kompanzasyon sağlanınca günler veya haftalar içinde düzeldi.

Biz çalışmamızda tek taraflı vestibüler ablasyon sonrası vestibüler dengesizliğin davranışsal belirtileri için nistagmus, başın eğim derecesi ve postural asimetriyi 1, 2, 3, 7 ve 15. günlerde gözlemlenmeyi tercih ettik ve bu davranışlar için maksimum 10 puan verdik.

Davranışsal testlerin puanlaması iki araştırmacı tarafından gözlemlendi.

## **DAVRANIŞSAL TESTLER**

### **NİSTAGMUS:**

- Spontan nistagmus varlığında 6-10 arasında puan verilecek
- Spontan nistagmus için 6 puana dakikadaki her 60 atım için 1 puan eklenecek
- Eğer istirahat halinde spontan nistagmus yoksa, hafifçe dokunularak ratlar provoke edilecek, 1-5 arasında puan verilecek ve dakikadaki her 60 atım için 1 puan eklenecek

### **BAŞIN EĞİM DERESESİ:**

- Spontan olarak başın deviye olması; çene ile horizontal plan arasındaki açıya göre değerlendirilecek;
- Açı 90 derece ise veya dinlenme durumunda baş lezyon tarafına düşmüş ve barrel rolling mevcutsa; 10 puan
- Açı 60 derece ise; 7 puan
- Açı 45 derece ise; 5 puan verilecek (Resim 3.3)



Resim 3.3: Postoperatif görüntüleri

### POSTURAL DEFİSİT:

- spontan barrel rolling- 10 puan
  - hafif dokunma veya üfleme ile oluşan barrel rolling - 9 puan
  - bacak desteği olmadan lezyon tarafına yatış pozisyonu- 8 puan
  - bacak desteği olarak lezyon tarafına yatış pozisyonu- 7 puan
  - tek yöne dönmek veya lezyon taraftaki bacakları kullanarak yatış pozisyonu almak- 6 puan
  - her iki bacağı kullanarak hareket etmek- 5puan
  - nadiren başın lezyon tarafına düşmesi ile beraber etrafında dolanmak - 4 puan
  - başın lezyon tarafına eğilmesi ile beraber dolanmak- 3 puan
  - asimetri zor anlaşılıyorsa- 2 puan
  - postural asimetri sadece rat kaldırıldığında anlaşılıyorsa-1 puan
- verildi.

Tedaviden önce %20' den fazla kilo kaybı olan, fasial sinir hasarına bağlı korneada ülser gelişen, intraoperatif aşırı kan kaybı gelişen, konvülsiyon, hemiataksi, parezi gibi semptomları olan denekler çalışma dışı bırakıldı.

Toplam 30 adet sıçan kullanılan çalışmada çalışma süresince denek kaybı yaşanmadı. Ortalama ameliyat süresi yaklaşık 25 dakika olarak belirlendi. Postoperatif dönemde deneklerin hiçbirinde yara ayrışması, enfeksiyon bulguları görülmedi.

Rat kulak modelinde deneysel model olarak; bakımının kolay, üremesinin hızlı, istatistiksel sonuç elde edilebilecek sayıda denek temini mümkünlüğü, deneysel işlemlerin kolay olması ve rat kulak anatomisinin insan kulak anatomisine benzerlik göstermesinden dolayı rat tercih ettik.

CoQ10 uygulaması için, Koenzim Q10 tozu (Sigma-Aldrich, Germany, Product Number: C9538-1G) günlük kullanılacak miktarlarda tartılıp, ışıktan koruyacak şişelere konulup, parafilm ile sarılarak - 20 C ° de saklandı (Resim 3.4). Günlük uygulanacak miktar 10 mg/kg dozda olacak şekilde hayvan başı 1'er ml soya yağı (Sigma-Aldrich, Germany) içinde eritilip; homojen bir solüsyon elde etmek için 10 dakika vortekste karıştırıldıktan sonra yine ışıktan korunacak şekilde enjektörlere çekilip, +4 C ° de saklandı. Preop ve postop 3 gün boyunca intraperitoneal yolla uygulandı. Grup 3' e ise aynı doz ve sürede soya yağı intraperitoneal yolla uygulandı. Enjeksiyonlar saat sabah 10: 30 sularında yapıldı.



Resim 3.4: Koenzim Q10' un soya yağı ile hazırlanması

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Deney öncesi kullanılması gereken denek sayısı; 3 birim ortalama fark, %80 test gücü, %95 güven sınırı ve 2 birimlik standart sapma için en az her gruptan 10 adet olarak tespit edildi.

Çalışma sonunda alınan veriler kaydedildi. Veriler IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) V23 ile analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis, Friedman testi ile Wilcoxon testi kullanıldı. Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) ve frekans şeklinde sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Uygulama öncesi her üç grupta çalışmaya alınan ratların otomikroskopik muayenesi yapıldı ve normal kulak zarı muayenesi olan ratlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 3 gruptaki toplam 30 adet ratta labirentektomi sonrası beklenen statik ve dinamik fonksiyonel kayıplar gelişti ve bu bulgular santral vestibüler kompanzasyon sağlanınca günler veya haftalar içinde düzeldi. Çalışmamızda tek taraflı vestibüler ablasyon sonrası vestibüler dengesizliğin davranışsal belirtileri için nistagmus, başın eğim derecesi ve postural asimetriyi 1, 2, 3, 7 ve 15. günlerde gözlemledik ve bu davranışlar için maksimum 10 puan verdik.

Grup 1' e sadece labirentektomi yapıp intraperitoneal işlem uygulanmadı, grup 2 ve grup 3' e sırasıyla preoperatif 3 gün ve post operatif 3 gün ardışık süreyle 1 ml soya yağı içinde çözüldürülmüş CoQ10 ve soya yağı intraperitoneal olarak uygulandı ve güçlü bir antioksidan olan CoQ10' un vestibüler rehabilitasyon sürecine etkisi değerlendirmek amacıyla davranışsal testler gözlemlendi.

**Tablo 4.1: Baş eğim derecesi değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması**

		1.Gün	2.Gün	3.Gün	7.Gün	15.Gün
Grup 1	Ortanca (min-mak)	7 (5 -10)a	7 (5 -10)a	7 (5 - 7)a	5 (5 - 7)b	5 (5 - 5)c
	N	10	10	10	9	6
Grup 2	Ortanca (min-mak)	7 (5 - 7)a	7 (5 - 7)a	5 (5 - 7)ab	5 (5 - 7)b	5 (5 - 5)ab
	N	10	10	10	5	3
Grup 3	Ortanca (min-mak)	7 (5 -10)a	7 (5 -10)a	6 (5 - 7)a	5 (5 - 7)b	5 (5 - 5)ab
	N	10	10	10	6	4
	$\chi^2$	3,8	3,8	5,6	1,6	0,0
	<b>p</b>	0,148	0,148	0,060	0,459	1,000

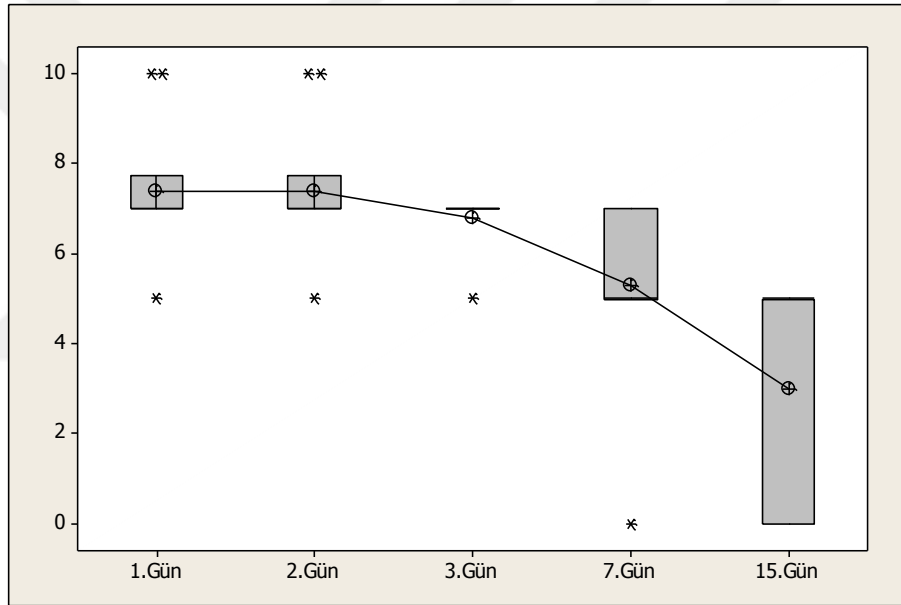
$\chi^2$ :Ki-Kare Test İstatistiği, a-c: aynı harfe sahip günler arasında grup içlerinde fark yoktur

Baş eğim derecesi değerleri incelendiğinde:

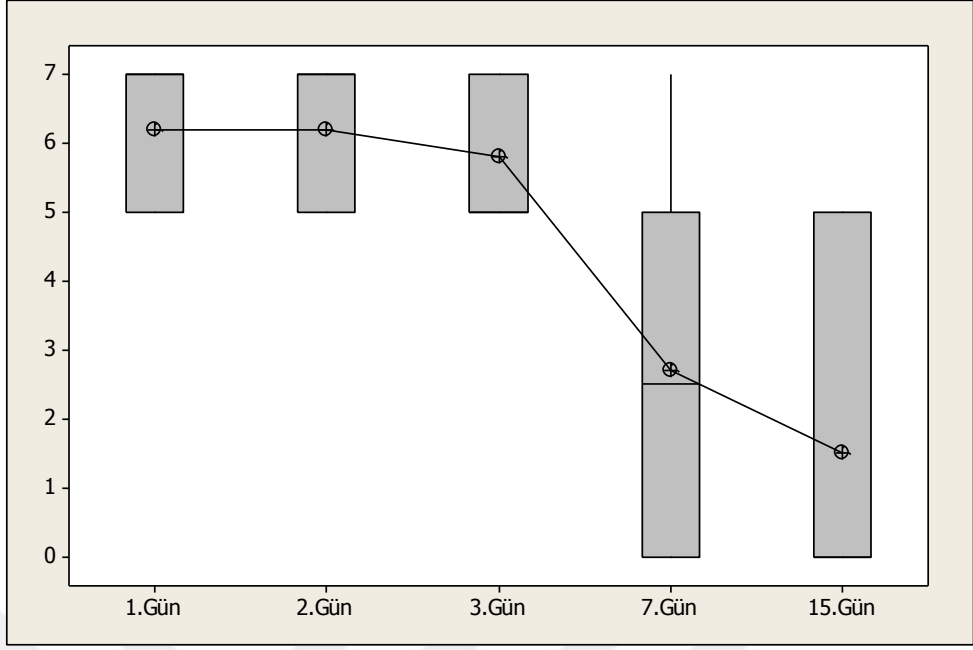
1. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,148). 1. günde tüm gruplarda ortanca değer birbirine eşittir ve 7' dir. 1. günde her bir grupta yer alan 10 deneğin değerlerinde düzelme söz konusu değildir. Benzer şekilde 2. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,148). Tüm gruplarda ortanca değer birbirine eşittir ve 7' dir. 2. günde her bir grupta yer alan 10 deneğin değerlerinde düzelme söz konusu değildir. Üçüncü günde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,060). Grup 1'de ortanca değer 7 iken, grup 2'de ortanca değer 5 ve grup 3'te de ortanca değer 6' dır. 3. günde de hiçbir deneğin baş eğim derecesi değerleri tamamen normale dönmemiştir. 7. gündeki baş eğim derecesi değerleri gruplara göre istatistiksel olarak

anlamli farklilik gostermemistir ( $p=0,459$ ). Tum gruplarda ortanca deger 5 olarak elde edilmiştir. Grup 1 de 1, grup 2 de 5 ve grup 3' te de 4 deneğin baş eğim derecesi değerleri normale dđnmüştür. 15. günde grup 1 de 6 deneğin baş eğim derecesi değerleri tam olarak düzelmezken bu deneklerde tüm ölçümler 5 olarak elde edilmiştir. Benzer şekilde grup 2' de 3 denekte baş eğim derecesi değerleri tam olarak düzelmezken bu deneklerde tüm değerler 5 olarak elde edilmiştir. Grup 3' te ise toplam 4 denekte değerler normale dđnmez iken bu deneklerde de tüm ölçümler 5 olarak elde edilmiştir.

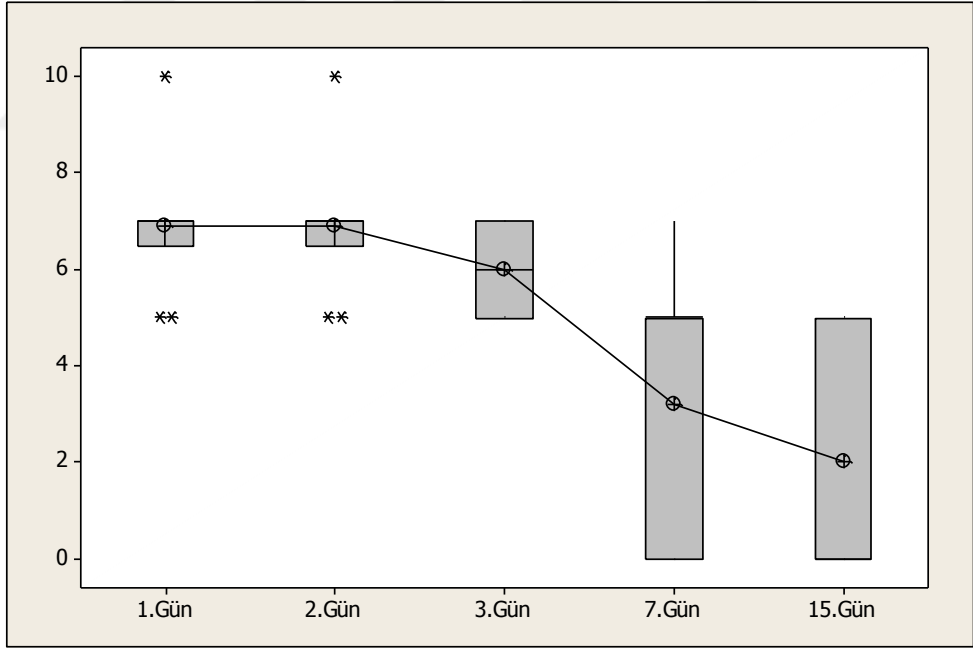
Sonuç olarak labirentektomi sonrası baş eğim dereceleri incelendiğinde , 7. ve 15. günlerde grup 2 ve grup 3' teki iyileşme, grup 1' in ortalamasından hafif yüksek olmakla birlikte; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



Şekil 4. 1: Grup 1 için baş eğim derecesi değerlerinin zamanla değişimi



Şekil 4.2: Grup 2 için baş eğim derecesi değerlerinin zamanla değişimi



Şekil 4.3: Grup 3 için baş eğim derecesi değerlerinin zamanla değişimi

**Tablo 4.2: Postüral defisit değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması**

		<b>1.Gün</b>	<b>2.Gün</b>	<b>3.Gün</b>	<b>7.Gün</b>	<b>15.Gün</b>
Grup 1	Ortanca (min-mak)	7,5 (6 - 9)a	7 (5 - 9)a	5 (4 - 7)a	4 (3 - 5)a	2 (1 - 3)
	N	10	10	10	10	10
Grup 2	Ortanca (min-mak)	5 (5 - 6)b	5 (4 - 6)b	3,5 (3 - 4)b	2,5 (2 - 4)b	1 (1 - 3)
	N	10	10	10	10	10
Grup 3	Ortanca (min-mak)	6 (5 - 8)b	5 (4 - 7)b	4 (3 - 6)b	3 (2 - 4)b	2 (1 - 2)
	N	10	10	10	10	10
	$\chi^2$	14,8	1,9	15,2	12,7	5,9
	<b>P</b>	0,001	0,002	0,001	0,002	0,053

$\chi^2$ :Ki-Kare Test İstatistiği, a-c: aynı harfe sahip gruplar arasında ilgili günde fark yoktur

Postüral defisit değerleri incelendiğinde:

1. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,001). Grup 1' de ortanca değer 7,5 iken, grup 2' de 5 ve grup 3' te 6 olarak elde edilmiştir. 1. gündeki ölçüm değerleri grup 2 ve grup 3' te farklılık göstermezken grup 1' deki değerler diğer gruplardan daha yüksek elde edilmiştir.

2. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,002). Grup 1' de ortanca değer 7 iken, grup 2' de 5 ve grup 3' te de 5 olarak elde edilmiştir. 2. gündeki ölçüm değerleri grup 2 ve grup 3' te farklılık göstermezken grup 1' deki değerler diğer gruplardan daha yüksek elde edilmiştir.

3. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,001). Grup 1' de ortanca değer 5 iken, grup 2' de 3,5 ve grup 3' te 4 olarak elde edilmiştir. 3. gündeki ölçüm değerleri grup 2 ve grup 3' te farklılık göstermezken grup 1' deki değerler diğer gruplardan daha yüksek elde edilmiştir.

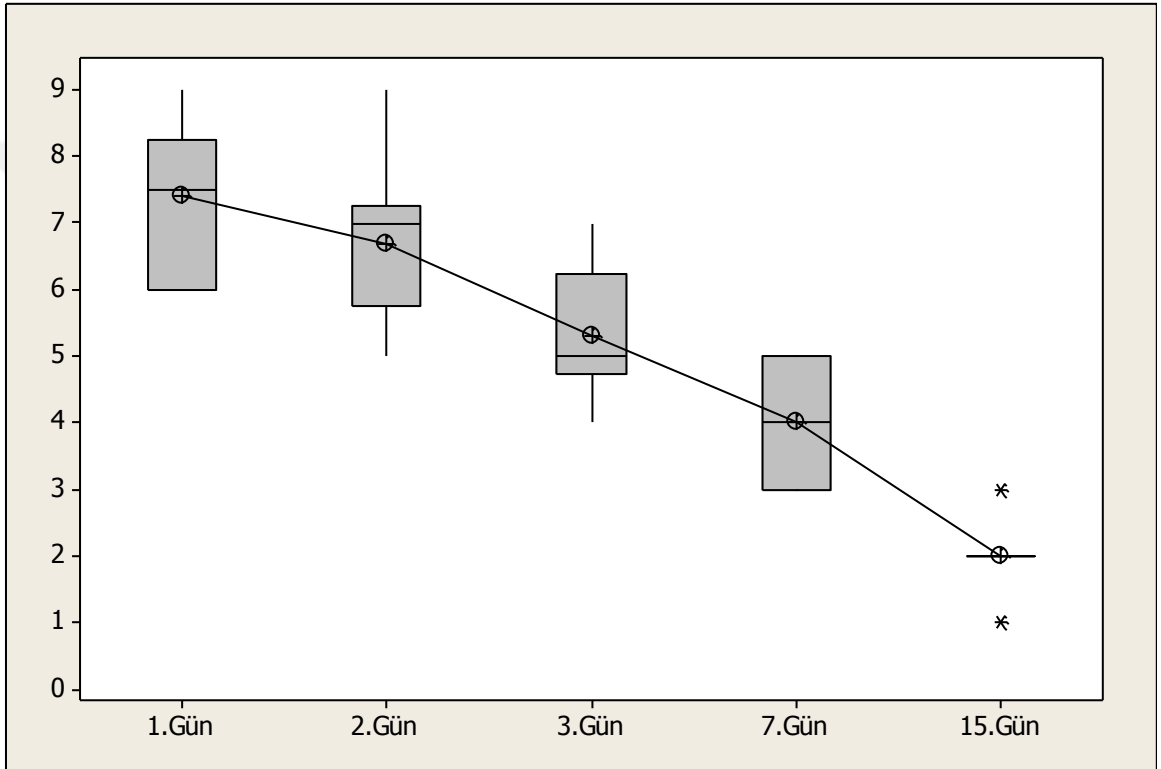
7. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,002). Grup 1' de ortanca değer 4 iken, grup 2 de 2,5 ve grup 3' te 3 olarak elde edilmiştir. 7. gündeki ölçüm değerleri grup 2 ve grup 3' te farklılık göstermezken grup 1' deki değerler diğer gruplardan daha yüksek elde edilmiştir.

15. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,053). Grup 1' de ortanca değer 2 iken, grup 2 de 1 ve grup 3' te 2 olarak elde edilmiştir.

Tüm gruplarda ölçüm yapılan 5 farklı gün boyunca postüral defisit değerleri açısından tam olarak iyileşen denek yoktur. Her bir gruptaki 10 deneğin 10' u da postüral defisit değerleri açısından problemlili görülmektedir.

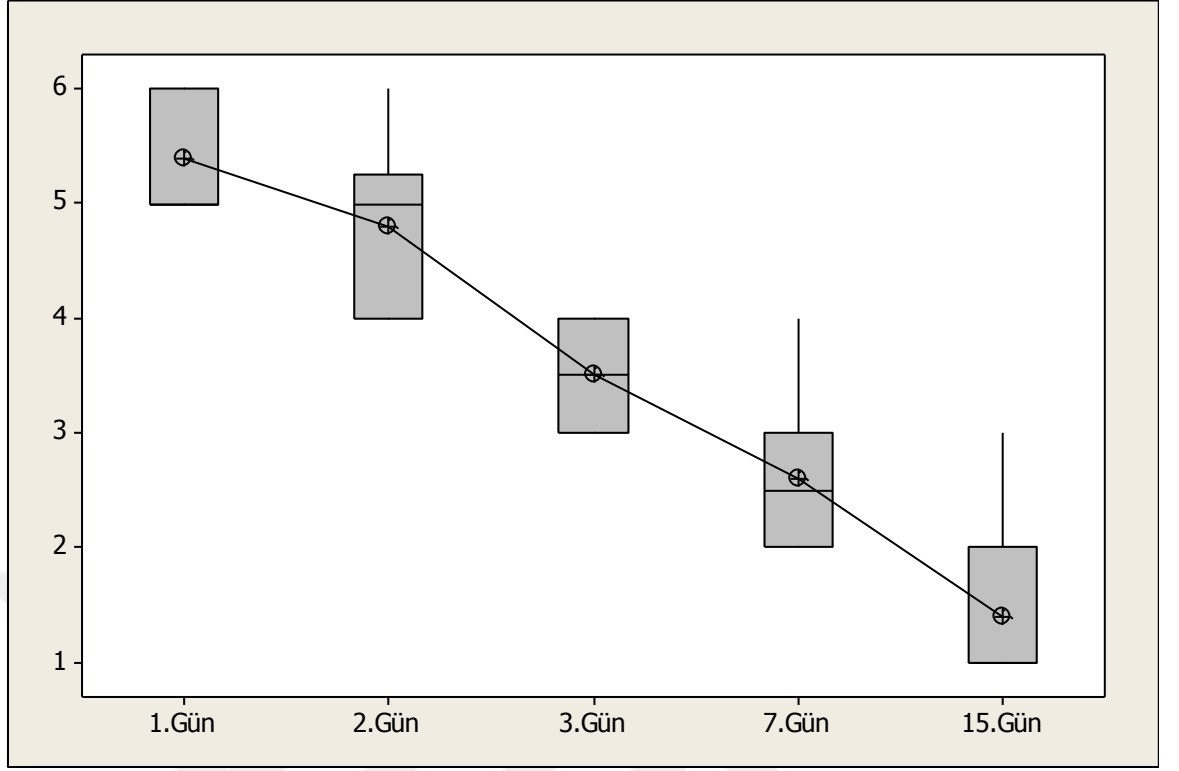
Her bir grup kendi içinde değerlendirildiğinde zamanla elde edilen postüral defisit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p<0,05$ ). Her bir grupta her bir farklı günde elde edilen değerler birbirinden farklıdır. Postüral defisit değerleri 1. günden 15. güne gidildikçe zamanla azalmaktadır ve bu azalışlarda istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak; labirentektomi sonrası postüral defisit değerleri incelendiğinde 1., 2., 3. ve 7. günlerde grup 2 ve grup 3' teki iyileşme oranlarının birbirine benzer ve grup 1' e göre daha iyi olduğu gözlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 15. günde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

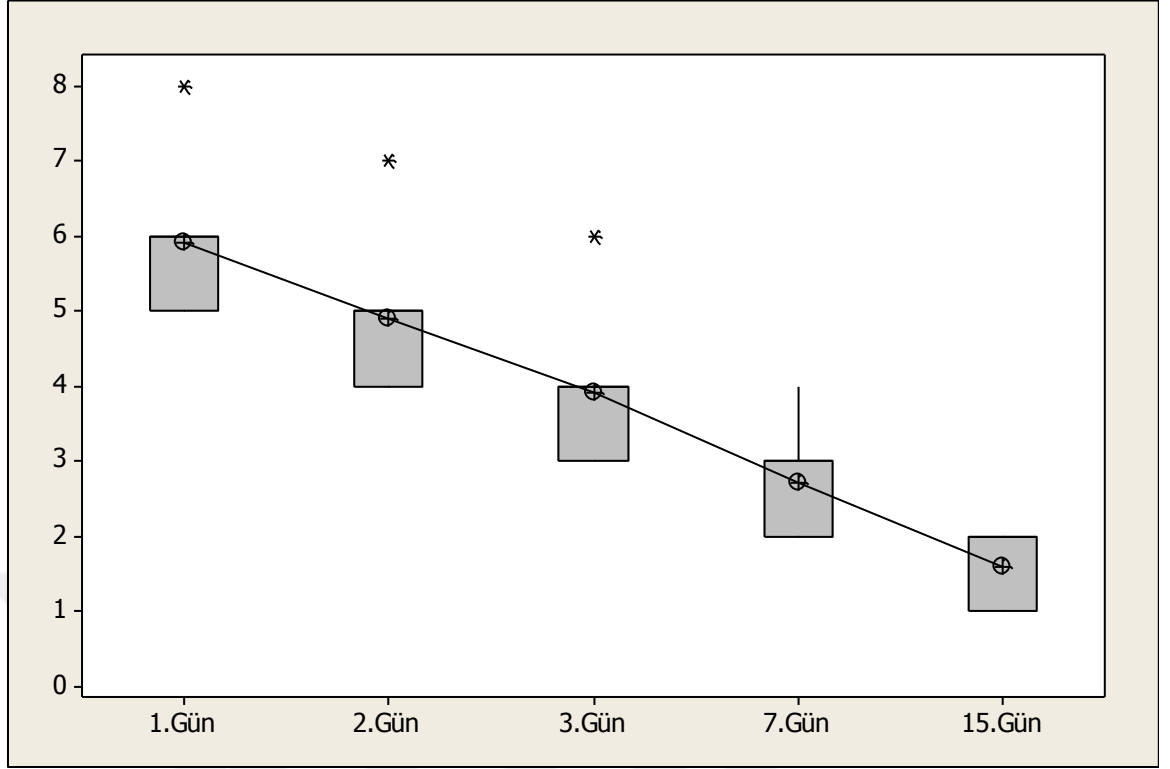


Şekil 4.4: Grup 1 için postüral defisit değerlerinin zamanla değişimi





Şekil 4.5: Grup 2 için postüral defisit değerlerinin zamanla değişimi



Şekil 4.6: Grup 3 için postüral defisit değerlerinin zamanla değişimi

**Tablo 4.3: Nistagmus değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması**

		1.Gün	2.Gün	3.Gün	7.Gün	15.Gün
Grup 1	Ortanca (min-mak)	6,5 (4 - 7)a	3,5 (2 - )a	1 (1 - 2)	---	---
	N	10	10	9	---	---
Grup 2	Ortanca (min-mak)	4 (3 - 5)b	1,5 (1 - 2)b	1 (1 - 1)	---	---
	N	10	10	3	---	---
Grup 3	Ortanca (min-mak)	4 (3 - 6)b	1,5 (1 - 3)b	1 (1 - 1)	---	---
	N	10	10	5	---	---
	$\chi^2$	16,6	16,3	3,0		
	<b>P</b>	<0,001	<0,001	0,218		

$\chi^2$ :Ki-Kare Test İstatistiği, a-c: aynı harfe sahip günler arasında grup içlerinde fark yoktur

Nistagmus değerleri incelendiğinde:

1. günde elde edilen değerler gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p < 0,001$ ). Grup 1' de ortanca değer 6,5 iken grup 2 ve grup 3' te 4 olarak elde edilmiştir. Grup 1' deki ortanca değer hem grup 2 hem de grup 3' ten daha yüksektir. Grup 2 ve grup 3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık

yoktur. Birinci günde tüm gruplarda 10' ar deneğinde nistagmus değerleri normal değildir.

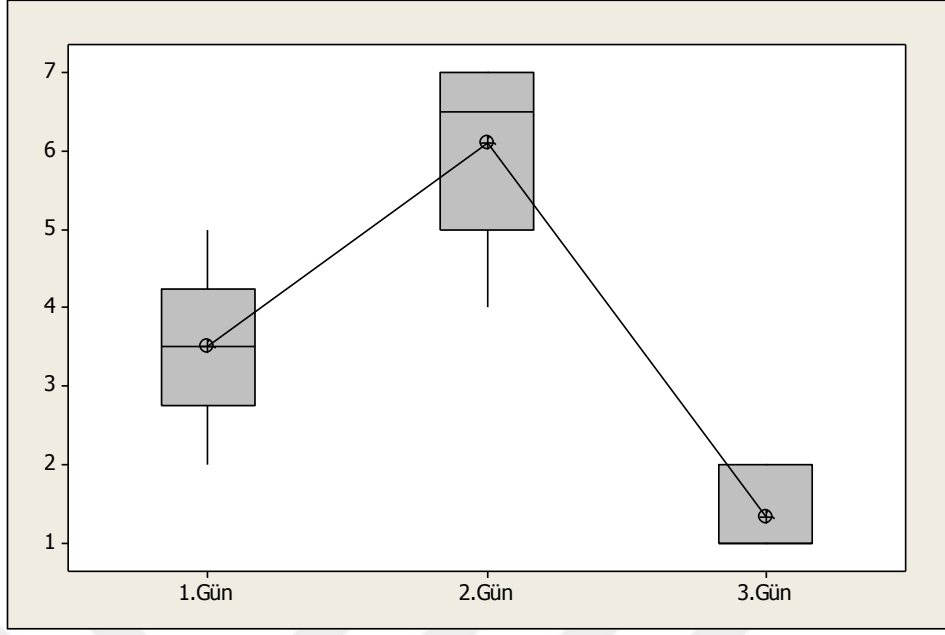
2. günde elde edilen değerler gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p<0,001$ ). Grup 1' de ortanca değer 3,5 iken grup 2 ve grup 3' te 1,5 olarak elde edilmiştir. Grup 1' deki ortanca değer hem grup 2 hem de grup 3' ten daha yüksektir. Grup 2 ve grup 3 arasında ise farklılık yoktur. İkinci günde tüm gruplarda 10' ar deneğinde nistagmus değerleri normal değildir.

3. günde elde edilen değerler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p=0,218$ ). Tüm gruplarda ortanca değer 1 olarak elde edilmiştir. 3. günde birinci grupta 1 deneğin, ikinci grupta 7 deneğin ve 3. grupta da 5 deneğin değerleri normale dönmüştür.

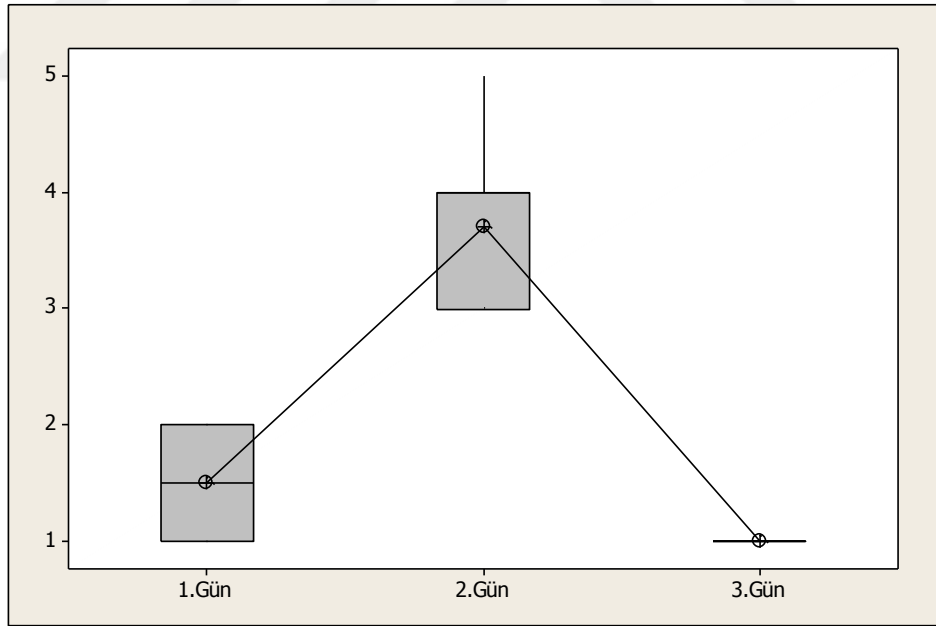
7. ve 15. günlerde ise tüm deneklerin nistagmus değerleri normale dönmüştür.

Grup 1' de nistagmus değerleri zamanla azalma göstermektedir ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Grup 2' de de benzer şekilde azalma söz konusudur fakat bu azalışlardan anlamlı olan sadece 1. ve 2. günler arasındaki farktır. Grup 3' te de zamanla meydana gelen azalışlar anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sadece 2. ve 3. günler arasındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır.

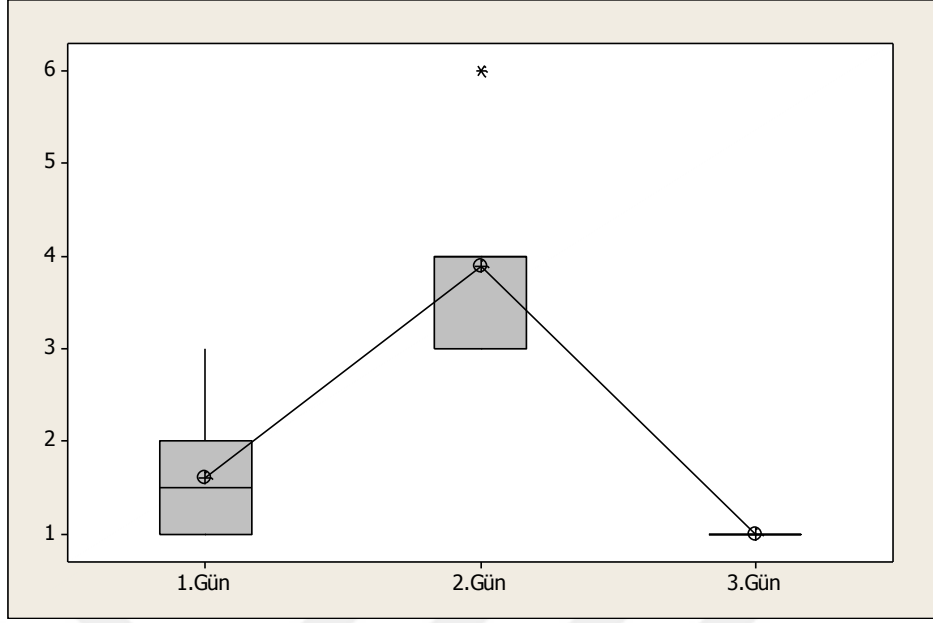
Sonuç olarak post operatif nistagmus değerleri incelendiğinde, 72 saatten sonra hiçbir denekte nistagmus gözlenmemiştir. Gruplar arasında 1. ve 2 günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup, 3.gün istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Her üç günde de grup 2 ve grup 3' teki iyileşme oranı grup 1' den daha iyi olup, grup 2 ve grup 3' ün iyileşme oranları birbirine benzer bulunmuştur.



Şekil 4. 7: Grup 1 için nistagmus değerlerinin zamanla değişimi



Şekil 4.8: Grup 2 için nistagmus değerlerinin zamanla değişimi



Şekil 4.9: Grup 3 için nistagmus değerlerinin zamanla değişimi

## 5. TARTIŞMA

Vestibüler sistem hareketin algılanması ve kontrolünden sorumludur. Her bir iç kulakta yerleşen vestibüler reseptörler, baş hareketleri ve başın yerçekimine göre oryantasyonu hakkındaki bilgileri beyine bildirirler. Vestibüler sistem vertebralıların evrimsel gelişiminde nispeten erken dönemde oluşmuştur. 400 milyon yıl önce yaşamış olan primitif balıklarda vestibüler reseptörlere ait fosil bulguları vardır. Bu sistemin vertebralıların evrimsel gelişiminde erken dönemde ortaya çıkması ve periferik reseptörlerin temel yapısal bölümlerinin süreklilik göstermesi, hareket ve oryantasyon hakkındaki bilginin önemini ortaya koymaktadır<sup>24</sup>.

Vestibüler sistemin ana fonksiyonu baş hareketlerini algılayarak, görsel dünyamızın stabilitesini korumak ve düşmemizi önlemek için refleks mekanizmalarla tersi yönde göz hareketlerini oluşturmak ve postürümüzü ayarlamaktır. İç kulaktaki labirent başın döngüsel hareketlerini ve doğrusal ivmeli hareketlerini algılayarak, bu bilgiyi beyin sapındaki vestibüler nükleuslarda bulunan ikinci vestibüler nöronlara gönderir ve ikincil vestibüler nöron sinyalleri santral sinir sisteminin ilgili alanlarına doğru yayılır<sup>24</sup>.

Meniere hastalığı, travma, iyatrojenik sorunlar, geçikmiş endolenfatik hidrops, uzamış vestibüler nörit, labirentit, vasküler nedenler, otoimmün iç kulak hastalığı, benign paroksizmal vertigo gibi nedenler unilateral vestibüler disfonksiyon nedenleri arasındadır. Periferik vestibüler hastalıklarda her türlü farmakolojik ve rehabilitasyon programlarını kapsayan medikal tedavi yöntemlerinin uygun süre kullanıldığı ve yetersiz kaldığı, vertigo atakları nedeniyle mesleğini yapamaz hale gelen ve yaşamdan kopma noktasına gelmiş hastalarda sorunun çözümü için cerrahi seçenekler gündeme gelebilir<sup>3</sup>. Bunun için vertigoya neden olan patolojinin iyi tanımlanması, lezyon tarafının saptanması için kapsamlı vestibüler inceleme, vertigo ataklarının sıklığının belirlenmesi ve detaylı bir odyolojik değerlendirme yapmak zorunludur<sup>68</sup>. Cerrahi girişim düşünülen patolojiler öncelikle aktif evrede unilateral periferik bozukluklar olmalıdır<sup>3</sup>. Sorun bilateral olduğu zaman işler çok daha zor olup, tedavide cerrahi dışı seçenekler düşünülmelidir<sup>67</sup>. Bunun dışında görme sorunu olanlarda ve nöral plastisitenin azaldığı yaşlı grupta kompanzasyon mekanizmasının devreye girmesi çok zayıf olacağından özellikle ablatif türde cerrahi girişimler kontraendikedir<sup>3</sup>.

Labirentektomi, medikal tedavinin başarısız olduğu, önemli ölçüde işitme kaybının da olduğu tek taraflı periferik vestibüler patolojilerde vertigo kontrolü için uygulanabilen çok etkin ablatif bir cerrahi girişimdir<sup>1</sup>. Total işitme kaybı labirentektominin beklenen bir sonucu olduğundan, uygulama alanını preoperatif ağır- şiddetli işitme kaybı olan hastalarla sınırlar<sup>29</sup>.

Labirentektomi gibi tek taraflı vestibüler fonksiyon kayıplarından sonra ipsilateral ikinci nöronların önemli bir bölümünün sessizliğe gömülmesiyle

vestibüler nükleusların ateşleme oranlarında önemli bir dengesizlik gelişir ve bu dengesizlik zamanla düzelir<sup>24</sup>. Yapılan çalışmalarda labirentektomi uygulanan kobayların birinci haftasında, Rhesus maymunlarının üçüncü haftasında statik dengesizliğin düzeldiği gözlenmiştir<sup>68,69</sup>. İkincil nöronların istirahat aktivitesindeki düzelmenin bir bölümü intrinsektir. Öte yandan, spinal kord veya inferior olive gibi Santral sinir sistemi' nin (SSS) diğer bölümlerinde sonradan oluşan diğer lezyonlar geçici yetmezliklere ve statik dengesizlik belirtilerinin tekrarlamasına neden olabilir. Bu gözlemlerden iki önemli sonuç çıkarılmalıdır. Birincisi, statik vestibüler patolojiler için şaşırtıcı bir kompanzasyon oluşabilir; fakat birkaç hafta gerekebilir. İkincisi, bu kompanzasyonun daha sonraki dönemlerde SSS' deki diğer değişikliklerle bozulabilmesi ve statik vestibüler dengesizlik nedeniyle belirtilerin tekrarlamasına yol açmasıdır. Kalıcı unilaterale vestibüler fonksiyon kayıplarından sonra, statik santral vestibüler dengesizliğin düzelmesine rağmen, baş hareketlerine karşın dinamik cevaplardaki asimetri uzun süre devam eder<sup>24</sup>.

Periferik vestibüler organlarda akut tek taraflı lezyonlarda, spontan nistagmus, başın lezyon tarafına deviye olması ve düşmesi gibi karakteristik oküler motor ve postüral lezyonlar meydana gelmektedir<sup>70,71</sup>. Akut tek taraflı vestibüler hastalıklarda vestibüler kompanzasyonu iyileştirmek ve hızlandırmak için birçok ilaç tedavisi kullanılmaktadır. N-asetil- DL- lösün (tanganil) uzun yıllardır akut vertigo tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır<sup>72,73</sup>. Günther ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada<sup>74</sup>; uzun yıllardır vestibüler nörektomi ve labirentektomi sonrası postural kompanzasyonu iyileştirmek için akut vertigo tedavisinde kullanılan N-asetil- DL- lösün'in (tanganil) enantimörleri olan D ve L formları kullanılmış. Labirentektomiden önce ve postop 1, 3, 7 ve 15. günlerde davranışsal testlerden nistagmus, postural asimetri ve başın deviasyon derecesi puanlandırılarak değerlendirilmiş; nistagmusun 3. günde kaybolduğu ve başın deviasyonunun ve postüral asimetrisinin 15. güne kadar devam ettiği gözlenmiştir. Etkinlik bakımından N-asetil- DL- lösün' in (tanganil) enantimörleri aralarında etkinlik bakımından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada da Günther ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma referans alınarak labirentektomi sonrası vestibüler dengesizliğin davranışsal belirtileri için nistagmus, başın eğim derecesi ve postural asimetriyi 1, 2, 3, 7 ve 15. günlerde gözlemlemeyi tercih ettik.

Park ve arkadaşlarının<sup>75</sup> ratlar üzerinde tek taraflı labirentektomi sonrası vestibüler fonksiyonların geri dönüş sürelerini incelediği çalışmada, antioksidan etkinliği bulunan nitrik oksiti, nitrik oksit sentaz inhibitörü verilen ve verilmeyen olarak iki grup oluşturmuş ve nitrik oksit sentaz inhibitörü verilen grupta nistagmusun 7. günde kaybolduğunu ve ilaç verilmeyen grupta ise bu sürenin 3 gün olarak kaydedildiği görülmüştür.

Park ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışma bizim labirentektomi sonrası antioksidan etkisi nedeniyle diğer tedavilere alternatif olarak güçlü bir antioksidan olan CoQ10 kullanma fikrimizi destekleyici niteliktedir.

Liberge ve arkadaşlarının<sup>76</sup> tek taraflı labirentektomi sonrası ratları belirli günlerde sakrifiye ederek yaptıkları çalışmada; vestibüler çekirdekdeki inflamatuvar cevaba sekonder TNFa, NFB ve MnSOD salınımının arttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca labirentektomi sonrası statik reflekslerden yüzey alanını ve dinamik reflekslerden air –righting ve air-landing refleksleri incelemişler ve literatür ile uyumlu bulgular gözlemlemişlerdir.

Tek taraflı vestibüler disfonksiyon okulomotor ve postural asimetri gibi otonomik vestibüler semptomların ortaya çıkmasına sebep olur. Bu semptomlar vestibüler kompanzasyon sağlandığında zamanla kaybolur. Glutamat reseptörlerinin subtipi olan N-metil D- aspartat (NMDA) reseptörleri santral sinir sisteminde vestibüler kompanzasyonun sağlanmasında önemli rol oynarlar<sup>77,78,79,80,81,82</sup>. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada<sup>83</sup>; labirentektomi sonrası intraperitoneal NMDA reseptör antagonisti uygulanan grup, aynı dozda intraperitoneal serum fizyolojik ve hiçbirşey verilmeyen grup ile karşılaştırılmış. Spontan nistagmus ve başın deviasyon dereceleri postop 4, 6, 8, 10, 12 ve 24. saatlerde karşılaştırılmış ve video ile kaydedilmiştir. Labirentektomi yapılan grupta başın lezyon tarafına deviye olduğu, aynı taraf uzuvlarda fleksiyon, karşı taraf uzuvlarda ekstansiyon olduğu, spontan nistagmusun hızlı fazının sağlam tarafa doğru olduğu gözlenmiştir. Sistemik NMDA reseptör antagonisti kullanılan grupta postural defisitinin ağırlaştığı ve spontan nistagmusun frekansının arttığı ve vestibüler kompanzasyon sağlanması için geçen sürenin anlamlı derecede uzadığını gözlemlemişlerdir.

Diaz ve arkadaşlarının<sup>84</sup> 44 Meniere hastasında cerrahi labirentektomi sonrası hayat kalitesini incelediği çalışmada; hastalığa spesifik yaşam kalitesi anketi cerrahiden önce ve sonra yapılmış ve sırasıyla yaşam kalitesi oranları  $34 \pm 14$ ,  $67 \pm 15$  olarak saptanmıştır. Hastalar hayat kalitelerinde belirgin iyileşme saptadıklarından dolayı; cerrahi labirentektominin dezavantajı olan işitme kaybından yakınmamışlardır. Sonuç olarak cerrahi labirentektominin Meniere hastalığında yüksek başarı oranına sahip etkin bir tedavi yöntemi olduğunu belirtmişlerdir.

Tek taraflı labirentektomi sonrası spontan nistagmus, baş ve vücudun opere olan tarafa deviye olması, vestibulookuler ve vestibulospinal reflekslerde anormal amplitud ve zamanlama gibi okulomotor ve postüral semptomlar ortaya çıkmaktadır<sup>85,86</sup>. Bu semptomların çoğu vestibüler kompanzasyon ile günler ve haftalar içinde kaybolmaktadır. Labirentektomi sonrası gelişen vestibüler kompanzasyon sürecini bazı ilaçlar pozitif, bazı ilaçlar ise negatif yönde etkilemektedirler<sup>87</sup>. Beyin yaşlanması santral sinir iletiminde fonksiyonların azalması ile karakterizedir<sup>88,89</sup>. Semisentetik ergolin türevi olan nikergolin beyinde birçok



nörotransmitter sistemi aktive eder<sup>90,91</sup> ve iskemik koşullarda ATP (Adenozin trifosfat) düzeyini serebral dokularda artırır<sup>92</sup>. Bu bilgiler ışığında, ilaçlar tek taraflı labirentektomi sonrası deney hayvanlarında vestibüler kompanzasyonu etkileyebilir; bu amaçla yaşlı ratlar vestibüler kompanzasyon çalışmalarında model olarak kullanılmaktadırlar<sup>93</sup>.

Bizde çalışmamızda deneysel model olarak; bakımının kolay, üremesinin hızlı, istatistiksel sonuç elde edilebilecek sayıda denek temini mümkünlüğü, deneysel işlemlerin kolay olması nedeni ve insan ve kulak anatomisi arasındaki benzerlikler ve cerrahinin kolay yapılabilmesi amacı ile rat tercih ettik.

Rampello ve arkadaşlarının<sup>94</sup> yaptığı çalışmada labirentektomi sonrası vestibüler kompanzasyona etkilerini incelemek için ergolin türevi olan nikergolin ve dihidroergokristin çeşitli dozlarda intraperitoneal olarak uygulanmış grupta, kontrol grubu olarak intraperitoneal serum fizyolojik kullanılan grup karşılaştırılmış. Nistagmus hızının değerlendirildiği çalışmada ergolin deriveleri kullanılan grupta nistagmus hızının kontrol grubuna göre daha düşük ortaya çıktığı gözlenmiş ve dihidroergokristinin nikergolinden daha zayıf etkili ergolin türevi olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak tek taraflı labirentektomi sonrası ergolin türevlerinin vestibüler kompanzasyonda etkili olduğu gösterilmiştir.

Labirent ile ilişkili hastalıklarının sebep olduğu spontan vertigo tedavisinde vestibüler ablasyon çok etkili bir tedavi yöntemidir. Kimyasal veya cerrahi olarak yapılabilen bu işlemin vertigo tedavisinde %100' e yakın başarı oranı vardır<sup>95,96</sup>. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın tedavi sonrası devam eden denge fonksiyon bozukluğu hastaların bir kısmında gelişecektir. Langman ve arkadaşlarının<sup>97</sup> retrospektif olarak yaptığı çalışma 60 yaş üstü, 22 transmastoid ve 8 transkanal labirentektomi yapılan 30 olguyu içermekte idi. Transmastoid labirentektomi yapılan grupta vertigo kontrolünde başarı oranı %95,5, transkanal labirentektomi yapılan grupta ise %100 olarak raporlandı. Postoperatif denge problemi transmastoid labirentektomi yapılan grupta %22,7, transkanal labirentektomi grupta ise %62,5 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak yazarlar 60 yaş üstü hastalarda vertigo tedavisinde vestibüler ablasyonun uygun bir tedavi yöntemi olduğunu ve transmastoid labirentektomide postoperatif denge problemlerinin daha az olduğundan dolayı transkanal labirentektomi yerine transmastoid labirentektominin tercih edilebilir olduğu sonucuna varmışlardır.

Sağlıklı bir organizmada serbest radikallerin oluşum ve ortamda birikim hızı ile bunların antioksidanlar tarafından ortamdaki kaldırılma ya da etkisizleştirme hızı bir denge içerisindedir. Bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif Stres' olarak adlandırılan bu durum özetle; serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki

ciddi dengesizliğin sonucunda organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlerin bozulup doku hasarının oluşmasıdır<sup>98,99</sup>.

Oksidantlara karşı vücudun ürettiği veya dışardan besin olarak alıp kullandığı oksidatif stresi azaltan maddeler antioksidan maddelerdir. Organizma gerek iç (sindirim, solunum, hastalık, yaralanma vb.) ve gerekse dış (çevresel faktörler) etkenlerin uyarılarıyla sürekli oksidantlara maruz kalmaktadır. Oluşan oksidant moleküller hücelere ve dokulara saldırarak zarara neden olur<sup>100</sup>. Organizmada, reaktif oksijen radikallerine ve diğer prooksidantlara karşı, düşük molekül ağırlıklı serbest radikal gidericiler ve antioksidan enzimler mevcuttur. Reaktif oksijen türlerine karşı hücre içi ve hücre dışı enzim ve nonenzim (enzim olmayan) savunma mekanizmasına antioksidan savunma sistemi denilmektedir<sup>101,102</sup>.

CoQ10 antioksidan gibi fonksiyon görerek lipid ve proteinlerin peroksidasyonunu engeller<sup>103</sup>. Redükte CoQ10 formu hidrojen peroksit ve hidroksil radikalinin yakalayıcısı olarak fonksiyon görmektedir<sup>104,105</sup>. CoQ10, bir lipid antioksidanı olarak membran akışkanlığını regüle eder, E ve C vitamininin radikal formlarını tekrar kullanılabilir hale getirir ve peroksidasyona karşı membran fosfolipidlerini korur. Vitamin E' de CoQ10 gibi membran lipidlerinin yapısında bulunur ve lipid peroksitlerinin oluşumunu önler ancak bunun için yüksek konsantrasyonlarda olması gerekir. CoQ10' un lipid peroksidasyonu direkt olarak başlangıç aşamasında önlediği ve vitamin E' nin rejenerasyonunu sağladığı düşünüldüğünde, E vitamininden üstün bir antioksidan gibi gözükmektedir. Ne var ki bu konunun açıklığa kavuşması için ek çalışmalar yapılması gerekmektedir<sup>106</sup>. Ayrıca CoQ10' un tüm bu özelliklerini fizyolojik konsantrasyonlarda sağlayabilmesi etkinliğini daha da artırır.

Weber ve arkadaşlarının<sup>107</sup> 22 gönüllüde 1 hafta boyunca diyetle 90mg/kg CoQ10 ekleyerek yaptığı bir çalışmada serum CoQ10 düzeylerinin yükseldiği, lipid peroksidasyon ürünlerinin anlamlı derecede düştüğü ve antioksidan kapasitenin arttığını belirtmişlerdir ve CoQ10' un antioksidan etkinliğini göstermişlerdir.

CoQ10 vücutta her hücrede sentezi olabilen endojen bir maddedir. CoQ10' un çok yaygın olarak bilinen ve birçok çalışmaya konu olan antioksidan özelliği ön planda olsa da apoptozun düzenlenmesinde, endotel disfonksiyonunun düzeltilmesinde, tüm membranlarda stabilizatör ve düzenleyici olması gibi başka birçok görevi bulunmaktadır<sup>108</sup>.

1965 yılında ilk defa oral formu piyasaya çıkan CoQ10 son 10 yılda dünyada en popüler besin takviyesi haline gelmiştir. CoQ10' un ilk yasal ilaç formu Japonya' da kalp yetmezliği hastalarında kullanılmıştır<sup>108</sup>. Şuanda ise birçok ülkede hücre içi biyoenerji sistemlerini düzenleme, oksidatif stresin olumsuz etkilerini azaltma ve yaşlanma sürecinin yavaşlatılması için besin desteği olarak kullanılmaktadır. Tedavi için kullanıldığı güncel alanlar başlıca arterioskleroz, iskemik kalp hastalığı, kronik kalp yetmezliği, hipertrofik kardiyomiopati, kardiyovasküler cerrahi, hipertansiyon, aritmiler, kalp kapak hastalıkları, statin kardiyomiopatisi, Meniere hastalığı, Parkinson, müsküler distrofi, göğüs kanseri ve diğer kanserler, diyabet, erkek kısırlığı, AIDS, astım, tiroid bozuklukları ve periodontal hastalıklar olmak üzere birçok klinik durumda kullanılmaktadır<sup>108,109,110</sup>.

CoQ10' un küçük bir kısmı diyetle alınırken büyük çoğunluğu endojen kaynaklıdır. Tirozin, mevalonat ve vitamin B kompleksleri varlığında endoplazmik

retikulumda sentezlenir. Düşük CoQ10 düzeyleri, CoQ10 sentezininin yeterince gerçekleştirilememesine, diyetle alınan miktarın azalmasına, CoQ10 ihtiyacının artmasına (oksidatif stresin arttığı durumlarda) ya da bu durumların bir veya bir kaçının birlikte görülmesine bağlı olabilir<sup>111,112</sup>.

Genetik mutasyon, yaşlanma, kanser, sigara kullanımı, kardiomyopatiler, dejeneratif kas hastalıkları, ilaçlarla interaksiyonlar (statin, beta-bloke edici, trisiklik antidepresantlar vb.) serum ve dokulardaki CoQ10' un azalmasına neden olurlar<sup>113,114</sup>. Hipermetabolizma koşulları ve akut şok durumlarında vücutta aşırı CoQ10 kullanımı söz konusu olduğu için kandaki seviyesi oldukça düşer<sup>115</sup>. CoQ10' un miktarının azalması hücreler için zararlıdır

CoQ10 mitokondriyal elektron taşıma zincirinin bileşeni olan, membran stabilizasyonunda rol oynayan güçlü bir antioksidandır<sup>116</sup>. CoQ10' un azalması ikincil hasarın gelişmesinin göstergesidir<sup>117</sup>. Kaikkonen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CoQ10' un oksidatif stresi azalttığını, invivo ortamlarda antioksidan kapasiteyi artırdığını gösterdiler. Ayrıca CoQ10 desteğinin lipit peroksidasyonunu azalttığı ve plazma antioksidan kapasitesini artırdığı görüldü<sup>118</sup>.

Kerimoğlu ve arkadaşlarının<sup>119</sup> spinal kord yaralanmasında steroid ve steroid + CoQ10 tedavisinin etkinliklerini karşılaştırdığı çalışmada, ratlara travmatik spinal kord hasarı sonrası ilaç tedavilerinin etkinlikleri spinal kord örnekleri alınarak histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelenmiş ve steroid + CoQ10 kullanımının ödemi azaltmada faydalı olduğu, CoQ10' un deneysel spinal kord hasarında, ikincil hasarın önlenmesinde faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalar CoQ10' un güçlü bir antioksidan olduğunu ve oksidatif stresi azaltmak amacıyla kullanılabileceğini gösterir.

Tikhaze ve arkadaşlarının<sup>120</sup> ratlarda CoQ10' un diğer antioksidan vitaminler (vitamin A, E, C) ve selenyum ile yaptıkları karşılaştırmada CoQ10' un antioksidan etkinliğinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

CoQ10, 10 adet izoprenoidden oluşan uzun yan halkasından dolayı suda çözünmeyen lipofilik bir özelliğe sahiptir. Bundan dolayı ekzojen olarak alınan CoQ10' un emilimi şilomikronlar tarafından lenf ve periferel kan dokusuna taşınması gerekir. Henüz insanlar için intravenöz form bulunmadığından çalışmalar oral formlara yönelik olarak yapılmıştır. Hidrofobik özelliğinden dolayı soya yağı, zeytin yağı, mısır yağı gibi maddeler CoQ10 emilimine fayda gösterir<sup>121</sup>.

Gastrointestinal emilimi ancak %4-6 seviyelerinde olan bu preparatlar yüksek dozda ve uzun süreli alındığında etki gösterebilmektedirler<sup>122</sup>. Gönüllü deneklerde yapılan çalışmalarda çok yüksek dozlarda (3000 mg/gün) oral CoQ10 alımını takiben dahi hiçbir yan etkisi görülmediğinden güvenle kullanılabilir bir ajan olduğu ortaya konulmuştur<sup>123</sup>. Enjektabl CoQ10 formu, yapılan çalışmaların çoğunda akut tedavi şeklinde uygulanmıştır. Oral yolla uygulanıp kronik etkilerine bakılan çalışmalarda ise 2 ay ile 9 ay süre ile 100-150 mg dozda kullanılmıştır. CoQ10' un oral yolla uygulandığı subkronik oksidan hasar çalışmalarında doz 150 mg/kg ve süre 7 gün olarak belirlenmiştir<sup>124,125</sup>. CoQ10' un parenteral yolla verildiğinde absorpsiyonu %100' e yakındır ve serumda 6. günde kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmaktadır<sup>126</sup>. CoQ10' un 150 mg/kg dozda günde bir kere oral yolla verildiğinde

serumda saptanan miktarı ile 10 mg/kg dozda intraperitoneal yolla verildiğinde ölçülen miktarı eşittir. Çalışmamızda absorpsiyonu %100' e yakın olduğundan parenteral yol seçilmiş olup preop 3 gün ve post op 3 gün olmak üzere 10 mg/kg dozda günde 1 kere CoQ10 uygulanmıştır.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda gastrointestinal sistemde esas emilim yerinin duodenum olduğu ve bunu kolon, ileum ve jejunumun izlediği belirlenmiştir<sup>127</sup>.

Kwong ve Kamzalov sıçanlarda yaptığı çalışmalarla 150-650 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda verilen CoQ10' un hızlıca tüm dokularda enzimlerin konsantrasyonunu arttırdığını göstermişlerdir<sup>128,129</sup>.

Scalori V. ve arkadaşlarının<sup>130</sup> ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, CoQ10' nu zeytin yağı içinde emülsifiye ederek oral yolla uygulamışlar, CoQ' un plazma ve doku konsantrasyonlarının arttığını tespit etmişler ve CoQ10' un oral yolla da kullanılabilceğini bildirmişlerdir<sup>131,132</sup>. Diyetle alınması sonucu kanda önemli miktarda artış sağlamaktadır. Scalori V. ve arkadaşları<sup>133</sup> ratlar üzerinde yaptığı diğer bir çalışmada ise CoQ10' un oral, intravenöz uygulanımı esnasında karaciğer, kalp, böbrek ve plazmadaki düzeylerine bakmış ve aynı doku konsantrasyonuna ulaşmak için oral verilmesi gereken dozun daha fazla olması gerektiğini belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada lokal olarak deriye CoQ10 uygulanımı sonrasında yine derideki CoQ10 konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir<sup>130</sup>. Daha yakın zamanda Alessandri MG ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı bir çalışmada CoQ10' un maksimal doku konsantrasyonlarının parenteral uygulamalarda oluştuğunu ve intravenöz yolla mikrosfer haline getirilmiş formlarının karaciğer, kalp, böbrek gibi organlardaki konsantrasyonlarının değişmediğini ancak plazma konsantrasyonlarının artmış olduğu görülmüştür<sup>130</sup>. Giovanni L. ve arkadaşlarının CoQ10' u lokal olarak ratlara uyguladıkları bir çalışmada deriden gerçekleşen emilim oranının doza ve uygulama süresinin uzunluğuna bağımlı olarak arttığını bildirmiştir<sup>134</sup>.

Can ve arkadaşları<sup>135</sup> rat dorsal flebinde CoQ10' un oral, parenteral ve lokal uygulamasının etkisini değerlendirdikleri çalışmada flep canlılığında CoQ10' un oral ve parenteral uygulamasında flep yaşamını belirgin olarak arttırdığı, lokal uygulamada ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CoQ10 seviyesinde anlamlı bir yükselme saptayamadıkları ve flep yaşamına anlamlı bir etkisi olmadığını gözlemlemişlerdir. Bunun sebepleri ise CoQ10' un liposolübilitesi nedeniyle enterohepatik sirkülasyona uğradığı ve bu nedenle plazma kan düzeylerini artıramadığı, uygulama dozu süresinin ve miktarının yetersizliği olduğu sonucuna varmışlar ve emilimi artırmak için yeni araştırmalara gereksinim duymuşlardır.

1988' den beri araştırmacılar CoQ10' un ani işitme kaybının iyileşmesinde kurtarıcı etkili olduğunun farkına varmışlardır. Yao ve arkadaşlarının<sup>136</sup> guinea pigler üzerinde yaptığı çalışmada hipoksinin neden olduğu ani işitme kaybında CoQ10 kullanımının saçlı hücreler üzerinde kurtarıcı etkili olduğunu göstermişlerdir.

Khan ve arkadaşları<sup>137</sup> tinnitus şikayeti olan ve tedavi öncesi plazma CoQ10 düzeyini düşük saptamış olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, günde 3x100 mg CoQ10 takviyesinin tinnitus şikayetlerinde azalmaya neden olduğunu saptamışlardır.

Fetoni ve arkadaşlarının<sup>138</sup> guinea pigler üzerinde yaptığı çalışmada; CoQ10 tedavisinin ototoksik bir ajan olan gentamisin oluşturduğu serbest radikalleri

engellediği ve saçlı hücreleri gentamisin ototoksitesine karşı koruduğu ve gentamisine bağlı gelişen işitme kaybını azalttığı gözlenmiştir.

Fetoni ve arkadaşlarının<sup>139</sup> yaptığı diğer bir çalışmada ise gürültüye bağlı ani işitme kaybında CoQ10 tedavisinin sistemik ve transtimpanik verilmiş etkinliği incelenmiş ve ratlar iki gruba ayrılmış. Akustik travma sonrası bir gruba sistemik CoQ10 100 mg/kg dan 4 gün boyunca, diğer gruba ise akustik travmadan 1 saat önce %20-40 konsantrasyonda CoQ10 transtimpanik olarak uygulanmış ve tedavi cevapları 1, 3, 7 ve 21. günlerde ABR ile incelenmiş. Gürültüye karşı ani işitme kaybında CoQ10' un etkili olduğu bulunmuş, transtimpanik ve sistemik uygulamasının benzer sonuçlar verdiği saptanmıştır. Sonuç olarak ani işitme kaybında CoQ10' un minimal invaziv prosedür olan transtimpanik yolla uygulanabileceği sonucuna varmışlardır.

Baggio ve arkadaşları<sup>140</sup> 2664 hastada yapılan, çok merkezli bir çalışmada; konjestif kalp yetmezliğine vertigo semptomlarının eşlik ettiği hastalarda kalp yetmezliği için kullanılan CoQ10' un vertigo semptomlarında azalmaya yol açtığını saptamışlardır.

Kimura ve arkadaşlarının<sup>141</sup> yaptığı çalışmada; hipertansif hastalarda uygulanan CoQ10 tedavisinin Meniere benzeri semptomlarda önemli düzelme sağladığını gözlemlemişlerdir.

Ahn ve arkadaşlarının<sup>142</sup> yaptıkları bir çalışmada, ani işitme kaybı gelişen 120 hastayı 5 günlük hospitalizasyon sonrası 14 güne tamamlanan oral steroid tedavisi verilen ve diğer grupta ise aynı tedaviye ek olarak günlük 300 mg CoQ10 verilen olarak 2 ayrı gruba ayırmışlar. Tedavi etkinliğinin pure ton odyometri ve spec diskriminasyon ile değerlendirildiği çalışmada CoQ10 grubunda iyileşme oranı %78.3, diğer grupta %71.7 ve total başarı oranı %75 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak ani işitme kaybında CoQ10 tedavisinin yararlı etkileri saptanmıştır.

Kumar ve arkadaşları<sup>143</sup> vertigo ve Meniere benzeri sendromda düşük CoQ10 konsantrasyonuna sahip hastalarda proenflamatuar sitokinleri ve kan viskozitesini azaltıcı, serbest radikalleri temizleyici, vazodilatör etkisi bulunan CoQ10 takviyesinin immun sistemi uyararak semptomlarda düzelme saptadıklarını belirtmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada CoQ10' un parenteral kullanımının labirentektomi sonrası vestibüler rehabilitasyon sürecine etkisi değerlendirilmiştir. Literatür incelendiğinde labirentektomi sonrası vestibüler rehabilitasyon tedavisinde çok sayıda çalışma mevcut olmasına karşın CoQ10' un kullanıldığı çalışma yoktur. Çalışmamız sonucunda labirentektomi sonrası CoQ10 kullanımının başın eğim derecesi üzerine etkileri değerlendirildiğinde grup 2 ve grup 3' te grup 1 ile karşılaştırıldığında rehabilitasyon sürecine olumlu katkıları olmasına rağmen; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Postüral defisit değerleri incelendiğinde ise tüm gruplar arasında 1., 2., 3. ve 7. günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ancak 15. günde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Nistagmus değerleri incelendiğinde ise gruplar arasında 1. ve 2. günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup, 3.gün istatistiksel olarak

anlamli farklilik yoktur. Her u günde de grup 2 ve grup 3' teki iyileşme oranı grup 1' den daha iyi olup, grup 2 ve grup 3' ün iyileşme oranları birbirine benzer bulunmuştur. Başın eğim derecesi, postüral defisit değerleri ve nistagmus açısından değerlendirildiğinde; grup 2 ve grup 3' ün sonuçları birbirine yakın bulunmuş olup bunu soya yağının zayıf antioksidan etkisinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde başın eğim derecesi açısından grup 2 ve grup 3 'ün değerleri grup 1 'e göre hafif yüksek olmakla beraber her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Postüral defisit değerleri ve nistagmus açısından grup 2 ve grup 3 grup 1'e göre bazı günlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olsada bu anlamlılık bazı günler ile sınırlı kalmıştır. CoQ'un çalışmamızdaki vestibüler rehabilitasyon sürecine etkisinin sınırlı kalmasını dozunun düşük ve uygulanım süresinin az olmasından, denek sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Kullandığımız düşük doz, kısa süreli CoQ10 ve sınırlı sayıdaki deneklere rağmen vestibüler rehabilitasyon sürecine sınırlıda olsa olumlu etkileri olması nedeni ile CoQ' un labirentektomi sonrası vestibüler rehabilitasyon sürecine etkisinin göz ardı edilmemesi gerektiğine, daha geniş çalışma grupları ile daha yüksek dozda ve daha uzun süreli CoQ10 kullanımına ihtiyaç olduğuna inanmaktayız.

## 6. SONUÇLAR

“ Tek Taraflı Labirentektomi Sonrası Koenzim Q10’ un Vestibüler Rehabilitasyon Sürecine Etkisi” isimli çalışmamızda şu sonuçları elde ettik:

- 1) Labirentektomi sonrası baş eğim dereceleri incelendiğinde , 7. ve 15. günlerde grup 2 ve grup 3’ teki iyileşme, grup 1’ in ortalamasından hafif yüksek olmakla birlikte; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
- 2) Labirentektomi sonrası postüral defisit değerleri incelendiğinde 1., 2., 3. ve 7. günlerde grup 2 ve grup 3’ teki iyileşme oranlarının birbirine benzer ve grup 1’ e göre daha iyi olduğu gözlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 15. günde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- 3) Post operatif nistagmus değerleri incelendiğinde, 72 saatten sonra hiçbir denekte nistagmus gözlenmemiştir. Gruplar arasında 1. ve 2 günlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup, 3.gün istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Her üç günde de grup 2 ve grup 3’ teki iyileşme oranı grup 1’ den daha iyi olup, grup 2 ve grup 3’ ün iyileşme oranları birbirine benzer bulunmuştur.
- 4) Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde başın eğim derecesi açısından grup 2 ve grup 3 ‘ün değerleri grup 1 ‘e göre hafif yüksek olmakla beraber her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Postüral defisit değerleri ve nistagmus açısından grup 2 ve grup 3 grup 1’e göre bazı günlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olsada bu anlamlılık bazı günler ile sınırlı kalmıştır. CoQ’un çalışmamızdaki vestibüler rehabilitasyon sürecine etkisinin sınırlı kalmasını dozunun düşük ve uygulanım süresinin az olmasından, denek sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Kullandığımız düşük doz, kısa süreli CoQ10 ve sınırlı sayıdaki deneklere rağmen vestibüler rehabilitasyon sürecine sınırlıda olsa olumlu etkileri olması nedeni ile CoQ’ un labirentektomi sonrası vestibüler rehabilitasyon sürecine etkisinin göz ardı edilmemesi gerektiğine, daha geniş çalışma grupları ile daha yüksek dozda ve daha uzun süreli CoQ10 kullanımına ihtiyaç olduğuna inanmaktayız.

1. De La Cruz A, Borne Teufert K, Berliner KI. Transmastoid labyrinthectomy versus translabyrinthine vestibular nerve section :dose cutting the vestibular nerve a make a difference in outcome? *Otol Neurotol* .2007 Sep ;28(6):801-808
2. Nadol NB, McKenna MJ. Labyrinthectomy. In *surgery of the Ear and Temporal Bone 2nd edition* .Nadol JB, McKenna MJ(Eds.), 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Pp.367-373
3. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş –Boyun Cerrahisi Güneş Tıp Kitapevleri İkinci Baskı 307-332
4. Rangan U, Bulkley GB., 1993, Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury. *Br Med Bull* ,49(3):700-18 p.
5. Yalçın A-S., 1998, Antioksidanlar. *Klinik Gelişim II*, 342-6 s.
6. BONAKDAR, R.A., GUARNERI, E., 2005, Coenzyme Q10, *Am Fam Physician*, 72:1065-70.
7. MILES, M.V, 2007, The uptake and distribution of coenzyme Q10, *Mitochondrion*, S72-77.
8. OZTAY F., ERGİN B., USTUNOVA S., BALCI H., KAPUCU A., CANER M., DEMİRCİ C., 2007, Effects of Coenzyme Q10 on the Heart Ultrastructure and Nitric Oxide Synthase during Hyperthyroidism, *Chinese Journal of Physiology* 50(5): 217-224.
9. Akyıldız AN. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, Cilt 1, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1988: 1-71, 103-126*
10. Akyıldız N. *Kronik Otitis Media .Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi :Ankara :Ongün Kardeşler Yayınevi, 1986:1-33,52,65*
11. Cruz L. *Kafa Tabanı , Temporal Kemik, Dış Kulak ve Orta Kulak Anatomisi, Kronik Otitis Media ,mastoidit ve petrozit .Cummings Otolaringoloji ve Baş ve Boyun Cerrahisi Ankara .Güneş Tıp Kitapevleri ,2007:2801-2814*
12. Devranoğlu İ, Akkın S. *Dış ve Orta Kulak Anatomisi. In: İ D ,ed. Dış ve Orta Kulak Cerrahisi: İstanbul Deomed Yayıncılık ,2011:1-10*
13. Netter HF. *Ear In: Netter HF, ed. Atlas of human anatomy: Elsevier inc, 6th ed., 2014:95.*
14. F. Paulsen and J. Waschke. *Sobotta: Atlas of Human Anatomy ,15. baskı, Elsevier ,Münih, 2016*
15. Cingi E. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları: Eskişehir , Uğur Matbaası , 1982:1-16*



16. Francis HW. Anatomy of the temporal bone, external ear, and middle ear. Cumming's Otolaryngology Head and Neck Surgery, PW. Flint, Bh. Haughey, VJ. Lund, JK. Niparko, MA. Richardson, KT. Robbins, JR. Thomas eds. Elsevier Philadelphia, 5th Edition. 2010; pp:1821-30
17. Janqueira CL, Carneiro J, RO K. Temel Histoloji: İstanbul, Barış Kitapçılık, 1998:467-473.
18. Aslan A, Belgin E. Kulak anatomisi ve işitme fizyolojisi. Koç C, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2004. p.45-71
19. Austin DF. Kulak Anatomisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Hafız G. çev ed Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2000. p.838-57.
20. Santi PA, Mancini P. Cochlear anatomy and central auditory pathways. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998. p.2803-26
21. Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi. 1. cilt. İstanbul: Ulusal Tıp Kitapevi; 1996
22. Curtin, HD. 2011. Embryology, anatomy, and imaging of the temporal bone. Head and neck imaging, PM. Som, HD. Curtin eds, Elsevier, New York, pp. 1053-58.
23. Ickleys OJ. Physiology of the ear. In Wright D, editor. Scott-Brown's Otolaryngology. 5th ed. London: Butterworths -Heinemann; 1998. p.47-80
24. Lee KJ. Anatomy of the ear. Essential Otolaryngology. Connecticut: Appleton & Lange Company; 1999.
25. Donaldson JA, Duckert LG. Anatomy of the ear. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL (Eds). Otolaryngology Head and Neck Vol. 1, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991. p.23-58.
26. Lawrence M. Introduction to inner ear (Fluid) physiology. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editors. Otolaryngology. 3rd. ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p.199-217.
27. Dirckx JJ, Daemers K, Somers T, Offeciens FE, Govaerts PJ. Numerical assessment of TOAE screening results: currently used criteria and their effect on TOAE prevalence figures. Acta Otolaryngol 1996; 116:672-79
28. Lawrence M. Inner ear physiology. In: Paparella MM, Shumrick DA, eds. Otolaryngology Philadelphia: Saunders, 1980:216-240.
29. Byron j. Bailey & Jonas T. Johnson Baş-Boyun Cerrahisi –Otolarengoloji 2295-342

30. Zimmer WM, Deborah FR, Saunders JC. Middle Ear development VI :Structural maturation of the rat conducting apparatus .Anatomical Record 1994;239:475-84
31. Judkins RF, Li H. Surgical Anatomy of the rat middle ear .Otolaryngology Head and Neck Surg. 1997;117:438-47
32. Castagno LA ,Lavinkys L. Tympanic membrane healing in myringotomies performed with argon laser or microknife :an experimental study in rats .Braz J Otorhinolaryngol. 2006 Nov – Dec ;72(6):794-9.
33. Daniel HJ ,Fulghum RS, Brinn JE,, Barrett KA .Comparative anatomy of eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media .Ann Otol Rhinol Laryngol 1982;91:82-89
34. Hellström S, Stenfors LE. The pressure equilibrating function of pars flaccida in middle ear mechanics .Acta Physiol Scand 1983;118:337-41.
35. Albiin N, Hellström S, Stenfors L-E , Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans .Ann Otol Rhinol Laryngol 1986;126:2-1
36. Rodney C. Diaz et al, Quality-of-Life Assessment of Ménière's Disease Patients After Surgical Labyrinthectomy, Otolology & Neurotology, 2006, 28:74
37. Schuknecht HF .Pathology of the ear ,2nd ed . Philadelphia:Lea &Febiger ,1993:575-582.
38. Kemink JL, Telian SA, Graham MD, et al. Transmastoid labyrinthectomy: reliable surgical management of vertigo. Otolaryngol Head Neck Surg 1989;101:5-10
39. Gacek RR, Gacek MR. Comparison of Labyrinthectomy and vestibular neurectomy in the control of vertigo .Laryngoscope 1996;106:225-230
40. Chung JW, Fayad J, Linthicum F, Ishiyama A, Merchant SN. Histopathology after endolymphatic sac surgery for Meniere's syndrome , Otol Neurotol .2011 Jun;32(4):660-4
41. Schuknecht HF, McKenna MJ. Shunt procedures .In surgery of the Ear and Temporal Bone 2nd edition .Nadol JB, McKenna MJ(Eds.), 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Pp.378-380
42. El-Kashlan HK, Shepard NT, Arts HA, et al. Disability from vestibular symptoms after acoustic neuroma resection. Am J Otol .1998;19:104-111
43. Peppard SB. Effect of drug therapy on compensation from vestibular injury. Laryngoscope. 1986;96:878-898
44. Memişoğulları, R., 2005, Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi; 3: 30-39, 10p.
45. Deveci, H-A., Güven, A., 2008, Mastitisli ineklerde kan MDA ve GSH düzeylerinin araştırılması, Kafkas Üniv Vet Fak Derg, 14 (1): 63-66, 3s.

46. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84.
47. Sehirli AO. Renal skemi/Reperfüzyon Hasarında Melatonin' in Koruyucu Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. T.C. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2001.
48. Onuma S, Nakanishi K. Superoxide Dismustase Mimetic Tempol Decreases Blood Pressure by Increasing Renal Medullary Blood Flow in Hyperinsulinemic-Hypertensive Rats. *Metabolism*. 2004;53(10): 1305-1308
49. Seven A, Candan G. Serbest radikaller ve Lipid Peroksidasyonu. *Klinik Gelişim*. 1995:3906-3911.
50. Fridovich I. The Biology of Oxygen Radicals. *Science*. 1978; 201: 875-880.
51. OVERVAD, K., DIAMANT, B., HOLM, L., HOLMER, G., MORTENSEN, S.A., STENDER, S., 1999, "Review Coenzyme Q10 in health and disease", *European Journal of Clinical Nutrition*, 53, 764-770.
52. HARKER-MURRAY, A.K., TAJIK, A.J., ISHIKURA, F., MEYER, D., BURNETT, J.C., REDFIELD, M.M., 2000, The role of coenzyme Q10 in the pathophysiology and therapy of experimental congestive heart failure in the dog. *J Card Fail*. Sep;6(3):233-242.
53. KWONG, L.K., KAMZALOV, S., REBRIN I., BAYNE A.C., JANA, C.K., MORRIS, P, FORSTER, M.J., SOHAL, R.S., 2002, Effects of coenzyme Q(10) administration on its tissue concentrations, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat, *Free Radic Biol Med.*, 1;33(5):627-38.
54. SINGH, U., DEVARAJ, S., JIALAL, I., 2007, Coenzyme Q10 supplementation and heart failure, *Nutr Rev*, 65(6 Pt 1):286-293.
55. Nohl, H., Andrey, V.K., Stainek, K., Gille, L. (2001). The Multiple Functions of Coenzyme Q, *Bioorganic Chemistry*, 29(1): 1-13.
56. **Langsjoen, P.H.**, 1994, Introduction To Coenzyme Q10, <http://faculty.washington.edu/ely/coenzq10.html> (Erişim tarihi: 18 Mayıs 2009)
57. **Overvad, K., Diamant, B., Holm, L., Hülmer, G., Mortensen, S.A. and Stender, S.**, 1999, Review Coenzyme Q10 in health and disease, *European Journal of Clinical Nutrition*, 53, 764±770.
58. **Thanatuksorn, P., Kawai, K., Hayakawa, M., Hayashi, M. and Kajiwara, K.**, 2008, Improvement of the oral bioavailability of coenzyme Q10 by emulsification with fats and emulsifiers used in the food industry, *LWT - Food Science and Technology*, 1–6.
59. VERMA, D. D., HARTNER, W.C., THAKKAR, V., LEVCHENKO, T. S., TORCHILIN, V.T., 2007, Protective Effect of Coenzyme Q10-loaded Liposomes on the Myocardium in

Rabbits with an Acute Experimental Myocardial Infarction. *Pharmaceutical Research*, Vol. 24, No. 11.

60. OZTAY, F., ERGİN, B., USTUNOVA, S., BALCI, H., KAPUCU, A., CANER, M. AND DEMİRCİ, C., 2007, Effects of Coenzyme Q10 on the Heart Ultrastructure and Nitric Oxide Synthase during Hyperthyroidism, *Chinese Journal of Physiology* 50(5): 217-224.

61. KAVAS, G., ÇELİKEL, N., KINIK, Ö., 2006, “Önemli bir antioksidan: koenzim Q 10 (KoQ10)”, *Dünya Gıda*, Yıl:11 Sayı: 6.

62. Frederick L. Crane PhD, Biochemical Functions of Coenzyme Q10, *Journal of the American College of Nutrition*, 20:6, 591-598

63. Anthony W. Linnane, George Kopsidas, Chunfang Zhang, Natalia Yarovaya, Sergey Kovalenko et al, Cellular Redox Activity of Coenzyme Q 10 : Effect of CoQ 10 Supplementation on Human Skeletal Muscle, , *Free Radical Research*, 36:4, 445-453

64. Spindler M, Beal MF, Henchcliffe C. Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2009; 5, 597–610.

65. Kurowska EM, Dresser G, Deutsch L, Bassoo E, Freeman DJ. Relative bioavailability and antioxidant potential of two coenzyme Q10 preparations. *Ann Nutr Metab*. 2003; 47, 16-21

66. Baier G ,Ott I. Surgical therapy in Meniere’s disease. Historical development and today’s state of the art HNO. 2008 May; 56(5): 553-64; quiz565-6.

67. Nabi S, Parnes LS. Bilateral Meniere’s disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Oct; 17(5):356-62.

68. Ris L, de Waele C , Serafin M, et al. Neuronal activity in the ipsilateral vestibular nucleus following unilateral labyrinthectomy in the alert guinea pig. *J Neurophysiol* .1995; 74:2087-2099

69. Fetter M, Zee DS. Recovery from unilateral labyrinthectomy in rhesus monkey. *J Neurophysiol*. 1988; 59:370-393.

70. Brandt T. Management of vestibular disorders. *J Neurol*. 2000; 247:491–499. PMID: 10993488

71. Precht W, Shimazu H, Markham C. A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J Neurophysiol*. 1966; 29:996–1010. PMID: 5971666

72. Leau O, Ducrot R. Action of acetyl-leucine on experimental vertigo in mice. *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales*. 1957; 151:1365–1367. PMID: 13523909
73. Neuzil E, Ravaine S, Cousse H. La N-acétyl-DL-leucine, médicament symptomatique de vertigineux. *Bulletin de la société de pharmacie de Bordeaux*. 2002; 141:15–38.
74. Günther L, Beck R, Xiong G, Potschka H, Jahn K, Bartenstein P, et al. (2015) N-Acetyl-L-Leucine Accelerates Vestibular Compensation after Unilateral Labyrinthectomy by Action in the Cerebellum and Thalamus. *PLoS ONE* 10(3):e0120891. doi:10.1371/journal.pone.0120891,
75. Jong-Seong Park, Han Seong Park, Effects Of Nitric oxide on the vestibular functional recovery after unilateral labyrinthectomy, *Jpn. J. Pharmacol.* 84, 425-430 (2000)
76. Martine Liberge, Christine Manrique, Laurence Bernard-Demanze, Michel Lacour, Changes in TNF $\alpha$ , NF- $\kappa$ B and MnSOD protein in the vestibular nuclei after unilateral vestibular deafferentation, *Journal of Neuroinflammation* 2010, 7:91
77. Collingridge, G.L. and Bliss, T.V., NMDA receptors-their role in long-term potentiation, *Trends Neurosci.*, 10 (1987) 288–293.
78. de Waele, C., Vibert, N., Baudrimont, M. and Vidal, P.P., NMDA receptors contribute to the resting discharge of vestibular neurons in the normal and hemilabyrinthectomized guinea pig, *Exp. Brain Res.*, 81 (1990) 125–133.
79. Pettorossi, V.E., Della Torre, G., Grassi, S., Errico, P. And Zampolini, M., Role of NMDA receptors in oculomotor plasticity, *Neurosci. Lett. (Suppl.)*, 39 (1990) s169.
80. Sansom, A.J., Darlington, C.L. and Smith, P.F., Pretreatment with MK-801 reduces spontaneous nystagmus following unilateral labyrinthectomy, *Eur. J. Pharmacol.*, 22 (1992) 123–129
81. Smith, P.F. and Darlington, C.L., The NMDA receptor antagonists MK801 and CPP disrupt compensation for unilateral labyrinthectomy in the guinea pig, *Neurosci. Lett.*, 94 (1988) 309–313.
82. Smith, P.F. and Darlington, C.L., Comparison of the effects of NMDA antagonists on medial vestibular nucleus neurons in brainstem slices from labyrinthine-intact and chronically labyrinthectomized guinea pigs, *Brain Res.*, 590 (1992) 345–349.
83. Min S. Kim et al, Role of vestibulocerebellar N-methyl-d-aspartate receptors for behavioral recovery following unilateral labyrinthectomy in rats, *Neuroscience Letters* 222 (1997) 171–174
84. Rodney C. Diaz et al, Quality-of-Life Assessment of Ménière's Disease Patients After Surgical Labyrinthectomy, *Otology & Neurotology*, 2006, 28:74

85. Flohr, H., Burt, A. and Ammelburg, R., Vestibular compensation: a paradigm for lesion-induced neural plasticity. In W. Rahmann (Ed.), *Neuronal Plasticity and Brain Function*, Springer, 1989, p. 243.
86. Smith, P.F. and Curthoys, I.S., Neuronal activity in the ipsilateral medial vestibular nucleus of the guinea pig following unilateral labyrinthectomy. *Brain Res.*, 444 (1988) 308±319.
87. Smith, P.F. and Darlington, C.L., Can vestibular compensation be enhanced by drug treatment? A review of recent evidence. *J. Vestib. Res.*, 4 (1994) 168±179.
88. Gibson, G.E., Peterson, C. and Wenden, D., Brain acetylcholine synthesis declines with senescence. *Science*, 213 (1981) 674±676.
89. Govoni, S., Loddo, L., Spano, P. and Trabucchi, M., Dopamine receptor sensitivity in brain and retina of rats during aging. *Brain Res.*, 138 (1977) 565±570.
90. Carfagna, N., Di Clemente, A., Cavanus, S., Damiani, D., Gerna, M., Salmoiraghi, P., Cattaneo, B. and Post, C., Modulation of hippocampal Ach release by chronic nicergoline treatment in freely moving young and aged rats. *Neurosci. Lett.*, 197 (1995) 195±198.
91. Herrschaft, H., Nicergoline. In P. Rieder (Ed.), *Neuropsychopharmaka*, Springer, Wien, 1992, p. 1.
92. Benzi, G., Arrigoni, E., Pastoris, O., Raimondo, S., Dossena, M., Fulle, D., Tumminello, M.C. and Villa, R.F., Drug interference on some biochemical parameters of rat cerebral cortex during post-ischaemic recovery. *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, 247 (1980) 198±216.
93. Drago, F., Nardo, L., Rampello, L. and Raffaele, R., Vestibular compensation in aged rats with unilateral labyrinthectomy treated with dopaminergic drugs. *Pharmacol. Res.*, 33 (1996) 135±140.
94. L. Rampello, F. Drago, Nicergoline facilitates vestibular compensation in aged male rats with unilateral labyrinthectomy, *Neuroscience Letters* 267 (1999) 93±96
95. Beck C. Intratympanic application of gentamisin for treatment of Meniere's disease. *Keio J Med* 1986;35:36-41.
96. Langman AW, Lindeman RC. Surgery for vertigo in the nonserviceable hearing ear: transmastoid labyrinthectomy or translabyrinthine vestibular nerve section. *Laryngoscope* 1993;103:1321-5
97. Alan W. Langman, Roger C. Lindeman, Surgical Labyrinthectomy in the older patient, *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:739-42.
- 98.** Halliwell, B. Reactive oxygen species in living system: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991;91:14-21.

- 99.** Serafini, M. Del Rio, D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the tool? *Redox Report* 2004;9:145-152.
- 100-**Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004; 37: 112-9.
- 101-**Ritola O, Livingstone D.R, Peters L.D, Lind P.S. Antioksidant processes are affected in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to ozone and oxygen supersaturated water. *Aquaculture.* 2002; 210: 1-19.
- 102-**McLean J.A, Karadas F, Surai P.F, McDevitt R.M, Speake B.K. Lipid-soluble and water-soluble antioxidant activities of the avian intestinal mucosa at different sites along the intestinal tract. *Comparative Biochemistry and Physiology.* 2005; 141:366-72.
103. Rauchova H, Drahota Z, Lenaz G. Function of coenzyme Q in the cell:some biochemical and physiological properties. *Physiol Res.* 1995;44:209-216.
104. Mellors A, Tappel AL. Quinone and quinols as inhibitors of lipid peroxidation. *Lipids.* 1966;1:282-284.
105. Gotz ME, Gerstner A, Harth R, Dirr A, Janetzky B, Kuhn W, et al. Altered redox state of platelet coenzyme Q10 in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2000;107(1):41-8.
106. Hjortdal VE, Hauge E, Hansen ES. Differential effects of venous stasis and arterial insufficiency on tissue oxygenation in myocutaneous island flaps: an experimental study in pigs. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89:521-9.
107. Weber C, Jakobsen TS, Mortensen SA, Paulsen G, Holmer G. Antioxidative effect of dietary coenzyme Q10 in human blood plasma. *Int J Vitam Nutr Res.*1994;64(4):311-5.
108. Littarru Gp, Tiano L. Clinical aspects of coenzyme Q10: an update. *Nutrition* 2010;26:250-4.
109. Kumar, A., H. Kaur, P. Devi, V. Mohan, Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. *Pharmacology & therapeutics*, 2009. 124(3): p. 259-68.
110. Thorne Research Inc. Coenzyme Q10. *Alternative Medicine Review.* 2007; 12, 159-168.
111. HEDENMALM, K., ALVAN, G., OHAGEN, P., DAHL, M.L., 2010, Muscle toxicity with statins, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 19:223-231.
112. DONNINO, M.W., COCCHI, M.N., SALCICCIOLI, J.D., KIM, D., NAINI, A.B., BUETTNER, C., AKUTHOTA, P., 2011, Coenzyme Q10 levels are low and may be associated with the inflammatory cascade in septic shock, *Crit Care.* 9;15(4):R189.
- 113. Crane, F.L.,** 2001, Biochemical functions of coenzyme Q10, *Journal of the American College of Nutrition*, 20, 591–598.

114. **Mason, P.**, 2005, Potential uses for coenzyme Q10, *The Pharmaceutical Journal*, vol 275, 24, 379-382.
115. **Quinzii, C.M., Hirano, M. and DiMauro, S.**, 2007, CoQ10 deficiency diseases in adults, *Mitochondrion*, 7S S122–S126.
116. Folkers K, Langsjoen P, Willis R et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:8931-8935.
117. Yoshida S, Abe K, Busto R et al. Influence of transient ischemia on lipidsoluble antioxidants, free fatty acids and energy metabolites in rat brain. *Brain Res* 1982;245:307-322.
118. Kaikkonen J, Nyysönen K, Tomasi A et al. Antioxidative efficacy of paralel and combinend supplementation with coenzyme Q10 and d- $\alpha$ -tocopherol inmildly hypercholesterolemic subject: A randomized placebo-controlled clinical study, *Free Rad Res* 2000;33:329-340.
119. Kerimoğlu A, Paşaoğlu Ö, Kanbak G ve ark. Deneysel spinal kord yaralanmasında koenzim Q10'un etkinliği. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Derg* 2007;13:85-93.
120. Tikhaze AK, Konovalova GG, Lankin VZ, Kaminnyi AI, Kaminnaja VI, Ruuge EK, et al. Effect of Ubiquinone Q10 and Antioxidant Vitamins on Free Radical Oxidation of Phospholipids in Biological Membranes of Rat Liver. *Bul Exp Bio and Med*. 2005;140:181-183.
121. Elmberger PG, Kalen A, Brunk UT ve arkadaşları. Discharge of newly-synthesized dolichol and ubiquinone with lipoproteins to rat liver perfusate and the bile. *Lipids* 1989: 24:919-30.
122. Bentinger M, Dallner G, Chojnacki T, Swiezewska E. Distribution and breakdown of labeled coenzyme Q10 in rat. *Free Radic Biol Med* 2003; 34(5):563-75.
123. Bhagavan HN, Chopra RK. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. *Mitochondrion* 2007;7 Suppl:S78-88.
124. Lim HK, Jayaweera S, Calderone A, Pepe S, Rosenfeldt FL, Marasco SF. Protective role of coenzyme Q10 in two models of rat lung injury. *ANZ J Surg* 2010;80(4):265-70.
125. Chello M, Mastroroberto P, Romano R, Bevacqua E, Pantaleo D, Ascione R, Marchese AR, Spampinato N. Protection by coenzyme Q10 from myocardial reperfusion injury during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1994;58(5):1427-32.
126. Bentinger M, Dallner G, Chojnacki T, Swiezewska E. Distribution and breakdown of labeled coenzyme Q10 in rat. *Free Radic Biol Med* 2003; 34(5):563-75.



127. Palamakula A, Solinman M, Khan MM. Regional permeability of coenzyme Q10 in isolated rat gastrointestinal tracts. *Pharmazie* 2005; 60: 212-4.
128. Eggens I, Elmberger PG, Löw P. Polyisoprenoid, chplestrol and ubiquinon levels in human hepatocellular carcinomas. *Br J Exp Pathol* 1989;70:83-92.
129. Johansen T, Clarke CF. Isolation and functional expressions of human COQ3 in a gene encoding a methyltransferase required for ubiquinon biosynthesis. *J Biol Chem* 2000;275:12381-7.
130. Scalori V, Alessandri M G, Mian M, Giovannini L, Bertelli A. Plasma and tissue concentrations of coenzyme Q10 in the rat after intravenous, oral and topical administrations.. *Int J Tissue React.* 1990;(3):149-154.
131. Yamashita S, Yamamoto Y. Simultaneous detection of ubiquinol and ubiquinone in human plasma as a marker of oxidative stress. *Anal Biochem.* 1997;250(1): 66-73.
132. Weber C, Jakobsen TS, Mortensen SA, Paulsen G, Holmer G. Antioxidative effect of dietary coenzyme Q10 in human blood plasma. *Int J Vitam Nutr Res.*1994;64(4):311-5.
133. Scalori V, Alessandri M G, Mian M, Giovannini L, Bertelli A. A Plasma and tissue concentrations of coenzyme Q10 in the rat after intravenous administration by a microsphere delivery system or in a new type of solution. *Int J Tissue React.* 1988;10(2):99-102.
134. Giovannini L, Bertelli AAE. Skin Penetration of CoQ in the Rat. *Int J Tiss React.* 1988;2:103-105.
135. Can Aslı, Temel Metin, Dokuyucu Recep, Mutaf Mehmet, The Effect of Coenzyme Q10 (Ubiquinone) on RandomPattern Skin Flap Survival in Rat Model, *Ann Plast Surg* 2016;77: e9–e14
136. Yao, Z. X., Han, Z., Drieu, K., & Papadopoulos, V. (2004). Ginkgo biloba extract (EGb 761) inhibits beta-amyloid production by lowering free cholesterol levels. *Nutr Biochem* 15(12), 749–756.
137. Khan, M., Gross, J., & Haupt, H. (2007). A pilot clinical trial of the effects of coenzyme Q10 on chronic tinnitus aurium. *Otolaryngol Head Neck Surg* 136, 72–77.
138. A.R. Fetoni, S.L.M. Eramo, R. Rolesi, D. Troiani, G. Paludetti, Antioxidant treatment with coenzyme Q-ter in prevention of gentamycin ototoxicity in an animal model, *ACTA otorhinolaryngologica italiana* 2012;32:103-110
139. Anna Rita Fetoni, Diana Troiani, Sara L. Eramo, Rolando Rolesi, Efficacy of routes of administration for Coenzyme Q10 formulation in noise –induced hearing loss: Systemic versus transtympanic modality, *Acta Oto –Laryngologica*, 2012;132:391-399

140. Baggio, E., Gandini, R., Plancher, A. C., Passeri, M., & Carmosino, G. (1994). Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. *Mol Aspects Med* 15(suppl), S287–S294.

141. Kimura, I., & Kimura, M. (2008). Can coenzyme Q10 lead to improvement of essential hypertension? A long-term case study. *J Health Sci* 54(5), 571–575

142. Ahn, J.H., Yoo, M.H., Lee, H.J., Chung, J.W. & Yoon, T.H., Coenzyme Q10 in combination with steroid therapy for treatment of sudden sensorineural hearing loss: a controlled prospective study, *Clin. Otolaryngol.* 2010, 35, 486–489

143. Adarsh Kumar , Harharpreet Kaur , Pushpa Devi , Varun Mohan , Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome, *Pharmacology & Therapeutics* 124 (2009) 259–268





T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
SAMSUN

Sayı : B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04 -130  
Konu : Araştırma Projeniz hk.

30/03/2016

Doç.Dr.Rıfat KARLI  
OMU Tıp Fakültesi KBB ABD

2016/16 numaralı Tek Taraflı Labirentektomi Sonrası Koenzim Q10' nun Vestibüler Rehabilitasyon Sürecine Etkisi konu başlıklı Projeniz; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 29.03.2016 tarihli toplantısında görüşülmüş, Hayvan Hakları ve Deney Etiği açılarından uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Araştırmanın yürütüldüğü süreç içinde etik kurallar ve hayvan haklarına uygunluk yönünden sorumluluk araştırmacılara ait olmak kaydıyla ve 6 aylık dönemler halinde Çalışma Raporu verilmesi şartıyla çalışmanıza başlamanız uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Keremettin AYDIN  
HADYEK Başkanı