

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DENEYSEL TEK TARAFLI İNTRATİMPANİK
GENTAMİSİN UYGULAMASININ KARŞI KULAĞIN
İŞİTMESİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sevil AÇIKGÖZ**

Samsun – 2015

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DENEYSEL TEK TARAFLI İNTRATİMPANİK
GENTAMİSİN UYGULAMASININ KARŞI KULAĞIN
İŞİTMESİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Sevil AÇIKGÖZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Figen BAŞAR**

Samsun – 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerini paylaştan, desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Figen BAŞAR'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum tüm öğretim üyelerine sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın hazırlık sürecinde yardımlarını esirgemeyen Veteriner Fakültesi Dekanı ve Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY'a, istatistik alanında destek olan Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Yüksel BEK ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Araştırma Görevlisi Dr. Yusuf GÜNEY'e, destek ve yardımları için değerli arkadaşım Uzm. Dr. Yusuf TÜFENKÇİ'ye, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sonsuz sevgi ve destekleriyle yanımda olan, hiçbir zaman fedakârlıktan kaçınmayan, çocuklarının mutluluğunu hayatlarının önceliği yapan sevgili anneme ve babama, en yakın arkadaşım olan canım kardeşime minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sevil AÇIKGÖZ

Samsun 2015

<u>İÇİNDEKİLER</u>	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR	II
ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER	III
TABLOLAR ve EKLER	IV
ÖZET	V
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	VI
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. KULAK ANATOMİSİ	2
2.1.1. Dış Kulak	2
2.1.2. Orta Kulak	3
2.1.3. İç Kulak	6
2.2. İÇ KULAK HİSTOLOJİSİ	10
2.2.1. Korti Organı	11
2.3. İÇ KULAK FİZYOLOJİSİ	14
2.4. SANTRAL İŞİTME YOLLARI	15
2.5. RAT KULAK ANATOMİSİ	17
2.6. İNTRATİMPANİK UYGULAMALAR	18
2.6.1. İntratimpanik Gentamisin (İTG) Tedavisi	21
2.7. GENTAMİSİN TOKSİSİTESİ	25
2.8. OTOAKUSTİK EMİSYONLAR	27
2.8.1. DPOAE Ölçüm Tekniği	28
3. MATERYAL VE METOD	30
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR	49
8. EK	58

KISALTMALAR

ABR	: Auditory Brainstem Response
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
ÇG	: Çalışma Grubu
dB	: Desibel
DKY	: Dış Kulak Yolu
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DPOAE	: Distortion Product Otoacoustic Emissions
DTH	: Dış Tüy Hücresi
EOAE	: Evoked Otoacoustic Emissions
f	: Frekans
HADYEK	: Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu
Hz	: Hertz
İTG	: İntratimpanik Gentamisin
İTH	: İç Tüy Hücresi
K ⁺	: Potasyum
KG	: Kontrol Grubu
kHz	: Kiloherz
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
µm	: Mikrometre
Na ⁺	: Sodyum
OAE	: Otoacoustic Emissions
RNA	: Ribonükleik asit
SF	: Serum Fizyolojik
SFOAE	: Stimulus Frequency Otoacoustic Emissions
SOAE	: Spontaneous Otoacoustic Emissions
SPL	: Sound Pressure Level
TEOAE	: Transient Evoked Otoacoustic Emissions

ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER

Sayfa No:

Şekil 2.1: Kulak anatomisi	2
Şekil 2.2: Zar labirent yapıları	8
Şekil 2.3: Koklear kanal kesiti	9
Şekil 2.4: Korti organı	11
Şekil 2.5: Rat ve insan kulak zarı arasındaki farklar (sağ kulak zarı)	18
Şekil 2.6: Maddelerin yuvarlak pencereden geçiş yolları	19
Resim 2.1: Orta kulak medial duvarının posteroinferioru (taramalı elektron mikroskop görüntüsü)	4
Resim 2.2: İç ve dış tüy hücresi stereosilya diziliminin elektron mikroskopik görüntüsü	13
Resim 3.1: Normal kulak zarı görünümü	30
Resim 3.2: Posterior kadranda perforasyon oluşturulması sonrası zarın görünümü	31
Resim 3.3: Perforasyon aracılığıyla gel foam yerleştirilmesi	32
Resim 3.4: DPOAE ölçüm yöntemi	33
Resim 3.5: DPOAE kullanım parametreleri	33
Grafik 4.1: ÇG deney öncesi ve deney sonu (28. gün) ölçüm kulağı DPOAE ortalamalarının frekanslara göre değişimi	40
Grafik 4.2: ÇG deney öncesi ve deney sonu (28. gün) uygulama kulağı DPOAE ortalamalarının frekanslara göre değişimi	40
Grafik 4.3: KG deney öncesi ve deney sonu (28. gün) ölçüm kulağıDPOAE ortalamalarının frekanslara göre değişimi	41
Grafik 4.4: KG deney öncesi ve deney sonu (28. gün) uygulama kulağıDPOAE ortalamalarının frekanslara göre değişimi	41

TABLolar**Sayfa No:**

Tablo 3.1: Grublara ait denek sayıları, ilaç doz ve tatbik süreleri	31
Tablo 4.1: Deney öncesi her iki grubun sağ ve sol kulak DPOAE ortalamaları	35
Tablo 4.2: Her iki grubun 7. gün ölçüm kulağı DPOAE ortalamaları	36
Tablo 4.3: Her iki grubun 14. gün ölçüm kulağı DPOAE ortalamaları	36
Tablo 4.4: Her iki grubun 28. gün ölçüm kulağı DPOAE ortalamaları	37
Tablo 4.5: Her iki grubun 28. gün uygulama kulağı DPOAE ortalamaları	37
Tablo 4.6: Grupların deney öncesi ve deney sonu (28. gün) ölçüm kulağı DPOAE ortalamalarının grup içi karşılaştırılması	38
Tablo 4.7: Grupların deney öncesi ve deney sonu (28. gün) uygulama kulağı DPOAE ortalamalarının grup içi karşılaştırılması	39

ÖZET

Amac: Çalışmanın amacı tek kulağa intratimpanik yolla uygulanan gentamisinine karşı kulağın koklear fonksiyonları üzerine olası etkisini distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ile değerlendirmektir.

Yöntem ve Gereç: Otomikroskopik muayene bulguları normal olan ve DPOAE ölçüm sonucunda normal işitme bulgusuna sahip 24 Wistar albino cinsi dişi rat randomize olarak 12'şerli 2 gruba ayrıldı. Tüm ratların sağ kulak zarı arka kadranında oluşturulan perforasyon aracılığıyla yuvarlak pencere lokalizasyonuna yakın olacak şekilde zar üzerine gel foam yerleştirildi. Çalışma grubuna 40 mg/ml gentamisin, kontrol grubuna %0,9' luk serum fizyolojik 7 gün boyunca günde 2x0,3 ml gel foam yoluyla orta kulağa tatbik edildi. Tüm deneklerin sol kulak DPOAE ölçümleri çalışmanın 7, 14 ve 28. günlerinde tekrarlandı. DPOAE sonuçları ölçüm kulağı olan sol kulakta zamana göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda bir kulağa intratimpanik yolla uygulanan gentamisinine karşı kulak DPOAE değerlerinde azalmaya neden olduğu, bu azalmanın çalışma grubunda sadece 28. gün yapılan ölçümlerde 3 kHz'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Çalışma grubunun deney öncesi ve deney sonu ölçüm (sol) kulağı karşılaştırmasında tüm frekanslarda azalma saptandı, ancak bu azalma yalnızca 6 kHz'de istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda bir kulağa intratimpanik yolla uygulanan gentamisinine karşı kulak otoakustik emisyon değerlerinde azalmaya neden olduğu ancak emisyon değerlerindeki bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: DPOAE, intratimpanik gentamisin, ototoksisite

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the possible effect of unilaterally applied intratympanic gentamicin to the cochlear functions of opposite ear using Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE).

Material&Method: Twenty four female Wistar albino rats, with normal ear examination findings and DPOAE measurements, randomly divided into 2 groups. The posterior dial of the right tympanic membrane was perforated in all rats and gelfoam was placed close to round window through the perforation. The rats were applied gentamicin 40 mg/ml in study group and saline 0,9% in control group via gel foam two times a day (2x0,3 ml) for 7 days. DPOAE measurements of left ears of all rats were repeated on days 7,14 and 28. DPOAE measurements before and after the application were compared between and within groups.

Results: After application of intratympanic gentamicin unilaterally, DPOAE averages of opposite ears in study group were found lower inconsecutive measurements compared with control group, but this difference was statistically significant in only 3 kHz on 28th day. DPOAE measurements of left ears in study group at the end of the study were lower than the measurements before application, but this decrease was found statistically significant in only 6 kHz.

Conclusions: As a result of this study we found that when intratympanic gentamicin was applied unilaterally, the DPOAE measurements of opposite ear decreased, but this decrease was not found statistically significant.

Keywords: DPOAE, intratympanic gentamicin, ototoxicity

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İntratimpanik uygulama, aminoglikozid ve steroidler başta olmak üzere kimyasal bir maddenin orta kulağa verilmesi sonucu yuvarlak pencere, oval pencerenin anüler ligamanı, vasküler ve lenfatik yapılar aracılığı ile iç kulağa geçmesini tanımlayan bir işlemdir. İntratimpanik uygulamada gentamisin, streptomisin, lidokain, alkol ve steroidler kullanılmıştır. Son yıllarda, iç kulakta oluşturduğu vestibüler toksisiteden faydalanılarak, aminoglikozid antibiyotiklerin intratimpanik uygulamaları popüler hale gelmiştir.

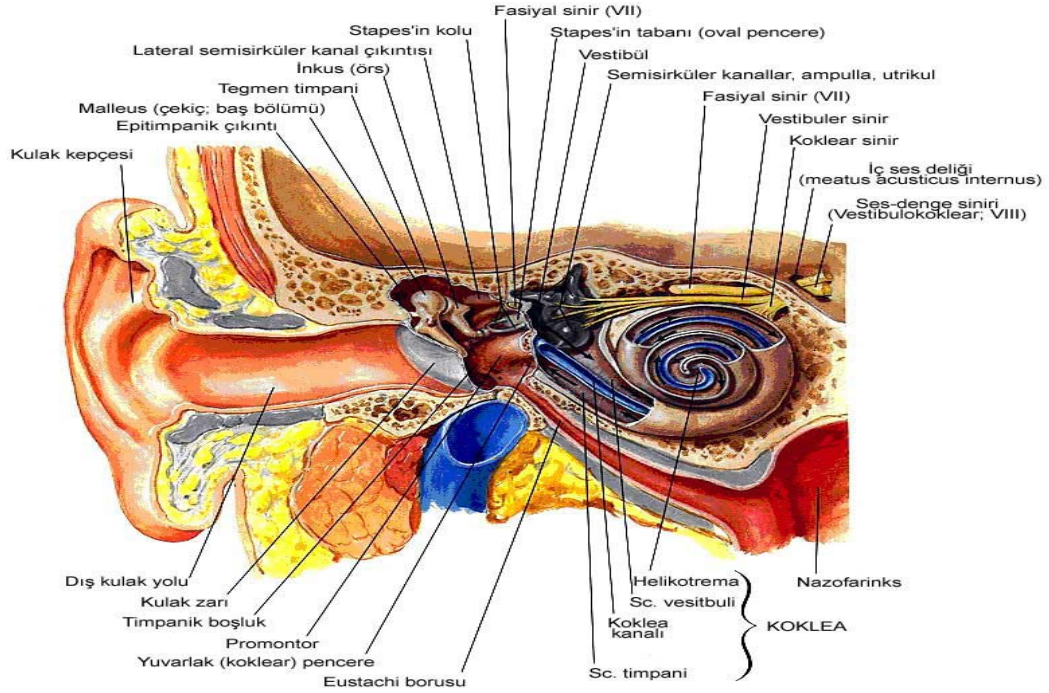
1957'de Schuknecht tarafından Meniere hastalığında transtimpanik streptomisin tedavisi uygulanmıştır. Amaç kimyasal ablasyon ile vertigo ataklarının frekansını ve şiddetini azaltmak, koklear fonksiyonları korumak, bunun yanında da intramuskuler enjeksiyon sonrası görülen bilateral vestibüler tahribatı önlemektir. Bu teknik Meniere hastalarında vestibüler labirentin destrüksiyonu ile vertigonun gerilemesine neden olmuştur.¹ Lange 1977'de vertigoyu kontrol altına almak amacıyla ilk defa intratimpanik gentamisin uygulamış ve % 90 oranında vertigo kontrolü sağlandığını bildirmiştir.² Sonraki yıllarda araştırmalara gentamisin ile devam edilmiştir.^{3,4}

İntratimpanik uygulamada kullanılan aminoglikozid ilaçların vestibülotoksik etkileri yanında kokleotoksik etkilerinin de olması ve bu nedenle işitme kaybı geliştirmeleri nedeniyle işitme düzeyi azalmış hastalarda kullanılması önerilmektedir.^{5,6} Ancak hasta kulağa intratimpanik yolla uygulanan gentamisinin karşı kulağın işitme fonksiyonunu etkileyip etkilemediği değerlendirilmemiştir. Çalışmamızın amacı, intratimpanik yolla tek kulağa uygulanan gentamisinin karşı kulağın işitme fonksiyonunu etkileyip etkilemediğinin distorsiyon ürünü otoakustik emisyon kullanılarak belirlenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KULAK ANATOMİSİ

İşitme ve denge fonksiyonlarının periferik organı olan kulak, temporal kemik içerisinde yerleşmiştir. Kulak anatomik ve fonksiyonel olarak dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç kısımda incelenir. Kulağın anatomik yapısı Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Kulak anatomisi⁷

2.1.1. DışKulak

Dış kulak, kulak kepçesi (aurikula) ve dış kulak yolu (DKY)'ndan oluşur, ses dalgalarını orta kulağa iletir. Aurikula, perikondrium ve deri ile örtülmüş ince elastik kartilajdan oluşan bir yapıdır. Deri, dış kulak yolu kıkırdığı, kas ve bağlar aracılığı ile kafatasına yapışmıştır. DKY, kıkırdak ve kemik olmak üzere iki parçadan oluşur; dış 2/3'ü kıkırdak, iç 1/3'ü ise kemik yapıdadır. Hafif "S"şeklinde oblik yerleşim gösteren dış kulak yolunun uzunluğu, kulak zarının oblik yerleşmesi nedeniyle, arka duvarda yaklaşık 25 mm, ön alt duvarda 31 mm'dir. Dış kulak yolu kıkırdak kısmını örten deride kıl kökü, ter, yağ ve serumen bezleri vardır. Kemik kısmı örten deri ise oldukça ince olup hemen periostun üzerini kaplar, kıl, yağ ve serumen bezleri içermez.⁸⁻¹⁰

2.1.2. Orta Kulak

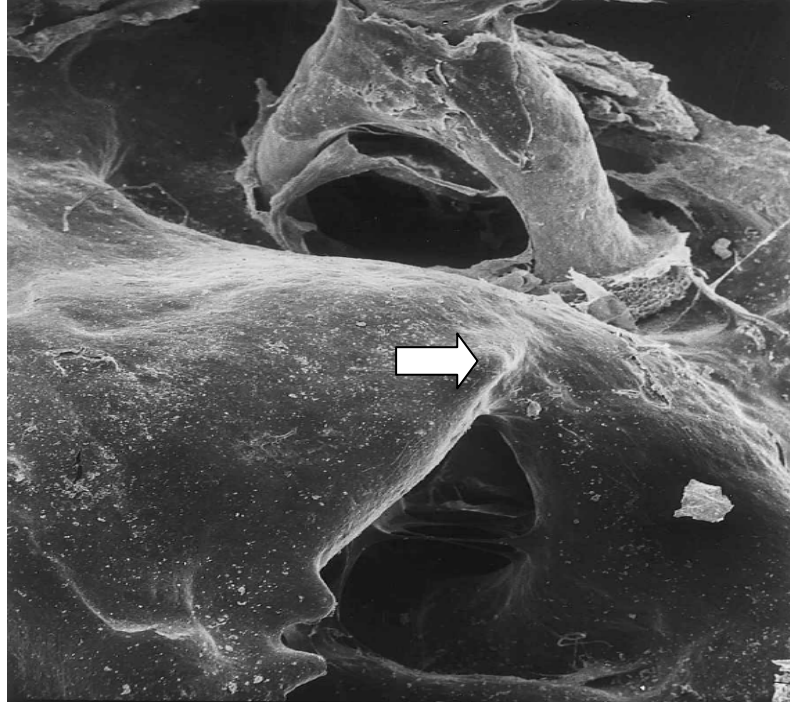
Orta kulak, kulak zarı ile iç kulak arasında yerleşmiş bir boşluktur. Ses dalgalarının iç kulağa iletilmesinde rol alır. Orta kulak, yuvarlak ve oval pencereler aracılığıyla iç kulak ile bağlantılıdır. Orta kulak boşluğunun 6 duvarı mevcuttur. Bunlar;

1. Dış Duvar: Büyük bir bölümü kulak zarından oluşur. Üst bölümünü temporal kemiğin skuamöz parçası oluşturur.¹¹ Kulak zarı, orta kulak boşluğunu dış ortamdandan ayıran, kalınlığı 0,1 mm, uzun eksenini 9-10 mm, kısa eksenini 8-9 mm ve yüzey alanı 70-80 mm² 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.^{8,11,12}

2. İç Duvar: Orta kulağı iç kulaktan ayırır. Kokleanın bazal kıvrımının orta kulaktaki kabartısına promontoryum denir. Promontoryum üzerindeki oyukta IX. kraniyal sinirin timpanik dalının karotid pleksustan çıkan sempatik liflerle birleşerek oluşturduğu timpanik pleksus bulunur. Promontoryumun arka üst tarafındaki çukurluk, oval pencere adını alır ve stapes tabanının yerleştiği yerdir. Promontoryumun arka alt tarafında yuvarlak pencere bulunur ve fibröz bir doku ile kaplıdır. Oval pencerenin arkasında onu kaş tarzında saran fasiyal sinir kanalının timpanik bölümü ve hemen üzerinde lateral semisirküler kanalın kabartısı bulunur. Fasiyal sinir kanalı, orta kulakta horizontal olarak ilerleyerek arka duvara doğru döner ve fasiyal sinirin 2. dirseğini oluşturur.^{8,11,12}

Yuvarlak Pencere: Timpanik kaviteye uygulanan medikal preparatların iç kulak sıvılarına ana geçiş yeri olan yuvarlak pencere, orta kulağın medial duvarında, promontoryumun arka-alt tarafında bulunur. Yaklaşık 1,5 mm genişliğinde ve 2-3 mm uzunluğundadır.¹³ Yuvarlak pencere nişinin şekli (Resim 2.1), orta kulaktaki kimyasal

maddelerin ve orta kulak effüzyonlarının bu bölgede birikmesine neden olur. Bu durum orta kulak sıvılarının iç kulağa diffüzyonlarının artmasına yol açabilir.¹⁴



Resim 2.1: Orta kulak medial duvarının posteroinferioru (taramalı elektron mikroskop görüntüsü).¹⁵
Beyaz ok: yuvarlak pencere nişi

Yuvarlak pencere membranı nişten daha içeride yer alırken, nişin girişi bazen orta kulak mukozasının oluşturduğu katlantılar ile kaplı olabilir.¹³⁻¹⁸ Yuvarlak pencere membranı, yuvarlak pencere nişini skala timpaniden ayırır ve perilenf ile temas halindedir. İnsanda membranın ortalama kalınlığı 70 μm 'dir ve yaşla değişmez.^{15,16} Üç tabakadan oluşan membranın dış tabakasını orta kulak epiteli, orta tabakasını bağ dokusu ve iç tabakasını iç kulak epiteli oluşturur.^{14,15} Dış epitel tabakasını tek veya iki katlı alçak kübik epitel oluşturur ve orta kulak epiteli ile devam eder. Dış epitelyal tabakanın en belirgin özelliği hücrelerindeki yoğun interdijitasyonlar ve sıkı bağlantılardır. Buna ilave olarak bazal membran tabakası da devamlılık gösterir. Bu mimari, iç kulağı orta kulak enfeksiyonlarından koruyan bir savunma kalkını olarak işlev görür. Bu hücrelerde iyi gelişmiş endoplazmik retikulum ve yer yer mikrovilluslarla beraber golgi kompleksi de bulunur. Bu yapı, orta ve iç kulak arasında

elementlerin aktif transportunun olabileceğine işaret eder.¹⁹ Orta tabaka çok sayıda fibrosit, fibroblast, kollajen ve elastik lifler, kanve lenf damarları, myelinli ve myelinsiz sinir lifleri içerir. İç tabakayı oluşturan iç kulak epiteli tek katlı, yassı, uzun lateralsitoplazmik uzantılar içeren epitel hücrelerinden oluşur. Lateral uzantılar epitelin çok katlı görünmesine neden olur. Hücrelerde mikrovillus yoktur ve devamlı bir bazal membran bulunmaz.

3. Üst Duvar: Orta kulağın epitimpanum adı verilen bölümünün üst kısmıdır. Orta kafa çukurundan ayıran ince kemik yapı tegmen timpani olarak adlandırılır.^{8,11,12}

4. Alt Duvar: Orta kulağın hipotimpanum adı verilen bölümünün alt kısmıdır. Kulak zarından 2,5-3 mm daha alttadır. İnternal juguler ven fossası ile komşudur. Bazı durumlarda juguler bulbusun üzeri açık olabilir.¹¹

5. Ön Duvar: Üstte tensor timpani kasının yarı açık kanalı, bunun altında tubanın timpanik ağzı bulunur. Daha altta yer yer hücrelerle kaplı bulunan ince kemik duvarın hemen arkasında *arteria carotis interna* bulunur.¹¹

6. Arka Duvar: Arka duvarda bulunan açıklık aditus ad antrum adını alır. Mastoid hava hücreleri ve antrumun orta kulakla ilişkisini sağlar. Arka duvar üzerinde oval pencerenin arkasında, aditusun hemen altında, stapes kası tendonunun içinden geçtiği piramidal çıkıntı bulunur. Arka duvar üzerinde, fasiyal sinirin vertikal segmentinin üzerindeki girintiye fasiyal reses adı verilir. Arka ve iç duvarın birleştiği yerde, oval ve yuvarlak pencerelerin arkasında, piramidal çıkıntının alt kısmında, fasiyal sinir kanalının altına doğru uzanan girinti ise sinüs timpani adını alır.¹¹

Orta kulak boşluğu kulak zarı ile konumuna göre hipotimpanum, mezotimpanum ve epitimpanum olmak üzere üçe ayrılır.^{8,11,12} Mezotimpanum kulak zarının medialindeki boşluktur. Hipotimpanum, altta juguler bulbus tarafından sınırlanır.^{8,12} Epitimpanumun üst bölümünü tegmen timpani, medialini lateral semisirküler kanal ve fasiyal sinir, posteriorunu fossa inkudis ve lateralini skutum oluşturur.¹¹

Orta kulakta dış kulak yolundan gelen ses enerjisini kulak zarından oval pencere yoluyla iç kulak sıvılarına ileten malleus, inkus ve stapes olmak üzere üç adet hareketli kemikçik bulunur.¹¹

2.1.3. 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.^{8,20}

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.^{21,22} 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⁺) iyon konsantrasyonu yüksek, potasyum (K⁺) 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.²¹

Kemik Semisirküler Kanallar: Süperior, 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.²¹ 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 vestibuli, 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 membranın üzerinde, korti organı (*organum spirale*) adı verilen işitme organı bulunur.²¹

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.^{21,23}

Koklear Akuadukt: Skala timpaniden başlayıp petroz kemik alt yüzünde subaraknoidal boşluğa açılan kemik kanaldır. Bu kanal içinde perilenfatik kanal ve *v.canaliculi cochlea* vardır.^{21,23}

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 vasküleristen, daha az oranda da vestibüler dark hücrelerden salgılanır. Zar labirent içerisinde yer alan yapılar (Şekil 2.2);

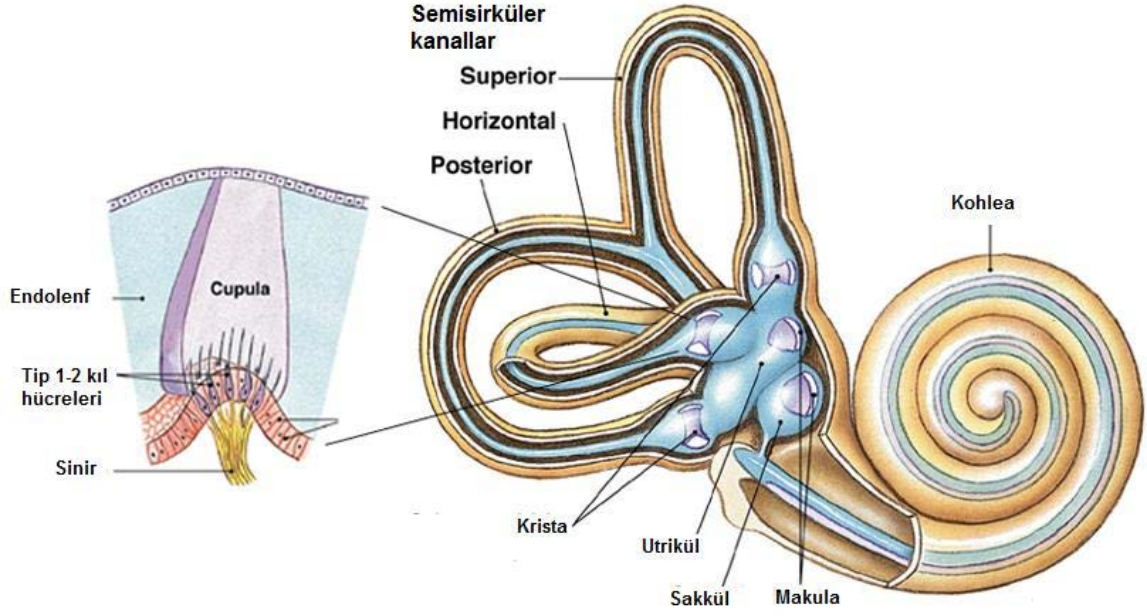
Utrikül: Vestibülün iç yan duvarındaki eliptik reseste bulunur. İç yan duvarında *macula utriculi* adı verilen kısmında denge hücreleri bulunur ve buradan *n.utricularis* başlar. Utrikülde semisirküler kanalların açıldığı beş ve utrikulosakküler kanalın açıldığı bir adet delik bulunur.²¹

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.²¹ *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. vestibularis*'i oluşturur.²¹



Şekil 2.2: Zar labirent yapıları²⁴

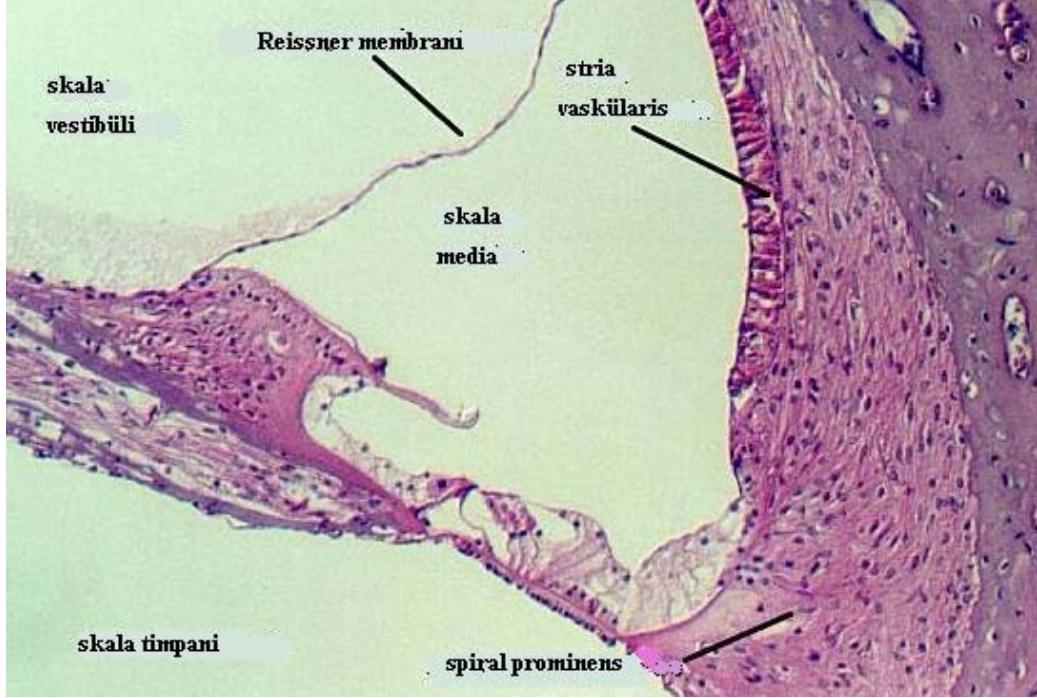
(<http://trdocs.org/docs/index-107108.html>)

Endolenfatik Kanal: Utrikulosakküler kanaldan doğar. *Aqueductus vestibuli* adlı kemik kanal içinde ilerler. *Fossa subarcuata*'daki endolenfatik kesede dura mater altında sonlanır.²¹

Perilenfatik Kanal: *Aqueductus cochlea* içerisinde bulunur ve skala timpani ile subaraknoid boşluğu birleştirir. İçinde perilenf bulunur.²¹

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 tutunduğu 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.²¹ (Şekil 2.3)



Şekil 2.3: Koklear kanal kesiti²⁵

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*).^{22,26,27}

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* ve *vena jugularis interna*'ya dökülür.

Lenfatik sistem, endolenf ve perilenf olarak kabul edilir. Bu sıvılar da beyin omurilik sıvısına dökülür.²⁸

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 dağılırlar. Tip 2 nöronlar myelinsizdir. Toplamın %5'ini oluşturur ve dış tüy hücrelerine dağılırlar. Lifler kendi myelin tabakalarını kaybettiği yer olan *habenula perforata* yoluyla kemik spiral laminadan korti organına geçerler. Dış tüy hücresi (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 iç tüy hücresi (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 superior oliver kompleks içerisinde yerleşmiştir. Lifler inferior vestibuler sinir ile birlikte ilk olarak beyin kökünde ilerler fakat vestibulokoklear anastomoz şeklinde kokleaya girerler. İntraganglionik spiral demetlerde lifler, internal spinal 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.^{8,10,22}

2.2. İÇ KULAK HİSTOLOJİSİ

Kokleanın en önemli bölgesi ve duyu reseptör hücrelerinin lokalize olduğu yer olan koklear kanal 3 bölüme ayrılır.

1. Reissner Membranı: Skala vestibuli ve skala mediaı birbirinden ayıran birer sıra hücre arasına yerleşmiş ince bir bazal laminadan yapılmıştır. Endolenfe bakan hücreler küboid yapıda olup apikal mikrovilluslar içerirler. Perilenfe bakan hücreler ise gevşek biçimde birbirlerine bağlı skuamöz yapıya sahiptir. Suyu geçirgendir, büyük moleküllerin geçişine engel olur, böylece perilenfteki büyük moleküllerin endolenfe geçmesi engellenir.⁸

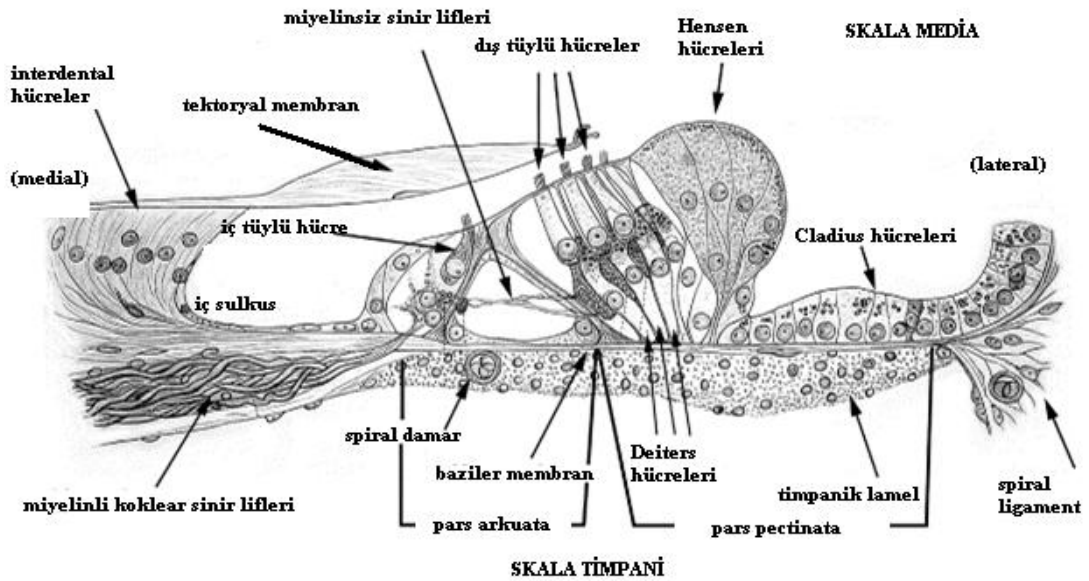
2. Lateral Duvar: Koklear kanalın yan ve dış duvarını yapar. En dışta çoğunluğu tip 1 fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuş spiral ligament bulunur. Spiral ligamentin iç tarafında ise stria vaskularis bulunur. Stria vaskularis; endolenfteki yüksek

potasyum, düşük sodyum iyon potansiyelini sağlayan marjinal hücreler, fagositoz yeteneği olan intermediate hücreler, epitel ve endotelin bazal membranının birleşmesinden oluşan ve molekül geçişine izin vermeyen bazal hücrelerden oluşur. Stria vasküaris ile bazal membran arasında iyon ileten enzimler içeren çok sayıdaki tip 2 fibroblast hücrelerinden oluşmuş spiral prominens bulunur.

3. Baziller Membran: Bağ dokusundan oluşan bir membrandır. Membran boyunca genişlik bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Baziller membran hareketlerinin frekansa özel olması, frekans analizi ve ses şiddetinin alınabilmesi bu sayede olmaktadır. Baziller membranın dış tarafında endolenfle temas eden kübik küçük mikrovilluslu hücrelerden oluşan ve büyük moleküllerin geçişine izin vermeyen *Cladius* hücreleri ve bu hücrelerin taban kısmı ile baziller membran arasına yerleşmiş tek katlı küboid hücrelerden oluşan, fibronektin üreten ve karbonik anhidraz içerdiğinden dolayı iyon ve sıvı transportunda etkili olan *Boettcher* hücreleri bulunur.²²

2.2.1. Korti Organı

Baziller membran üzerine dayanmış destek hücreleri, spiral şeklinde dizilmiş çeşitli duyuşal hücreler ve bunların üzerini örten tektorial membrandan oluşur (Şekil 2.4). Baziller membran ve perilenfteki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyaran elektrik akımlarına dönüştürür.



Şekil 2.4: Korti organı²⁵

A. Destek Hücreleri

Hensen Hücreleri: Korti organının yan sınırını oluşturur. Koklea apeksine doğru uzunlukları artar. Çekirdekleri sitoplazmanın üst kısmında bulunur. *Hensen* hücreleri ile dış tüy hücreleri arasında dış korti tüneli bulunur.^{8,22}

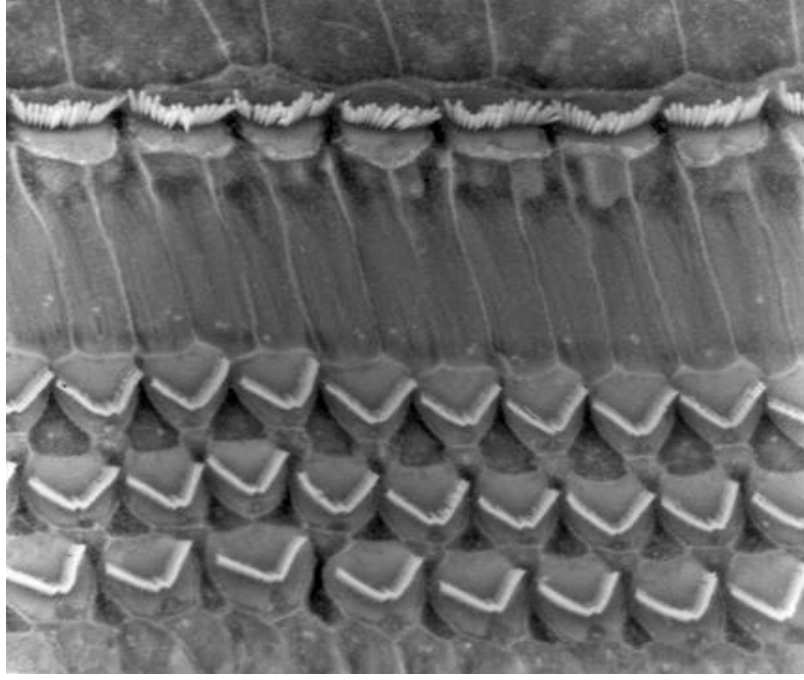
Deiters Hücreleri: DTH'nin destekleyici hücreleridir. Baziller membrana bağlıdırlar. DTH'nin çevresini sararlar. Sadece tabanda açıktır ve buradan da efferent ve afferent sinir lifleri dış tüy hücrelerine ulaşırlar. DTH ve *Deiters* hücreleri parmaklı çıkıntılarla retiküler membranın oluşmasına katkıda bulunurlar. DTH ve *Deiters* hücrelerinin parmaklı çıkıntıları arasındaki boşluğa Nuel boşluğu adı verilir.^{8,22}

Sütun Hücreleri (pillar hücreler): Dış ve iç olmak üzere iki tip pillar hücre vardır. Retiküler laminanın bazı kısımları ile iç korti tünelinin oluşmasına katkıda bulunurlar. Burada endolenften farklı bir sıvı olan kortilenf bulunur. Pillar hücrelerin parmaklı çıkıntıları, hem DTH hem de İTH'nin yan sınırlarını yapar.^{8,22}

İç Sınır ve Falangeal (parmaklı) Hücreler: İTH ile iç sulkus hücrelerini birbirinden ayırır. Korti organının en medial kenarını yaparlar ve tektoriyal membran hücreleri ile devam ederler. Dış tarafta DTH'ni birbirinden ayırırken, iç tarafta İTH ile iç sulkus hücrelerinin arasına yerleşir. Tabanda iç falangeal hücreler, İTH ile birlikte myelinsiz sinir liflerini çevrelerler.^{8,22}

B. Duyusal Hücreler

Stereosilya: Bunlara sensöriyal hücreler de denir. İTH ve DTH, hücre iletimi için önemli olan apikal stereosilya içerirler (Resim 2.2). Uzunlukları tabandan tepeye doğru ve içten dışa doğru gittikçe artar. İTH stereosilyası, küp şeklindeki DTH stereosilyasından aşağı yukarı iki kat kalındır. Stereosilyası gerçek silia olmayıp tüy hücrelerinin kutikuler tabakasından uzanan uzun ve sert mikrovilluslardır. Yatay ve dikey bağlantılarla birbirlerine bağlanmışlardır. Olgun koklear tüy hücreleri, vestibüler tüy hücrelerinin aksine kinosilium içermezler. Dış tüy hücrelerinin stereosilyaları "V" şeklinde dizilmişlerdir. Tüy hücrelerinin apikal yüzeyleri altı ya da yedi stereosilya tabakası içerir.



Resim 2.2:İç ve dış tüy hücresi stereosilya diziliminin elektron mikroskop görüntüsü²⁵

Dış tüy hücreleri (DTH): Korti organı içinde, apikal ya da bazal uçlardan *Deiters* hücrelerine ve bunların parmaksı çıkıntılarına bağlanır. İnsanda ortalama 13400 DTH vardır. DTH, retiküler lamina içinde medialden laterale doğru dizilmişlerdir. Hücre uzunluğu apekse doğru artar ve 14 mikrondan 55 mikrona ulaşır. Tüy hücrelerinin apikal yüzündeki parmaksı uzantılara stereosilia denir. En uzun DTH'nin stereosiliyası, tektoryal membranın alt yüzüne bağlanır. Deiters hücrelerinin uzantıları dış tüy hücrelerinin dış ve yan tarafına bağlanır.²² Tüy hücrelerinde biri afferent, diğeri efferent fonksiyonundan sorumlu iki tip sinir sonlanması vardır. Bazen de tek nöron birkaç tüy hücresini innerve etmek üzere bölünebilir.^{10,21}

İç tüy hücreleri (İTH): Vestibüler tüy hücrelerine benzerler. Bu hücreler destek hücrelerinin sıkıca sardığı yassı görümlü tek tabaka oluştururlar. İTH'nin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür.^{8,22} Stereosilyalar tektoriyal membran ile temas etmez. Her hücrenin tüyleri apeksleri modiolustan uzakta yerleşmiş, 2 sıralı ve çift "V" şeklinde düzenlenmiş 120 stereosilya içerir.^{22,25}

C. İç Sulkus

Dış kenarında spiral limbus, iç kenarında korti organı ve yukarıda tektorial membran ile sınırlı üstü açık spiral bir kanaldır. İç sulkus hücreleri *Cladius* hücrelerine benzerler. Hücrelerin üst yüzeylerinde mikrovilliler vardır ve hücre arası flamanları ile birbirlerine sıkıca bağlanmışlardır.^{8,22}

D. Spiral Limbus

Kemik spiral laminanın iç kenarında bulunan damarsal konnektif doku tabakasıdır. En iç kenarına Reissner membranı tutunur. Spiral limbus; bağ dokusu fibroblast benzeri hücreler, damarsal elementler ve ekstrasellüler filamentler içerir.²²

E. Tektorial Membran

Spiral limbus, iç sulkus ve korti organının üzerini örten hücresiz, ekstrasellüler bir matrikstir. Tektorial membran korti organı seviyesinde DTH'yi örter.²²

F. Kemiksi spiral lamina

Modiolustan baziler membranın iç kenarına kadar uzanan ince, spiral bir kemik tabakasıdır. Spiral laminanın içinde sinir liflerinin korti organına girdikleri yerde *habenulae perforata* denilen kanallar bulunur.²²

2.3. İÇ KULAK FİZYOLOJİSİ

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

Perilenf beyin omirlik sıvısından (BOS) kaynaklanmaktadır. Kimyasal olarak ekstrasellüler sıvıyı andırır. Sodyumdan zengin (Na^+ 140mEq/L), potasyumdan fakirdir. (K^+ 5,5-6,25mEq/L).

Endolenf yapımında stria vaskularis rol alır. Endolenf, potasyumdan zengin (K^+ 140-160 mEq/L), sodyumdan fakirdir. (Na^+ 12-16 mEq/L).

Kortilenf korti tüneli ve Nuel boşluklarında bulunur. Beyin omirlik sıvısından kemiksi spiral laminanın kanalcıkları içinde seyreden akustik sinirin lifleri boyunca gelir. Endolenfin yüksek potasyum içeriği nöral iletiyi engelleyeceği için, korti tünelinin içinden geçen dış tüy hücrelerinin lifleri kimyasal olarak perilenfe benzeyen kortilenf ile sarılmıştır.^{29,30}

Lawrence³¹, insanda toplam 78.3 mm³ perilenf, 2.76 mm³ 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. SANTRAL İŞİTME YOLLARI

Sekizinci kraniyal sinir; superior vestibüler sinir, sakküler sinir, inferior vestibüler sinir ve koklear sinir dallarından oluşur. Bu sinirler otik kapsülü değişik kanallardan geçerek iç kulak yoluna girerler ve buradan *n. facialis* ve *n. intermedius* ile birlikte seyrederek.

Kokleanın bazal kıvrımından kaynaklanan sinir lifleri, sinir gövdesinin periferinde ve aşağısında, apikalden gelen lifler ise merkezinde yer alır.

Koklear Çekirdekler: Koklear çekirdekler bütün işitme sinir lifleri için ilk konaktır. Çekirdekler pontomedüller kavşakta bulunur ve simetriktr. Pontobulber olukta beyin sapına giren akustik sinir, ponsun alt yarısında posterolateral olarak yerleşen dorsal, anteroventral ve posteroventral koklear çekirdeklerde sonlanır. Dorsal bölüm hücreleri kokleanın yüksek frekans alanlarından, ventral bölümhücreleri ise düşük frekans alanlarından gelen lifleri alır.³²

Akustik sinir ile koklear çekirdekler arasındaki bağlantı sadece ipsilateral iken, bu çekirdekler ile daha üst seviyelerdeki nöral yapılar arasındaki bağlantı ipsi ve kontralateral olarak kurulmuştur.³²

Süperior Oliver Kompleks ve Olivokoklear Demet: Superior oliver kompleks, ponsun gri cevherinin hemen arkasında ve ponsun alt kısmında yerleşmiştir. Superior oliver komplekste beş ayrı çekirdek vardır. Tüm komplekste alçak frekanslara duyarlı hücreler lateral, yüksek frekanslara duyarlı hücreler medial planda yerleşmişlerdir. Sayısız ipsi ve kontralateral bağlantı nedeniyle superior oliver komplekse uyarı monaural olarak gelse bile iki taraflı olarak etkilenir. Bu sayede kompleks her bir kulaktan gelen uyarının varış zamanını hesaplayarak sesin lokalizasyonunu belirler. Bu

kompleksin bir diğer fonksiyonu da, çaprazlaşan olivokoklear bant ile kendisine gelen tüm sinir ve tek fibril akımlarını inhibe etmektir. Böylelikle uyarının voltajını yani siddetini dşurerek gürültüye karşı toleransı sağlar.^{32,33}

Lateral Lemniskus: En önemli çıkan yoldur. Beyin sapının yan tarafında bulunur. Koklear çekirdekler ve süperior oliver kompleksi inferior kollikulusa bağlar. Asendan ve desendan işitsel liflerin meydana getirdiği demettir. Ventral ve dorsal olmak üzere iki çekirdeği vardır. Çekirdekler ponsun st yarısında ve posterolateral yerleşimlidir.

İnferior Kollikulus: İki taraflıdır ve mezensefalonda yerleşmiştir. Beyin sapının tavanının bir kısmını yapar. Yukarıya doğru çıkan tüm işitsel lifler burada sinaps yapar. Alt beyin sapından gelenleri st kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir.

Medial Genikulat Cisim: Talamusta bulunur. İnferior kollikulus ile işitme korteksi arasında ara istasyondur.

İşitme Korteksi: Primer işitme korteksi ve ilişkili sahalar olmak üzere iki kısma ayrılır. İlişkili sahalar hem akustik hem de diğer duyuşal girdileri alır. Primer işitme korteksi Brodmann sahası adını alır ve 41-42 diye numaralandırılmıştır. Temporal lobun st kısmında yerleşmiştir.⁸

Korti organında oluşan uyarılar ganglion spiraledeki (Korti ganglionu) sinir hücrelerinin dendritleri tarafından algılanır. Bu sinir hücrelerinin aksonları *n.cochlearis* adını alarak bu uyarıları ponsdaki koklear çekirdeklere götürür. Koklear çekirdeklerden çıkan nöronlar işitme yollarının ikinci nöronunu oluştururlar. Bu nöronların çoğu çaprazlaşarak karşı taraf superior oliver komplekse giderler. Buradan çıkan lifler lateral lemniskusu oluşturarak inferior kollikula giderler. İnferior kollikulus mezensefalonda bulunur. Alt beyin sapından gelen uyarıları st kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir. İnferior kollikulustan çıkan lifler talamusta bulunan medial genikulat cisme, oradan da işitme korteksine giderler. İşitme korteksi, temporal lobda *Sylvian* yarığındadır.⁸

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 kısım mevcuttur. Dış kulak yolu kemik kısmı, 1-2 mm. uzunluğunda olup kulak zarına doğru genişler.

İnsanlarda timpanik membran alanı $\sim 66 \text{ mm}^2$, ratlarda $\sim 11 \text{ mm}^2$ 'dir.³⁴ 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.³⁵ 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).

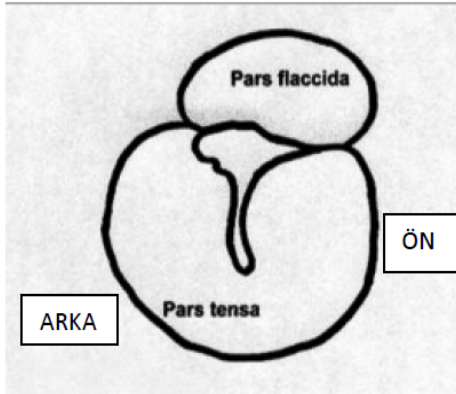
Orta kulak kemikçikleri daha küçük olup boyları yaklaşık olarak dörtte biri kadardır. Ratlarda, malleus kulak zarının uzun eksenine boyunca yerleşerek laterale doğru hafifçe eğimli kenara tüm uzunluğu boyunca yapışır. Malleus ve inkus arasındaki eklem sinkondroz yapıdadır. İnkus, küçük lentikuler kemikçik aracılığı ile stapes ile eklem yapar.³⁵

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 muköz glandlar içerir.³⁶ Ratlarda östaki tüpünün açılma basıncı insandakine benzerdir.³⁷ Östaki tüpü iki ayrı silyalı ve sekretuar kanal yoluyla epitimpanuma bağlıdır. Timpanik kavite, basit, skuamöz 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.³⁸

Rat ve insan kulak zarı arasındaki farklar:

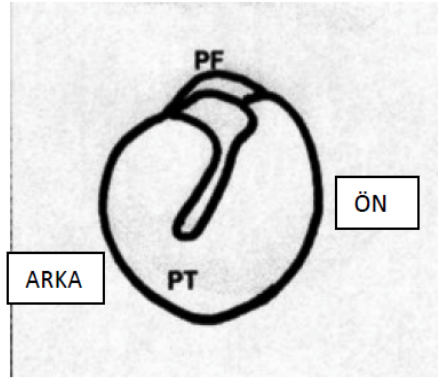
Rat kulak zarı

- 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) Manubrium mallei yukarıdan aşağıya kavislenerek uzanır .



İnsan kulak zarı

- 1) Pars faksida pars tensanın %3-6 'sına eşittir.
- 2) Malleusun kısa prosesi öntü göstermekte
- 3) Kulak zarı ön-arka çapı 9-10 mm.
- 4) Manubrium mallei yukarıdan aşağıya uzanırken önden arkaya doğru yönelmektedir.



Şekil 2.5: Rat ve insan kulak zarı arasındaki farklar (sağ kulak zarı).³⁹

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

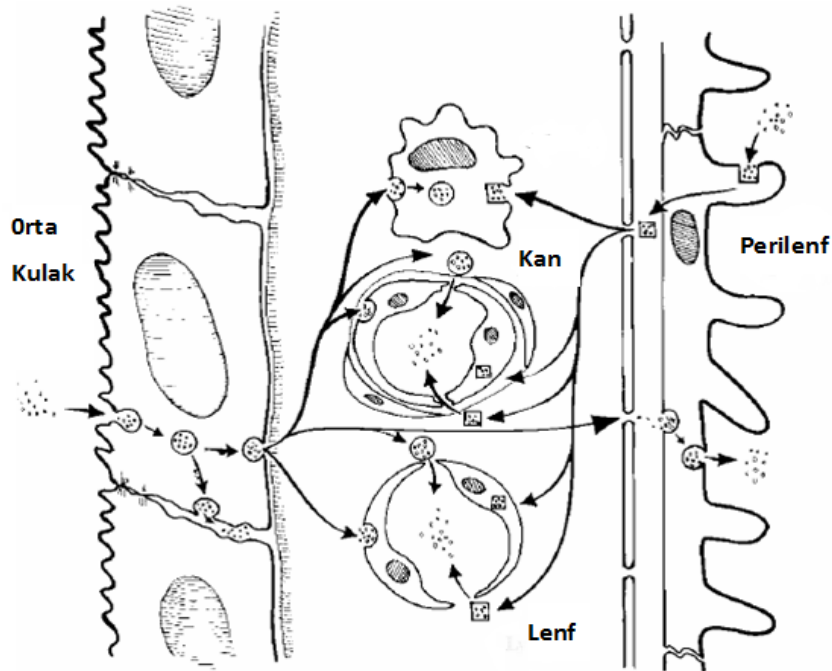
Ratların kokleası, bullada daha belirgin olarak görülür. Kokleanın eksenini daire tam olarak sagittal ve horizontal düzlemde yerleşmiştir. Ratlarda koklea 3,25 tur dönüş yaparken insanlarda tur sayısı 2,5- 2,75'tir. Membranöz kokleanın yapısı diğer memeliler gibidir.⁴⁰

2.6. İNTRATİMPANİK UYGULAMALAR

Son yıllarda, iç kulak hastalıklarının intratimpanik ilaç uygulamaları ile tedavisi hızlı bir artış göstermiş ve özellikle Meniere hastalığındaki vertigonun tedavisinde intratimpanik gentamisin uygulaması sık kullanılan tedavi haline almıştır. İntratimpanik uygulamada aminoglikozidler ve steroidler en sık kullanılan ilaç grubunu oluşturur. Bu uygulamanın avantajları; tüm vücut etkilenmeden doğrudan hasta kulağın tedavi edilmesi, daha yüksek dozda ilaç uygulanabilmesi ve ilaçların sistemik yan

etkilerinin önlenmesidir. Uygulama tekniklerinin minimal invaziv olması, ofis ortamında uygulanabilmesi, iyi tolere edilmesi ve uygulama kolaylığı gibi faktörler de bu tedavinin tercih edilmesinde etkilidir.⁴¹

Timpanik kaviteye uygulanan ilaçların iç kulağa geçişinde (ve tersi) yuvarlak pencere membranı önemli role sahiptir. Membran, 3 tabakalı yapısına rağmen yarı-geçirgen bir zar gibi davranır. Antibiyotikler, antiseptikler, araşidonik asit metabolitleri, lokal anestetikler, toksinler, proteinler, serbest radikaller, antioksidanlar gibi birçok maddenin yuvarlak pencere membranından geçtiği veya orta kulağa uygulandıktan sonra perilenfe ulaştığı gösterilmiştir.^{14,15} Maddelerin membrandan geçişi ebat, yapısal özellik ve elektrik yükü gibi faktörlere bağlıdır.⁴² Membrandan geçiş; sitoplazmadan diffüzyon ile, pinositik veziküller içerisinde ve hücreler arası kanallar aracılığı ile olur (Şekil 2.6).¹⁵



Şekil 2.6: Maddelerin yuvarlak pencereden geçiş yolları.¹⁵

Gentamisin, timpanik kaviteye uygulandıktan sonra başlıca yuvarlak pencere aracılığı ile iç kulağa (skala timpani) geçerken, daha az oranda oval pencerenin anüler ligamanı, vasküler ve lenfatik yapılar aracılığı ile geçer.^{41,43,44} Skala timpaniye geçen

ilacın iç kulak sıvılarına dağılımı, longitüdünel akım ve helikotremanın geçişten çok, doğrudan membranlardan geçişle olur.⁴⁵ Topikal uygulama ile iç kulak sıvılarında elde edilen ilaç konsantrasyonlarının, sistemik uygulamaya göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{41,44,46}

Aminoglikozidler, bakterilerin 30s ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eden antimikrobik ajanlardır. Mitokondri ve hücre membranında fosfatidilinozitle bağlanarak membran geçirgenliğini artırırlar. Bunun sonucunda oksidatif fosforilasyon için gerekli bir kofaktör olan magnezyum kaybı gerçekleşir ve hücre ölümü meydana gelir.⁴⁷ İlk aminoglikozid olan streptomisin üretilmesinden kısa bir süre sonra ototoksik ve vestibülotoksik olduğu anlaşılmıştır. Ototoksisite mekanizması antimikrobik etki mekanizmasından farklıdır ve henüz kesin olarak ortaya konamamıştır. Deoksiribonükleik asit(DNA), ribonükleik asit(RNA), enzimler, proteinler, lipidler ve metabolik ara maddeler üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir.³ Ototoksik etkisi bu maddeler üzerinden veya fosfatidilinozitol affinitesi, serbest radikal oluşumu, demir şelasyonu gibi etkiler nedeniyle olabilir.³

Meniere hastalığının tedavisinde orta kulağın aminoglikozidler ile perfüzyonu 1950'lerde Schuknecht tarafından ortaya atılmıştır. Schuknecht (1957) transtimpanik streptomisin ile tedavi edilen 8 hastalık bir seri yayınlamıştır. Hastaların tamamında vestibüler fonksiyonların kimyasal ablasyonunun sağlandığı, 5 hastada total koklear fonksiyon kaybı meydana geldiği bildirilmiştir.¹ Sonraki yıllarda araştırmalara, toksik etkisi vestibüler sisteme daha spesifik olan gentamisin ile devam edilmiştir.^{3,4} Lange 1977'de tek taraflı Meniere hastalığı olan 55 hastada ilk defa intratimpanik gentamisin (İTG) uygulamış ve 3-10 yıllık takip sonunda % 90 oranında vertigo kontrolü sağlandığını, hastaların % 76'sında işitmenin korunduğunu, tinnitus ve basınç hissini büyük oranda azaldığını bildirmiştir.²

Aminoglikozidlerin etki ettikleri hücre tipleri farklıdır. Bu durum neden bazılarının daha çok kokleotoksik, bazılarının ise vestibülotoksik olduğunu açıklamaktadır.⁴⁷ Ayrıca yoğun afferent inervasyona sahip vestibüler tip 1 hücreler aminoglikozid toksisitesine daha duyarlı iken, yoğun afferent inervasyona sahip koklear İTH daha dirençlidir.⁴⁸ Kokleada kayıp, DTH, İTH, destek hücreleri, spiral ganglion hücreleri şeklinde ilerlerken, kokleanın bazal kıvrımları apikal kıvrımlara göre daha duyarlıdır.^{47,48} Gentamisinin Meniere hastalığındaki yararlı etkisi iki yönlüdür. Bir

yandan vestibüler reseptör yapıları (özellikle tüy hücrelerini) hasara uğratarak hasta kulaktan gelen fluktuant inputları azaltır veya yok eder; diğer yandan stria vaskularis ve vestibüler dark hücreleri hasara uğratarak üretilen endolenf miktarını ve böylece endolenf basıncını azaltır.^{41,43,49,50} Bu etkilerinin yanında, koklear tüy hücrelerine toksik etki göstererek işitme kaybına neden olur.

2.6.1. İntratimpanik Gentamisin (İTG) Tedavisi

İTG tedavisi için bazı endikasyonlar öne sürülmüştür:⁵¹

- En az bir yıl takip edilen, persistan ve medikal tedaviye dirençli tek taraflı Meniere hastalığı olması (diğer kulakta kullanılabilir işitmesi olmalı)
- Saf ses eşik ortalamasının 50 dB ve üzerinde, konuşmayı alma eşikinin 50 dB ve üzerinde (70 dB ve üzerinde ise diğer kulağın işitmesi tam olmalı), konuşmayı ayırt etme skorunun %80 ve altında (%50-80 ise diğer kulağın işitmesi tam olmalı) olması
- Görme fonksiyonlarının tam olması, hipertansiyon veya alkol alışkanlığının olmaması
- 45-65 yaş arasında olması
- Düşme ataklarının olması
- İlaç alerjisi veya idiosenkrazisinin olmaması

İTG tedavisinde amaç, vertigo ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmak, bununla birlikte koklear fonksiyonları korumaktır. Bunu başarmak için birçok yöntem, uygulama yolu, dozaj, uygulama sıklığı, uygulama süresi ve tedaviyi sonlandırma kriteri ortaya atılmıştır.^{3,44,52}

İnatimpanik ilaç uygulamasında ilacın transtimpanik enjeksiyonu, yuvarlak pencere nişine konan materyal üzerine uygulanması, yuvarlak pencere nişine yerleştirilen mikrokateter ile uygulanması, yuvarlak pencere nişine yerleştirilen MicroWick™ ile uygulanması, timpanostomi tüpü aracılığı ile damla şeklinde uygulanması yöntemleri kullanılmaktadır.^{41,44,53} Bu yöntemlerin dışında, Shea tarafından aminoglikozidlerin, horizontal semisirküler kanalda oluşturulan bir açıklıktan, perilenf veya endolenf içerisine doğrudan enjeksiyonu da tariflenmiştir.⁵⁴ Bu

yöntem vertigo kontrolünde başarılı olmasına rağmen yüksek oranda işitme kaybına neden olduğu için tercih edilmez.⁵⁵

Bazı araştırmacılar ventilasyon tüpü veya kateter tekniğini kullanarak gün içinde birkaç defa uygulama yapmışlardır.⁵⁶⁻⁵⁸ Silverstein'in kullandığı gel foam tekniğinde ise transkanal yolla anestezi sağlandıktan sonra, timpanotomiye takiben 2x3 mm boyutlarında gel foam timpanik kaviteye yerleştirilmiş ve gentamisin solüsyonu uygulanmıştır.⁵

İntratimpanik ilaç uygulaması basittir ve ofis şartlarında yapılır. Hasta sırtüstü yatarken başını karşı kulağına doğru çevirir. Lokal anestezi altında 25 veya 27 gauge uzun iğne ile ilaç timpanik kaviteye uygulanır. Timpanik kavitede hapsolan havanın çıkışı için ikinci bir delik oluşturulur veya giriş deliği genişletilir.^{41,44,53,59,60}

İntratimpanik uygulamada standart gentamisin konsantrasyonu 40 mg/ml'dir. Araştırmacılar tarafından, gentamisin farklı doz ve sıklıkta uygulanarak, vertigo kontrolünün yanı sıra işitme kaybı önlenmeye çalışılmıştır. Uygulama konsantrasyonu 10 mg ile 40 mg arasında; total doz 10 mg ile 720 mg aralığında; uygulama sayısı 1 ile 12 arasında; uygulama sıklığı günde tek ve bir kere, günde birkaç kez ve tek gün, günde tek ve ardışık günler, günde birkaç kere ve ardışık günler, haftada bir kere, 2 haftada bir kere, ayda bir kere, devamlı uygulama olarak farklılık gösterir.^{3,52,59}

Tedaviyi sonlandırma kriterleri de değişkendir. Bazı araştırmacılar, belirli bir doza ulaşıldığında veya belirli bir süre ilaç uygulandığında,^{56,61} bazıları ise vestibüler semptomlar ortaya çıktığında⁶² tedaviyi sonlandırmışlardır. Tekrarlayan ataklarda tedavi yinelenmektedir. Tedavinin sonlandırılması gereken durumlar; spontan nistagmus, baş hareketi ile indüklenen nistagmus veya ossilopsi varlığı,^{56,62,63} odyogramda 0,5-3kHz arasında 15 dB ve üzeri işitme kaybı ve konuşmayı ayırdetme skorunda % 20'den fazla kötüleşme,^{63,64} denge ve yürüyüş bozukluğu^{56,64,65} ile vertigonun kaybolması olarak bildirilmiştir. Tedavi öncesi değerlere göre saf ses eşiklerinde 10 dB ve konuşmayı ayırdetme skorunda % 15 ve üzeri artış, işitmede düzelme olarak kabul edilmiştir.⁶⁴⁻⁶⁷

Labirent fonksiyonlarının kısmi veya total ablasyonunun hedeflenmesine göre tedavi şekli değişir. Bazıları tedaviye total ablasyon sağlanana kadar devam ederken, bazıları titrasyon yöntemi ile parsiyel ablasyonu hedefler.^{3,52,60} Total ablasyon 1993 yılında Nedzelski tarafından tanımlanmıştır.⁵⁶ Hastada nistagmus, dengesizlik, işitme

düzeyinde kötüleşme gözleninceye veya toplam 12 doz tamamlanıncaya kadar tedaviye devam edilir. Daha sık kullanılan total ablasyon yönteminde vertigo kontrolü yüksek orandadır, ancak beraberinde yüksek işitme kaybı riski mevcuttur.^{3,41,68} Jackson ve Silverstein, MicroWick™ ile devamlı ilaç uygulayarak total ablasyon sağladıkları 92 hastada % 85 oranında vertigoda azalma, % 67 oranında kulak dolgunluğunda azalma saptarken, % 36 hastada işitme kaybı meydana geldiğini raporlamışlardır.⁴¹

Titrasyon yöntemi ile parsiyel ablasyon veya vestibüler yanıtın azaltılması/değiştirilmesi Magnusson ve Padoan (1991) tarafından tariflenmiştir.⁶⁹ Bu yöntemde hastaya transtimpanik olarak standart veya azaltılmış dozda gentamisin uygulandıktan sonra hasta periyodik kontrollere çağrılır. Bir hafta ile bir ay arasında değişen zamanlarda yapılan kontrollerde hastanın semptomları, vestibüler testleri, kontrol odyogramı, elektronistagmografi bulguları değerlendirilir ve tedaviye devam edip etmeme kararı verilir.^{50,59,60}

Titrasyon yöntemini standart gentamisin dozu (40 mg/ml) ile uygulayan Harner ve ark, 2 yıl takip ettikleri 56 hastada % 86 vertigo kontrolü sağladıklarını, saf ses ortalamalarında belirgin değişiklik olmadığını, ancak konuşmayı ayırdetme skorlarında kötüleşme olduğunu (% 9 oranında) bildirmişlerdir.⁵⁹ Araştırmacılar, bu yöntemle işitme kaybının daha az olduğunu iddia etmişlerdir. Martin ve Perez, düşük doz gentamisin (26,7 mg/ml) ile titrasyon yöntemini uyguladıkları 71 hastada 2 yıllık takip sonrasında % 83 vertigo kontrolü sağladıklarını ve % 32,4 işitme kaybı meydana geldiğini açıklamışlardır.⁶⁰ Blakley, intratimpanik gentamisin tedavisi ile ilgili 18 yayını tarayarak değişik yöntemleri karşılaştırmış, vertigo kontrolünü % 80 ile % 100 arasında, işitme kaybını ortalama % 30 olarak saptamıştır.⁵² Uygulama yolu ile vertigo kontrolü ve işitme kaybı paterni arasında tutarlılık izlenmemiştir. Aynı şekilde, uygulama protokolü ile işitme kaybı ve vertigo kontrolü arasında tutarlı bir ilişki gözlenmezken, işitme kaybı % 75'e varan oranlarda bulunmuştur. Standart dozun azaltılmasının tedavi sonuçlarını etkilemediği görülürken, total doz ve uygulama sayısı ile işitme kaybı arasında orantılı bir ilişki saptanamamıştır. Klasik farmakolojik bilgilerin dışında, belirli bir miktar ilacın, belirli oranda bir etki oluşturmadığı vurgulanmıştır. Tüm yöntemlerde elde edilen başarı oranlarının yüksek olmasından dolayı, total ablasyonun gerekli olmadığı belirtilmiştir.⁵²

Çoğu araştırmacı total doz ile İTG etkisinin orantılı olmadığını kabul etmektedir.^{43,49,52,60} Nedzelski ve ark. tekrarlanan protokolün işitme kaybı riskini artırmadığını öne sürmüşlerdir.⁵⁶ Schoendorf ve ark. işitme kaybının total doz ile korele olmadığını belirtmişlerdir.⁶² Chia ve ark. farklı tedavi yaklaşımlarını incelediklerinde, düşük doz tedavilerin semptomların kontrolünde etkisiz olmasına rağmen işitmenin daha iyi korunmadığını belirtmişler, titrasyon metodunun en başarılı yöntem olduğunu ve en iyi işitme sonuçlarını sağladığını vurgulamışlardır.⁷⁰ Günlük multidoz uygulamasın en belirgin işitme kaybına neden olurken, daha iyi vertigo kontrolü sağlamadığı görülmüştür.⁷⁰

Doz-yanıt ilişkisinin orantılı olmaması, ilacın yuvarlak pencere nişindeki konsantrasyonu ve bulunma süresi, yuvarlak pencerede ilacın emilimi engelleyen anatomik varyasyonların varlığı gibi bazı faktörlere bağlanmıştır.⁷¹ Silverstein ve ark, diğer yönlerden normal orta kulak boşluğuna sahip kişilerde, yuvarlak pencerenin obstrükte edici membranlar ile kısmen (%17) veya tamamen (%12) kaplı olabildiğini saptamışlardır.¹⁷ Alzamil ve Linthicum, insan temporal kemiklerini inceledikleri kadavra çalışmasında kulakların % 33'ünde yuvarlak pencere membranı üzerinde membran veya tıkaç bulmuşlardır.¹⁸ Kimura ve Maynard koklear akuaduktusun tıkalı olduğu durumlarda perilenf dolaşımının engellenmesinin aminoglikozid toksisitesinin artmasına neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.⁷² Östaki disfonksiyonu da, uygulanan aminoglikozidlerin daha uzun süre orta kulakta kalmasına neden olmaktadır.⁵⁶ Geçirilmiş orta kulak enfeksiyonları ise mukozal kalınlaşmalara neden olarak ilaçların iç kulak emilimini azaltmaktadır. Bu nedenle ilaç uygulamalarında bu noktaların göz önünde tutulması gerekmektedir.

Bazı araştırmacılar İTG uygulaması sonrası işitmede düzelme olduğunu bildirmiştir. Quaranta ve ark. 20 mg/ml uygulama ile düşük konsantrasyonda da vertigo kontrolünü sağlamış ve işitme kaybının azaldığını öne sürmüşlerdir.⁶⁷ Sennaroğlu ve ark. 40 mg'lık gentamisin ampulleri serum fizyolojik ile % 50 oranında sulandırdıktan sonra bir hafta süreyle günde üç kez 15 damla olacak şekilde ventilasyon tüpü aracılığı ile tatbik etmiş, % 73 oranında vertigo kontrolü, % 35 sensörinöral işitme kaybı, % 30 oranında ise işitmede 10 dB ve üzerinde düzelme saptamıştır.⁶ İşitmenin korunduğu vertigo kontrolündeki bu mekanizmanın, dark hücrelere gentamisinin toksik etkisinin, saçlı hücrelere oranla daha fazla olması ile ilişkili bulunmuştur.^{57,73,74} Ge ve Shea

streptomisin uygulaması sonrasında dark hücrelerin tahrip olduğunu göstermişler ve endolenf üretiminin azalmasına bağlı olarak işitmede düzelme sağlanabileceğini belirtmişlerdir.⁷⁵

İnatimpanik uygulama sonrası gentamisin, yuvarlak pencere aracılığıyla perilenfatik alana, oradan da endolenfatik alandaki tüy hücrelerine ulaşır.⁷⁶ Perilenfatik alan subaraknoid bölge ve BOS ile ilişkilidir.⁷⁷ Subaraknoid aralık ve skala timpani arasında sıvı transferi sınırlı olsa da BOS perilenfe karışabilir.⁷⁸ Bu nedenle inatimpanik uygulama ile verilen gentamisin BOS ve sistemik dolaşıma geçerek karşı kulağı etkileme olasılığı akla gelmektedir. Literatürde inatimpanik uygulama sonrası plazma ve BOS'a geçişin gösterildiği çalışmalar mevcuttur.^{77,79-83} Bazı araştırmacılar da karşı kulak veya kanda ilaca rastlanmadığını bildirmiştir.^{84,85}

Literatürdeki bilgiler ışığında vertigo kontrolündeki yüksek başarı oranları, düşük morbiditesi ve kolay uygulanabilirliği ile İTG tedavisi, destrüktif prosedürlere bir alternatif teşkil etmektedir. Ancak işitme kaybı riski açısından hasta detaylı olarak bilgilendirildikten sonra uygulanmalıdır.

2.7. GENTAMİSİN TOKSİSİTESİ

Ototoksisite; bir ilacın ya da kimyasal bir ajanın işitme kaybı, denge bozukluğu ya da her iki semptomu birden ortaya çıkaracak şekilde iç kulak disfonksiyonuna neden olabilme yatkınlığı şeklinde tanımlanır. Günümüzde ototoksisiteye neden olduğu bilinen ajanlar ana başlıklar halinde antibiyotikler, antineoplastik ajanlar, diüretikler, antienflamatuar ilaçlar, şelat yapıcı ajanlar, antimalaryal ilaçlar, ototropik ilaçlar ve diğerleri şeklinde sıralanabilir.^{86,87}

Böbrek, karaciğer ve bağışıklık sistemi yetmezliği, altmış beş yaşından büyük olmak, kollajen vasküler hastalıklar, birden fazla ototoksik ilacın birlikte kullanılması, gürültüye maruz kalma, daha önce geçirilmiş sensorinöral işitme kaybı gibi faktörler ototoksisite için daha yüksek riske sebep olmaktadır.⁸⁸

İlaçlara bağlı ototoksisitenin en fazla görülen semptomları tinnitus, işitme kaybı ve baş dönmesidir. Tinnitus toksik etkinin erken habercisidir. İşitme kaybı ve tinnitus genellikle bilateral ve hemen hemen simetriktrir. İşitme kaybı sensorinöral tipte olup tipik olarak yüksek frekanslardan başlar. İlaça devam edilmesi ile alçak frekansları da

içercek şekilde ilerler. İşitme kaybı doza bağlı olarak geçici olabileceği gibi kalıcı tipte de olabilir. Aminoglikozid grubu antibiyotikler genellikle kalıcı işitme kaybı yapar.^{86,89}

Aminoglikozid grubu antibiyotikler streptomisin, dihidrostreptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, netilmisin, tobramisin ve amikasin'dir. Aminoglikozid antibiyotiklerin ototoksik etkileri streptomisinin keşfinden bu yana bilinmektedir. Aminoglikozidlerin ortalama ototoksisite oranı % 5–10 arasında bildirilmektedir. Bu etki bazılarında hem koklea hem de vestibül üzerinde ortaya çıkarken bazı aminoglikozid antibiyotikler primer olarak kokleotoksik (amikasin, kanamisin ve neomisin), bazıları ise vestibülotoksiktirler (streptomisin, dihidrostreptomisin ve gentamisin).⁹⁰

Bütün aminoglikozid antibiyotiklerin farmakolojik ve biyokimyasal özellikleri birbirine benzemektedir. Bakteri ribozomlarının 30s altbirimlerine irreversibl şekilde bağlanarak, ribozomlarda protein sentezini inhibe ederler, genetik kodun yanlış okunmasına ve sentezin durmasına neden olurlar. İç kulağın endolenf ve perilenfde tedavi boyunca artan miktarlarda toplanırlar. Bu durum sözü edilen sıvılara penetrasyonların hızlı, fakat oradan kana geçişlerinin yavaş olması ile ilgilidir. Bu özellik ototoksik etkilerin oluşmasında rol oynar. En önemli yan etkileri ototoksisite olmakla birlikte, nefrotoksik ve nöromusküler blokaj etkileri de vardır. Ancak nefrotoksik etki, böbrekteki rejenerasyon faaliyeti ile düzeltilirken; iç kulakta rejenerasyon söz konusu olmadığı için, hücre ölümüne kadar giden ototoksik etkinin geri dönmesi söz konusu değildir.⁹⁰

Aminoglikozid ototoksisitesinin histopatolojisi streptomisin kliniğe girmesinden kısa bir süre sonra araştırılmış ve ayrıntılı olarak tarif edilmiştir. Vestibüler reseptör yapıları (tüy hücrelerini) ve dark hücreleri hasara uğrattırken, vestibüler sensör organda vakuolizasyona, kist oluşumuna, tüy hücrelerinde ve destek hücrelerinde hücresel değişikliklere neden oldukları saptanmıştır.⁴ İnsan ve hayvan temporal kemik histopatolojik çalışmaları, hasarın birincil hedefinin koklear ve/veya vestibüler tüy hücreleri olduğunu göstermiştir. İlk hasar korti organında bazal turun DTH'de görülür. İlaç tedavisi devam ettikçe hasar daha yukarı bölgelere ilerleyebilir.^{91,92}

Aminoglikozid ototoksisitesinin mekanizması ile ilgili ilk farmakokinetik çalışmalarda perilenfteki aminoglikozid seviyeleri üzerinde durulmuştur.⁹³⁻⁹⁵ Bu çalışmalarda iç kulak sıvılarına ilacın penetrasyonu yavaş olduğu ve eliminasyonun

plazmadan daha küçük hızda oluştuğu gözlenmiştir. İlacın perilenfteki yarı ömrünün plazmadakinden daha fazla olduğu görülmüştür.^{94,95} Bu gözlemlere dayanarak, birçok aminoglikozidin perilenfatik yarı ömür uzunluğunun intrinsek ototoksik özelliklerini yansıttığı düşünülmüştür.

Bugüne kadar aminoglikozidlerin ototoksitesini açıklamaya yönelik en kapsamlı hipotez, özel bir hücre membran fosfolipidi olan fosfatidil inozitol 4',5' bifosfat ile ilacın irreversible etkileşim varsayımıdır.^{93,96,97} Bu fosfolipid, hücre içi kalsiyum seviyeleri dahil hücre fizyolojisinin çeşitli yönlerini kontrol eden ve hücre içi biyokimyasal yolları aktive eden ikinci haberci molekülüdür. Aminoglikozid antibiyotikler artı yüklü oldukları için, eksi elektrik yüküne sahip hücre ve mitokondri membranlarına kolayca bağlanmaktadır. Bu bağlanma sözü edilen hücre ve mitokondri membranında yer alan fosfatidil inositol ile reaksiyona girerek olmaktadır. Bu da membranın permeabilitesini arttırmakta ve sonuçta hücre magnezyum kaybetmektedir. Normal olarak tüm hücrelerinde, özellikle mitokondrilerinde, yüksek konsantrasyonda magnezyum vardır. Magnezyum kaybı, ko-faktör olarak görev aldığı oksidatif enzimatik reaksiyonları durdurmakta ve hücre ölümü ortaya çıkmaktadır. Ayrıca hücre zarındaki permeabilitenin artması aminoglikozidin hücre içine girmesini de sağlar. Aminoglikozidler ayrıca kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını da reversibl olarak bloke ederler.^{93,96,97}

2.8. OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Otoakustik emisyonlar (OAE), dış kulak yolundan tespit edilebilen, koklear kaynaklı, hafif şiddette akustik enerji yayılımlarıdır. İlk kez 1948 yılında Gold tarafından ortaya sürülmüşse de otoakustik emisyonun keşfi 1978 yılında Kemp tarafından yapılmıştır.⁹⁸

DTH hareketliliği koklea içerisinde mekanik bir enerji ortaya çıkarır. Bu enerji oval pencere ile orta kulağa ve daha sonra timpanik membrana ve kulak kanalına doğru ilerler. Timpanik membranın vibrasyonu ile oluşan sinyal hassas bir mikrofona ölçülebilir.

Akustik travma, ototoksik ilaç kullanımı ve hipoksi sonrası OAE amplitüdünde düşme ve kayıp meydana gelmesi, işitme kaybının olduğu frekanslarda emisyonların

saptanmayıp, normal frekanslarda saptanması OAE'lerin koklear orjinli olduğunu gösteren kanıtlardır.⁹⁹

Otoakustik emisyonların sınıflamaları arasında en sık kullanılanı uyaranlara göre yapılmış olan sınıflamadır. Bilinen herhangi bir uyaran olmaksızın dış kulak yolundan kayıt edilen emisyonlara spontan otoakustik emisyon (SOAE) denir.

Emisyon kaydı için diğer bir yol ise uyaran göndermektir. Bu yolla kayıt edilenlere ise uyarılmış (*evoked*) otoakustik emisyonlar (EOAE) denir. Uyarılmış otoakustik emisyonlar uyarının tipine göre kendi aralarında üçe ayrılırlar. Kısa süreli akustik uyarılardan sonra kayıt edilen, geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar (*Transient Evoked Otoacoustic Emissions*; TEOAE), tek bir saf ses uyarını sonrası kayıt edilen, stimulus frekans emisyonları (*Stimulus Frequency Otoacoustic Emissions*; SFOAE), genellikle yakın iki saf sesin birlikte verilmesi ile elde edilen ise distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (*Distortion Product Otoacoustic Emissions*; DPOAE) olarak adlandırılırlar.

Orta kulak ve kulak zarı problemleri koklear emisyonların ilerlediği yolu olumsuz etkileyerek emisyonların kaydını engeller. Bu nedenle emisyon elde edilmesi için orta kulak fonksiyonlarının önceden değerlendirilmesi ve orta kulağın normal olduğunun saptanması önemlidir.¹⁰⁰

Testin non-invaziv, ağrısız olması, sedasyon ve uykudan etkilenmemesi, anestezi gerektirmemesi, hastanın genel durumundan bağımsız olup özellikle çocuk ve mental retarde hastalara rahatlıkla uygulanabilmesi, objektif bir test olması, koklea için spesifik olması, hassas bir ölçüm olması, sonucun kesinliği ve test süresinin kısa olması gibi avantajları mevcuttur. Otoakustik emisyonlar işitme durumunun belirlenmesi, koklea fonksiyonunun monitorizasyonu ve odyolojik ayırıcı tanıda kullanılır.

2.8.1. DPOAE Ölçüm Tekniği

Ölçüm yapılabilmesi için normal dış ve orta kulak bulgusu ile pasif kooperasyona ihtiyaç vardır. OAE ölçümü öncesi otoskopik muayene yapılarak dış kulak yolu ve kulak zarı durumuna bakılmalıdır. Patoloji saptanması halinde test yapılmaz. Dış kulak yolunu tıkayıcı lezyonlar ve orta kulak patolojilerine bağlı gelişen basınç değişiklikleri, OAE cevabını büyük ölçüde etkilemektedir. OAE ölçümleri sessiz bir ortama ihtiyaç duyar. Kulağa takılan prob içerisinde iki minyatür hoparlör ve bir

mikrofon vardır. Hoparlör yardımıyla gönderilen klik uyarana karşı alınan cevaplar mikrofon aracılığı ile kaydedilir. Kullanılan mikrofon, hassas ve ortam gürültüsünden en az etkilenir özellikte olmalıdır.

DPOAE’de f1 ve f2 olarak adlandırılan yakın iki frekansta saf ses uyaran eş zamanlı olarak uygulanır. Distorsiyon ürünü emisyon amplitüdünün en yüksek olduğu oran $f2/f1=1,22$ olarak saptanmıştır. Şiddet seviyeleri L1 ve L2 olarak isimlendirilir. Uyaran parametresi olarak klinik öneme sahiptir.

DPOAE iki uyarının kokleada farklı iki ilerleyen dalga oluşturmasına ve bunların üst üste bindiği koklea bölgelerinde otoakustik emisyonların ortaya çıkmasına bağlıdır. Bu özellik DPOAE’lerin kokleadan frekansa özgü bilgi elde etmesini sağlar.¹⁰¹

DPOAE sağlıklı koklear fonksiyonların ürünüdür ve patolojik koklear bölgeler test edildiğinde azalmış veya kaybolmuş olduklarından direkt klinik uygulama alanı bulurlar. Bu nedenle DPOAE kullanılarak işitme ile ilgili tahminde bulunulabilir.¹⁰⁰

Aminoglikozidlerin ilk etkilerinin kokleanın bazal kıvrımındaki DTH’de başladığı gösterilmiş, ototoksisite tespitinde OAE önerilmiştir.¹⁰² Taze preparat çalışmasında koklea ve özellikle DTH’nin hipoksiye ve diğer zararlı etkenlere oldukça hassas olduğu saptanmıştır.¹⁰³

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınan 03.01.2014 tarih, HADYEK 2013/58 numaralı izin ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve Odyoloji, Konuşma ve Ses Bozuklukları Ünitesi tarafından Cerrahi Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirildi (Ek).

Denekler: Çalışmada ortalama ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 24 adet sağlıklı erişkin dişi Wistar cinsi albino rat kullanıldı. Ratlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 25°C sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri, arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olduğu bir ortamda barındırıldı.

Metod: İntraperitoneal ketamine (80 mg/kg) ve xylazine (5 mg/kg) ile sağlanan anestezinin ardından otomikroskop yardımıyla bütün ratların sağ ve sol kulakları muayene edildi. Muayenenin ardından ratların sağ ve sol kulaklarına ait DPOAE ölçümleri yapıldı. Muayene ve DPOAE ölçümleri sonunda; dış kulak yolunda buşon olmayan, normal kulak zarına sahip (Resim 3.1), DPOAE ölçümlerinde en az 3 frekans bandında ve en az 6 dB DPOAE cevabı alınan 24 adet sağlıklı erişkin dişi Wistar albino rat ile çalışma gerçekleştirildi.



Resim 3.1: Normal kulak zarı görünümü

Gruplar: Toplam 24 rat, randomize olarak her biri 12 rattan oluşan 2 gruba ayrıldı. Gentamisin uygulanan 1. grup çalışma grubu (ÇG), serum fizyolojik uygulanan 2. grup kontrol grubu (KG) olarak belirlendi. Grupların denek sayıları ile ilaç doz ve tatbik süreleri Tablo 3.1’de gösterildi.

Tablo 3.1: Gruplara ait denek sayıları, ilaç doz ve tatbik süreleri

Gruplar	Uygulama	Denek sayısı	Doz ve süre
1. grup (ÇG)	Gentamisin (40mg/ml)	12	7 gün 2x0,3 ml
2.grup (KG)	SF (% 0,9'luk)	12	7 gün 2x0,3ml

SF: Serum Fizyolojik

Uygulama: Orta kulağa ilaç tatbiki için; otomikroskopik görüş altında ratların sağ kulak zarı posterioru perfore edildi (Resim 3.2). Ratların işlem yapılan sağ kulakları uygulama kulağı olarak isimlendirildi.



Resim 3.2: Posterior kadranda perforasyon oluşturulması sonrası zarın görünümü

Oluşturulan perforasyon yoluyla, bir kısmı dış kulak yolunda, bir kısmı orta kulakta ve yuvarlak pencere lokalizasyonuna yakın olacak şekilde gel foam (Gelita-Spon®) yerleştirildi (Resim 3.3).



Resim 3.3: Perforasyon aracılığıyla gel foam yerleştirilmesi

Çalışma grubuna 2x0,3 ml gentamisin (Genta®) (40 mg/ml), kontrol grubuna 2x0,3 ml serum fizyolojik (%0,9) 7 gün süreyle gel foam aracılığıyla uygulandı.

Tüm deneklerin ölçüm yapılan sol kulakları ölçüm kulağı olarak isimlendirildi. Ölçüm kulaklarında DPOAE ölçümleri çalışmanın 7, 14 ve 28. günlerinde tekrarlandı. Çalışmanın 14 ve 28. günlerinde yapılan kulak muayenelerinde tüm ratların perforasyon oluşturulan ve uygulama yapılan sağ kulak zarlarının intakt olduğu izlendi.

DPOAE Ölçümleri: DPOAE ölçümlerinde Otodynamics Limited ILO V6 cihazı ve yenidoğan probu kullanıldı. Ölçümler ortam gürültü seviyesinin 50 dB'i geçmediği bir odada yapıldı. Sıçan yüzüstü yatar pozisyona getirildi, OAE probu dış kulak yoluna yerleştirildi (Resim 3.4). Probu kalibrasyonu DPOAE testi öncesi otomatik olarak ölçüm sistemi tarafından yapıldı. Probu yerleşimi de sistem üzerinden kontrol edildi. DPOAE ölçümleri sırasında f1 frekansı uyarın şiddeti (L1) 80 dB *Sound Pressure Level* (SPL) ve f2 frekansı L2 80 dB SPL olarak alındı. f2/f1 oranı 1,22 olarak

çalışma gerçekleştirildi (Resim 3.5). Ölçümlerde 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 ve 8000 Hz frekanslarında elde edilen DPOAE değerleri kaydedildi.



Resim 3.4: DPOAE ölçüm yöntemi



Resim 3.5: DPOAE parametreleri

Bulguların istatistiksel değerlendirmesi: Deney öncesi Minitab (16.0 version) programı kullanılarak gereken denek sayısı; ortalama 10 birim fark, %80 güç, %95 güven aralığı, 7 birim standart sapma için her grupta 12 olarak tespit edildi.

İstatistiksel değerlendirmede *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (versiyon 15) programı kullanıldı. İTG uygulaması öncesi ve sonrasındaki DPOAE ölçüm sonuçlarının frekans ortalamaları ve standart sapmaları alındı. Deney öncesi ve deney sonrası elde edilen verilerin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesinde *Mann-Whithney U testi*, *eşleştirimş t testi* ve *Wilcoxon testi* kullanıldı, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Uygulama öncesi her iki grupta çalışmaya alınan ratların sağ ve sol kulak DPOAE ölçümleri yapılarak normal koklear fonksiyonlara sahip oldukları gösterildi. Ölçümlerde 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 ve 8000 Hz frekanslarında elde edilen DPOAE değerleri kaydedildi. 1000 ve 1500 Hz'deki ölçümlerde emisyon değeri gürültü seviyesinin altında kaldığından, çalışmada dikkate alınmadı.

Deney öncesi her iki gruptaki ratların sağ ve sol kulak DPOAE ölçüm ortalamaları karşılaştırıldı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Deney öncesi her iki grubun sağ ve sol kulak DPOAE ortalamaları

Grup	Kulak	Frekanslar (kHz)				
		2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
ÇG	Sağ	18,20±8,07	33,00±6,08	38,90±4,87	42,36±4,54	46,59±3,05
	Sol	13,16±7,64	27,74±7,61	33,70±7,62	41,02±5,77	47,05±2,92
KG	Sağ	16,22±5,02	32,80±4,06	39,12±4,52	40,17±6,68	45,14±2,67
	Sol	13,64±5,75	32,60±6,55	36,83±5,77	40,71±4,60	45,60±4,66
p değeri		0,151	0,245	0,186	0,846	0,462

Deney öncesi sağ ve sol kulak ölçüm ortalamalarında gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 4.1).

Her iki grubun sağ kulak zarı perfore edildikten sonra yerleştirilen gel foam aracılığıyla 7 gün süreyle ÇG'de yer alan ratlara gentamisin, KG'de yer alan ratlara serum fizyolojik uygulandı. DPOAE ölçümleri tüm ratların ölçüm kulaklarında 7, 14 ve 28. günde tekrarlandı. Gentamisin uygulamasının etkinliğini değerlendirmek amacıyla uygulama kulağında 28. gün DPOAE ölçümleri tekrarlandı.

Her iki grubun ölçüm kulağından 7. gün elde edilen DPOAE sonuçları gruplar arası karşılaştırıldı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Her iki grubun 7. gün ölçüm kulağı DPOAE ortalamaları

Gruplar	Frekanslar (kHz)				
	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
ÇG	17,47±9,80	27,10±8,92	32,11±7,67	36,30±6,48	43,76±3,38
KG	14,57±4,55	31,48±7,61	36,57±5,29	40,06±3,44	45,05±3,50
p değeri (p< 0,05)	0,367	0,209	0,112	0,094	0,372

Her iki grubun 7. gün ölçüm kulağı DPOAE ortalamaları değerlendirildiğinde ÇG ortalamaları 2 kHz'de KG ortalamasından yüksek; 3, 4, 6 ve 8 kHz'de ise daha düşük bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Her iki grubun ölçüm kulağından 14. gün elde edilen DPOAE sonuçları gruplar arası karşılaştırıldı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Her iki grubun 14. gün ölçüm kulağı DPOAE ortalamaları

Gruplar	Frekanslar (kHz)				
	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
ÇG	13,33±10,95	23,93±10,84	29,25±11,68	33,82±10,37	38,10±12,41
KG	14,32±4,70	30,51±6,81	35,70±4,66	38,55±4,48	44,65±2,61
p değeri (p< 0,05)	0,777	0,089	0,097	0,161	0,087

Her iki grubun 14. gün ölçüm kulağı DPOAE ortalamaları değerlendirildiğinde, ÇG ortalamaları tüm frekanslarda KG ortalamalarından düşük saptanmakla beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Her iki grubun ölçüm kulağından 28. gün elde edilen DPOAE sonuçları gruplar arası karşılaştırıldı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Her iki grubun 28. gün ölçüm kulağı DPOAE ortalamaları

Gruplar	Frekanslar (kHz)				
	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
ÇG	12,43±9,11	24,01±10,55	30,57±11,44	32,94±11,42	38,66±12,49
KG	16,35±5,13	32,48±7,04	36,71±4,02	39,62±3,97	45,58±2,53
p değeri (p< 0,05)	0,208	0,031*	0,093	0,069	0,074

Her iki grubun 28. gün ölçüm kulağı DPOAE ortalamaları değerlendirildiğinde, ÇG ortalamaları tüm frekanslarda KG ortalamalarından düşük saptanmakla beraber, bu fark sadece 3 kHz’de istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Her iki grubun uygulama kulağından 28. gün elde edilen DPOAE sonuçları gruplar arası karşılaştırıldı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Her iki grubun 28. gün uygulama kulağı DPOAE ortalamaları

Gruplar	Frekanslar (kHz)				
	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz
ÇG	3,02±4,27	17,35±7,59	23,58±7,38	29,31±9,59	34,84±7,14
KG	15,46±3,97	31,16±3,95	37,37±3,98	39,52±5,81	43,41±2,73
p değeri (p< 0,05)	0,000*	0,000*	0,000*	0,005*	0,002*

Her iki grubun 28. gün uygulama kulağı DPOAE ortalamaları değerlendirildiğinde, ÇG’de tüm frekanslarda KG’ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı.

Her iki grubun deney öncesi ve deney sonu (28. gün) ölçüm kulağı DPOAE ortalamalarının grup içi karşılaştırılması yapıldı ve sonuçlar Tablo 4.6’da gösterildi.

Tablo 4.6: Grupların deney öncesi ve deney sonu (28. gün) ölçüm kulağı DPOAE ortalamalarının grup içi karşılaştırılması

Gruplar		Frekanslara göre p değeri									
		2 kHz		3 kHz		4 kHz		6 kHz		8 kHz	
		dB	p	dB	p	dB	p	dB	p	dB	p
ÇG	d.ö.	13,1	0,79	27,7	0,19	33,7	0,32	41,0	0,048*	47,0	0,06
	d.s	12,4		24,0		30,5		32,9		38,6	
KG	d.ö.	13,6	0,15	32,6	0,92	36,8	0,91	40,7	0,68	45,6	0,98
	d.s	16,3		32,4		36,7		39,6		45,5	

d.ö: deney öncesi, d.s: deney sonu * p <0,05

ÇG’nin deney öncesi ve deney sonu ölçüm kulağı DPOAE ortalamaları karşılaştırıldığında sadece 6 kHz’de istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi, 2, 3, 4 ve 8 kHz değerlerinde düşüş saptanmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

KG’nin deney sonu ölçüm kulağı DPOAE ortalamaları 2 kHz’de deney sonu ortalamalarından yüksek, 3,4,6 ve 8 kHz’de ise düşük saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Her iki grubun deney öncesi ve deney sonu (28. gün) uygulama kulağı DPOAE ortalamalarının grup içi karşılaştırılması Tablo 4.7’de gösterildi.

Tablo 4.7: Grupların deney öncesi ve deney sonu (28. gün) uygulama kulağı DPOAE ortalamalarının grup içi karşılaştırılması

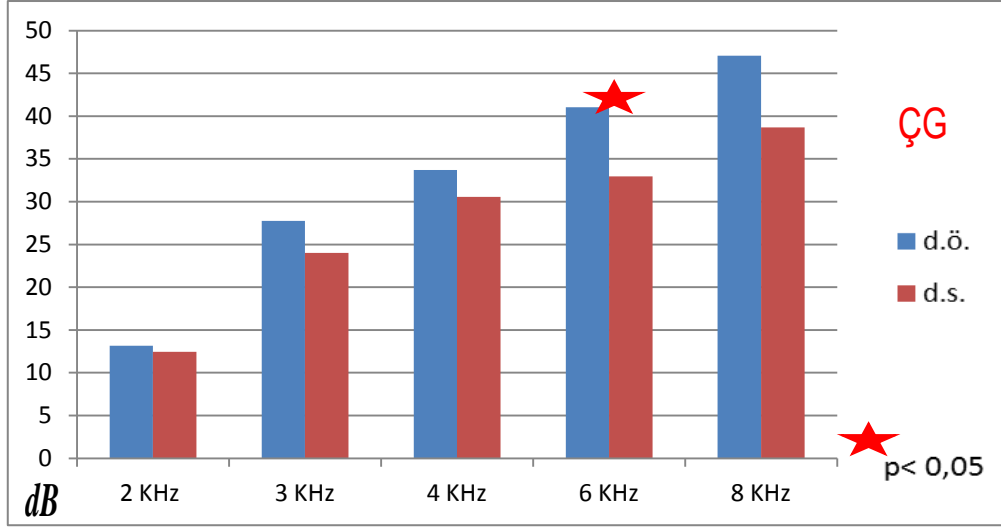
Gruplar		Frekanslara göre p değeri									
		2 kHz		3 kHz		4 kHz		6 kHz		8 kHz	
		dB	p	dB	p	dB	p	dB	p	dB	p
ÇG	d.ö.	18,2	0,004*	33,0	0,002*	38,9	0,002*	42,3	0,002*	46,5	0,002*
	d.s.	3,02		17,3		23,5		29,3		34,8	
KG	d.ö.	16,2	0,09	32,8	0,30	39,1	0,19	40,1	0,77	45,1	0,09
	d.s.	15,4		31,1		37,3		39,5		43,4	

d.ö: deney öncesi, d.s: deney sonu * p <0,05

ÇG’nin deney sonu uygulama kulağı DPOAE ortalamaları tüm frekanslarda deney öncesi ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

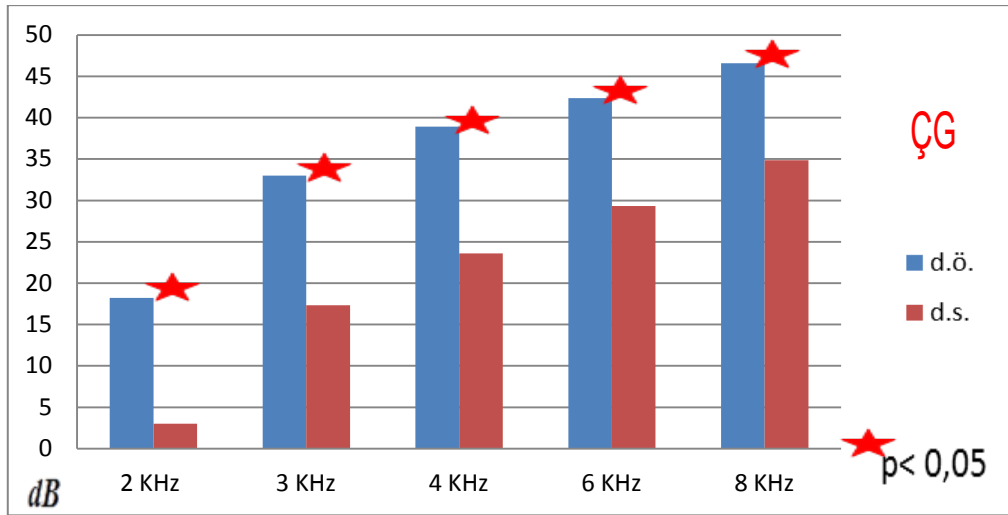
KG’nin deney sonu uygulama kulağı DPOAE ortalamaları tüm frekanslarda deney öncesi ortalamalarından düşük saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

ÇG’nin deney öncesi ve deney sonu (28. gün) ölçüm ve uygulama kulağı DPOAE ortalamalarının tüm frekanslardaki değişimi Grafik 4.1 ve Grafik 4.2’de gösterildi.



Grafik 4.1: ÇG deney öncesi ve deney sonu (28. gün) ölçüm kulağı DPOAE ortalamalarının frekanslara göre değişimi

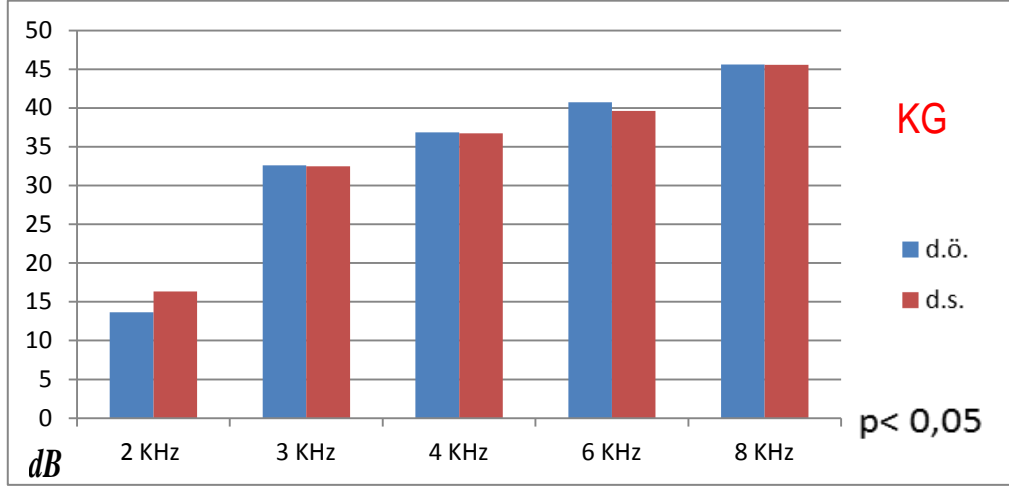
ÇG’de 6 kHz’de ölçüm kulağı deney sonu (28.gün) DPOAE ortalamalarında deney öncesi ortalamalarına göre anlamlı düşme saptandı. 2, 3, 4 ve 8 kHz’de ise anlamlı fark bulunmadı.



Grafik 4.2: ÇG deney öncesi ve deney sonu (28. gün) uygulama kulağı DPOAE ortalamalarının frekanslara göre değişimi

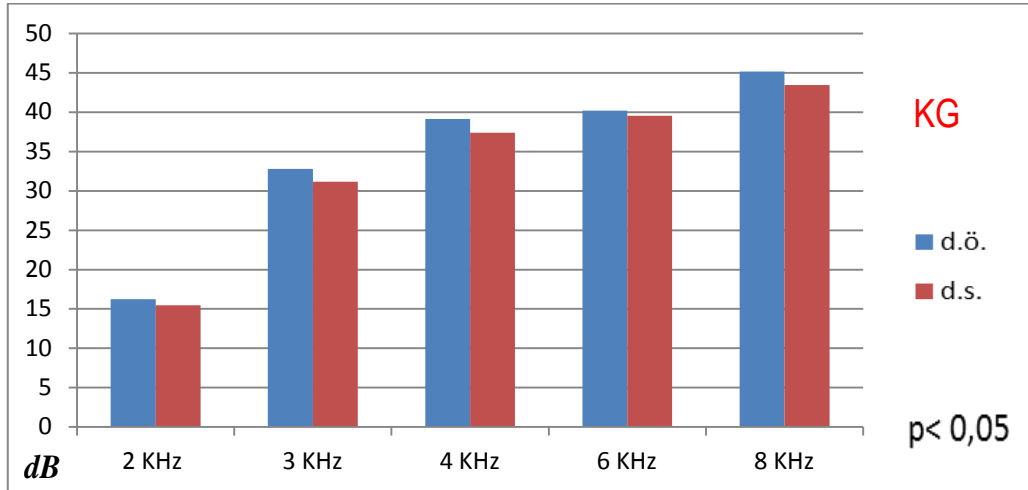
ÇG’nin uygulama kulağı DPOAE ortalamalarında tüm frekanslarda deney öncesi ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı.

KG'nin deney öncesi ve deney sonu ölçüm ve uygulama kulağı DPOAE ortalamalarının tüm frekanslardaki değişimi Grafik 4.3 ve Grafik 4.4'te gösterildi.



Grafik 4.3: KG deney öncesi ve deney sonu (28. gün) ölçüm kulağı DPOAE ortalamalarının frekanslara göre değişimi

KG'nin deney öncesi ve deney sonu ölçüm kulağı DPOAE ortalamalarının tüm frekanslardaki değişimi incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı.



Grafik 4.4: KG deney öncesi ve deney sonu (28. gün) uygulama kulağı DPOAE ortalamalarının frekanslara göre değişimi

KG'nin deney öncesi ve deney sonu uygulama kulağı DPOAE ortalamalarının tüm frekanslardaki değişimi incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı.

5. TARTIŞMA

İntratimpanik uygulama, kimyasal bir maddenin orta kulağa verilmesi sonucu yuvarlak pencere, oval pencerenin anüler ligamanı, vasküler ve lenfatik yapılar aracılığı ile iç kulağa geçmesini tanımlayan bir işlemdir. Son yıllarda, iç kulak hastalıklarının intratimpanik ilaç uygulamaları ile tedavisi hızlı bir artış göstermiş, özellikle Meniere hastalığında vertigonun tedavisinde intratimpanik gentamisin uygulaması oldukça sık kullanılır hale gelmiştir.

Gentamisin, timpanik kaviteye uygulandıktan sonra başlıca yuvarlak pencere, daha az oranda da oval pencerenin anüler ligamanı, vasküler ve lenfatik yapılar aracılığı ile iç kulağa geçer.^{41,43,44} Gentamisin vestibüler tüy hücrelerini hasara uğratarak fluktuan inputları azaltır veya yok ederken; stria vaskularis ve vestibüler dark hücreleri de hasara uğratarak üretilen endolenf miktarını ve endolenf basıncını azaltır.^{41,43,49,50} Bunun yanında, koklear tüy hücrelerine toksik etki göstererek işitme kaybına neden olur.

Meniere hastalığının tedavisinde orta kulağın aminoglikozidler ile perfüzyonu Schuknecht tarafından ortaya atılmıştır. Schuknecht (1957), transtimpanik streptomisin ile tedavi edilen 8 hastanın tamamında vestibüler fonksiyonların kimyasal ablasyonunun sağlandığını, 5 hastada total koklear fonksiyon kaybı meydana geldiğini bildirmiştir.¹ Sonraki yıllarda araştırmalar, toksik etkisi vestibüler sisteme daha spesifik olan gentamisin ile devam etmiştir.^{3,4} Lange (1977) tek taraflı Meniere hastalığı olan 55 hastada ilk defa intratimpanik gentamisin (İTG) uygulamış ve %90 oranında vertigo kontrolü sağlandığını, hastaların %76'sında işitmenin korunduğunu bildirmiştir.²

Gentamisin uygulaması sonucu oluşan sensörinöral işitme kaybı oranını Beck ve ark. (1978) % 15, Lange ve ark. (1981) %24, Nedzelski ve ark (1993) %10 olarak bildirmiştir.^{56,104,105} Blakley 2000 yılında yaptığı literatür taramasında intratimpanik gentamisin tedavisi sonrası vertigo kontrol oranlarını % 80 ile % 100 arasında, sensörinöral işitme kaybı oranını ise % 30 olarak bildirmiştir.⁵² Jackson ve Silverstein (2002), MicroWick™ ile devamlı ilaç uygulayarak total ablasyon sağladıkları 92 hastada % 85 oranında vertigoda azalma, % 36 oranında sensörinöral işitme kaybı meydana geldiğini raporlamışlardır.⁴¹ Martin ve Perez (2003), düşük doz gentamisin (26.7 mg/ml) ile titrasyon yöntemini uyguladıkları 71 hastada 2 yıllık takip sonrasında % 83 vertigo kontrolü sağladıklarını ve % 32.4 sensörinöral işitme kaybı meydana geldiğini açıklamışlardır.⁶⁰

Sensörinöral işitme kaybı oranının yüksek olması nedeniyle intratimpanik gentamisin uygulamasının operasyonu tolere edemeyen ve/veya ileri derecede işitme kaybı olan hastalarda tercih edilmesi önerilmektedir.^{5,6} Hasta kulağa intratimpanik yolla uygulanan gentamisinin karşı kulağın işitmesini etkileyip etkilemediğini gösteren çalışmalara literatürde rastlanmamıştır. Bu amaçla çalışmamızda intratimpanik yolla tek kulağa gentamisin uygulandığında karşı kulağın koklear fonksiyonlarını etkileyip etkilemediği araştırılmış, bu etkiyi belirlemek amacıyla ratların karşı kulakları DPOAE ile değerlendirilmiştir.

Kokleotoksisite ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda orta kulağa verilen kimyasal maddelerin olası toksisitesi işitsel beyin sapı cevabı (auditory brainstem response; ABR) kullanılarak araştırılmıştır.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Ototoksisite geliştiğinde ABR eşiklerinde kötüleşme görülür. Klik uyararı ile ABR testinin avantajı, baziller membranının geniş bir bölümünü aynı anda uyarması ve böylece birçok sinir lifini eş zamanlı olarak tetikleyerek, güçlü bir beyin sapı cevabına yol açmasıdır. Dezavantajı ise özellikle alçak frekanslarda, frekansa özgü cevabın elde edilememesidir. Klik uyararıyla elde edilen işitsel beyin sapı cevapları, 1000-4000 Hz frekans aralığındaki işitme hakkında daha net bilgi vermektedir.¹⁰⁹ Buna karşın koklear hasar durumunda, bazal kıvrımındaki yüksek frekans algılayan koklear bölgeler öncelikle etkilenir. Bu lokalizasyondaki DTH, hem İTH'den hem de apikal yerleşimli DTH'den daha önce hasar görmektedir.¹¹⁰ Bu nedenle ABR yüksek frekanslardaki toksisitenin tespitinde yeterli değildir.

Suzuki ve ark. (2008) intratimpanik gentamisin uyguladıkları çalışmalarında, DTH'nin gentamisinin toksik etkilerine karşı daha hassas olduğunu, kokleadaki hasarın bazal kıvrımındaki DTH'de, İTH'den ve apikal yerleşimli DTH'den daha önce gerçekleştiğini belirtmişlerdir.¹¹¹

ABR, DTH fonksiyonlarını ve yüksek frekansları net değerlendirmede, dolayısıyla kokleotoksik etkiyi saptamada yetersiz kalır, DPOAE ise DTH fonksiyonlarını değerlendiren, frekansa spesifik bilgi sağlayan bir testtir ve koklear hasarı erken dönemde belirleyebilmektedir. Belirtilen nedenlerle, çalışmamızda intratimpanik gentamisin uygulamasının karşı kulağın koklear fonksiyonları üzerine olası etkisi DPOAE ile değerlendirildi.

İnatimpanik uygulamada transtimpanik enjeksiyon, timpanostomi tüpü, yuvarlak pencere nişine yerleştirilen mikrokater veya MicroWick™

kullanılabilir.^{41,44,53} Silverstein ise (1999) intratimpanik uygulamada gelfoam tekniğini kullanmıştır. Bu teknikte transkanal anestezi sonrası timpanotomi yapılmış, 2x3 mm boyutlarında gel foam timpanik kaviteye yerleştirilmiş ve gentamisin solüsyonu uygulanmıştır.⁵ Çalışmamızda da bu düzeneğe göre ratların kulak zarı posteriorunda perforasyon oluşturularak yerleştirilen gel foam (Gelita-Spon®) aracılığıyla uygulama yapıldı.

Ototoksisite ile ilgili çalışmalarda kontrol işitme değerlendirmesinin ne zaman yapılması gerektiği konusunda net bilgi yoktur. DPOAE ve ABR kullanarak yapılan ototoksisite çalışmalarında, olası toksik maddenin orta kulağa uygulanmasından sonra kontrol testinin farklı zamanlarda yapıldığı ve bu sürenin 1-8 hafta arasında değiştiği görülmektedir.^{106,107,112,113}

Hoffmann ve ark. (1991), kobay yuvarlak pencere membranlarına transbullar yaklaşımla implante ettikleri kanülden 14 gün süreyle 0.01 ml %0.2 ve %0.5'lik siprofloksasin uygulamışlar, 14. gün yaptıkları ABR testi ölçümleri ile işitme fonksiyonundaki değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Her iki konsantrasyonda da siprofloksasinin fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere yol açmadığını bildirmişlerdir.¹¹⁴

Babu ve ark. (2005), ratların orta kulağına gel foam aracılığıyla düşük ve yüksek konsantrasyonda mitomisin C tatbik etmişler, 4. ve 8. haftada ABR yardımıyla işitmeyi değerlendirmişlerdir. Yüksek konsantrasyonda mitomisin C'nin, ABR eşiklerini 4. haftada anlamlı şekilde kötüleştirdiğini ancak daha sonraki haftalarda ölçümler arasında herhangi bir farklılık saptanmadığını bildirmişlerdir.¹⁰⁷

Gültekin ve ark. (2010), ratların orta kulağına gel foam aracılığıyla 2 hafta boyunca Castellani solüsyonu uygulamış ve 2 hafta sonra DPOAE ile ilacın ototoksik etkisini incelemişlerdir. Sonuçta Castellani solüsyonunun DPOAE değerlerini anlamlı şekilde değiştirmediğini belirtmişlerdir.¹¹²

Tüfenççi (2013), ratların orta kulağına gelfoam aracılığıyla 14 gün boyunca uyguladığı *ciclopiroxolamine*'nin olası ototoksik etkisini araştırdığı çalışmasında, kontrol DPOAE ölçümlerini, son kulak damlası uygulamasından bir ay sonra yapmış, deney öncesine göre 3, 6 ve 8 kHz frekanslarında DPOAE değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamıştır.¹¹⁵

Bu bilgiler ışığında, intratimpanik gentamisinin karşı kulağa olası toksik etkisini araştırdığımız çalışmamızda kontrol DPOAE ölçümleri sırasıyla 7, 14 ve 28. günde yapıldı.

Orta kulak ve kulak zarındaki patolojiler emisyonların kaydını engelleyeceğinden ölçüm öncesi orta kulağın normal olduğunun saptanması önemlidir.¹⁰⁰ Çalışmamızda İTG uygulaması öncesi ratların sağ ve sol kulak muayenelerinde kulak zarı ve orta kulak patolojisi olmayan, DPOAE ile normal işitme elde edilen ratlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda sağ kulağa gel foam yoluyla uygulanan gentamisin sol kulak DPOAE değerleri üzerine olası etkisi araştırıldığından perforasyon sonrası sağ kulak DPOAE ölçümü yapılmadı. Çalışmanın 14. ve 28. günlerinde, kontrol DPOAE ölçümleri öncesinde tüm ratların kulak muayeneleri tekrarlandı, kulak zarlarının intakt olduğu izlendi. Böylece kulak zarları perfor edilmeden önce yapılan DPOAE ölçümleri ile çalışma sonunda yine kulak zarları sağlam iken yapılan ölçümler kulak zarı durumundan bağımsız olarak karşılaştırıldı.

Çalışmamızda ÇG'nin 28. gün sağ kulak (uygulama kulağı) DPOAE ölçüm ortalamalarında tüm frekanslarda KG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. ÇG'nin deney sonu sağ kulak DPOAE ortalamaları tüm frekanslarda deney öncesi ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Bu sonucun gentamisin ile ototoksitenin değerlendirildiği çalışmalarla^{106,112} benzer olduğu ve çalışma düzeneğinin tutarlılığını gösterdiği belirlendi.

Literatürde intratimpanik uygulama sonrası ilaçların plazma ve BOS'a geçtiğinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur.^{77,79-83}

Bunting ve ark. (2004) çalışmasında, tavukların sağ kulaklarına gel foam aracılığıyla 2 saat boyunca 1 mg gentamisin uygulamış ve işlemin ilk saatinde serumda ve karşı kulağın perilenfide düşük konsantrasyonda da olsa gentamisin bulunduğu, 4. saatte işlem yapılan kulakta ilaç düzeyinin tepe yaptığı, serumda ve karşı kulak perilenfide çok düşük olsa da ölçülebilir düzeylerde bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca karşı kulak perilenfideki ilaç düzeyinin serumdaki ilaç konsantrasyonundan daha yüksek olduğu, bunun tavuklarda sağ ve sol orta kulak arasında tubal bir yol olmasına bağlı olabileceği, ancak taramalı elektron mikroskopik incelemede koklear hasar gözlenmediği bildirilmiştir.⁷⁹

Özlüoğlu ve ark. (2006), intratimpanik deksametazon uyguladıkları tavşanlarda karşı kulak perilenfi ve venöz kanda ilaca rastlandığını ancak ihmal edilebilir değerde olduğunu, sistemik toksik etkiye de rastlanmadığını bildirmiştir.⁸⁰

Bird ve ark. (2007), koklear implantasyon yapılan hastalarda operasyon öncesi intratimpanik (40 mg/ml) ve intravenöz (1-10 mg /kg) yolla metilprednizolon uygulamış, operasyon sonrası plazmada da ilacın bulunduğunu ancak bulunan ilaç konsantrasyonunun intravenöz uygulamaya göre 16-136 kat daha düşük olduğunu bildirmiştir.⁸¹

Robey ve ark. (2010), intratimpanik steroid tedavisi alan hastalarda olası sistemik yan etkileri araştırdıkları retrospektif çalışmalarında 166 hastanın 5'inde (%3) sistemik yan etki gözleendiğini bildirmiştir.⁸²

Wang ve ark. (2011), intratimpanik deksametazon uyguladıkları guinea pig ve koyunlarda plazma ve BOS'taki ilaç düzeylerini incelemiş, ilaç düzeylerinin guinea piglerde 1. saatte, koyunlarda ise 6. saatte pik yaparak 12. saatte azaldığını, koyunlarda plazma ve BOS'ta ilaç düzeylerinin guinea piglerden daha düşük seviyelerde olduğunu ve sistemik etki yaratan reseptör doygunluğunu sağlayacak düzeyin altında kaldığını bildirmişlerdir.⁸³

Balough ve ark. (1998) ise, *Chinchillalar* üzerinde yaptıkları çalışmada fibrin bazlı sürekli salınım yapan gentamisin emdirilmiş araç ile ilacı uygulayarak 8, 24, 72 ve 168. saatte (7 gün) uygulama yapılan kulak ile karşı kulağın perilenfi ve kandan örnek alarak gentamisin düzeylerine bakmışlar, uygulama yapılan kulaklarda 8 ve 24. saatte en yüksek ilaç konsantrasyonunun ölçüldüğünü, bu değerlerin diğer ölçümlerde düştüğünü, karşı kulak ve kanda ölçülebilir ilaç düzeyi bulunmadığını bildirmişlerdir.⁸⁴

Novoa ve ark. (2014) da, intratimpanik dexametazonun olası sistemik etkisini araştırdıkları çalışmalarında uygulama sonrası bazal ve uyarılmış kortizol düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını, hipotalamik-hipofizer-adrenal aks ve kemik metabolizma belirteçlerinin değişmediğini belirtmişlerdir.⁸⁵

Bu çalışmalara dayanarak intratimpanik uygulama sonrası plazma ve BOS'a geçen ilacın uygulama yapılmayan karşı kulağı etkileyebileceği akla gelmektedir. Literatürde intratimpanik gentamisin uygulaması sonrası karşı kulağın koklear fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediğine dair net verilere ulaşılamamıştır.

İntratimpanik yolla sağ kulağa uygulanan gentamisin sol kulağın DPOAE ölçümleri üzerine etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda elde edilen bulgular, gentamisin uygulamasının karşı kulağın koklear fonksiyonları üzerine olumsuz etkisini kanıtlar nitelikte bulunmamıştır. Ancak deney öncesi ve sonrası (28.gün) DPOAE değerleri arasında elde edilen sayısal azalmanın iç kulak dış tüy hücre fonksiyonlarındaki minimal değişimi gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmamızın hipotezi ile ilgili literatür bulgusuna rastlanmaması çalışma konumuzun özgünlüğünü ortaya koymaktadır. Ancak hücre bazda minimal seviyede elde edilen emisyon değişimlerinin histolojik ve laboratuvar değerlendirmelerle desteklenmesinin literatüre olumlu katkıda bulunacağını düşündürmektedir.

Çalışmamız sonucunda tek kulağa uygulanan intratimpanik gentamisin insan kulağı dikkate alınarak optimum dozda verilmesinin karşı kulak işitme fonksiyonlarında belirgin hasar meydana getirmemesi, İTG uygulaması planlanan hastalar için işitme kaybına sebebiyet vermemesi nedeniyle güvenli kullanım sağlamaktadır. Bu açıdan da literatüre katkısı açıktır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma grubunda intratimpanik gentamisin uygulaması sonrası uygulama kulağının DPOAE değerlerinde deney öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı.
2. Kontrol grubunda uygulama kulağında zar perforasyonu iyileştikten sonra yapılan DPOAE değerlerinde deney öncesi ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
3. Her iki grup arasında ölçüm kulağının 7. gün DPOAE ortalamaları karşılaştırıldığında 2, 3, 4, 6 ve 8 kHz'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
4. Her iki grup arasında ölçüm kulağının 14. gün DPOAE ortalamaları karşılaştırıldığında 2, 3, 4, 6 ve 8 kHz'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
5. Her iki grup arasında ölçüm kulağının 28. gün DPOAE ortalamaları karşılaştırıldığında sadece 3 kHz'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.
6. ÇG'nin deney öncesi ve deney sonu ölçüm kulağı DPOAE ortalamaları karşılaştırıldığında 6 kHz'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. 2, 3, 4 ve 8 kHz değerlerinde sayısal azalma saptanmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Schuknecht HF. Ablation therapy in the management of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1957; 132:1-42.
2. Lange G. The intratympanic treatment of Menière's disease with ototoxic antibiotics. A follow-up study of 55 cases. *Laryngol Rhinol Otol* 1977;56:409-14 (German).
3. Berryhill WE, Graham MD. Chemical and physical labyrinthectomy for Meniere's disease. *Otolaryngol Clin N Am* 2002;35:675-82.
4. Wanamaker HH, Gruenwald L, Damm KJ, et al. Dose-related vestibular and cochlear effects of transtympanic gentamicin. *Am J Otol* 1998;19:170-9.
5. Silverstein H, Arruda J, Rosenberg SI, Deems D, Hester TO. Direct round window membrane application of gentamicin in the treatment of Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 May;120(5):649-55.
6. Sennaroğlu L, Sennaroğlu G, Öğretmenoğlu O, Hoşal AŞ, Gürsel B. Tek taraflı Meniere hastalarında intratimpanik gentamisin uygulaması. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1996; 4: 16-18.
7. Demirbaş O. Deneysel oluşturulmuş bakteriyel menenjitin tedavisinde steroidin işitmenin korunmasına etkisinin ABR ve DPOAE ile araştırılması. Uzmanlık tezi. OMÜ KBB AD. Samsun.2008.
8. Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt.1, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1998:1-71,77-102,143-197.
9. Karasalihoğlu AR. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:3-14.
10. 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.
11. Devranoğlu İ, Akın SM. Dış ve orta kulak anatomisi. Dış ve orta kulak cerrahisi. Ç. Ed: Devranoğlu I, Deomed yayıncılık İstanbul, 1. Baskı. 2011 s: 1-10
12. 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.

13. Toth M, Alpar A, Patonay L, Olah I. Development and surgical anatomy of the round window niche. *Ann Anat* 2006;188(2):93-101.
14. Cureoglu S, Schachern PA, Rinaldo A, Tsuprun V, Ferlito A, Paparella MM. Round window membrane and labyrinthine pathological changes: an overview. *Acta Otolaryngol* 2005;125(1):9-15.
15. Goycoolea MV. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol* 2001;121:437-47.
16. Carpenter AM, Muchow D, Goycoolea MV. Ultrastructural studies of the human round window membrane. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:585-90.
17. Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ, et al. Inner ear perfusion and the role of round window patency. *Am J Otol* 1997;18:586-9.
18. Alzamil KS, Linthicum FH Jr. Extraneous round window membranes and plugs: possible effect on intratympanic therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:30-2.
19. Lalwani AK, McGuire JF. Pharmacologic and Molecular Therapies of the Cochlear and Vestibular Labyrinth. *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: 2179-93.
20. Aslan A, Belgin E. Kulak anatomisi ve işitme fizyolojisi. Koç C, editör. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Ankara: Günes Tıp Kitapevi; 2004. p. 45-71.
21. Austin DF. Kulak anatomisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Hafız G. çev ed. *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri; 2000. p.838-57.
22. 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*. 3 rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book;1998.p.2803-26.
23. Ömür M, Dadaş B. *Klinik Baş ve Boyun Anatomisi*.1.cilt. İstanbul: Ulusal Tıp Kitapevi; 1996.
24. (<http://trdocs.org/docs/index-107108.html>)' den alınmıştır.
25. Raphael Y, Altschuler RA. Structure and innervation of the cochlea. *Brain Res Bull* 2003;60 (5-6):397-422.
26. Donaldson JA. The ear: adult anatomy. In: *Surgical Anatomy of the Temporal Bone*.

- Donaldson JA, Duckert LG, Lambert PM, Rubel EW, editors. New York: Raven Pres;1992. p.143–75.
27. Ickleys OJ. Physiology of the ear. In Wright D, editor. Scott-Brown's Otolaryngology. 5th ed. London: Butterworths – Heinemann; 1998. p. 47–80.
 28. Lee KJ. Anatomy of the ear. Essential Otolaryngology. Connecticut: Appleton&Lange Company; 1999.
 29. Lawrence M. Introduction to inner ear (Fluid) physiology. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhof WL, editors. Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p. 199–217.
 30. Dirckx JJ, Daemers K, Somers T, Offeciers FE, Govaerts PJ. Numerical assessment of TOAE screening results: currently used criteria and their effect on TOAE prevalence figures. *Acta Otolarygol* 1996; 116: 672–79.
 31. Lawrence M. Inner ear physiology. In: Paparella MM, Shumrick DA, eds. *Otolaryngology*, Philadelphia: Saunders, 1980: 216-240.
 32. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Coats AC. Physiology of the auditory and vestibular system. In: Ballenger JJ editor. *Disease of the Nose, Throat, Ear, Head Neck*. Philadelphia: Lea-Febiger, 1991:948-1005.
 33. Moller AR. Auditory neurophysiology. *J Clin Neurophysiol* 1994;11: 284-305.
 34. Zimmer WM, Deborah FR, Saunders JC. Middle-ear development VI: Structural maturation of the rat conducting apparatus. *Anatomical Record* 1994; 239:475-84.
 35. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 1997; 117: 438-47
 36. 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.
 37. Hellström S, Stenfors LE. The pressure equilibrating function of pars flaccida in middle ear mechanics. *Acta Physiol Scand* 1983; 118: 337–41.
 38. Albiin N, Hellström S, Stenfors L-E, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 126:2-15
 39. Castagno LA, Lavinsky 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. .

40. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the laboratory rat. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1976.
41. Jackson LE, Silverstein H. Chemical perfusion of the inner ear. *Otolaryngol Clin N Am* 2002;35:639-53.
42. Goycoolea MV, Muchow D, Schachern P. Experimental studies on round window membrane structure: function and permeability. *Laryngoscope* 1988;98 (Suppl 44):1-20.
43. Akyıldız AN. Endolenfatik hidrops. Çelik O, ed; *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi (içinde)*. Asya Tıp Kitabevi, 2007:250-64.
44. Hoffmann KK, Silverstein H. Inner ear perfusion: indications and applications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:334-9.
45. Plontke SK, Wood AW, Salt AN. Analysis of gentamicin kinetics in fluids of the inner ear with round window administration. *Otol Neurotol* 2002;23:967-74.
46. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999;109:1-17.
47. Mutlu C. Ototoksisite. Çelik O, ed; *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi (içinde)*. Asya Tıp Kitabevi, 2007:269-82.
48. Nakashima T, Teranishi M, Hibi T, et al. Vestibular and cochlear toxicity of aminoglycosides – a review. *Acta Otolaryngol* 2000;120:904-11.
49. Okuda T, Sugahara K, Shimogori H, et al. Inner ear changes with intracochlear gentamicin administration in guinea pigs. *Laryngoscope* 2004;114:694-7.
50. Harner SG, Kasperbauer JL, Facer GW, et al. Transtympanic gentamicin for Meniere's syndrome. *Laryngoscope* 1998;108:1446-9.
51. Yetişer S. Medikal Labirentektomi. Ardiç FN, ed; *Vertigo (içinde)*. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2005:509-34.
52. Blakley BW. Update on intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope* 2000;110:236-40.
53. Light JP, Silverstein H. Transtympanic perfusion: indications and limitations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:378-83.
54. Shea JJ. Streptomycin perfusion of the labyrinth. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;2:41-4.
55. Schessel DA, Minor LB, Nedzelski J. Meniere's disease and other peripheral vestibular disorders. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, et al, eds.

Otolaryngology Head&Neck Surgery, 3rd ed. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book, 1998:2672-705.

56. Nedzelski JM, Chiong CM, Fradet G, Schessel DA, Bryce GE, Pfliegerer AG. Intratympanic gentamicin instillation as treatment of unilateral Meniere's disease: update of an ongoing study. *Am J Otol.* 1993 May;14(3):278-82.

57. Lange G. The indications for middle ear instillation of gentamicin in Meniere's disease. *HNO.* 1981 Feb;29(2):49-51.

58. Kaplan DM, Nedzelski JM, Chen JM, Shipp DB. Intratympanic gentamicin for the treatment of unilateral Meniere's disease. *Laryngoscope.* 2000 Aug;110(8):1298- 305.

59. Harner SG, Driscoll CLW, Facer GW, et al. Long-term follow-up of transtympanic gentamicin for Meniere's syndrome. *Otol Neurotol* 2001;22:210-4.

60. Martin E, Perez N. Hearing loss after intratympanic gentamicin therapy for unilateral Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2003;24:800-6.

61. Rosen JH, Thompson GC, Hill Britton B, Thompson AM. Neurodegenerative changes in the guinea pig brainstem after intratympanic injection of gentamicin. *Brain Res.* 1998 Nov 30;813(1):177-80.

62. Schoendorf J, Neugebauer P, Michel O. Continuous intratympanic infusion of gentamicin via a microcatheter in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Feb;124(2):203-7.

63. Minor LB. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Meniere's disease: vestibular signs that specify completion of therapy. *Am J Otol.* 1999 Mar;20(2):209-19.

64. Murofushi T, Halmagyi GM, Yavor RA. Intratympanic gentamicin in Meniere's disease: results of therapy. *Am J Otol.* 1997 Jan;18(1):52-7.

65. Hirsch BE, Kamerer DB. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease. *Am J Otol.* 1997 Jan;18(1):44-51.

66. Hirsch BE, Kamerer DB. Role of chemical labyrinthectomy in the treatment of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1997 Dec;30(6):1039-49.

67. Quaranta A, Scaringi A, Aloidi A, Quaranta N, Salonna I. Intratympanic therapy for Meniere's disease: effect of administration of low concentration of gentamicin. *Acta Otolaryngol.* 2001 Apr;121(3):387-92.

68. Rauch SD, Oas JG. Intratympanic gentamicin for treatment of intractable Meniere's disease: a preliminary report. *Laryngoscope* 1997;107:49-55.

69. Magnusson M, Padoan S. Delayed onset of ototoxic effects of gentamicin in treatment of Meniere's disease: rationale for extremely low dose therapy. *Acta Otolaryngol* 1991;111:671-6.
70. Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, et al. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease: a meta-analysis. *Otol Neurotol* 2004;25:544-52.
71. Walsted A. Unpredictable hearing loss after intratympanic gentamicin treatment for vertigo. A new theory. *Acta Otolaryngol* 2001;121:42-4.
72. Kimura RS, Maynard LB. Histopathological study of the cochlea with altered perilymph metabolism. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984;97: 535-546
73. Pender DJ. Gentamycin tympanoclysis: effects on the vestibular secretory cells. *Am J Otolaryngol* 1985;6:358-67.
74. Park J, Cohen G. Vestibular toxicity in the chick: effects of streptomycin on equilibrium and on ampullary dark cells. *Am J Otolaryngol* 1982;6:117-27.
75. Ge X, Shea JJ: Intramuscular streptomycin effect on dark cells of utricle in guinea pigs *Am J Otol* 1993;14:74-78
76. Bergenius J, Ödkvist LM. Transtympanic aminoglycoside treatment of Menière's disease. In: Baloh RM, Halmagyi GM (eds) *Disorders of the vestibular system*. Oxford University Press, Oxford, 1996 pp 575–582.
77. Chen G, Zhang X, Yang F, Mu L. Disposition of nanoparticle-based delivery system via inner ear administration. *Curr Drug Metab* 2010; 11: 886-897.
78. Hara A, Salt AN, Thalmann R. Perilymph composition in scala tympani of the cochlea: influence of cerebrospinal fluid. *Hear Res* 1989; 42: 265-272.
79. Bunting EC, Park DL, Durham D, Girod DA. Gentamicin pharmacokinetics in the chicken inner ear. *JARO* 2004; 5: 144–152.
80. Ozluoglu LN, Yılmaz I, Akkuzu B, Haberal A. Buffered papaverine facilitates passage of intratympanic dexamethasone to the inner ear. *Acta Oto-Laryngologica* 2006; 126: 1260-1265.
81. Bird PA, Begg EJ, Zhang M, Keast AT, Murray DP, Balkany TJ. Intratympanic versus intravenous delivery of methylprednisolone to cochlear perilymph. *Otology Neurotology* 2007; 28:1124-1130.
82. Robey AB, Morrow T, Moore GF. Systemic side effects of transtympanic steroids. *Laryngoscope* 2010; 120:217.

83. Wang X, Fernandez R, Dellamary L, Harrop A, Ye Q, Lichter J, Lau D, Lebel C, Piu F. Pharmacokinetics of dexamethasone solution following intratympanic injection in guinea pig and sheep. *Audiol Neurotol* 2011; 16: 233-241.
84. Balough BJ, Hoffer ME, Derin W, O'leary MJ, Brooker CR, Mark G. Kinetics of gentamicin uptake in the inner ear of *Chinchilla langier* after middle-ear administration in a sustained-release vehicle. *Otolaryngology -Head and Neck Surgery* November 1998; 119: 427-431.
85. Novoa E, Gärtner M, Christoph H. Systemic effects of intratympanic dexamethasone therapy. *Endocrine Connections* 2014; 3: 127–131
86. Riggs LC, Matz GJ, Rybak RP. Ototoxicity. In: Bailey BJ, Calhoun KH, editors. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 2nd edit. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p 2165-70.
87. Wackym PA, Storper IS, Newman AN. Cochlear and vestibular ototoxicity. In: Canalis RF, Lambert PR, eds. *The Ear Comprehensive Otolology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:571-85.
88. Roland JT, Cohen NL. Vestibular and auditory ototoxicity. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book, Inc, 1998:3186-97.
89. Wright A, Forge A, Kotecha B. Ototoxicity. In: Kerr AG, Gleeson M, editors. *Scott-Brown's Otolaryngology*. Vol:3 6 th edit. London: Butterworth-Heinemann, Reed Educational and Professional Publishing; 1997. P 1-36.
90. Matz GJ. Aminoglycoside cochlear toxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 705, 1993
91. Rybak LP. Vestibüler ve İşitsel Toksisite. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Koç C, Çev. Editörü. *Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*, 4. baskı. Güneş Tıp Kitapevi, 2007. s 2933–130
92. Imamura S, Adams JC. Distribution of gentamicin in the guinea pig inner ear after local or systemic application. *J Assoc Res Otolaryngol* 2003;4:176-95.
93. Hutchin T, Cortopussi G. Proposed molecular and Cellular Mechanisms for Aminoglycoside Ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2517.

94. Finitzo-Heiber T. Prospective Controlled Evaluation of Auditory Function in neonates given Netilmicin or Amikacin. *J Pediatr* 1985; 106:129.
95. Kathleen CM, Campbell, Durrant J. Audiologic monitoring of ototoxicity 1983; 26:5.
96. Williams SE, Zenner HP, Schacht J. Three molecular steps of aminoglycoside ototoxicity demonstrated in outer hair cells. *Hearing Research* 1987; 30: 11-18
97. Schacht J. · Weiner N. Aminoglycoside-Induced Hearing Loss: A Molecular Hypothesis. *ORL* 1986;48:116–123
98. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am.* 1978;64(5):1386-91.
99. Martin GK, Probst R, Lonsbury-Martin BL. Otoacoustic emissions in human ears: Normative findings. *Ear Hear* 1990;11: 106–20.
100. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Coats AC. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In: Ballenger JJ, editor. *Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck.* Lea&Febiger. 1991;p.948-1005.
101. Brown AM, McDowell B, Forge A. Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. *Hear Res* 1989;42:143-56.
102. Campbell KCM, Durant J. Audiologic Monitoring for Ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am.*1993;26:903-914.
103. Mc Gec JA, Walsh EJ. Koklear transdüksiyon ve periferel işitsel patolojilerin moleküler temeli, Cummings *Otolaryngology Head & Neck Surgery* 4th ed, 2005, Türkçe Ç.Ed: Koç C. Güneş Kitapevi. 2007;s:3415.
104. Beck C, Schmidt Cl:10 years of experience with intratympanically applied streptomycin and gentamycin in the therapy of morbus Meniere *Arch Otorhinolaryngol,* 221; 149- 152, 1978.
105. Lange G: Transtympanic treatment for Meniere's disease with gentamycin sulfate. In Vorstee KH, Schucknecht HF, Pfaltz CR- Wersal CR (eds) *Meniere's disease pathogenesis,diagnosis and treatment.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1981.
- 106.Serin GM, Çiprut A. Ototoxic Effect of Burow Solution Applied to the Guinea Pig Middle Ear. *Otology & Neurotology.* 2007;28:605-608.
107. Babu S.C. Kartush J. M. Otologic Effects of Topical Mitomycin C: Phase I Evaluation of Ototoxicity, *Otology & Neurotology.* 2005;26:140–144.

108. Öztürkcan S, DüNDAR R. The ototoxic effect of boric acid solutions applied into the middle ear of guinea pigs, *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266: 663–667.
109. Chiappa K. *Evoked Potentials in Clinical Medicine.* Raven Press, New York, 1994.
110. Kamimura T, Whitworth CA, Rybak LP. Effect of 4-methylthiobenzoic acid on cisplatin ototoxicity in the rat, *Hear Res.* 1999;131(1-2):117-27.
111. Suzuki M, Ushio M, Yamasoba T. Time course of apoptotic cell death in guinea pig cochlea following intratympanic gentamicin application, *Acta Oto-Laryngologica,* 2008; 128: 724-731
112. Gültekin E, Yener M. The Effect of Topical Castellani Solution on Outer Hair Cell Function of Rats. *Laryngoscope.* 2010;120:(4):808-12.
113. Özdemir E. Deneysel oluşturulmuş akustik travmaya bağlı işitme kaybında transtimpanik steroid tedavi etkinliğinin araştırılması. OMÜ KBB AD. Uzmanlık Tezi. Samsun. 2009.
114. Hoffmann F, Strutz J, Meid D. Ototoxicity of ciprofloksacin by chronic intratympanic application. Seventeenth International Congress of Chemotherapy, Abstract No.150, Berlin, Germany, 1991.
115. Tüfenkçi Y. Otomikoz tedavisinde kullanılan *ciclopiroxolamine*'in ototoksitesinin *distortion product otoacoustic emissions* (DPOAE) yardımıyla değerlendirilmesi. OMÜ KBB AD. Uzmanlık Tezi. Samsun. 2013

8. EK

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu kararı



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

Sayı : B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04 –118
Konu : Araştırma Projeniz hk.

03/01/2014

Doç. Dr. Figen BAŞAR
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

2013/58 numaralı “Tek taraflı intratimpanik gentamisin uygulamasında karşı kulağın OAE ile değerlendirilmesi.” konu başlıklı Projeniz; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 27.12.2013 tarihli toplantısında görüşülmüş, Eksiklikler bulunmuştur. 03.01.2014 yazınıza cevaben Eksiklikler tamamlanmış olup Hayvan Hakları ve Deneysel Etiği açılarından uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

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

Doç. Dr. Ahmet GÜZEL
HADYEK Başkan V.

Ahnan kararlar Kurul kararıdır. Kararla ilgili Kurul üyelerinin aranması etik değildir. İtirazlarınızı yazılı olarak Etik Kurul sekreterliğine başvurmanız gerekmektedir.