

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ**  
**ANABİLİM DALI**

**2- OKTİL SİYANOAKRİLAT DOKU YAPIŞTIRICISININ**  
**OLASI OTOTOKSİK ETKİSİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ALİ FUAT VARLI**

**TEMMUZ-2014**



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ**  
**ANABİLİM DALI**

**2- OKTİL SİYANOAKRİLAT DOKU YAPIŞTIRICISININ**  
**OLASI OTOTOKSİK ETKİSİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ALİ FUAT VARLI**

**DANIŞMAN**  
**PROF. DR. MEHMET GÜVEN**

**TEMMUZ-2014**

## ONAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. Mehmet Güven danışmanlığında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ali Fuat Varlı tarafından tez başlığı “ 2- OKTİL SİYANOAKRİLAT DOKU YAPIŞTIRICISININ OLASI OTOTOKSİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI ” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı .... / .... / ..... tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Ramazan Akdemir

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 13.11.2012 tarihinde (proje no: 2012/39, karar no: 8/1- 2012) onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../.....

Dr. Ali Fuat VARLI

İmza

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin son halini almasında yardımcı olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Güven'e, tez çalışmalarım sırasında yardımcı olan ve bana hep sabırla yaklaşan Sayın Yard. Doç. Dr. Mahmut Sinan Yılmaz'a, asistanlığımın son iki yılında hayata ve mesleğime yönelik yeni bakış açısı kazandıran Sayın Yard. Doç. Dr. Gürkan Kayabaşoğlu'na, uzmanlık eğitimimizde bize çok şey öğreten klinik uzmanlarımız Sayın Op. Dr. Süleyman Cesur'a, Sayın Op. Dr. Deniz Gin Büyükarıslan'a, Sayın Op. Dr. Ümit Öztaş'a, Sayın Op. Dr. Hasan Mermer'e, Sayın Op. Dr. Deniz Demir'e, asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım kader ve yol arkadaşlarım, Dr. Ayşe Öznur Akidil'e, Dr. Mehmet Dicle'ye, Dr. Muhammet Yeniay'a, Dr. Recep Kaymaz'a, Dr. Özden Eraslan'a, Dr. Recep Aydın'a, klinikte ve ameliyathanede çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma, hayatın tüm zorluklarına rağmen bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağını sunan ve hayatta desteklerini hep hissettiğim aileme sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Saygılarımla...

Dr. Ali Fuat Varlı

Temmuz 2014, Sakarya

# İÇİNDEKİLER

ONAY .....	i
BEYAN .....	ii
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET .....	v
İNGİLİZCE ÖZET .....	vi
KISALTMALAR .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
RESİMLER DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 KULAK ANATOMİSİ.....	3
2.2. SANTRAL İŞİTME YOLLARI .....	13
2.3. İÇ KULAK HİSTOLOJİSİ.....	15
2.4. İÇ KULAK FİZYOLOJİSİ .....	21
2.5. İŞİTME FİZYOLOJİSİ .....	21
2.6. SIÇAN KULAĞI ANATOMİSİ .....	26
2.7. OTOAKUSTİK EMİSYONLAR .....	29
2.8. OTOTOKSİSİTEYE GENEL BAKIŞ.....	34
2.9. DOKU YAPIŞTIRICILARI .....	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	45
4. BULGULAR .....	48
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	50
KAYNAKLAR .....	55
ÖZGEÇMİŞ .....	66

## ÖZET

### Giriş ve Amaç

Cerrahi operasyonlar sırasında doku yapıştırıcılarına ihtiyaç duyulmaktadır. 2-oktil siyanoakrilat bir tür doku yapıştırıcısıdır ve çeşitli kulak operasyonlarında bu amaçla kullanılabilir. Ototoksikite çeşitli terapötik ajanlar ve kimyasal maddelere maruz kalma sonucu koklear ve vestibüler organda ortaya çıkan hasarlanmadır. Bu çalışmada orta kulak cerrahileri sırasında kullanılan 2-oktil siyanoakrilatın ototoksik etkisi araştırılmıştır.

### Gereç ve Yöntem

14 adet sıçanın sağ kulaktaki işitmeleri distorsiyon ürünü otoakustik emisyon yöntemiyle, 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Hz frekanslarında, operasyon öncesinde ölçüldü. Sıçanların sağ kulaklarına intratimpanik olarak 2-oktil siyanoakrilat uygulandı. Ölçüm postoperatif 7. ve 28. günlerde aynı frekanslarda tekrarlandı. SNR (sinyal- gürültü oranları) değerlerinin ortalamaları her frekans için kaydedildi. Sonuçlar student t-test ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

### Bulgular

Operasyon öncesi ve sonrasında (7. ve 28. gün) 1000, 2000, 4000, 6000 ve 8000 Hz frekans bantlarında oluşan SNR ortalaması sırasıyla -0.614, 1.85, 5.264, 9.864, 10.828 dB / -0.385, 1.428, 4.242, 7.142, 8.514 dB ve 0.05, 2.02, 3.485, 8.057, 9.735 dB olarak ölçülmüştür. Operasyon öncesi ve sonrasında ölçülen SNR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ( $p>0.05$ )

### Sonuç

Çalışmamızda 2-oktil siyanoakrilatın ototoksik etkisi saptanmamıştır. Ancak bu konuda yapılan yeterli çalışma olmadığı için bu sonucun başka çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir.



**Anahtar Sözcükler:** Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon, Oktil siyanoakrilat, Ototoksisite

## **ABSTRACT**

### **Introduction and Purpose**

Tissue adhesives are needed during surgeries. 2-octyl cyanoacrylate is a kind of tissue adhesive and it can be used for this purpose in various ear operations. Ototoxicity is the injury occurring in cochlear and vestibular organs as a result of exposure to various therapeutic agents and chemical substances. In this study, ototoxic effects of 2-octyl cyanoacrylate used during middle ear surgery were investigated.

### **Materials and Methods**

Hearing in the right ears of 14 rats were measured by the distortion product otoacoustic emissions method in 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 Hz frequencies preoperatively. 2-octyl cyanoacrylate was applied to the right ears of rats intratympanically. Measurement were repeated at postoperative 7th and 28th days in the same frequencies. Mean SNR (signal-to-noise ratio) values were recorded for each frequency. Results were compared with Student's t-test statistically.

### **Findings**

Averages of SNR preoperative and postoperative (7 and 28 days) formed in the 1000, 2000, 4000, 6000 and 8000 Hz frequency band were measured -0.614, 1.85, 5.264, 9.864, 10.828 dB / -0.385, 1.428, 4.242, 7.142, 8.514 dB and 0.05, 2.02, 3.485, 8.057, 9.735 dB respectively. There was no statistically significant difference between SNR values measured before and after the operation (7th and 28th days). ( $p>0.05$ )

### **Result**

In our study, ototoxic effects of 2-octyl cyanoacrylate was not detected. Owing to the limited number of studies conducted on this issue, these results must be supported by further investigations.

**Keywords:** Distortion product otoacoustic emissions, Octylcyanoacrylate, Ototoxicity

## KISALTMALAR

ABR	Auditory brainstem response
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CA	Siyanoakrilat
dB	Desibel
DPOAE	Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (Distortion Product Otoacoustic Emission)
DKY	Dış kulak yolu
DSH	Dış saçlı hücre
DNA	Deoksiribo nükleik asit
EOAE	Uyarılmış Otoakustik Emisyon (Evoked Otoacoustic Emission)
f	Frekans
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
GHz	Gigahertz ( $10^9$ Hertz)
Hz	Hertz
I/O	Giriş/ Çıkış (Input/ Output)
Im	intramuskuler
Iv	intravenöz
ISO	Uluslararası Standartlar Teşkilatı
İSH	İç Saçlı Hücre
kHz	Kilohertz ( $10^3$ Hertz)
MHz	Megahertz ( $10^6$ Hertz)
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
NBCA	N- butil 2 siyanoakrilat

OAE	Otoakustik Emisyon
OCA	2-Oktil siyanoakrilat
ÖT	Östaki Tüpü
PTA	Pür ton ortalamaları
ROS	Reaktif Oksijen radikalleri (Reactive oxygene species)
SOAE	Spontan Otoakustik Emisyon
SFOAE	Stimulus Frekansı Otoakustik Emisyon
SNİK	Sensörinöral İşitme Kaybı
TEOAE	Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar
TM	Kulak Zarı (Timpanik Membran)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kulak yapıları koronal kesit .....	3
Şekil 2. İçkulak yapıları .....	7
Şekil 3. Kemik ve membranöz labirent.....	8
Şekil 4. Koklea .....	10
Şekil 5. Koklea ve Korti organı .....	10
Şekil 6. Membranöz Labirent .....	11
Şekil 7. Santral işitme yolları .....	15
Şekil 8. Korti organı .....	16
Şekil 9. İlerleyen Dalga Modeli .....	24
Şekil 10. Sıçan orta kulağı .....	26
Şekil 11. Siyanoakrilat yapıştırıcılarının polimerizasyonu .....	38

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Gruplar arasındaki ortalama değerlerler .....	49
---	----

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Corti organı .....	17
<b>Resim 2.</b> Stereosilyalar .....	19
<b>Resim 3.</b> İ ve Dış Titrek Tüylü Hücreler .....	20
<b>Resim 4.</b> Sağlıklı erişkin albino sıçan .....	46
<b>Resim 5.</b> En küçük boy timpanometri kauçuk probu .....	47
<b>Resim 6.</b> OAE ölçüm düzeneği .....	47

## **1.GİRİŞ**

Doku yapıştırıcıları çeşitli cerrahi operasyonlarda çok sık olarak kullanılabilir. En çok bilinen ve sık kullanılanları fibrin glue, sentetik olanların ise en çok bilineni siyanoakrilatlardır. İlk olarak siyanoakrilat (CA) 1949 yılında sentezlenmiş ve yaklaşık 10 yıl sonra cerrahi operasyonlarda kullanılabilirliği açısından çalışmalar başlamıştır (Matras 1985, Bhalla and Lesser 2003).

İlk sentez edilen metil siyanoakrilat kısa zincirlidir, doku toksisitesinin fazla olması ve deneysel çalışmalarda karsinojenitesinin saptanması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. Zamanla daha uzun zincirli, doku toksisitesinin az, daha güçlü yapıştırma gücü olan butil (NBCA) ve oktil siyanoakrilatlar (OCA) sentez edilmiştir. Antibakteriyel özellikleri, hemostaz sağlamaları ve güçlü yapıştırma etkilerinden dolayı cerrahi operasyonlarda kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (Yıldırım 1995).

Kulak Burun Boğaz alanında miringoplasti, kemikçik zincir onarımında, cilt insizyonlarının kapatılmasında, augmentasyon rinoplastide siyanoakrilat doku yapıştırıcıları klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmıştır (Ellis and Shaikh 1990, England et al 2000).

Sağlıklı koklea, belli bir uyarı ile akustik enerji yayar. Bu akustik enerji objektif olarak dış kulak yolundan ölçülebilir. Koklear hasarın en sensitif göstergesi olan, kokleanın hassas yapıları dış titreşim tüylü hücrelerin durumu otoakustik emisyonla (OAE) monitorize edilebilir (Chiodo and Alberti 1994).

Otoakustik emisyonların üretim yeri dış titreşim tüylü hücrelerdir. Ototoksik ilaçlar, hipoksi ve akustik travma ile dış titreşim tüylü hücrelerin tahribi otoakustik emisyonların üretimini engelleyecektir (Probst et al 1991).

Ototoksisite çeşitli terapötik ajanlar ve kimyasal maddelerle karşılaşma sonucu koklear ve vestibüler organda ortaya çıkan hasarlanmaya verilen genel bir isimdir. İç kulağın çeşitli kimyasal maddelere karşı duyarlılığı yüzyıllardan beri bilinmektedir. İlk olarak 19. yy başlarında kinin ve salisilatların tinnitus, işitme azlığı ve vestibüler bozukluğa yol açtığı bildirilmiştir (Rybak 2007). Günümüzde de ototoksisite, işitme

kaybı ve denge bozukluğuna yol açan önemli bir nedendir.

Ototoksik maddelere bağlı olarak meydana gelen başlıca yakınmalar; işitme kaybı, çınlama, dengesizlik ve vertigo olmakla birlikte en sık ve çoğu zaman ilk olarak karşılaşılan yakınma tinnitustur. Ototoksisitede semptomlar ilaç alımını takiben hemen başlayacağı gibi ilaç alımından sonraki günler veya haftalar içinde de gelisebilir (Chiodo and Alberti 1994). Semptomlar kalıcı, geçici, tek veya çift taraflı olabilir. Ototoksisite halen sensörinöral işitme kayıplarının önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Ototoksisitede görülen işitme kaybı her zaman sensorinöral karakterde görülür (Stringer et al 1991).

Literatürde Siyanoakrilatın otolojik cerrahilerde kullanımını konusunda bir çok farklı çalışma olmasına karşın, kokleaya olası toksik etkileri üzerine sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Maw et al 2000). Deneysel çalışmamızın amacı 2-oktil siyanoakrilatın orta kulak cerrahilerinde kullanıldığında olası kokleotoksisitesinin sıçanlar üzerinde araştırılması ve ileride insanlar üzerinde kullanılabilirliğinin tespit edilmesidir.

## **2. GENEL BİLGİLER**



## 2.1 KULAK ANATOMİSİ

Kulak işitme ve denge fonksiyonlarının periferik organı olup, temporal kemik içine yerleşmiştir. (Şekil 1) Görevleri ve yapı bakımından birbirinden farklı üç parçadan oluşur.

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



*Şekil 1: Kulak yapıları koronal kesit*

### 2.1.1. Dış Kulak

Dış kulak üç kısma ayrılarak incelenir; Kulak sayvanı (*auricula*), dış kulak yolu (*meatus acusticus externus*), kulak zarı (timpanik membran-TM).

Kulak zarı, DKY'nun sonunda yer alan ve orta kulak boşluğunu DKY'dan ayıran bir perdedir. Vertikal uzunluğu 9–10 mm, horizontal uzunluğu 8–9 mm ve ortalama kalınlığı ise 0,074 mm'dir. Dış yüzde DKY derisinin devamı olan kutanöz tabaka, iç

yüzde orta kulak mukozasının devamı olan mukozal tabaka ve arada fibröz tabakadan oluşur.

Kulak zarı *a. maxillaris interna*'nın dalı olan *a. auricularis profundus* dalı ile beslenir. Membranın dış kısmı V. IX. ve X. kranial sinirler tarafından, iç kısmı ise VII. ve IX. kranial sinirler tarafından innerve olur (Akyıldız 2002).

### 2.1.2. Orta Kulak

Orta kulak, kulak zarı ile kemik labirent arasında bulunan, östaki borusu aracılığı ile dış ortamlarla, aditus yolu ile mastoidin havalı boşlukları ile bağlantısı olan, mukoz membranlarla örtülü bir alandır. Ortalama hacmi 0,5 cm<sup>3</sup> kadardır.

Orta kulak boşluğunun 6 duvarı vardır (Akyıldız 2002, Aslan ve Belgin 2004)

- 1) Üst duvar (*Tegmen tympani*): Epitimpanumun tavanını oluşturur ve orta kranial fossa ile komşudur.
- 2) Alt duvar: Hipotimpanumun tabanını oluşturur. Juguler bulbus ve juguler ven ile komşudur. Ayrıca arka kısmında stiloid çıkıntı ile komşuluğu vardır.
- 3) Arka duvar: Mastoid ile ilişkilidir. Arka kısmında ayrıca stapes kası ve stapes tendonunun yapıştığı *eminentia pyramidalis*, facial sinirin ikinci parçası ile çok yakın komşuluk gösterir ve hemen lateralinden *chorda tympani* siniri orta kulak boşluğuna girer. *Eminentia pyramidalis* ile *sinus tympani* arasında *recessus facialis* vardır. *Eminentia pyramidalis* medialinde *sinus tympani* bulunur. *Recessus facialis*'in arka üstünü sınırlayan *fossa incudis* içerisinde inkus kısa kolu yer alır.
- 4) Ön duvar: Karotis internanın yaptığı çıkıntı ile östaki borusu ve tensör timpani kası bulunur. Karotis interna, %2 vakada çıplak olarak orta kulak mukozası altından çıkar. Bu varyasyona ek olarak %20 vakada kemik duvar çok ince olabilir.
- 5) İç duvar: Promontoryumun yaptığı çıkıntı aracılığı ile iç kulakla komşuluk gösterir. Promontoryum üzerinde *membrana tympani secundaria* ile kaplı yuvarlak pencere ve stapes tabanının yerleştiği oval pencere vardır.

6) Dış duvar: Yukarıdan aşağı doğru scutum, kulak zarı ve hipotimpanum olmak üzere üç kısma ayrılır.

Orta kulak boşluğunda üç tane hareketli kemikçik vardır. Malleus, inkus ve stapes. Kemikçikler orta kulak boşluğunun üst ve arka kısmına yerleşmişlerdir ve bu boşluğa bağlarla tutunurlar (Akyıldız 2002).

Kemikçiklerin en büyüğü malleus adını alır. Malleus baş, boyun ve üç çıkıntıdan (manibrium mallei, anterior ve lateral çıkıntılar) oluşur. Manibrium mallei parçası ile kulak zarına yapışır. Malleusun üç adet asıcı ligamenti bulunur: Anterior malleolar, lateral malleolar ve superior malleolar ligament. İnkus, bir gövde ve iki koldan oluşur. İnkusun gövde kısmı malleus ile, uzun kolu ise stapes ile eklem yapar. Medial ve lateral inkudomalleolar ligamanlar inkus gövdesini malleus başına bağlar. Vücudun en küçük kemiği olan stapes: Baş, boyun, taban ve iki bacadan oluşur. Stapes tabanı *ligamentum annulare* ile oval pencereye sıkıca yapışır. Kemikçiklere yapışan kaslar ise tensör timpani kası ve stapes kasıdır. Tensör timpani kası kasıldığı zaman manibriumu içe ve arkaya çekerek kulak zarını tesbit eder. Stapes kas tendonu, *eminentia pyramidalis*'den çıkar ve stapesin boynuna ya da başına yapışır. Stapes kası fasiyal sinir tarafından innerve edilir ve kasıldığında yüksek şiddetteki seslerin iç kulağa geçişini engelleyerek koruyucu mekanizmaya yardımcı olur (Aslan ve Belgin 2004).

Östaki tüpü, orta kulak boşluğu ile nazofarenksi birbirine bağlayan ve nazofarenkse doğru anteroinferolateral seyir gösteren, huni şeklinde bir yapıdır. Çocuklarda daha kısa ve düz bir seyir gösterir. Orta kulak tarafında kalan posterolateral 1/3 kısmı kemik, nazofarenks tarafındaki 2/3 anteromedial kısmı ise kıkırdaktan oluşur. Östaki tüpünün açılıp kapanmasından *m. tensör veli palatini*, *m. levator veli palatini* ve *m. salpingopharyngeus* sorumludur (Aslan ve Belgin 2004).

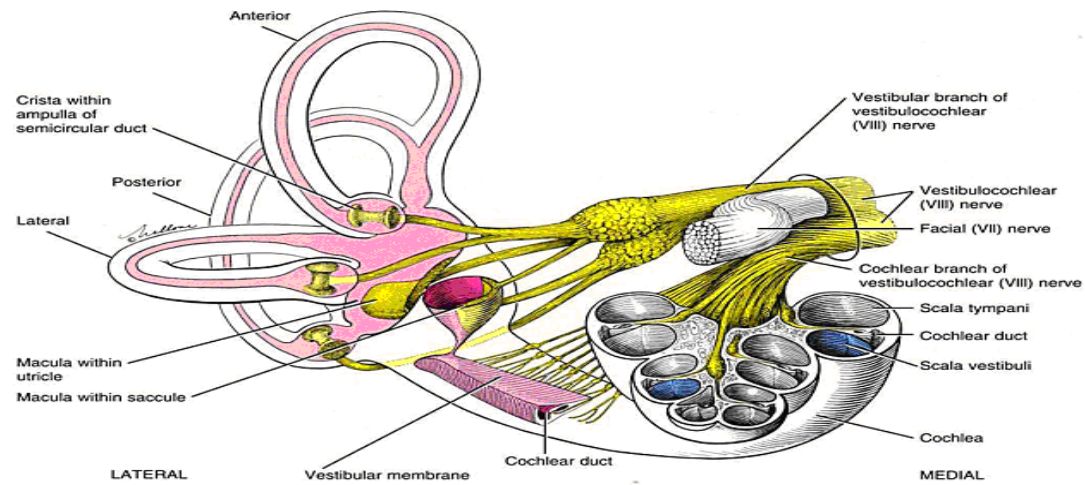
Orta kulağın kanlanması hem internal hem de eksternal karotid arterden sağlanır. Kulak zarı, malleus, inkus ve kavitenin ön bölümüne *a. maxilaris interna*'nın dalı olan *a. tympanica anterior*, arka bölgeye ve mastoid hava hücrelerine *a. auricularis posterior*'un dalı olan *a. stylomastoidea*'dan gelir. İnternal karotid arterin bir dalı olan *a. caroticotympanica* ön duvarın, *a. meningia media*'dan ayrılan *a. petrosus superficialis* dalı ise fasiyal sinirin ve genikülat ganglionun kanlanmasını sağlar. *A.*

*temporalis superficialis*, *a. stylomastoidea* ile pleksus oluşturarak inkudostapedial ekleme gider. Venöz drenajı; *sinüs lateralis*, *bulbus jugulare*, *sinus petrosus superior*, *plexus pterygoideus* ve *v. meningeo media* ile sağlanır. Sempatik ve duyu sinirleri *n. glossofaringeus*'un dalı *n. tympanicus* (Jacobson siniri) ve *n. caroticotympanicus*'tur. Lenfatik damarları, retrofarengeal lenf nodları ve parotis içindeki lenf nodlarıdır (Duckert 1998, Lafreniere et al 1993)

### 2.1.3. İç Kulak

İç kulak, işitme ve denge ile ilgili reseptörlerin bulunduğu kısımdır ve temporal kemiğin petröz bölümünde yerleşmiştir (Erdem 1998). İşitme ve denge organlarını barındırır. Yuvarlak ve oval pencere yoluyla orta kulak ile bağlantılı olup koklear ve vestibüler akuaduktuslar yoluyla kafa içi yapıları ile bağlantılıdır. Kemik (*osseöz*) ve zar (*membranöz*) labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur (Akyıldız 2002, Karasalihoğlu 2003)

(Şekil 2)



**Şekil 2:** İç kulak yapıları

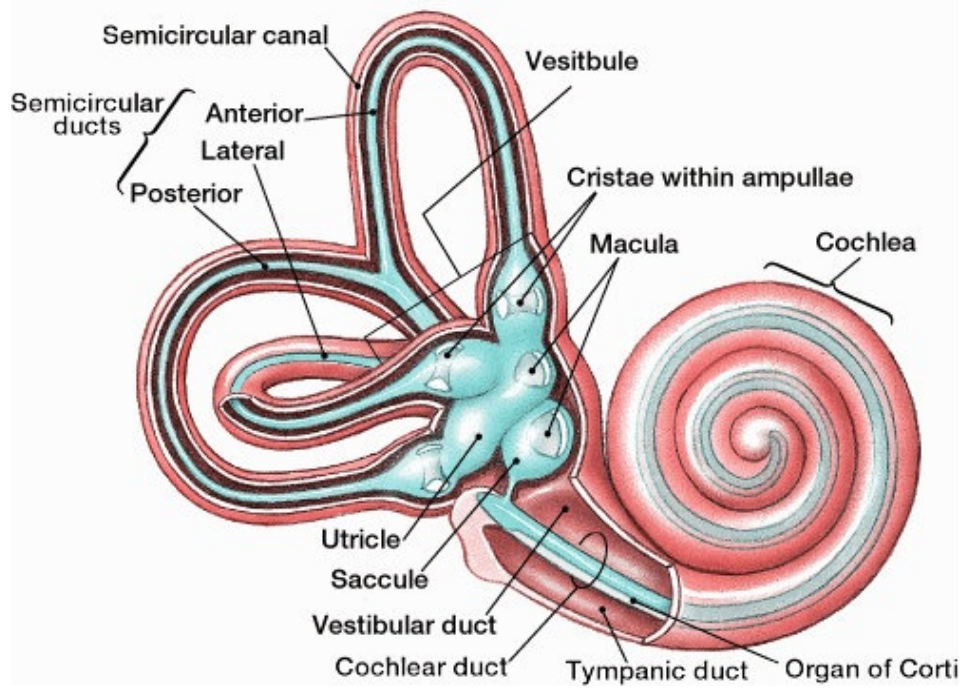
**Kemik (osseöz) labirent:** Kemik labirenti otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu oluşturur. Zar labirent bunun içinde yer almaktadır. Aralarında perilenf adı verilen sıvı bulunur (Austin 2000). Kemik labirent şu kısımlardan oluşur:

1. Vestibulum

2. Kemik semisirküler kanallar
3. Koklea
4. Aquaduktus vestibuli
5. Aquaduktus koklea

**Zar (membranöz) labirent:** Zar labirent kemik labirentin içinde aynı şekli alır. Zar labirent kemik labirenti tamamen doldurmaz. Onun ancak 1/3 kısmını doldurur. (Şekil 3) Zar labirent şu kısımlardan oluşur:

1. Utrikulus
2. Sakkulus
3. Duktus semisirkularis
4. Duktus endolenfatikus
5. Duktus perilenfatikus
6. Duktus koklearis
7. Korti organı



**Şekil 3:** Kemik ve membranöz labirent

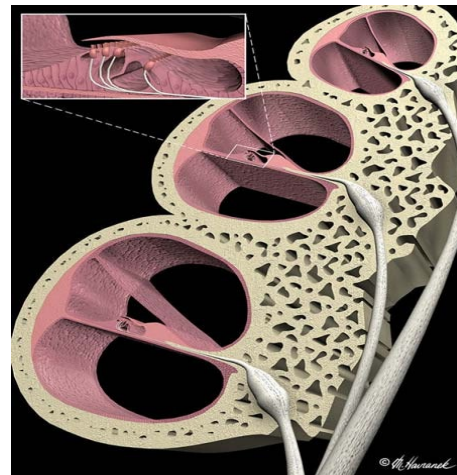
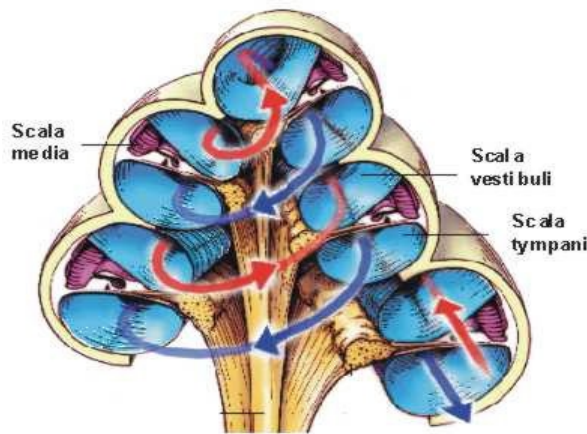
**Kemik (osseöz) labirent Vestibulum:** Yaklaşık 4mm çapında düzensiz ovoid bir kavitedir. Dış yan duvarı yuvarlak ve oval pencere aracılığıyla timpanik kaviteye; ön duvar kokleaya komşudur. Üst ve arka duvarda semisirküler kanallarla birleşir. İç yan duvarda ise ön altta *sakkulus* 'un yerleştiği *sferikal resess*, arka üstte ise *utrikulus* 'un yerleştiği *eliptikal resess* bulunur (Stringer et al 1991, Chiodo and Alberti 1994)

**Kemik semisirküler kanallar:** Superior, posterior ve lateral olmak üzere üç adet semisirküler kanal uzayın üç ayrı düzlemine yerleşmiştir. Her biri yaklaşık olarak bir dairenin 2/3'ü kadar olan bu kanallar *vestibulum* 'a açılır (Arıcı ve Elhan 1997, Austin 2000).

**Koklea:** İç kulağın ön kısmında bulunan ve şekli salyangoza benzeyen kemik bir tüptür. (Şekil 5-6) *Modiolus*, *kanalis spiralis koklea* ve *lamina spiralis ossea* 'dan oluşur. Modiolus, kokleanın eksenini oluşturur. Modiolus içindeki ince kanallardan koklear damarlar ve VIII. kranial sinirin lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi modiolusun spiral bir şekilde olmasından dolayı modiolusun spiral kanalı adı da verilen Rosenthall kanalına açılırlar. Bu kanalın içinde ganglion spirale de denilen Korti ganglionu bulunur. *Kanalis spiralis koklea*, modiolusun çevresini iki buçuk defa spiral olarak dolanan kemik bir yoldur. Bu yol, vestibulun ön alt kısmından başlar ve

zirve veya 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 *kanalis spiralis kokleayı* ikiye böler. Vestibulumu açılan üst parçaya *skala vestibuli*, *fenestra koklea* aracılığıyla *kavum timpaniye* açılan alt parçaya *skala timpani* denir. İki skala; kokleanın tepesinde *helikotrema* denilen delikle birleşir. *Lamina spiralis ossea*'nın serbest kenarı ile *kanalis spiralis kokleanın* dış yan duvarı arasındaki baziller membranın üzerinde, korti organı (*organum spirale*) adı verilen işitme organı bulunur (Arıcı ve Elhan 1997, Austin 2000).

(Şekil 4-5)



Şekil 4: Koklea

Şekil 5: Koklea ve Korti organı

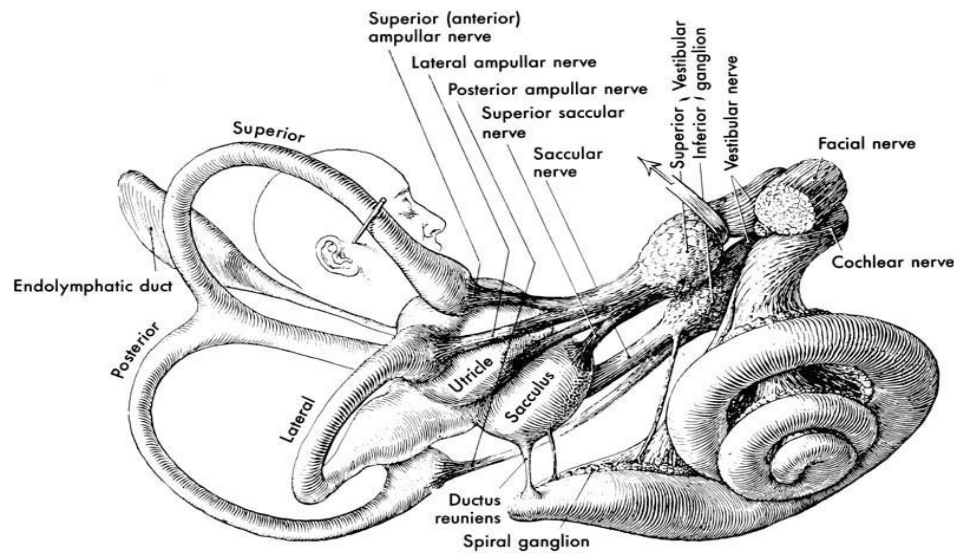
**Aquaduktus vestibuli:** Vestibulumun iç yan duvarından başlayıp petroz kemiğin *fossa subarkuata* denilen çukurunda sonlanır. Bu kanalın içinde zar labirente ait *duktus endolenfatikus* ve onun ucunda *sakkus endolenfatikus* vardır (Ömür 1996, Arıcı ve Elhan 1997, Austin 2000).

**Aquaduktus koklea:** Skala timpaniden başlayıp petroz kemik alt yüzünde

subaraknoidal boşluğa açılan kemik kanaldır. Bu kanal içinde *duktus perilenfatikus* ve *v. kanalikuli koklea* vardır (Ömür 1996, Arıcı ve Elhan 1997, Austin 2000).

### Zar (membranöz) labirent

**Utrikulus:** Vestibulumun içyan duvarındaki *eliptikal reseste* bulunur. İç yan duvarında *makula utrikuli* adı verilen kısımda denge hücreleri bulunur ve buradan *n. utrikularis* başlar. Utrikulusta *duktus semisirkularis*'lerin açıldığı beş ve *duktus utrikulosakkularis*'in açıldığı bir adet delik bulunur (Arıcı ve Elhan 1997, Austin 2000). (Şekil 6)



Şekil 6: Membranöz Labirent

**Sakkulus:** Vestibulumun iç yan duvarındaki *sferikal reseste* bulunur. Bunun da iç yan duvarında *makula sakkuli* adı verilen kısımda denge hücreleri vardır ve buradan *n. sakkularis* başlar. Sakkulusta bir tane *duktus utrikulosakkularis*'e ait, bir tane de sakkulusu *duktus koklearis*'e bağlayan *duktus reuniense* ait iki delik vardır (Arıcı ve Elhan 1997, Austin 2000).

**Duktus semisirkularis:** Kemik semisirkuler kanalların içerisinde bulunurlar. Ancak kemik kanalların 1/5 kalınlığındadır. Diğer 4/5'lik kısmı perilenf ile doludur. Membranöz kanalların ampullaları içerisinde krista ampullaris adı verilen kabarık bölgelerde duyu epiteli mevcuttur. Buralardan *n. ampullaris anterior*, *n. ampullaris*



*posterior* ve *n. ampullaris lateralis* başlar. Her üç *n. ampullaris* daha sonra *n. utrikularis* ve *n. sakkularis* ile birleşerek *n. vestibularis*'i oluşturur (Arıcı ve Elhan 1997, Austin 2000).

**Duktus endolenfatikus:** *Duktus utrikulosakkularis* adlı borucuktan doğar. *Aquaduktus vestibuli* adlı kemik kanal içinde ilerler. *Fossa subarkuata*'daki *sakkus endolenfatikus* adlı şişlikte *dura mater* altında sonlanır (Arıcı ve Elhan 1997, Austin 2000).

**Duktus perilenfatikus:** *Aquaduktus koklea* içerisinde bulunur ve *skala timpani* ile subaraknoid boşluğu birleştirir. İçinde perilenf bulunur (Arıcı ve Elhan 1997, Austin 2000).

**Duktus koklearis:** İki ucu kapalı üç yüzlü bir boru şeklinde olan duktus koklearisin tepesinde bulunan kör ucuna *çekum kupulare*, taban kısmındaki kör ucuna ise *çekum vestibulare* denir. Çekum vestibulareye yakın bölümünden çıkan *duktus reuniens* aracılığıyla sakkulusa bağlanır. Duktus koklearis koklear kesitlerde üç duvarlı bir yapı olarak görülür.

a. Reissner membranı (*membrana vestibularis*): Duktus koklearisin üst duvarını oluşturur. *Skala vestibuli* ve *skala mediyayı* (*duktus koklearis*) birbirinden ayırır.

b. Ligamentum spirale koklea: Duktus koklearisin dış duvarını oluşturur. Lamina bazillarisin tutunduğu yerdeki çıkıntılı kenarına *krista bazillaris*; hemen yukarısındaki oluğa *sulkus spiralis eksternus*; bu oluşumu yukarıdan sınırlayan çıkıntıya *prominenta spiralis* denir. Dış duvar iç yüzünde *stria vaskularis* denilen damardan çok zengin bir tabaka mevcuttur.

c. Korti organı (*organum spirale*): Duktus koklearin içinde ve alt duvarını oluşturan lamina bazalisin iç üst bölümü üzerine oturur. Çekum kupulaya kadar uzanır (Arıcı ve Elhan 1997, Austin 2000).

**İç Kulağın Damarları:** Labirentin arter, çoğunlukla *A. cerebelli anterior inferior*'dan ayrılır ve labirenti kanlandırır. Labirentin arter, basiller arterden hatta doğrudan vertebral arterden de çıkabilir. İç kulak kanalına VIII. kranial sinirle birlikte girer ve iki ana dala ayrılır. a. *vestibularis anterior* ve a. *cochlearis communis*. Bu dallardan,

vestibülü ve kokleayı besleyecek olan dalcıklar çıkar. *a. vestibulocochlearis* ve *a. cochlearis* (Donaldson 1992, Ickleys 1998, Lee 1999).

Vestibulokoklear ve koklear arter, koklear kanalın lateral duvarında stria vaskularis ve spiral laminada kapiller ağ oluşturarak sonlanır. Koklear arter apekse doğru ilerlerken spiral modiolar arter adını alır. Bu arter bir end arterdir ve obstrüksiyonları sağırlığa yol açabilmesinden dolayı önemlidir (Donaldson 1992). Spiral modiolar arterden arterioller ayrılarak kapiller dallar verirler ve koklear beslenmeyi sağlarlar.

Kokleada damar sistemi, segmental düzene sahiptir. Spiral kapiller sistem, sarmal yapısı nedeni ile anastomozlara olanak tanır. Özellikle bazal kıvrımda anastomozlar sıktır ve kapiller alana geçebilecek şantlar mevcuttur (Ickleys 1998).

İç kulağın venöz dönüşü arterlerle birlikte seyreden yandaş venlerin birleşmesi yolu ile oluşan *v. labirentika* ile olur. Bu da *sinüs petrosus superior* ve *inferior*, *sinüs transversus* ve *v. jugularis interna*'ya dökülür. Lenfatik sistem endolenf ve perilenf olarak kabul edilir. Bunlarda beyin omurilik sıvısına (BOS) dökülürler ( Arıcı ve Elhan 1997, Lee 1999).

## 2.2. SANTRAL İŞİTME YOLLARI

8. sinir birkaç daldan oluşur; superior vestibüler sinir, sakküler sinir, inferior vestibüler sinir ve koklear sinir. Bu sinirler otik kapsülü değişik kanallardan geçerek iç kulak yoluna girerler ve buradan n. facialis ve n. intermedius ile birlikte seyrederek. Koklear ve vestibüler sinirlerin yaptığı olukta, fasiyal sinirle bu sinirler arasına yerleşmiştir (Akyıldız 2002).

**Koklear çekirdekler:** Koklear çekirdekler bütün işitme sinir lifleri için ilk konaktır. Çekirdekler pontomedüller kavşakta bulunurlar ve simetrikler.

**Süperior olivary kompleks ve olivokoklear demet:** Superior olivary kompleks, ponsun gri cevherinin hemen arkasında ve ponsun alt kısmında yerleşmiştir.

**Lateral lemniskus:** En önemli çıkan yoldur. Beyin sapının yan tarafında bulunur.

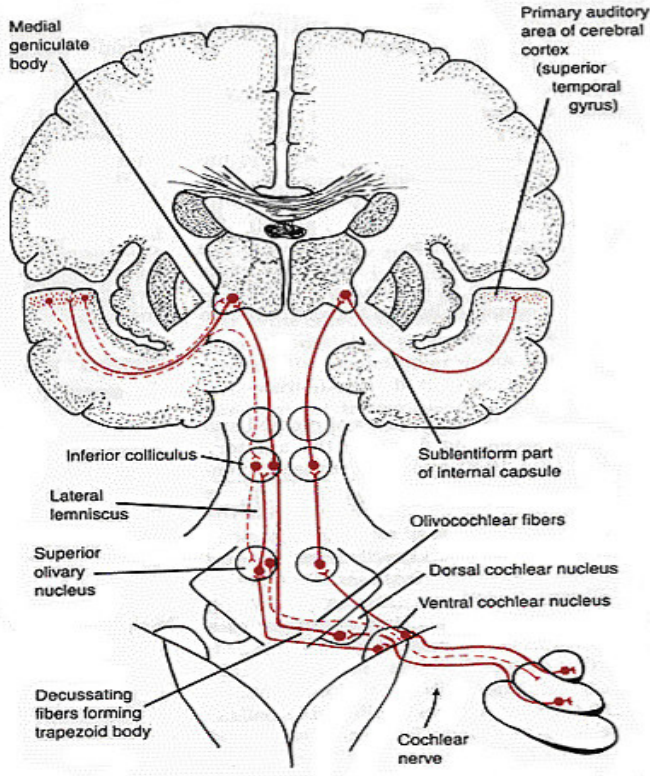
Koklear çekirdekler superior olivary kompleksi inferior kollikulusa bağlar.

**İnferior kollikulus:** İki taraflıdır ve mezensefalonda yerleşmiştir. Beyin sapının tavanının bir kısmını yapar. Çıkan işitme lifleri için başlıca konağı oluşturur ve akustik bilgileri hazırlar. Alt beyin sapından gelenleri üst kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir.

**Medial genikulat cisim:** Talamusta bulunur. İnfierior kollikulus ile işitme korteksi arasında bir ara istasyondur.

**İşitme Korteksi:** Primer işitme korteksi ve ilişkili sahalar olmak üzere iki kısma ayrılır. İlişkili sahalar hem akustik hem de diğer duysal girdileri alırlar. Primer işitme korteksi temporal lobun üst kısmında yerleşmiştir 41–42 olarak numaralandırılmıştır. Spesifik ve nonspesifik ilişkili sahalar ile çevrelenmiştir (Akyıldız 2002).

Korti organında oluşan uyarılar ganglion spiraledeki (Corti ganglionu) sinir hücrelerinin dendritleri tarafından algılanır. Bu sinir hücrelerinin aksonları *n.cochlearis* adını alarak bu uyarıları poststaki koklear çekirdeklere götürür. Koklear nukleuslar, ventral nukleus ve dorsal nukleus olmak üzere iki gruptur. Ventral nukleuslar da, anteroventral koklear nukleus ve posterolateral koklear nukleus olarak ikiye ayrılır. Koklear nukleuslardan çıkan nöronlar işitme yollarının ikinci nöronunu oluştururlar. Bunların çoğu çaprazlaşarak karşı taraf *superior olivary kompleksine* giderler ve az sayıda lifler ise ipsilateral superior olivary komplekse ulaşırlar. Superior olivary kompleks, işitme yolunun ilk merkezi olarak kabul edilebilir. Buradan kalkan lifler lateral lemniskusu oluşturarak inferior kollikulusa giderler. İnfierior kollikulus mezensefalonda bulunur. Alt beyin sapından gelen uyarıları üst kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir. İçerisinde 18 belli başlı hücre tipi ve işitme bakımından özel görevi olan 5 ayrı bölge vardır. Bu bölgenin işitme davranışları ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Örneğin frekans ve şiddetin birbirinden ayrılması, gürültü ve stereo işitme gibi birtakım fonksiyonlarda görev yaptığı düşünülmektedir. Bu bakımdan inferior kollikulusun, işitsel uyarı için bir ara konak olmaktan çok daha önemli merkez olduğu kabul edilmektedir. İnfierior kollikulustan kalkan lifler talamusta bulunan medial genikulat cisme, oradan da işitme korteksine giderler. İşitme korteksi, temporal lobda Sylvian yarığındadır (Akyıldız 2002). (Şekil 7)



*Şekil 7: Santral işitme yolları*

### 2.3. İÇ KULAK HİSTOLOJİSİ

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

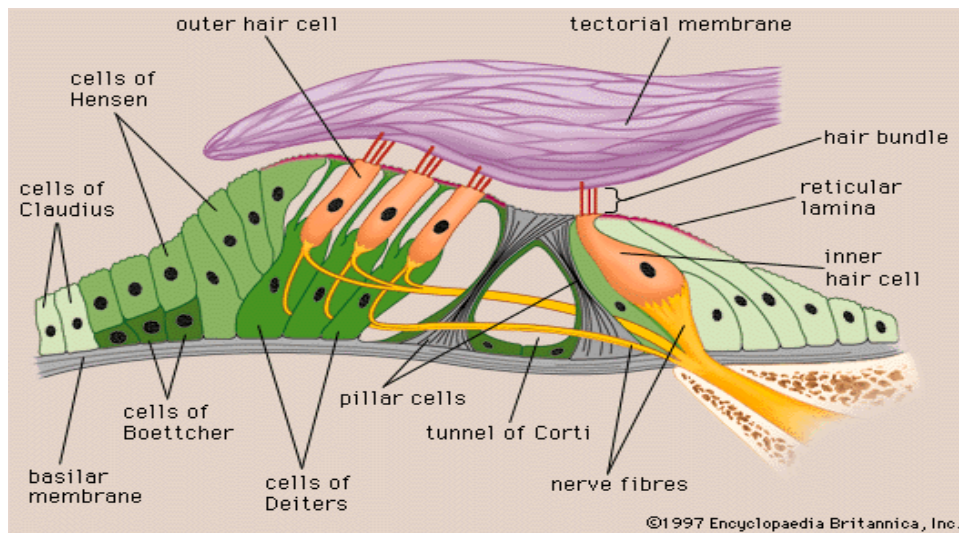
**Reissner membranı:** Skala vestibuli ve skala mediayı birbirinden ayıran birer sıra hücre arasına yerleşmiş ince bir bazal laminadan yapılmıştır. Endolenfe bakan hücreler küboid yapıda olup apikal mikrovilluslar içerirler. Perilenfe bakan hücreler ise gevşek biçimde birbirlerine bağlı skuamöz yapıya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

**Lateral duvar:** Duktus koklearisin yan ve dış duvarının yapar. En dışta çoğunluğu tip 1 fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuş spiral ligament bulunur. Spiral ligamentin iç tarafında ise çok katlı yassı epitelden stria 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.

**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; Cladius hücreleri taban kısmı ile baziller membran arasına yerleşmiş, tek katlı küboid hücrelerden oluşan, fibronektin üreten ve karbonik anhidraz içerdiğinden dolayı iyon ve sıvı trasportunda etkili olan Boettcher hücreleri bulunur (Santi and Mancini 1998).

**Korti organı:** Baziller membran ve perilenfteki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyaran elektrik akımlarına dönüştürür. Korti organı baziller membran, üzerine dayanmış destek hücreleri, spiral şeklinde dizilmiş çeşitli duyuşal hücreler ve bunların üzerini örten tektorial membrandan oluşur. (Şekil 8)

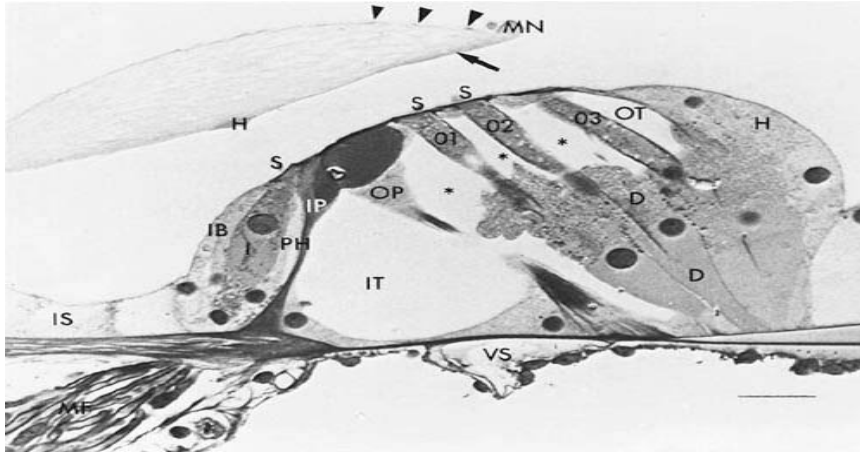


**Şekil 8:** Korti organı

### 2.3.1. Destek Hücreleri

**Hensen hücreleri:** Korti organının yan sınırını oluşturur. Koklea apeksine doğru uzunlukları artar. Çekirdekleri sitoplazmanın üst kısmında bulunur. Birkaç dizi halindedirler. Hensen hücreleri ile dış titreşim tüylü hücreler arasında dış korti tüneli bulunur (Santi and Mancini 1998, Akyıldız 2002).

**Deiters hücreleri:** Dış tüylü hücrelerin destekleyici hücreleridir. Baziller membrana bağlıdır. Dış titreşim tüylü hücrelerin çevresini sararlar. Sadece tabanda açıktır ve buradan da efferent ve afferent sinir lifleri dış titreşim tüylü hücrelere ulaşır. Dış titreşim tüylü hücreler ve Deiters hücreleri ve parmaklı çıkıntılarla retiküler membranın oluşmasına katkıda bulunurlar. Dış tüylü hücrelerle Deiters hücrelerinin parmaklı çıkıntıları arasında sıvı dolu boşluğa Nuel boşluğu adı verilir (Santi and Mancini 1998, Akyıldız 2002). (Resim 1)



**Resim 1:** Fotomikrografta Corti organının radyal kesiti ve içerdiği hücrelerin görüntüsü; Hensen hücreleri (H), Corti'nin dış tüneli (OT), Deiters hücreleri (D), Nuel Boşluğu (yıldızlar), üç sıra dış titreşim tüylü hücre (O3, O2, O1), dış sütun hücreleri (OP), Corti'nin iç tüneli (IT), iç sütun hücreleri (IP), iç titreşim tüylü hücre (I), tüylü hücre stereociliaları (S), iç parmaklı hücreler (PH), ve iç sınır hücreleri (IB). Ayrıca iç sulkus hücreleri (IS), myelinli sinir lifleri (MF), vasa spirale (VS), tektoryal membran ve Hensen şeriti (H), Hardesty membranı (ok), marjinal net (MN) ve cover net (okbaşları).

**Sütun hücreleri (pillar hücreler):** Dış ve iç olmak üzere iki tip pillar hücre vardır.

Retiküler laminanın bazı kısımları ile korti tünelinin oluşmasına katkıda bulunurlar. Destek hücrelerinin tabanları geniş ve çekirdekleri yuvarlaktır. Aktin filamanlar ve mikrotübüllerden oluşurlar. Hücrelerin apikal uzantısı dikdörtgen biçiminde sonlanır ve retiküler laminanın oluşmasına yardım eder. Ayrıca iç korti tünelinin oluşmasında katkıları vardır. Pillar hücrelerin parmaksı çıkıntıları, hem dış titreşim tüylerinin ve hem de iç titreşim tüylü hücrelerin yan sınırlarını yapar (Santi and Mancini 1998, Akyıldız 2002).

**İçsınır ve falangeal (parmaksı) hücreler:** İç titreşim tüylü hücrelerle, iç sulkus hücrelerini birbirinden ayırır. İç sınır hücreleri korti organının en medial kenarını yaparlar ve membrana tectoria hücreleri ile devam ederler. İç falangeal hücreler, dış tarafta dış titreşim tüylü hücreleri birbirinden ayırırken iç tarafta iç titreşim tüylü hücrelerle iç sulkus hücrelerinin arasına yerleşir. Tabanda iç falangeal hücreler, iç titreşim tüylü hücrelerle birlikte myelinsiz sinir liflerini çevrelerler (Santi and Mancini 1998, Akyıldız 2002).

### 2.3.2. Duysal Hücreler

**Stereosilia:** Bunlara sensoriyal hücreler de denir. İç ve dış saçlı hücreler, hücre iletimi için önemli olan apikal stereosilia içerirler. (Resim 2 ve 3) Uzunlukları tabandan tepeye doğru ve içten dışa doğru gittikçe artar. İç saçlı hücre stereosiliası, küp şeklindeki dış saçlı hücre stereosiliasından aşağı yukarı iki kat kalındır. Stereosiliası gerçek silia olmayıp saçlı hücrelerin kutikuler tabakasından uzanan, uzun ve sert mikrovilluslardır. Stereosilialar yatay ve dikey bağlantılarla birbirlerine bağlanmışlardır. Stereosiliaların rijit yapısı, içerisindeki polarize aktin filamentlerinin aksiyel olarak bulunmasına bağlıdır. Olgun koklear saçlı hücreler, vestibüler saçlı hücrelerin aksine kinosilium içermezler. Dış saçlı hücrelerin stereosiliaları "V" veya "W" şeklinde dizilmişlerdir. Saçlı hücrelerin apikal yüzeyleri altı ya da yedi stereosilia tabakası içerir.

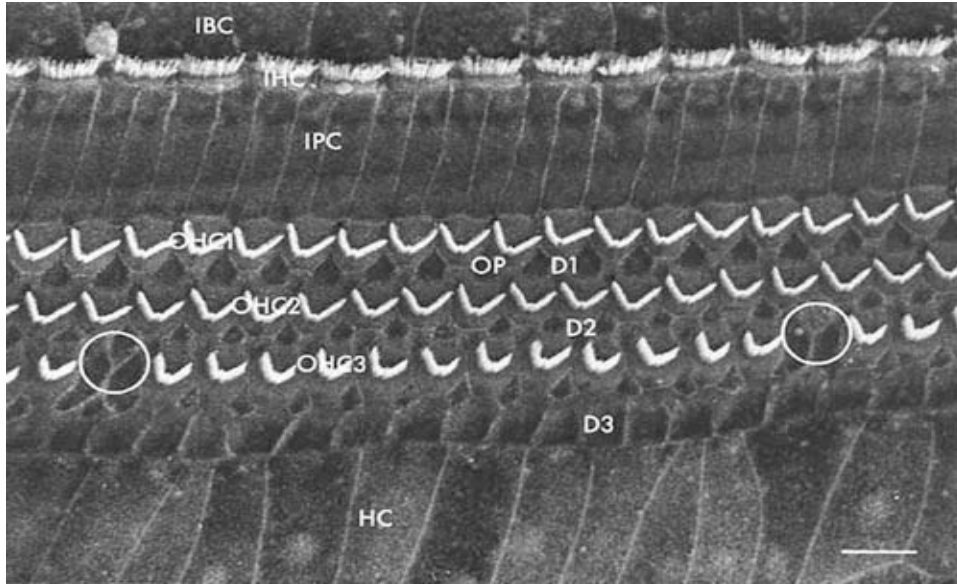


**Resim 2:** *Stereosilialar*

**Dış saçlı hücreler:** Korti organı içinde, apikal ya da bazal uçlardan Deiters hücrelerine ve bunların parmaksı çıkıntılarına bağlanır. İnsanda ortalama 13400 dış saçlı hücre vardır. Dış saçlı hücreler retikuler lamina içinde medialden laterale doğru dizilmişlerdir. Hücre uzunluğu apekse doğru artar ve 14 mikrondan 55 mikrona ulaşır. Saç hücrelerinin apikal yüzündeki parmaksı uzantılara stereosilia denir. En uzun dış saç hücrenin stereosiliası, tektorial membranın alt yüzüne bağlanır. İç plazma membranı boyunca Hensen cisimcikleri içeren yüzey altı sisternalar vardır. Bu sisternaların dış saç hücrelerinin hareketleriyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Deiters hücrelerinin uzantıları dış saç hücrelerinin dış ve yan tarafına bağlanır. Dış saç hücrelerinin taban sonlarında, birkaç küçük afferent sinir ucu ve on adet geniş vezikül dolu efferent sinir ucu vardır (Santi and Mancini 1998).

**İç saçlı hücreler:** Vestibüler saçlı hücrelere benzerler. Bu hücreler destek hücrelerinin sıkıca sardığı yassı görünümlü tek tabaka oluştururlar. İç saçlı hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür (Santi and Mancini 1998, Akyıldız 2002).





**Resim 3:** İç ve Dış Titrek Tüylü Hücreler ve Stereosilyalarının elektronmikroskopik Görünümü; Deiters Hücreleri (D1, D2, D3), Hensen Hücreleri (HC), İç Sıra Hücreler (IBC), İç Titrek Tüylü Hücreler (IHC), İç Parmaksı Hücreler (IPC) ve koklear skar bölgeleri görülmektedir (Çemberler)

### 2.3.3. İç Sulkus Hücreleri

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 hücrelerarası Flamanları ile birbirlerine sıkıca bağlanmışlardır (Santi and Mancini 1998, Akyıldız 2002).

### 2.3.4. Spiral Limbus Hücreleri

Kemik spiral laminanın iç kenarında bulunan damarsal konnektif doku tabakasıdır. En iç kenarına Reissner tutunur. Dış kenarını, iç sulkus hücrelerinin yaptığı Huschke dişi diye adlandırılan sivri bir çıkıntı oluşturur. Spiral limbusun endolenfatik yüzü tektorial membranın limbal bölümü diye adlandırılan ince ekstrasellüler matriksle örtülüdür. Spiral limbus; bağ dokusu fibroblast benzeri hücreler, damarsal elementler ve ekstrasellüler filamentler içerir (Santi and Mancini 1998).

### 2.3.5. Tektorial Membran

Spiral limbus, iç sulkus ve korti organının üzerini örten hücresiz, ekstrasellüler bir

matrikstir. Temelde fibröz materyalden yapılmış ve endolenfle ıslanmış görülür. Altı bölüme ayrılır: limbal tabaka, fibröz matriks, marjinal bant, ağsı örtü, Hensen çubuğu ve Hardesty membranı. Tektorial Membranı korti organı seviyesinde dış saçlı hücreleri örter ( Santi and Mancini 1998).

### **2.3.6. Kemiksi Spiral Lamina**

Modiolustan baziler membranın iç kenarına kadar uzanan ince, spiral bir kemik tabakadır. Spiral laminanın içi korti organına giriş çıkış yapabilen sinir liflerinin myelinizasyonlarını kaybedip korti organına girdikleri yerdeki, habenulae perforata denilen kanallarla delinir (Santi and Mancini 1998).

## **2.4. İÇ KULAK FİZYOLOİSİ**

**İç kulak sıvıları:** İç kulak sıvıları perilenf, endolenf ve kortilenf olmak üzere üç çeşittir. Perilenf BOS'tan kaynaklanmaktadır. Kimyasal olarak ekstrasellüler sıvıyı andırır, Na<sup>+</sup>dan zengin (Na<sup>+</sup>140mEq/L), K<sup>+</sup>dan fakirdir. (5,5-6,25mEq/L). Endolenf yapımında stria vaskularis rol alır. K<sup>+</sup>dan zengin (140-160mEq/L), Na<sup>+</sup>dan fakirdir. (12-16 mEq/L). Kortilenf korti tüneli ve Nuel boşluklarında bulunur. BOS'tan kemiksi spiral laminanın kanalcıkları içinde seyreden akustik sinirin lifleri boyunca gelir. Endolenfin yüksek K<sup>+</sup> içeriği nöral iletiyi engelleyeceği için korti tünelinin içinden geçen dış saçlı hücrelerin lifleri kimyasal olarak perilenfe benzeyen kortilenf ile sarılmıştır (Lawrence 1991, Dirckx 1996).

## **2.5. İŞİTME FİZYOLOJİSİ**

### **Ses Dalgası ve Özellikleri**

Ses enerjisi bir titreşimdir. Yayıldığı ortam moleküllerinin ardışık olarak sıkışmasına ve gevşemesine neden olur. Ses dalgalarının hızı, yayıldığı ortamın yapısına göre değişir. Katı ortamlarda en hızlı, gaz ortamlarda ise en düşük hızla yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin ortasındadır. Deniz seviyesinde 20°C derecelik sıcaklıktaki hava tabakasında sesin hızı 344 m/sn olarak bulunmuştur. Sıvı ortamlarda

ise havaya göre 4 kat hızlı olarak yayılır (1437 m/sn). Kemikte ise yayılma hızı 3013 m/sn olarak bulunmuştur. Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı, tonu ya da perdesi denir. Sesin frekansı saniyedeki titreşim sayısı, Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16–20000 Hz aralarında sesleri duyar. Sesin şiddet birimi desibeldir (dB) ve insan kulağı tarafından duyulan en küçük ses şiddeti 20 dB olarak tanımlanır. Bir ortamın ses dalgalarının yayılmasına gösterdiği dirence akustik direnç ya da empedans denir. Empedans, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılıdır. Ses dalgaları ortam değiştirirken her iki ortamın empedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur (Akyıldız 2002).

İşitme atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır ve işitme sistemi denen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır.

İşitme birbirini izleyen bir kaç fazda gerçekleşir.

**A) İletim (conduction) fazı:** İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden dış ve orta kulak aracılığı ile korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik olay sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol oynar (Abbas and Miller 1998)

Sesin atmosferden korti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepeci, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve/veya şiddetlendirici etkileri vardır. Ses dalgaları başa çarpınca yansır ya da az miktarda da olsa kırılır. Sesin geliş yönüne göre, ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında ses dalgalarının basıncı artar aksi taraftaki kulak bölgesinde basınç düşer. Bu sesin iki kulağa ulaşması arasında 0,6 m/sn. bir fark oluşturur ki sesin geliş yönünü bu şekilde ayırt edebiliriz.

Orta kulak, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama geçmesini sağlar. Ses dalgaları orta kulaktan iç kulağa geçerken yani direnci düşük olan gaz ortamdan direnci daha yüksek olan sıvı ortama geçerken ortalama 30 dB civarında bir enerji kaybına uğrar. Orta kulak, bu ses dalgalarındaki enerji azalmasını

önlemek amacı ile empedans (direnç) denkleştirme görevi üstlenir (Bluestone 1991, Brenda et al 1996). Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç mekanizmayla olmaktadır.

1) Kulak zarının işitmede rol oynayan pars tensa kısmı, hem kemik anulus içine sıkıca yerleşmiştir hem de manubrium malleiye sıkı bir şekilde yapışıktır. Kulak zarı kemiğe sıkı bir şekilde yapıştığı için anulusta titreşemez, ince olan orta kısımda titreşir ve titreşim enerjisi yarı sabit manubrium mallei'de yoğunlaşır. Bu şekilde ses enerjisi iki katına çıkar.

2) Kemikçikler bir kaldıraç gibi etki eder. Bu kaldıraçta, manubrium mallei ve inkusun uzun kolu kaldıracın kollarını, malleus başı da destek noktasını oluşturur. Ses dalgası ile inkudo-malleolar kompleks tek bir ünite gibi hareket eder. Bu şekilde kulak zarını titreştiren ve manubrium üzerinde yoğunlaşan ses enerjisi inkudo-malleolar kompleks aracılığıyla stapesin başına 1.3 kat güçlenerek ulaşmış olur.

3) Kulak zarı ve stapes tabanındaki titreşim alanları arasında ki oran yaklaşık olarak 18/1dir. Kulak zarının en periferik bölgelerinin titreşmediği düşünülürse efektif oran 14/1dir. Ses, kulak zarı ile stapes tabanının birbirine oranı ile orantılı olarak 14 kat güçlenerek iç kulağa geçer (Guyton and Hall 1986, Bluestone 1991, Brenda et al 1996).

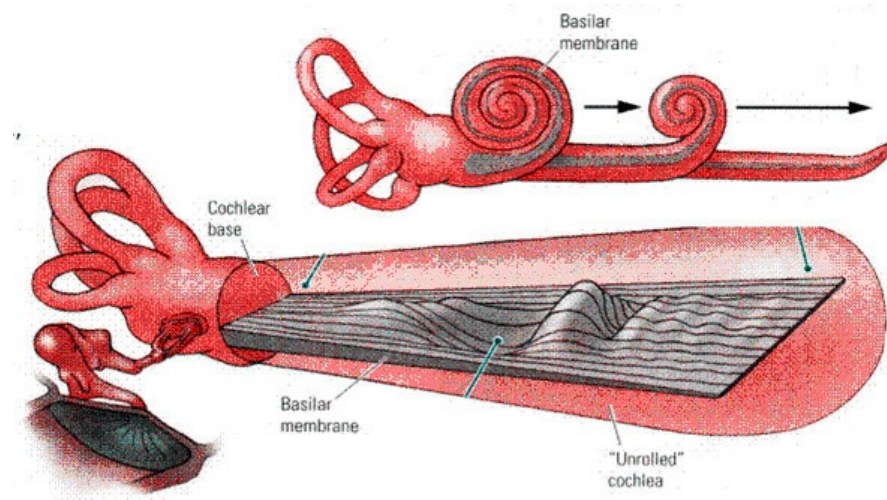
**B) Dönüşüm (transduction) fazı:** İç kulakta frekansların periferik analizi yapılı ve corti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüştürülür (Brenda et al 1996).

**Ses dalgalarının perilenfe iletilmesi:** 1960 yılında Bekesy kobaylarda stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda meydana getirdiği değişiklikleri araştırdı.

Ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziller membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy bu harekete ilerleyen dalga “travelling wave” adını vermiştir (Şekil 9). Bazal membran bazal turda dar (0.12 mm), apikal turda daha geniştir (0,5 mm). Bazal turda baziller membran gergindir ve baziller membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da baziller

membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır.

Baziller membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde bazal membran amplitüdüleri bazal turda en yüksektir. Buna karşılık alçak frekanslarda bazal membran amplitüdüleri apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır.



**Şekil 9:** İlerleyen Dalga Modeli

Kokleada yaklaşık 3500 iç saçlı hücre (İSH) ve 13000 dış saçlı hücre (DSH) bulunmaktadır. Bu hücreler ses enerjisinin, yani mekanik enerjinin, sinir enerjisine dönüşümünde rol alırlar. En uzun dış saçlı hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlanır. Daha kısa silialar ve iç saçlı hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlı olmadığı düşünülmektedir. Bazal membrandaki yer değişimi, tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki DSH'lerini bükerek hareketlendirir. Tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki sıvı kayma hareketi İSH'leri hareketlendirir. Böylece İSH hız, DSH yer değiştirme algılayıcısı olarak görev görür. Her saçlı hücrenin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Bu durum baziller membran amplitüdüleri için de geçerlidir.

Kokleada 3 tür elektrik potansiyeli vardır.

1) Endokoklear potansiyel: Stria vaskularis tarafından oluşturulur (Lee 1999). Anoksiye ve oksidatif metabolizmayı bozan kimyasal ajanlara aşırı duyarlı olduğu

için, varlığı stria vaskularisin aktif iyon pompalama sürecine bağlıdır.

2) Koklear mikrofonik: Büyük ölçüde DSH ve bunların meydana getirdiği K iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarılarıyla ilişkilidir. DSH harabiyetinde kaybolur.

3) Sumasyon potansiyeli: İSH içindeki elektriksel potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Ses uyarısına, frekansına ve şiddetine göre değişir. (Brenda et al 1996)

**C) Sinir şifresi (neural coding) fazı:** İç ve dış saçlı hücrelerde meydana gelen

elektriksel akım, kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre korti organında kodlanmış olur (Akyıldız 2002).

İnsanlarda işitme sınırı 30000 liften yapılmıştır. Bu liflerin %90-95'i miyelinli, bipolar ve İSH'nde sonlanan tip I nöron şeklindedir. Buna karşılık %5-10'u miyelinsiz, unipolar ve DSH'nde sonlanan tip II nöron şeklindedir. Tıpkı saçlı hücrelerde olduğu gibi her sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans vardır (Bhalla and Lesser 2003).

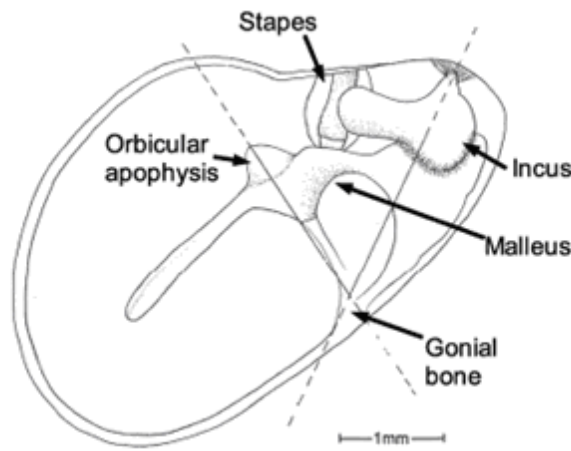
**D) Algı (cognition) – birleştirme (association) fazı:** Tek tek gelen bu sinir iletimleri, işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Böylece sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir.

Spiral gangliondaki sinir hücrelerinin aksonları n. koklearis adını alarak pontadaki koklear nukleuslara ulaşırlar. Koklear nukleuslar, ventral ve dorsal olmak üzere iki gruptur. Düşük frekanslı seslerle oluşan uyarı ventral nukleusta, yüksek frekanslı seslerle oluşan uyarı dorsal nukleusta sonlanır. Bu liflerin çoğu beyin sapının karşı tarafına geçerek superior olivar komplekse katılırlar. Lifler buradan lateral lemniskus ve inferior kollikulus'a giderler. Inferior kollikulustan çıkan lifler medial genikulat nukleus aracılığı ile temporal loptaki Sylvian fissürüne yerleşmiş işitme merkezine gelirler (Lee 1999).

## 2.6. SIÇAN KULAĞI ANATOMİSİ

Sıçan orta kulağı insan orta kulağındaki tüm anatomik yapıları içerir. Tahmin edileceği üzere, sıçandaki kemikçikler insandakilere göre çok daha küçük olup yaklaşık çeyrek boydadır (Judkins and Li 1997). Sıçan orta kulak morfolojisi, Fleischer tarafından (1978) mikrotip organizasyon ortaya konularak tanımlanmıştır. Bu dizaynın iki ayırt edici özelliği vardır:

- 1) Malleus, gonial bone bölgesinde timpanik anulusa yapışmıştır.
- 2) Malleus başı üzerinde orbiküler apofiz olarak adlandırılan geniş bir kütle vardır.



**Şekil 10:** Sıçan orta kulağı. Lateralde, timpanik membran kaldırılmış halde. Sıçan ve diğer mikrotipler, burada gösterildiği gibi, iki adet rotasyon aksına sahiptir.

İnsanlarda, timpanik membran alanı  $\sim 66 \text{ mm}^2$ dir. Oysa sıçanlarda yalnızca  $\sim 11 \text{ mm}^2$ dir. Pars tensa ve pars flaksidanın rölatif boyutları da tamamen farklıdır. İnsanlar, timpanik membranın total büyüklüğü ile kıyaslandığında çok küçük bir pars flaksidaya sahip iken, sıçanlarda pars flaksida timpanik membranın 1/4 ila 1/3'ünü oluşturur.

Sıçan orta kulağının küçük bullası ve genellikle kapalı olan, horizontale yakın östaki tüpü (ÖT) vardır. ÖT mukozası, büyük yoğunlukta goblet hücreleri, daha az miktarda da muköz glandlar içerir (Daniel et al 1982). Sıçan ÖT açılma basıncı insandakine benzerdir (Hellström and Stenfors 1983). ÖT iki ayrı silyalı ve sekretuar kanal yoluyla epitimpaniuma bağlıdır. Sıçan ve insan mukozası mukosilyer transport sistemi dağılımında benzerlik gösterir (Albiin et al 1986). Sıçan orta kulağı temporal kemikte yerleşmiş ve iyi korunmuştur. Ancak timpanik membran muayenesi için sıradan bir otomikroskop ile kolayca ulaşılabilir. Sıçan orta kulağının üç boyutlu yapısı

insaninkine benzer. Ancak mastoid hücreler yerine kavite tabanından çıkıntı yapan timpanik bulla mevcuttur (Hellström et al 1982). Pars tensa ve geniş pars flaksidası ile timpanik membran, lateral duvarın büyük kısmını oluşturur. Medial duvarda promontoryum, yuvarlak pencere, stapes ile birlikte oval pencere ve ÖT'nün timpanik ağızı yerleşmiştir. Silyalı ve sekretuar iki kanal dışında 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.

İnsanlarda, malleus-inkus kompleksi genellikle, en azından düşük frekanslarda, iki asıcı ligaman doğrultusunda olan rotasyonel aksa sahiptir. Bu iki ligaman; anterior malleolar ve posterior inkudal ligamanlardır. Fleischer (1978), mikrotip kulakta, malleusun timpanik anulusa belirgin fiksasyonuna rağmen kompleks halde rotasyon yapabildiğini belirtmiştir. Bu ilişki ve inkus kısa kolunun bağlantısı insandakine benzer rotasyonel aks oluşturur. Sıçanlar ile insanlar arasındaki farklardan bir tanesi, sıçanlarda manubriumun, rotasyon aksına paralele yakın yerleşmesidir. Fleischer (1978), genişletilmiş model üzerinde yaptığı çalışmalarda orbiküler apofizin meydana getirdiği ek kitlenin, malleus-inkus kompleksinin yerini değiştirdiğini bulmuştur. Bu da yüksek frekanslarda malleusun transvers bölümü doğrultusunda ikinci bir rotasyon aksı oluşturmaktadır. Bunlara dayanarak, mikrotip kulakların iki tane rotasyon aksı olduğu ve malleusların iki adet net olarak tanımlanmış vibrasyon modu olduğu olduğu sonucuna varmıştır.

**Denge organı:** Diğer memelilerde olduğu gibi, denge organı osseoz labirentle çevrelenen membranöz labirenti içerir. Anterior semisirküler labirentin dorsolaterali gösteren verteksi 7.0 mm uzunluğa (crus commune 1,3 mm) ve 0,21 mm genişliğe sahiptir. Ampullası 0,83 mm uzunluk, 0,61 mm genişliğindedir. Kanal sagittal düzlemde 27,2°, transvers düzlemde 52,7° açı yapar. Kanalı laterale yönelen posterior semisirküler kanalın verteksi 6,0 mm uzunluğunda ve 0,22 mm genişliğindedir. Ampullası 0,83 mm uzunluğunda ve 0,6 mm genişliğindedir. Crista ampullarisin serbest kenarı kaudodorsal yönündedir. Kanalın düzlemi sagittal düzlemde 27,6° ve transvers düzlemle 60,7° açı yapar.

Lateral semisirküler kanal laterale kıvrılır; uzunluğu 6,1 mm, genişliği 0,22 mm'dir. Ampullası 0,79 mm uzunluğunda, 0,55 mm genişliğindedir. Cristanın serbest kenarı kaudale yönelir. Horizontal düzlemle (okspital kemiğin pars horizontalisi) kanal



28,4 derece açı yapar. Lateral semisirküler kanalın nonampuller ucu kommunikasyonu sağlamak için posterior kanalın ampuller ucu ucuna ulaşır ve birleşir.

Anterior ve posterior semisirküler kanallar 102,3 derece'lik bir açı oluştururlar, bu açı anterior ve lateral kanallar arasında 89,7°, posterior ve lateral kanal arasında 89,8°'dir.

Utrikulus, bir tarafta anterior ve lateral kanalın ampullasının diğer tarafta commune krusun ve posterior kanalın ampullasının arasında iğ şeklinde vesikül (kese) gibi yerleşmiştir. Onun uzun eksenini 1,3 mm, vertikal çapı 0,71 mm, horizontal çapı 0,4 mm'dir. Kaudal bölümün medial duvarından (makula utrikulusun yaklaşık 120-150µ arkasından), endolenfatik kanal (endolenfatik kese ile birlikte 3,3 mm uzunluğunda) çıkar. Aquaductus vestibüli dorsale ve mediale ilerler. Bir valvle desteklenen orgine yakın bölgeden, sacculus doğru ventromedial yönde ilerleyen ductus utrikulosakkularisi oluşturur. Makula utrikuli 0,6 mm uzunluğu ve 0,51 mm genişliğiyle neredeyse sferik (küre) şeklindedir. Utrikulusun ventrolateral duvarında lokalizedir. Yüzeyi dorsomediale yönelmiştir. Sacculus, laterale doğru yassılaştırılmış ve kross kesitte üçgen şeklindedir. Yüksekliği 0,95 mm, horizontal uzunluğu 0,44 mm'dir. Ductus reuniens 1mm uzunluğundadır. Kıvrık yüzeyi esasen laterale yönelir. Uzunluğu 0,6 mm, genişliği 0,48 mm'dir.

**İşitme organı:** Kokleanın eksenini daire tam olarak sagittal ve horizontal düzlemde yerleşmiştir. Koklea tarafında yapılan dönüş sayısı  $2^{1/4}$  veya  $2^{1/2}$  olarak belirlenmiştir. Koklear kanalın uzunluğu 12,16 mm'dir. Membranöz kokleanın yapısı diğer memeliler gibidir.

## 2.7. OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Otoakustik emisyonlar (OAE), insanların ve hayvanların dış kulak yolundan tespit edilebilen, koklear kaynaklı, hafif şiddette akustik enerji yayılımlarıdır. OAE'lar perinöral bir olay olup, stapes tabanı ile afferent koklear sinir liflerinin sinapsları arasında meydana gelir (Özturan et al 1994). Oluşumunda, dış tüylü hücrelerin önemli rolleri olduğuna dair birçok kanıt mevcuttur. İşitme kaybının olduğu frekanslarda emisyonların saptanmayıp, işitmenin normal olduğu frekanslarda

emisyonunun saptanması, OAE'ların koklear orjinli olduğunu gösteren bulgulardandır.

Bazal membran titreşimleri, uyarı şiddetindeki artışa paralel olarak orta kulaktaki lineer artışa karşın, nonlinear özellikler gösterir. Buna göre orta veya yüksek şiddette olan uyarılar, OAE amplitüdlerinde çok kısıtlı miktarda (nonlinear tarzda) artışa yol açar. OAE amplitüd gelişimi, çoğu kulakta düşük amplitüdü uyarılar için artan uyarı amplitüdü ile lineer artış gösterir. Ancak uyarı amplitüdü arttıkça, OAE oluşumuda non lineer olur. Bu da OAE'ların koklear orjinli olduğunu destekler (Akyıldız 2002).

Koklear kaynaklı herhangi bir sesin dış kulak yolundan alınarak kaydedilmesi sonucu OAE cevapları ortaya çıkar. OAE'lar iki grupta tanımlanmaktadır (Özturan et al 1994).

1) Spontan otoakustik emisyonlar.

2) Uyarılmış otoakustik emisyonlar.

### **Spontan otoakustik emisyonlar**

Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE), dışarıda akustik uyarı olmadan kendiliğinden oluşan koklear kaynaklı, tonal, düşük seviyedeki dar bant sinyalleridir. SOAE'lar normal işiten kulakların % 40-50'sinde saptanabilen, amplitüdüleri -10 ile +20 dB SPL (Sound Pressure Level) civarında olan saf tonlardır (Judkins and Li 1997). En yüksek 1-2 kHz arasında alınmasına karşın diğer OAE'lar daha yüksek frekanslarda saptanabilmektedir. SOAE'nun varlığı, emisyonun görüldüğü frekans bölgesinde işitmenin normal sınırlarda olduğunu destekler. Ancak sağlıklı bir popülasyonda, kulakların sadece bir kısmında spontan emisyon alındığı için klinik uygulamalarda fazla kullanılmamaktadır. Ayrıca şiddetli tinnitus vakalarının SOAE'lar ile bağlantısı olduğu varsayılmaktadır.

SOAE'lar diüurnal ritim gösterir. Sabahtan akşama kadar ortalama frekans azalması 3 Hz'i bulur. Bu diüurnal ritim, vücut ısısının sabah en düşük olması ve akşama doğru 1oC artması ile vücuttaki hormonal değişikliklere bağlanabilir. SOAE frekansı menstruasyondan önce en az iken, ovulasyon sonrasında en fazla hale gelirler. BOS basıncının yüksek olduğu yatar pozisyonda SOAE frekansının, dik oturur pozisyondakine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. BOS basıncı, koklear

akuadukt yoluyla kokleada ki perilenfatik basıncı etkiler. Bu basınç değışikliği, SOAE'ların frekansını etkileyen önemli bir faktördür (Özturan et al 1994).

**Uyarılmış (evoked) otoakustik emisyonlar (EOAE):** EOAE'ların üç tipi vardır:

- a) SFOAE (*Stimulus frekans OAE*)
- b) TEOAE (*Geçici uyarılmış OAE*)
- c) DPOAE (*Distorsiyon ürünü OAE*)

### **Stimulus frekans OAE (SFOAE)**

SFOAE, düşük seviyedeki uzun süreli sabit tonlarla akustik uyarı sonucu oluşan cevaplardır. Frekans spesifiktir ancak uyarılar sürekli verildiği için cevaplarla uyarıların ayrı olarak algılanmasında güçlük vardır. Bu nedenle ve teknik zorluklardan dolayı klinik kullanımı kısıtlıdır.

### **Geçici uyarılmış OAE (TEOAE)**

TEOAE, kısa 'klik' gibi akustik uyarılarla elde edilir. Bu kısa akustik uyarılar sonrası, zaman averajlama yöntemi ile kayıta geçmektedir. Uyarının özelliği ise geçici olmasıdır. Ölçüm için genellikle 80 dB SPL şiddetinde bir ses kaynağı ve 260 adet uyarı kullanılır. TEOAE'ların zayıf olması (30 dB'in altında) ve uyarı şiddetindeki artışla nonlineer olarak gelişmesi nedeniyle, sinyallerin incelenmesinde nonlineer metod için yazılımlar kullanılır. Oluşan cevaplar uyarılara göre gecikerek ortaya çıktığı için, 20 milisaniyelik kayıt aralığının ilk 2 milisaniyesi sıfırlanarak çizdirilir. TEOAE'lar tüm kokleayı uyaran ve geniş band sinyal olan klik şeklindeki uyarıya cevap olarak meydana geldikleri için, frekanslar hakkında DPOAE'lar kadar spesifik bilgi verememektedir. TEOAE'lar işitmesi normal olan vakaların %98-100'ünde vardır. İşitme kaybı 25-30 dB'i geçerse saptanamaz (Özturan et al 1994).

Yaşlanma ile TEOAE cevabı istatistiksel olarak anlamlı oranda düşmektedir. TEOAE, 60 yaşın üzerinde olan olguların yaklaşık % 35'inde saptanabilir. Bu azalma, sadece

yaşa bağı değil, aynı zamanda kişilerin işitme düzeyleri ile de ilgilidir (Ickleys 1998).

### **Distorsiyon ürünü OAE (DPOAE)**

Sağlıklı koklea, bitonal stimuluslar ile intermodülasyon ürünleri denen ek frekansların ortaya çıkması ile sonuçlanan pek çok farklı distorsiyon ürünlerine yol açar. Bu emisyonlar pek çok frekansta ortaya çıkmakla beraber en belirgin emisyon  $2f_1-f_2$  frekansı, DPOAE'ların bazal membranda oluşma yerinden kaynaklanmaktadır. (Austin 2000)

Oluşan DPOAE'nun amplitüdü, stimülasyonda kullanılan tonların şiddetleri ile yakın ilişki gösterir. DPOAE'nun teknik prosedürleri TEOAE'den çok daha kompleksdir. Kulak yoluna iki ayrı frekansta ses vermek için iki minyatür speaker ve bir minyatür mikrofona konması gerekir. Uyarıların frekans ve şiddet oranları ölçümlerin sonuçlarını etkilemektedir. Tüm bu zorluklara rağmen DPOAE'lar periferik işitme sistemi ile ilgili çok ayrıntılı bilgiler verebilir. Pek çok çalışmada, 1 kHz üzerindeki frekanslarda; pure ton odyogramla, DPOAE arasında frekansa spesifik bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Stimulator tonların  $f_2$  şiddetleri düşürülerek DPOAE amplitüdündeki değişiklikler kaydedilir. Bu durum bize cevapların non-lineer olduğunu yani kokleadan kaynaklandığını, enstrumantasyon artefaktı olmadığını kanıtlar.

DPOAE ile kulağı test etmek için kısa bir geçici ses verilir, verilen uyarıdan kokleanın kendi sesini ayırt etmek için koklea içindeki tepki her bir geçici ses arasındaki sessiz periyotta ölçülür. Farklı frekanslarda iki sürekli ses ile DPOAE'nun bir parçasını ele geçirmek kolaydır. İç kulağın bu yan ürünü ya da DPOAE potansiyel olarak TEOAE ile aynı klinik değere sahiptir. 60dB SPL seviyesinde ve daha üzerinde DPOAE testinin yüksek özelliği ve düşük hassasiyeti, TEOAE testinin düşük özelliği ve yüksek hassasiyetini tamamlar. 1 kHz altındaki frekanslarda kokleanın cevaplarını kaydetmede TEOAE daha başarılıdır. DPOAE sinyal çıkarma özelliği 4–5 kHz üzerindeki frekanslarda, TEOAE'dan daha üstündür ve konuşma frekansı üzerinde işitme kaybı için belirleme yaparken önemlidir (Haris and Probst 1997).

DPOAE'ların yüksek hassasiyeti ve iyi frekans özelliği normal duyma fonksiyonu olanları, DSH'nin ciddi lezyonu olan olgulardan ayırmaya imkân verir. DSH lezyonu ciddi olduğunda, özellikle düşük frekanslar için DPOAE, 50 dB üzerinde duyma

seviyesi değişimi olanları ayırmaya izin verir (Bonfils and Avan 1992).

Bununla birlikte, DPOAE'lar pure ton işitme eşiklerini değerlendirmek için uygun değildirler. DPOAE'lar normal ve normale yakın orta kulak ve koklear fonksiyonun ispatını gosterir, fakat işitme eşiklerini yansıtmaz (Robinette and Glatke 2000).

Kemirgenlerde iki tonla uyaran verilmesi sırasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşur (Kemp and Brown 1984, Whitehead et al 1992).

### **Otoakustik Emisyon lmnn Yararları**

- 1) Non invaziv: Anestezi gerektirmeyen ağrısız bir yöntemdir.
- 2) Pasif kooperasyon gereksinimi: ocuk ve mental retarde hastalarda kullanılır.
- 3) Güvenilirliği yüksektir.
- 4) Duyarlı bir testtir.
- 5) Koklea için spesifiktir: DSH'lerini değerlendirir.
- 6) Kısa test zamanı: Geniş hasta grubu taranabilir (Fabiani 1993, Apaydın 1995).

### **Otoakustik Emisyon Kullanım Alanları**

#### **1) İşitme kaybının belirlenmesinde:**

- Yeni doğan, süt çocuğu ve çocuklar (tarama amacı ile)
- Davranış odyometresinde zor karar verilen olgularda, psikojenik işitme kayıplarında
- Erişkinlerde

#### **2) Koklea fonksiyonunun moniterizasyonunda:**

- Ototoksisite: Aminoglikozidler, sisplatin, diüretikler vs.
- Gürültüye bağlı işitme kaybı, prespiakuzide erken tanı

- Ani işitme kaybı

3) Odyolojik ayırıcı tanı: Koklear lezyonların ayırıcı tanısında (Kileny and Zwolan 1998, O'neal et al 2000)

### **OAE ölçüm tekniği**

OAE'ların elde edilmesi için dış kulak yolu, orta kulak ve kokleanın normal olması gerekmektedir. OAE'ların objektif ve noninvaziv olmasının yanı sıra kısa sürede yapılabilmesi odyolojide kullanımını arttırmıştır. Ölçüm sırasında sadece pasif kooperasyona ihtiyaç vardır.

OAE ölçümü için, öncelikle otoskopik muayene yapılarak dış kulak yolu ve kulak zarının normal olup olmadığına bakılmalıdır. Dış kulak yolunu tıkayıcı lezyonlar ve orta kulak patolojilerine bağlı olarak gelişen orta kulakta ki basınç değişiklikleri, OAE cevabını büyük ölçüde etkilemektedir (Chang et al 1993, Doyle et al 2000)

OAE ölçümleri sessiz bir ortamda yapılmalıdır. Kulağa takılan prob içerisinde iki minyatür hoparlör ve bir mikrofon vardır. Hoparlörden verilen klik şeklindeki ses uyarılarına alınan cevaplar, mikrofon aracılığı ile kayıt edilir. Kullanılan mikrofon, OAE'ların düşük seviyelerde olduğu hallerde önem kazanır. İyi mikrofon sensitif ve ortam gürültüsünden az etkilenir özelliğe sahip olmalıdır.

### **2.8. OTOTOKSİSİTEYE GENEL BAKIŞ:**

Bir ilacın veya kimyasal bir ajanın, işitme kaybı, denge bozukluğu ya da her iki semptomu birden ortaya çıkarması ototoksitedir (Rybak 2007). İki ya da daha fazla birbirini takip eden frekansta, 20 dB veya daha fazla işitme kaybı gelişmesi, diğer kayıp nedenleri ekarte edildikten sonra ilaca bağlı işitme kaybı olarak kayıt altına alınmalıdır (Rybak 2007). Herhangi bir ajanın ototoksik sayılabilmesi için, uygulama sonrasında saf ses odiyometrisinde bilateral 250–8000 frekansları arasında en az 10 db kayıp olması kabul edilmiş bir kriterdir (Akyıldız 2002).

Ototoksisite medikal tedavinin istenilmeyen yan etkisidir. Oral, sistemik veya topikal

ilaç kullanımı iç kulakta toksik etki yapabilecek yeterli konsantrasyona ulaşabilir. İlk olarak 19. yy başlarında kinin ve salisilatların tinnitus, işitme azlığı ve vestibüler bozukluğa yol açtığı bildirilmiştir.

Ototoksik maddelere bağlı olarak meydana gelen başlıca yakınmalar; işitme kaybı, çınlama, dengesizlik ve vertigo olmakla birlikte en sık ve çoğu zaman ilk olarak karşılaşılan yakınma tinnitustur. Tinnitus ve işitme kaybı genellikle bilateral ve simetrikdir. Ancak tek taraflı bulgular ile nadir de olsa karşılaşıldığı bildirilmektedir (Akyıldız 2002).

Vestibuler belirtiler, orta derecede dengesizlikten bulantı kusma ile seyreden ciddi vertigo ve hatta ossilopsiye kadar giden klinik tablolar şeklinde olabilir. Vestibuler belirtiler genellikle kompanzasyon mekanizmaları ile zaman içinde hafifler ancak toksik maddelerin cinsine, alım şekli ve süresine bağlı olarak total vestibuler kayıp da söz konusu olabilir (Akyıldız 2002).

Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde, bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda, daha önce ototoksikite ortaya çıkmış olgularda, birden fazla ototoksik ilacın bir arada kullanıldığı hastalarda, daha önceden sensörinöral işitme kaybı (SNİK) mevcut olan olgularda ve kolajen damar hastalığı olan olgularda ototoksik etki daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda ototoksik olarak bilinen ilaçlar dikkatli bir biçimde ve kontrollü olarak verilmelidir. Ayrıca koklear implantlı çocuklarda ve erişkinlerde ototoksik ilaçların kullanılmaması önerilmektedir (Akyıldız 2002).

## **2.9. DOKU YAPIŞTIRICILARI**

Kanayan yaralarda yapıştırıcı madde kullanılması çalışmaları Hipokrat'a kadar dayanmaktadır. Hipokrat yaranın kapanmasını ve hemostazı sağlamak amacıyla ciltte reçine ve kurşunlu gümüş karışımı uygulamıştır. Daha sonraları tabii ve sentetik lastikler, poliüretanlar ve diğer bir çok yapıştırıcı maddelerin sadece ciltte değil çeşitli iç organlarda da hemostaz ve yapışma sağlayabileceği gösterilmiştir. Doku yapıştırıcıları konvansiyonel ve sentetik olmak üzere iki tipe ayrılır. Konvansiyonel olarak en çok bilinen ve sık kullanılan fibrin glue, sentetik olanların ise en çok bilineni siyanoakrilatlardır. Son 30 yıl içinde sentetik doku yapıştırıcılarından

özellikle siyanoakrilatlar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır (Yıldırım 1995).

### **Siyanoakrilat doku yapıştırıcıları:**

Siyanoakrilatlar ilk kez Ardis tarafından 1949 yılında sentezlendi. (Matras 1985, Bhalla and Lesser 2003). Ancak Coover et al. (1959), bunların yapıştırıcı özelliğini keşfedene kadar cerrahi uygulamalar düşünülmemiştir.

Ardis tarafından sentezlenen, ilk bulunan metil-2-siyanoakrilat önce Eastman 910 (Krazy Glue) adıyla plastik, cam, metal gibi ev işleri endüstri yapıştırıcısı olarak kullanılmıştır (Samual et al 1997). İlk kullanılan siyanoakrilat türleri bugün doku toksisitesi nedeniyle kullanılmayan metil-2-siyanoakrilat ve iso-butil siyanoakrilattır. Bugün yalnızca uzun zincirli monomer olan n-butil-2-siyanoakrilat ve 2-oktil siyanoakrilat doku yapıştırıcısı olarak kullanılmaktadır (Toriumi and 1990)

İdeal bir doku yapıştırıcısı, uygun bir süre içinde biyolojik olarak ayrışılabilir nitelikte olmalı ve ayrışma ürünleri toksik olmamalıdır. Siyanoakrilatların hiçbiri ideal yapıştırıcı türlerine uymamakla birlikte yapılan çalışmalar sonucunda sütürsüz cerrahi görüşünü desteklemektedir (Fung et al 1985, Brown et al 1996, Amiel et al 1999, Osmond et al 1999, Özturan ve ark 2001, Mattick 2002, Bhalla and Lesser 2003).

Fibrin doku yapıştırıcılarının HIV, hepatit B virüs, Creutzfeld Jacop infeksiyonları bulaştırma tehlikesinin olmasına rağmen sentetik doku yapıştırıcısı olan siyanoakrilatlarda yoktur (Bhalla and Lesser 2003).

### **Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri**

Siyanoakrilat monomerleri düşük molekül ağırlıklı, renksiz, saydam sıvılardır. Bir alkiloksikarbonil grubu (COOR) ve nitrit (CN) ile birleştirilmiş etilen türevi alkil-2-siyanoakrilat monomerini oluşturmaktadır (Yıldırım 1995). R; metil, etil, isobutil, butil, n-heptil, trifluoroisopropil, pentil, heksil, oktil veya dekil olabilir (Mattick 2002).

Genellikle formaldehit ve alkilsiyanoasetatın esas katalize edilmiş birleşği ile bu monomerler sentez edilirler. Formaldehit ve alkilsiyanoasetatın bu birleşimi neticesinde ortaya çıkan polisiyanoasetat, bir monomer oluşturmak üzere hemen depolarize olur. Bu safhada ortamdaki suyun eliminasyonu önemlidir. Ortamda su



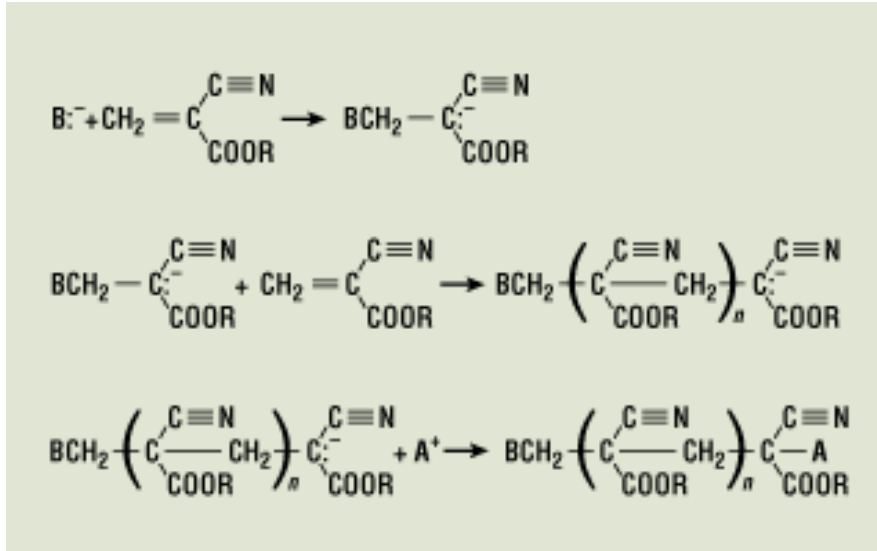
bulunması polimerizasyonu indükler. Polimerizasyon inhibitörü olarak sıvı ya da gaz formunda birçok inhibitör kullanılır. Bunlardan en sık kullanılanları nitrik oksit, sülfür dioksit, fosfor pentoksit ve O-sülfobenzoik anhidrit'tir.

Elektronegatif olan monomerler, anyonların varlığında hızla polimerize olarak katı hale geçerler (Toriumi et al 1990). Polimerize olup katı hale geçmeleriyle yapıştırıcı özelliği kazanırlar. Metilsiyanoakrilatta iki elektron çekici grup bulunur ve bu özelliği nedeniyle anyonik polimerizasyona oldukça yatkındır. Anyonik polimerizasyonda diğer zincir tepkimelerine benzer şekilde başlama, büyüme, zincir transferi ve sonlanma adımları üzerinden ilerler. Ancak safsızlıklardan arındırılmış anyonik polimerizasyonun sistemlerinde sonlanma tepkimeleri önemsizdir ve sonlanma olmadığı varsayılır.

Suyun OH grubu veya doku proteininin bir NH<sub>2</sub> grubu polimerizasyon için gerekli olan anyonlardır (Şekil 11). Polimerizasyon alkali yüzeylerde hafif asidik yüzeylere nazaran daha hızlı gerçekleşir. Siyanoakrilat doku yapıştırıcılarının çoğu ısı uygulanması, çözücünün buharlaşması, basınç veya katalizör ilavesi ile sıvı halden katı hale geçerler. Polimerizasyon hızını belirleyen faktör, ne kadar monomer yüzeyinin substrata maruz kaldığıdır. Polimerizasyon bir asit grubunun ilavesine ya da monomerin deplesyonuna kadar devam eder. Böylece yapıştırıcının ince bir tabakası hızlı, kalın bir tabakası veya büyük bir damlası daha yavaş polimerize olur. Aşırı su varlığında polimerizasyon çok hızlıdır. Böylece iki yüzeyi yapıştırmak için bir araya getirmeye yeterli zaman kalmaz.

Polimerizasyon işlemi reverzibl bir kimyasal reaksiyondur. Oluşan polimer folmaldehit ve siyanoasetat oluşturmak üzere ayrışabilir. Siyanoakrilat yapıştırıcılar bir yıldan daha uzun bir sürede metabolize olarak idrar ve feçesle atılırlar (Pani et al 1968, Bhalla and Lesser 2003).

Doku yüzeyine sürülen siyanoakrilat, yanlış yere uygulandığında veya açılmak istenildiğinde aseton, asetohidril veya su ve etil alkol karışımı ile yumuşatılarak dokudan ayrılabilir (Döner ve ark 1998)



*Şekil 11: Siyanoakrilat yapıştırıcılarının polimerizasyonu*

### Ayrışma ve Toksisiteleri

Dokuda kullanılan yapıştırıcıların ideal kabul edilebilmeleri için bir çok özelliğe sahip olması gerekmektedir. Uygulandığı dokudaki inflamatuvar cevap minimal olmalı, dokuları birleştirme gücü sıkı ve dayanıklı olmalı, karsinojenik olmamalı, doku tarafından kabul edilmeli, absorbe edilebilmeli, uygulandığında vücudun biyolojik fonksiyonlarına zararlı etkisi olmamalı, en son yıkım ürünlerine kadar ayrılabilir olmalıdır (Siedentop 1980 , Ellis and Shaikh 1990).

İdeal bir doku yapıştırıcısı, uygun bir süre içerisinde biyolojik olarak ayrışabilir nitelikte olmalı ve ayrışma ürünleri toksik olmamalıdır. Akut inflamasyon, doku nekrozu, dev hücreli yabancı cisim reaksiyonu, damar duvarında nekroz en bilinen doku reaksiyonlarıdır (Nesburn and Ziniti 1969).

Suyun var olduğu ortamda siyanoakrilat polimerleri, formaldehit ve siyanoasetata ayrışır. İşte bu ayrışma mekanizması ve ortaya çıkan formaldehit ile siyanoasetat, siyanoakrilat yapıştırıcılarının doku toksisitesinin muhtemel nedenidir (Nesburn and Ziniti 1969). Siyanoakrilatların ayrışma hızı her homolog için farklıdır. Oluşan toksisite ayrışma hızı ile orantılıdır. Daha fazla toksisiteye sahip olan metil siyanoakrilatlar daha hızlı, az toksik olan alkil grupları daha yavaş, n-butil-siyanoakrilat ise en yavaş ayrışır (Nesburn and Ziniti 1969)

Kısa zincirli polimerler uzun zincirli polimerlerden, dallı zincirli polimerler düz zincirli polimerlerden daha hızlı yıkıma uğrar.

Siyanoakrilatların doku reaksiyonunun derecesi üç ana faktöre bağlanmıştır:

1) Alkil grubunun zincir uzunluğu veya siyanoakrilat esterlerinin tipi; yan bağın uzunluğu diğer fiziksel ve kimyasal özellikleri de etkilemektedir. Alkil kısmının metil, isobutil, n-butil, n-oktil oluşuna göre toksisite değişir. Buna göre zincir ne kadar uzun olursa oluşan toksik reaksiyon daha azdır. Bu durumda metil ve etil bileşikleri diğer siyanoakrilatlara göre daha toksiktir (Nesburn and Ziniti 1969).

2) Uygulanan yapıştırıcının miktarı; ince bir film tabası şeklinde uygulanan siyanoakrilatlarda dokuda oluşan reaksiyonun derecesi daha azdır.

3) Yapıştırılmak istenen dokunun tipi; vaskülarizasyonu fazla olan dokularda doku reaksiyonu daha fazla, kıkırdak gibi vaskülarizasyonu az olan dokularda oluşan doku reaksiyonu daha azdır (Toriumi and O'Grady 1994) Kemik ve / veya kartilaj arasında, lenfatik akım ve vasküler yumuşak dokulardan uzakta olan N-butil siyanoakrilat polimeri histotoksik bir cevap uyandırmamaktadır.

Alkil zincirinin uzunluğu (-R) arttıkça doku hasarının miktarı azalmaktadır. Uzun zincirli monomerlerin doku toksisitesi daha azdır, nedeni ise uzun zincirli monomerlerin çok yavaş yıkılması ve bu yıkım ürünlerinin vücuda daha yavaş salınmasıdır. Az miktardaki toksik yan ürünler konak dokular tarafından kolaylıkla uzaklaştırılabilir. İsobutil ve butil-2-siyanoakrilatın doku toksisitesi, metil-2-siyanoakrilata göre bu nedenden dolayı daha azdır (Apaydın ve Aksu 1990).

Siyanoakrilatlar dokuya uygulandığında, polimerizasyon sırasında bir ısı artışı meydana gelir. Dokuda nekrozlara yol açabilen bu ısı maddenin az kullanılması halinde azalır. Yapılan çalışmalarda metil-2-siyanoakrilatta bu ısı artışı 4° C olarak, butil-2-siyanoakrilatta 1,5° C, heksil siyanoakrilat 2° C olarak saptanmıştır. Metil siyanoakrilat uygulandıktan ilk 5 saniye sonra, heksil siyanoakrilat 20 saniye sonra ekzotermik reaksiyonu gerçekleştirir. Polimerizasyon esnasında çevre dokulara yayılan bu ısının toksisiteden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (Hida et al 1998, Bhalla and Lesser 2003). Ancak Koltai and Eden (1983), bu ekzotermik reaksiyon sırasında yayılan küçük ısı miktarının biyolojik olarak zararlı olmadığı görüşünü

savunmaktadır.

Siyanoakrilatların doku reaksiyonlarının iyi vaskülerize dokularda daha fazla, vaskülarizasyondan fakir olan dokularda daha az olduğu tespit edilmiştir.

Doku üzerinde kolaylıkla yayılabilir özelliklerinden dolayı, butil-2-siyanoakrilat gibi uzun zincirli monomerler yapıştırılmak istenen yüzeylerde daha az kullanılmaktadır. Bu özellik mevcut doku toksisitesini azaltmaktadır. (Mattick 2002).

N-butil-siyanoakrilatlar ile kapatılan deri yaralanmalarının etrafında suture kıyasla daha az inflamatuvar reaksiyona rastlanmıştır (Kırzioğlu 1989).

Butil siyanoakrilat uygulandığında sadece lokal epitelyal yıkım oluşur, derinin yüksek rejenerasyon kabiliyeti nedeniyle bu durum hızla tamir olur (Manga 1988).

Ellis and Shaikh (1990), yapmış oldukları bir çalışmada, cerrahi insizyonları fibrin ve butil siyanoakrilat ile kapatmışlar. Sonuçları karşılaştırdıklarında, butil-2-siyanoakrilatın fibrinden daha iyi sonuç verdiğini ve herhangi bir toksisite saptamadıklarını belirtmişlerdir.

İn vivo ve in vitro olarak siyanoakrilatların toksik etkileri değerlendirilmiştir. İnsan hücreleri ve tavşanların doku kültürlerinde değerlendirilen isobutil monomerleri, oktil monomerlerinden çok daha toksik olarak bulunmuştur (Nesburn and Ziniti 1969). Birkaç yıkamadan sonra toksik etkilerde azalma saptanması, monomerin saf olmamasının toksisiteye neden olduğunu gösteren kanıtlardandır (De Renzis and Aleo 1970).

En iyi tolere edilenler oktil, heptil, heksil, butil, ve isobutil-2-siyanoakrilat, Daha az tolere edilenler trifluoroisopropil-2-siyanoakrilat, En az tolere edilenler metil-2-siyanoakrilattır. Daha iyi tolere edilen siyanoakrilatlar alkil radikalinde 4 veya daha fazla C atomu içerenlerdir (Apaydın ve Aksu 1990).

### **Karsinojenite**

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda karsinojen etkisi bulunmadığı bildirilmiştir (Kırzioğlu 1989). Fung et al (1985) 20 yıllık araştırma ve 10 yıllık klinik deneyimlerinde NBCA ile neoplazi gelişiminde bir ilişki tespit etmediklerini

bildirmişlerdir. Bunun aksine karsinogen etkisinin saptandığını belirten yayınlar bulunmaktadır.

### **Bakteriotoksisite**

Siyanoakrilatların bakteriotoksisitesi üzerine yapılmış çalışmalarda, bakteriyel büyümeye etkisinin olduğunu ve olmadığını belirten birçok yayınlar vardır. Siyanoakrilatların bakteriotoksisitelerinin monomer zincir uzunluğu ile ters orantılı olarak arttığı saptanmıştır. Metil ve etil siyanoakrilatların bakteriyel toksisitelerinin aynı olduğu bildirilmiştir. Yavuz ve ark (2003), etil siyanoakrilatın gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel etkinliğinin bulunduğunu belirtmişlerdir. Direkt bakteri inokülasyonunda kontamine olmadığı ifade edilmiştir.

Bir çok cerrahi prosedürde kullanılmakta olan butil-2-siyanoakrilatın gram (+) bakterilere karşı antibakteriyel etkili olduğu kabul edilmektedir. Kartal ve ark (1990), Giray ve ark (1993), Quinn et al (1995) yaptıkları çalışmanın sonucunda butil-2-siyanoakrilatın gr (+) mikroorganizmalara karşı belirgin bakteristatik ve bakterisid etkisinin olduğunu ve açıldıktan sonra tekrar kullanımında bakteriyel kontaminasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir.

Siyanoakrilatların yaklaşık 30 saniye sonra başlayan antibakteriyel etkisi gr (+) bakteri duvarına siyanoakrilat molekülünün serbest amino veya hidrosil grupları ile bağlanması neticesinde oluşur ve oluşan bu etki antibiyotiklerden daha zayıftır. Ancak gr (-) bakterilere karşı etkisi yoktur. Bunun sebebi olarak gr (-) bakteri duvarındaki lipopolisakkarit tabakası nedeniyle butil siyanoakrilatın bakteriye bağlanamamasıdır (Giray ve ark 1993).

Mertz et al (2003), çalışmalarının sonucunda oktil siyanoakrilat emdirilmiş bandajların yaralar üzerinde eksternal bakteriyel invazyonu ve bakteriyel kontaminasyonu engellediğini belirtmişlerdir.

### **Siyanoakrilatların cerrahide kullanılmaları**

1965 yılında uzun zincirli siyanoakrilat monomerlerinin daha az doku reaksiyonun olduğu, daha yüksek yapışma gücü saptanınca isobutil siyanoakrilat geliştirildi. Vietnam'da savaş yaralarının kapatılmasında, hayatı tehdit eden durumlarda başarı ile

kullanılmıştır. Fakat rutin klinik kullanıma girememiştir.

Siyanoakrilat doku yapıştırıcılarından oktilsiyanoakrilata cilt laserasyonlarında doku yapıştırıcısı olarak kullanılmak üzere Amerikan gıda ve ilaç enstitüsü (FDA) tarafından onay verilmiştir (Matrick 2002, Singer et al 2004)

Siyanoakrilatlar çok çeşitli cerrahi operasyonlarda kullanılmaktadır.

*Göğüs cerrahisinde;* bronkoplevral fistül ve trakeaözefagel fistüllerin kapatılmasında başarılı sonuçlar alındığı belirtilmiştir (Torre et al 1987, Eng 1990). Son yıllarda trakeaya rezeksiyon yapılması gereken durumlarda, anastomoz hattının siyanoakrilat kullanılarak kapatılması deneysel olarak çalışılmaktadır.

*Kalp Damar cerrahisinde;* klasik yöntemlerle durdurulamayan kanamalarda, torasik aort cerrahisinde, sağ ventrikül serbest duvar laserasyonlarının onarımı gibi operasyonlarda kullanıldığı belirtilmiştir (Yavuz ve ark 2003).

*Genel cerrahide;* Endoskopik özefagus ve fundus varis kanamalarında omentum ve pankreas başının yapıştırılmasında pankreatik, bilyer fistül onarımında kullanılmaktadır(Akahoshi et al 2002, Seewald et al 2002). Özmen ve ark (2004) yaptığı deneysel çalışmanın sonucunda, kolon anastomozlarında doku yapıştırıcısı olarak n- butil siyanoakrilat kullanılabileceğini belirtmiştir.

*Gastroenterolojide;* AYTEKİN ve arkadaşları (2003), çalışmalarında batında asit ve koagülopati varlığında, perkütan hepatobiliyer girişimler sonrası kateterin çekilmesinden sonra ortaya çıkabilen kanama ve safra kaçağının önlenmesinde, n-butil siyanoakrilat ve gel-foam ile trakt embolizasyonu etkili ve güvenli bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

*Oftalmolojide;* Korneal ve konjktival ülserasyonun tamirinde göz çevresi cilt ve ciltaltı kesilerinde, tarsorafiler ve blefaroplastilerde, vitreoretinal cerrahi, katarakt cerrahisi ve orbita cerrahisinde uygulanmaktadır (Kosko 1981, Garg et al 2003)

Bromberg (2002), refraktör korneal ülser tedavisinde butil siyanoakrilatın kolay, güvenilir ve invaziv olmayan teknik olduğunu çalışmasında ifade etmiştir.

Garg et al (2003), çalışmalarında fungal keratite bağlı korneal perforasyon ya da

korneal incelmanin tedavisinde butil siyanoakrilatın başarılı tedavi modalitesi olduğunu belirtmişlerdir.

*Ürolojide;* Parsiyel nefrektomi sonrası üriner fistül tedavisinde embolizan ajan olarak, renal AVM'lerin endovasküler tedavisinde başarılı sonuçlar alındığını bildiren yayınlar literatürde mevcuttur (Aslan ve ark 2005, Chatziioannau et al 2005).

*Nöroşirurjide;* Döner ve arkadaşları (2003), pnömoensefalisi olan dural defekt onarımı butil siyanoakrilat ile yapılan vakada başarılı sonuç aldıklarını, siyanoakrilatın diğer dural kapanma tekniklerine alternatif olabileceğini belirtmiştir.

Özişik ve ark (2000), ratlarda deneysel olarak BOS sızıntısı olan dural defekt onarımında 4 farklı metod denemişlerdir. Sonuçta butil siyanoakrilat ile onarımda BOS sızıntısının kesildiği fakat lipid peroksidaz düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği belirtmişler. Beyin dokusuna hasar verdiği ve güvenli olmadığını ifade etmişlerdir.

*Ortopedide;* Yılmaz ve ark (2005) yaptıkları çalışmada, talar-osteokondral kırık onarımında kullanılmış ve diğer tedavi yöntemlerine alternatif olabileceği belirtmişlerdir.

Öztuna ve ark (2005), yaptıkları çalışmanın neticesinde periferik tendon onarımında butil siyanoakrilatın sütür tekniğine göre avantajlı olduğunu saptadıklarını belirtmişlerdir.

*Plastik cerrahide;* Cilt laserasyonlarında kullanımı kolay, etkili ve kozmetik olduğu belirtilmektedir (Eaglestein and Sullivan 2005).

Richard et al (2001), çalışmalarında 9 hastada rinoplasti uygulamaları esnasında kartilaj greft stabilizasyonunda oktil siyanoakrilat kullandıklarını ve 18 aylık takip esnasında estetik açıdan hiç bir problemle karşılaşmadıklarını belirtmişlerdir.

## **Komplikasyonlar**

Genel olarak 5 tip komplikasyon tanımlanmıştır.

1) Sistemik inflamatuvar reaksiyonlar,

- 2) Ağrı, ateş (Heye et al 2006)
- 3) Lokal doku nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu (Toriumi et al 1990)
- 4) Tromboembolik komplikasyonlar. İntravenöz olarak kullanıldığında damar duvarında nekroza neden olabilmektedir (Van et al 2005, Felipe et al 2006)
- 5) Septik komplikasyonlar (Chen et al 2005, Liu et al 2006)

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi'nde Etik Komitesinden izin alınarak 19 Ağustos 2013– 28 Eylül 2013 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma esnasında 5199 numaralı “Hayvanları Koruma Kanunu” ve Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan deney hayvanlarının korunması, deney hayvanlarının üretim yerleri ile deney yapacak olan laboratuvarların kuruluş, çalışma, denetleme, usul ve esaslarına dair

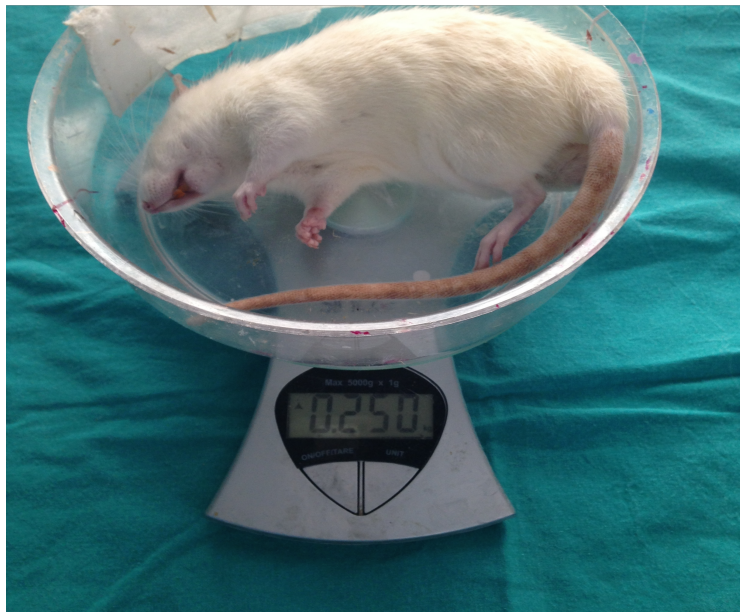


yönetmeliğine uyuldu.

### 3.1. DENEY HAYVANLARI

Çalışmaya 15 adet sağlıklı, erişkin, dişi Wistar Albino sıçan ile başlandı. Otoakustik emisyon ölçümü yapılırken orta kulağın durumu mutlaka değerlendirilmesi gerektiğinden, sıçanların kulakları otoskopik muayene ile değerlendirildi ve DKY'de buşonu olmayan, akut otit ve adeziv otit tespit edilmeyenler çalışmaya dahil edildi. Sıçanlara intramuskuler ketamin hidroklorür 45 mg/kg ve xylacine 5 mg/kg ile anestezi sağlandıktan sonra distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ölçümleri yapıldı. Emisyon elde edilemeyen sıçanlar çalışma dışı bırakıldı. Sıçanların ağırlıkları 200–260 gr arasında değişiyordu. (Resim 4) Sıçanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21C° ±1 sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri ve arka plan gürültü seviyesinin 50dB'nin altında olduğu bir ortamda barındırılıyorlardı. Çalışma sırasında arka plandaki ses seviyesi 50dB' in altında idi.

Operasyon öncesinde sıçanların sağ kulağının DPOAE ile ölçümleri yapıldı. Operasyonda sıçanların sağ kulaklarına transkanal, intratimpanik posteroinferiora yuvarlak pencere üzerine 0,5 ml olmak üzere 2-Oktil siyanoakrilat doku yapıştırıcısı (Dermabond® - Ethicon) uygulandı. Postoperatif olarak antibiyoterapi uygulanmadı. Emisyon ölçümü sağ kulak postoperatif 7. ve 28. günlerde tekrarlandı.



*Resim 4: Sağlıklı erişkin albino sıçan*

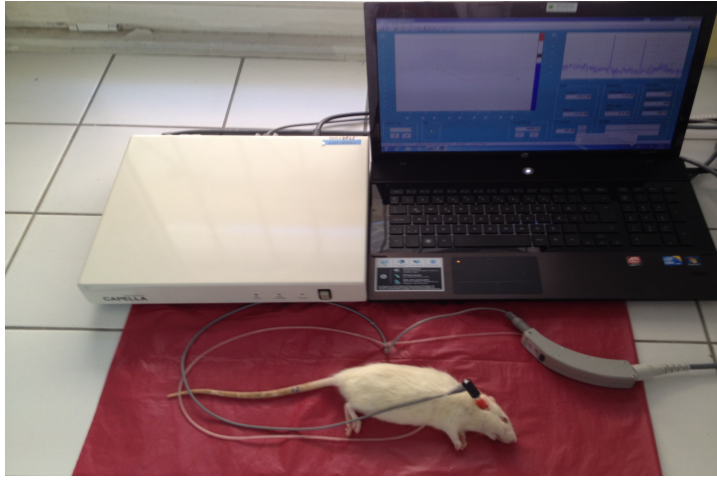
### 3.2 DPOAE ÖLÇÜM METODU

Bu çalışmada emisyonların incelenmesi için DPOAE kullanılmıştır. Otoacoustic: Madsen Capella (Danimarka) cihazıyla cihazın probunun ucuna en küçük boy kauçuk timpanometri probu takılarak ölçüldü. (Resim 5) Sıçanın kafası yere yatay pozisyona getirildikten sonra prob sıçanın kulağına iyice yerleştirildi. Cihazdaki prob göstergesi ve uyarın dalga formu uygun konfigürasyonu ile cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğu görüldükten sonra ölçüme başlandı. (Resim 6)

Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ( $2f_1-f_2$  kübik distorsiyon ürünü bileşenleri) General Diagnostic modunda, hem DPgram hem de input-output (I/O) ölçümü olarak yapıldı. DPOAE'lar farklı frekans ve şiddetlerdeki uyarılar kullanılarak ölçüldü. DPgram ölçümünde primer uyarı şiddetleri 65 dB'de eşitlendi ( $L_1=L_2$ ). İki ayrı frekans ( $f_1$  ve  $f_2$ ), en güçlü yanıtların alınabileceği  $f_2/f_1= 1.22$  olacak şekilde düzenlendi. DPgram ölçümü 1000, 2000, 4000, 6000 ve 8000 Hz  $f_2$  frekanslarında yapıldı. I/O ölçümü yapılırken  $f_1=f_2 =80$  olacak şekilde ve uyarı şiddeti azaltılarak alınan yanıtlar kaydedildi. I/O fonksiyonların eşik ve eşik üstü ölçümleri 80 dB'den 50 dB' e kadar 5'er dB'lik basamaklar halinde azalan primer ses tonları kullanılarak yapıldı. Ölçümler 1000, 2000, 4000, 6000 , 8000 Hz frekanslarda yapıldı.



**Resim 5:** En küçük boy timpanometri kauçuk probu



**Resim 6:** OAE ölçüm düzeneği

Hem DPgram, hem de I/O fonksiyonlar için gürültü seviyesi DPOAE frekanslarının 50 Hz üzerindeki frekanslarda ölçüldü. Ölçüm sırasında 2f1-f2 frekansında gürültü şiddetinden 3 dB ve üzerinde olan OAE'lar pozitif kabul edildi. Her iki ölçümde de alınan yanıtlar en yüksek seviyesine kadar kaydedilerek test sonlandırıldı.

#### **4. BULGULAR**

Operasyona 15 sıçan ile başlandı. İki sıçanda siyanoakrilat uygulanmasından sonra 1. ve 5. günlerde otitis media saptandı. Bu sıçanlar çalışma dışı bırakılarak sayı 15'e tamamlandı. Operasyondan sonra 15. günde bir adet sıçan eksitus olduğu için çalışmaya 14 sağlıklı sıçan ile devam edildi. Siyanoakrilat uygulanması sonrası sıçanlarda kilo kaybı veya aşırı kilo alımı saptanmadı. Yiyecek ve su tüketiminde farklılık görülmedi. Sıçanlar otoskopik muayene yapılarak deneye dahil edildiği için, bütün sıçanların DPgram ve I/O seviyeleri kaydedildi.

Sıçanların sağ kulaklarının operasyon öncesi ve sonrasında (7. ve 28. gün) yapılan ölçümlerinde 1000, 2000, 4000, 6000 ve 8000 Hz frekans bantlarında oluşan sinyal gürültü oranları (SNR) ortalaması sırasıyla -0.614, 1.85, 5.264, 9.864, 10.828 dB ve -0.385, 1.428, 4.242, 7.142, 8.514 ve 0.05, 2.02, 3.485, 8.057, 9.735 dB olarak

saptandı. Sinyal gürültü oranları (*SNR*) t-testi ile incelendiğinde anlamlı

bulunm

amıştır.

( $P>0,05$

) (Tablo

1)

(Grafik

1)

Çalışma

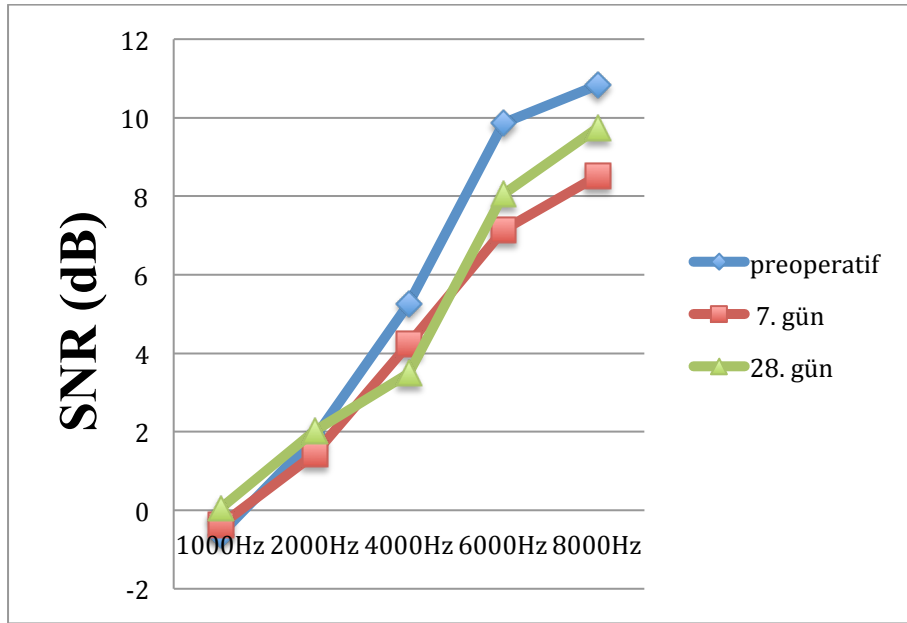
öncesi

ortalam

a DPOAE değerleri 5.438 çalışma sonrası 7. Ve 28. Gün DPOAE değerleri 5.684 ve 4.188 dB bulunmuştur. Bu fark student t-testi ile incelendiğinde anlamlı bulunmamıştır. ( $P>0.05$ )

1000 Hz	-0.614	-0.385	0.05
2000 Hz	1.85	1.428	2.02
4000 Hz	5.264	4.242	3.485
6000 Hz	9.864	7.142	8.057
8000 Hz	10.828	8.514	9.735

**Tablo 1:** Gruplar arasındaki ortalama değerlerler (dB) ( $P>0,05$ )



**Grafik 1:** Sinyal gürültü oranları (SNR) ortalaması (dB) ( $P>0,05$ )

## 5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Klinik kullanımda OAE ölçümleri invaziv olmaması, ağrısız olması, anestezi gerektirmemesi, hastanın genel durumundan bağımsız olup çocuk ve mental retarde hastalara rahatlıkla uygulanabilmesi, objektif bir test olması, hassas bir ölçüm olması,

sonucun kesin olması, test süresinin kısa olması ve geniş hasta gruplarının taranabilmesi gibi avantajları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle yenidoğanlarda koklear fonksiyonları değerlendirmede faydalıdır (Fabiani 1993, Apaydın ve ark 1995, Akyıldız 2002)

Otoakustik emisyonların elde edilebilmeleri için sağlıklı bir ortakulak yapısı gereklidir. Sağlıklı bir ortakulak yapısında bile kokleadan yansıyan enerjinin yaklaşık 12 dB kayba uğradığı bilinmektedir (Probst et al 1991). Uyarılmış otoakustik emisyonlar ototoksik ilaçların etkisini hemen görmek için kullanılabilir (Özturan ve ark 1996). Eğer bir ilaç koklea hasarı yaparsa o frekanstaki etki OAE ile hemen yakalanabilir (frekans spesifiktir). Brown et al (1989), kobaylar üzerinde uzun süreli gentamisin uygulaması sonrası dışkulak kanalından akustik distorsiyonları ölçmüşlerdir. İlaç uygulanan ve fonksiyonel değişiklikler gösteren tüm hayvanlarda dış saçlı hücre morfolojisinde değişiklikler bulmuşlardır. Daha da önemlisi distorsiyon değişikliklerini yüzey saç hücrelerinin morfolojisindeki değişiklikler görülmeden önce saptamışlardır. Böylece OAE ölçümünün, ototoksisitenin erken aşamalarında corti organının hassas kısımlarındaki fonksiyonel bozulmaya eşlik eden altta yatan yapısal değişiklikleri ortaya çıkarmak için gerekli bir yöntem olduğunu ileri sürmüşlerdir.

OAE'ların varlığı normal şekilde çalışabilen iç kulağın genel anatomik ve fizyolojik yapısını doğrular. Bu baziller membran, korti organı, stria vaskularis hareketine bağlı endolenfin ve dış saçlı hücrelerin sağlığını gerektirir. OAE'lar bu sistemler zarar gördüğünde baskılanır. Bununla birlikte OAE kullanılarak koklear disfonksiyon veya patolojilerin tipleri arasındaki farklılaşma belirlenemez (Brenda et al 1996, Rohko et al 1997).

Kokleadaki küçük fonksiyon defektleri DPOAE ile daha odyogramda belli olmadan önce yakalanabilmektedir (Arnold et al 1999). Kim ve arkadaşları, bir kulağın test frekansındaki DPOAE seviyesini pure ton duyma eşiğine karşı değerlendirdiler. Testin duyarlılığını, özgünlüğünü ve tahmini yeterliliğini 6000 ve 4000 Hz'de %85–89, 2000 Hz'de %82–83 ve 1000 Hz'de %78–79 olarak buldular. Koklear fonksiyonların değerlendirmesinde DPOAE'nun frekansa özgü olan yararlı ve objektif bir test olabileceğini bildirmişlerdir (Kim et al 1996). OAE'ların bu özelliklerini göz önünde bulundurarak, biz de çalışmamızda bir doku yapıştırıcısı olan

siyanoakrilatın içkulak ve işitme üzerine etkilerini araştırırken DPOAE'dan yararlandık.

DPOAE küçük deney hayvanlarında bile rahatlıkla alınabilmektedir. Ancak sıçan otoakustik emisyon ölçümü yaparken karşılaşılan en önemli sorun sıçan dış kulak yolunun çok dar olması ve bu nedenle probun yerleştirilmesinde zorlukla karşılaşılmasıdır. Bizim çalışmamızda da probu dış kulak yoluna sıkıca yerleştirebilmek için, cihazın probunun ucuna, en küçük boyda timpanometri probu yerleştirilmiş ve herhangi bir artefakt olmadan rahatlıkla emisyon alınabilmiştir.

Yapılan çalışmalarda insanlarda ve hayvanlarda otoakustik emisyon ölçümlerinin anatomik ve fizyolojik farklılıklara bağlı olarak çeşitlilik gösterebileceği saptanmıştır. Örneğin guinea pig, tavşan, fare, sıçan gibi hayvanlarda en iyi işitilen frekans insanlardakinden daha yüksektir. İnsan deneyleriyle hayvan modelleri arasındaki diğer bir önemli fark, hayvanlarda ölçüm sırasında anestezi verilmesi zorunluluğudur. Bu durum östaki borusunun çalışmasını engellemekte ve orta kulakta negatif basınç oluşmaktadır. Negatif basınç altında yapılan ölçümlerin koklea sağlam bile olsa sonuç vermeyebileceği çalışmalarda kanıtlanmıştır (Putnam and Comben 1987). Bu durum guinea pig ve gerbillerde sorun oluşturmakla birlikte tavşan, fare ve sıçanlarda problem teşkil etmez. Ayrıca fare gibi anestezi sırasında vücut ısısı düşen küçük hayvanlarda emisyon alımının azaldığı gösterilmiştir (Rahko et al 1997). Sonuç olarak otoakustik emisyon ölçümünün deneysel hayvan modellerinde kullanılmasının belirli koşulların (deneklerin 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda tutulması, ortam sıcaklığının 21 santigrat derece de olması, arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olması) yerine getirilmesiyle uygun olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda bu koşullar sağlanmıştır.

Mc Kelvie (1969), yılında 4 hastada miringoplasti tekniğinde metil-2-siyanoakrilat kullandığını ve 3 ay sonra granülasyon dokusu gördüğünü ve başarısız sonuç aldığını ifade etmiş, orta kulakta yaygın inflamatuvar yanıt tespit ettiğini belirtmiştir. Biz de 2 sıçanda uygulama sonrası 1. ve 3.günde otit ve sonrasında buna bağlı eksitus saptadık.

Kerr and Smyth (1970), metil-2-siyanoakrilatı deneysel olarak ossiküler transpozisyonda kullanmışlar. Sonuçta labirent üzerine toksik etkilerinin olduğunu ve

linik kullanıma uygun bulmadıklarını belirtmişlerdir. Ancak Bizim 2-oktil siyanoakrilat ile yaptığımız çalışmada siyanoakrilatin orta kulağa uygulandığında labirent üzerine toksik herhangi bir olumsuz etki saptanmadı.

Tabb (1968), deneysel çalışmasında isobutil siyanoakrilatin orta kulak ve promontoryumda toksik reaksiyon oluşturmadığını belirtmiştir. Bunun aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kaufman (1974), yaptığı deneysel çalışmada 26 kedi ve 6 maymuna isobutil siyanoakrilat ile orta kulak cerrahisi uyguladığını ve isobutil siyanoakrilatin orta kulak yapılarına toksik etkisini saptadığını belirtmiştir.

1970 lerden sonra butil siyanoakrilat kullanılarak deneysel çalışmalar yapılmıştır. Sorenson (1971), inkudostapedial eklem hasarında butil siyanoakrilat kullandığını ve işitme üzerine olumlu sonuçlar elde ettiğini, orta kulağa toksik etki saptamadığını belirtmiştir. Gedikli ve ark (2011), 23 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında oktil siyanoakrilatin herhangi bir toksik etkisini saptamadıklarını, tip 1 timpanoplasti operasyonlarında güvenle kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Chen ve Harner (1986), yaptıkları deneysel çalışmada butil siyanoakrilatin orta kulağa orta derece toksik etkilerini saptadıklarını ve manipülasyonunun zor olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ise iki sıçanda erken dönemde orta kulakta reaksiyon sonrası akut otitis media ortaya çıkmıştır. Bu nedenle biz de siyanoakrilatin orta kulağa toksik etkileri olabileceğini düşünmekteyiz.

England ve arkadaşları (2000) deneysel çalışmalarının sonucunda miringoplastide bütül siyanoakrilatin başarılı sonuçları olduğunu belirtmişlerdir. Fakat miringoplasti ve timpanoplastide çalışmalar deneysel aşamada kalmış, rutin kullanıma girememiştir.

Deneysel olarak butil siyanoakrilat kullanımının kartilaj greft canlılığını olumsuz etkilemediği saptanmıştır. Quatela et al (1993), yaptığı çalışmada siyanoakrilat doku yapıştırıcılarının kartilaj greft canlılığı üzerine etkisini araştırmışlar ve butil siyanoakrilatin kartilaj greft canlılığına olumsuz bir etki göstermediği halde, kısa zincirli derivelerin in vitro şartlarda olumsuz etkilere yol açtığını saptadıklarını belirtmişlerdir. Ancak bu maddelerin orta kulak cerrahilerinde kullanılabilirliği ve toksisitesi konusunda çelişkili yayınlar mevcuttur.

2-oktil siyanoakrilat ise uzun zincirli bir siyanoakrilattır. Tıp alanında kullanılmak



üzere gerçek bir doku yapıştırıcısı şeklinde üretilmiş ve satışa sunulmuş ilk siyanoakrilattır. İnsizyon ve laserasyonların kapatılmasında topical olarak kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı bulunan bir maddedir. Ayrıca Uluslararası Standartlar Teşkilatı (ISO) tarafından zehirsiz madde “nontoxic device” olarak kabul edilmiş tek siyanoakrilattır. (Maw and Kartush 2000)

Maw and Kartush (2000), yaptıkları deneysel çalışmada oktil siyanoakrilatın iç kulağa toksik etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. 2- oktil siyanoakrilatın hayvan modelinde kemikçik zincir rekonstrüksiyonunda kullandıklarında iç kulakta herhangi morfolojik veya fonksiyonel olarak toksisite saptamadıklarını belirtmişlerdir. Temporal kemik spesimenlerini incelediklerinde kemikçik zincir etrafında hafif düzeyde yabancı cisim reaksiyonu gördüklerini, bunun da fibrozise neden olarak uzun dönemde kemikçiklerdeki iletimi sağlayacağını savunmuşlardır. Vestibülde ve kokleada herhangi sıradışı bulgu saptamamışlardır. Literatürde 2-oktil siyanoakrilatın ototoksitesinin hem histolojik hem de fonksiyonel olarak araştırıldığı en değerli çalışmadır. Bizim çalışmamız da oktil siyanoakrilatın ototoksitesinin DPOAE ile araştırıldığı tek çalışmadır. Benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu alanda oktil siyanoakrilatla yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur.

Sonuç olarak, DPOAE ile yapılan bu çalışmada 2-oktil siyanoakrilatın ototoksitesi yönünde belirgin bulgu saptanmamıştır. Ancak orta kulak mukozasında yabancı cisim reaksiyonuna bağlı ülserasyon ve nekroz görülebilmesi orta kulak cerrahilerinde kullanımını sınırlandırabilir. Kesin sonuçlar için daha fazla deneysel ve klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

Abbas PJ, Miller CA. (1998). Physiology of the auditory system. 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. p. 2831–74.

Akahoshi T, hashizume M, Shimabukuro R. (2002). Long term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: A 10-year experience. *Surgery*, 131:176-81

Akyıldız N. (2002) Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi: s.1-87

Akyıldız N. (2002) Kulak Hastakıkları ve Mikro cerrhisi Cilt 2. Ankara: Bilimsel Tıp

Yayinevi: s. 415-425

- Albiin N, Hellström S, Stenfors L-E, Cerne A. (1986). Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 126 (Suppl): 2–15.
- Amiel GE, Sukhotnik I, Kawar B, Siplovich L. (1999). Use of n-butyl-2-cyanoacrylate in elective surgical incisions-long term outcome. *J Am Surg*, 189(1); 21-25
- Apaydın KC, Aksu G. (1990). Oftalmolojide doku yapıştırıcıları. *Türk Oft Gaz*, 20: 456- 61
- Apaydın F, Ege Y, Günhan Ö, Bilgen V. (1995). Otoakustik emisyonlarda ilk uygulamalarımız. *Türk Otolaringoloji Arşivi* 33:267–72.
- Arıncı K, Elhan A. (1997). Anatomi. cilt 1, Ankara. Güneş Kitapevi: s752-811
- Arnold DJ, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. (1999) High-frequency hearing influences lower- frequency distortion-product otoacoustic emissions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery*, 125:215–22.
- Aslan A, Belgin E. (2004) Kulak anatomisi ve işitme fiziolojisi. Koç C, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisinde. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi: p.45–71
- Aslan G, Men S, Gülcü A, Kefi A. (2005). Percutaneous embolization of persistent urinary fistula after partial nephrectomy using N-butyl-2-cyanoacrylate. *Int J Urol*, Sep;12(9):838-41.
- Austin DF. (2000). Kulak anatomisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Hafız G. (ed) Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; p. 838–57.
- Aytekin C, Üstündağ Y, Fırat A, Boyvat F, Ağildere AM. (2003). Tract embolization with histoacryl and gel-foam after percutaneous hepatobiliary interventions in patients with ascites. *Akademik Gastroent Derg*, 2(2):80-83
- Bhalla RK, Lesser TH. (2003). Simple, painless, cosmetic closure of endaural incision. *J Laryngol Otol*, 117:67-68

- Bluestone CD. (1991). Physiology of the Middle Ear and Eustachian Tube. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhpff WL. (eds.) Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. p. 163–97.
- Bonfils P, Avan P. (1992) Distortion product otoacoustic emissions alues for clinical use. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg* 118:1069–76.
- Brenda L, Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Luebke AE. (1996). İşitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Şenocak D, çev. ed. Otolaringoloji Baş Boyun cerrahisi. 15. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. p. 879–929
- Bromberg NM. (2002). Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. *Vet Ophthalmol*, Mar;5(1):55-60.
- Brown AM, McDowell B, Forge A. (1989). Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. *Hear Res*, 42: 143–56.
- Brown PN, McGuff HH, Noorly AD. (1996). Comparison of n-octyl-cyanoacrylate vs suture in the stabilization of cartilage grafts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 122:873-77
- Chang KW, Vohr BR, Norton SJ, Lekas MD. (1993). External and middle ear status related to evoked otoacoustic emission in neonates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 119: 276– 82
- Chatziioannau A, Maurikis D, Kalaboukas K, Ladapoulos CH. (2005). Endovascular treatment of renal arteriovenous malformations. *Urol Int*, 74(1):89-91
- Chen E, Harner SG. (1986). The effect of butyl 2-cyanoacrylate on the middle and inner ear of the chinchilla. *Otolaryngol Head Neck Surg*, Sep;95(2):187-92.
- Chen YY, Shen TC, Sonn MS, Lai JH. (2005). Life-threatening pericarditis after N-butyl- 2-cyanoacrylate injection for esophageal variceal bleeding: Case report. *Gastrointest Endosc*, 61(3):487-9.
- Chiodo AA, Alberti PW. (2000). Experimental, clinical and preventive aspect of

ototoxicity, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 251(7):375-92

Coover HW, Joyner FB, Shearer NH, Wicker TH. (1959). Chemistry and Performance of Cyanoacrylate Adhesives. *J Soc Plast Eng*, 15:5

Daniel HJ, Fulghum RS, Brinn JE, Barrett KA. (1982). Comparative anatomy of eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 91:82–89.

De Renzis FA, Aleo JJ. (1970). An in vitro bioassay of cyanoacrylate cytotoxicity. *Oral Surg*, 30: 803-7

Dirckx JJ, Daemers K, Somers T, Offeciers FE, Govaerts PJ. (1996). Numerical assessment of TOAE screening results: currently used criteria and their effect on TOAE prevalence figures. *Acta Otolarygol*. 116:672–79.

Donaldson JA. (1992). The ear: adult anatomy. In: Surgical Anatomy of the Temporal Bone. Donaldson JA, Duckert LG, Lambert PM, Rubel EW, (eds.) New York: Raven Pres. p. 143–75.

Doyle KJ, Rodgers P, Fujikawa S, Newman E. (2000). External and middle ear effects on infant hearing screening test results. *Otolaryngol Head and Neck Surg*, 122:477–81.

Döner F, Sarı İ, Öztürk A, Karaşen RM, Bitiren M. (1998). The auricular cartilage graft fixation with butyl-2-cyanoacrylate. *Tr J of Medical Sciences*, 28; 285-290

Döner F, Doğru H, Yarıktaş M, Kerman M, Kalkan E. (2003). Otogenic pneumocephalus management with butyl 2-cyanoacrylate. *Auris Nasus Larynx*, May;30(2):187-90.

Duckert LG. (1998). Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear and middle ear. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 3rd ed. St Louis: Mosby-year Book: p. 2533–46.

Eaglestein WH, Sullivan T. (2005). Cyanoacrylates for skin closure. *Dermatol Clin*,

Apr;23(2):193-8.

- Ellis DA, Shaikh A. (1990). The ideal tissue adhesive in facial plastic and reconstructive surgery. *J Otolaryngol*, 19:68-72
- Eng J, Sabanathan S. (1990). Successful closure of bronchopleural fistula with adhesive tissue. *Scand J Thor Cardiovasc Surg*, 34:157-159
- England RJ, Roberts AC, Raines CH. (2000). Does indermil glue improve success rates in myringoplasty? Interim analysis of a prospective trial. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 121(2):91-3
- Erdem T. (1998). Otoakustik emisyonların klinikte kullanım alanları (Çeşitli tiplerde işitme kaybı gösteren veya işitme taraması yapılan 166 olgunun 287 kulağı üzerinde yapılan çalışma). Uzmanlık Tezi. İzmir.
- Fabiani M. (1993). Evoked Otoacoustic Emissions in the study of adult sensorineural hearing loss. *Br J Audiol*. 27:131–37.
- Felipe V, Forner A, Mata A, Llach J, Bordas JM. (2006). Massive pulmonary embolism after endoscopic sclerosis with N-butyl-2-cyanoacrylate. *Gastroenterol Hepatol*, 29(1):60.
- Fung RQ, Ronis ML, Mohr RM. (1985). Use of butyl-2-cyanoacrylate in rabbit auricular cartilage. *Arch Otolaryngol*, 111: 459-64
- Garg P, Gopinathan U, Nutheti R, Rao GN. (2003). Clinical experience with N-butyl cyanoacrylate tissue adhesive in fungal keratitis. *Cornea*, Jul;22(5):405-8.
- Gedikli O, Eren SB, Kahya V, Korkut AY, Teker AM, Coskun B. (2011). *The Journal of craniofacial surgery* , 22(3) 1039-41
- Giray CB, Us D, Güney C, Aras K. (1993). Antibacterial and cytotoxic effects of N-butyl-2- cyanoacrylate used as a tissue adhesive. *Mikrobiyol Bul*, 27(2):154-63.
- Guyton AC, Hall JE. (1986) Textbook of Medical Physiology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company.

- Haris FP, Probst R. (1997). Otoacoustic emissions clinical applications. New York: Stuttgart Thieme.
- Hellström S, Salen B, Stenfors LE. Anatomy of the rat middle ear. (1982). A study under the dissection microscope. *Acta Anat* 112:346–52.
- Hellström S, Stenfors LE. (1983). The pressure equilibrating function of pars flaccida in middle ear mechanics. *Acta Physiol Scand*, 118:337–41.
- Heye S., Maleux G., Wilms G. (2006). Pain experience during internal spermatic vein embolization for varicocele: comparison of two cyanoacrylate glues. *Eur Radiol*, Jan;16(1):132-6.
- Hida T, Sheta SM, Proia AD, McCuen BW. (1998). Retinal toxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in rabbit. *Retina* 8:148-53
- Ickleys OJ. (1998). Physiology of the ear. In Wright D, editor. Scott-Brown's Otolaryngology. 5th ed. London: Butterworths – Heinemann. p. 47–80.
- Judkins RF, Li H. (1997). Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 117:438–47.
- Karasalıhoğlu AR. (2003). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Kartal N, Durmaz V, Alaçam R. (1990). İzobutil siyanoakrilatın antimikrobik özelliği. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 20:156-9
- Kaufman RS. (1974). The use tissue adhesive isobutyl cyanoacrylate and topical steroid in experimental tympanoplasty. *Laryngoscope*, 84:793-804
- Kemp DT, Brown AM. (1984). Ear canal acoustic and round window electrical correlates of 2f1- f2 generated in the cochlea. *Hear Res* 13:39–46.
- Kerr AG, Smyth GD. (1970). Experimental evaluation of tympanoplasty methods. *Arch Otolaryngol*, 91:327-33
- Kırzıoğlu Z. (1989). N butyl cyanoacrylate: A clinical comparison with sutures in closing skin wounds around mouth and chin. *J Health Sci*, 1:23-31

- Kileny PR, Zwolan TA. (1998). Diagnostic and rehabilitative audiology. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, p. 2875–93.
- Kim DO, Paparello J, Jung MD, Smurzynski J, Sun X. (1996). Distortion product otoacoustic emission test of sensorineural hearing loss: Performance regarding sensitivity, specificity and receiver operating characteristics. *Acta Otolaryngol*, 116:3–11.
- Koltai PJ, Eden AR. (1983). Evaluation of three cyanoacrylate glues for ossicular reconstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 92: 29-32
- Kosko PI. (1981). Upper lid blepharoplasty: skin closure achieved with butyl-2-cyanoacrylate. *Ophthalmic Surg*, Jun; 12(6): 424-5
- Lafreniere D, Smurzynski J, Jung MS, Leonard G, Kim DO. (1993). Otoacoustic emissions in full-term newborns at risk for hearing loss. *Laryngoscope* 103:1334-41.
- Lawrence M. (1991). Introduction to inner ear (Fluid) physiology. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhof WL, editors. *Otolaryngology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. p. 199–217.
- Lee KJ. (1999). Anatomy of the ear. *Essential Otolaryngology*. Connecticut: Appleton&Lange Company.
- Leonard F, Kulkarni RK, Brandes G, Nelson J, Cameron JJ. (1966) Synthesis and degradation of poly (alkyl alpha cyanoacrylates). *J Appl Polymer Sci*, 10: 259-272
- Liu CH, Tsai FC, Liang PC, Yang PM. (2006). Splenic vein thrombosis and Klebsiella pneumoniae septicemia after endoscopic gastric variceal obturation therapy with N-butyl- 2-cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc*. 63(2):336-8.
- Manga G. (1988). Göz çevresi cilt-ciltaltı kesilerinde n-butil-2-siyanoakrilat'ın (Histoacryl Blue) etkilerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Erzurum



- Matras H. (1985). Fibrin seal: The state of the art. *J oral Maxillofac Surg*, 43: 605
- Mattick A. (2002). Use of tissue adhesives in the management of pediatric lacerations. Review. *Emerg Med J*. 19:382-85
- Maw JL, Kartush JM, Bouchard K, Raphael Y. (2000). Octylcyanoacrylate: a new medical-grade adhesive for otologic surgery. *Am J Otol*, 21(3): 310-4.
- Maw JL, Kartush JM. Ossicular chain reconstruction using a new tissue adhesive. *Am J Otol*. 2000 May;21(3):301-5.
- Mc Kelvie P. (1969). A Trial of adhesive reconstructive middle ear surgery. *J Laryngol*, 83:1105-9
- Mertz P.M, Davis SC, Cazzaniga AL, Drosou A, Eaglstein WH. (2003). Barrier and antibacterial properties of 2-octyl cyanoacrylate-derived wound treatment films. *J Cutan Med Surg*, 7(1):1-6.
- Nesburn AB, Ziniti P. (1969). Cell culture toxicity of two cyanoacrylate adhesives invest. *Ophtalmol Vis Sci*. 733-741
- O'neal J, Finitzo T, Littman TA. (2000). Neonatal hearing screening: Follow-up and diagnosis. In Roeser RJ, Valente M, Hosford-Dunn H. *Audiology: Diagnosis*. New York: Thieme Medical Publishers. p. 527–44.
- Osmond MH, Quinn JV, Sutcliffe T, Jarmuske M, Klassen TP. (1999). A randomized, clinical trial comparing butylcyanoacrylate with octylcyanoacrylate in the selected pediatric facial lacerations. *Acad Emerg Med*, 6(3):171-7
- Ömür M, Dadaş B. (1996). *Klinik Baş ve Boyun Anatomisi*. 1.cilt. İstanbul: Ulusal Tıp Kitapevi.
- Özışık PA, İnci S, Söylemezoğlu F, Orhan H, Özgen T. (2000). Comparative dural closure techniques: A safety study in rats. *Surgical Neurology*. Jan 65(1);42-47
- Özmen MM, Özalp N, Zülfikaroğlu B, Abbasoğlu L, Kaçar A, Seçkin S, Koç M.

- (2004). Histoacryl blue versus sutured left colonic anastomosis: experimental study. *ANZ J Surg*, 74(12):1107-10.
- Öztuna V, Yılmaz A, Yılmaz C, Eskandari MM, Ayan I. (2005). The use of N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) in primary tendon repair: a biomechanical study with sheep flexor tendons. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 39(3):258-62.
- Özturan O, Lew H, Jerger J. (1994). Otoakustik emisyonlar ve klinik uygulamaları. *KBB İhtisas Dergisi* 2:194–205.
- Özturan O, Jerger J, Lew H, Lynch GR. (1996). Monitoring of cisplatin ototoxicity by distortion product otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx*, 23: 147–51.
- Özturan O, Miman MC, Aktaş D, Öncel S. (2001). Butylcyanoacrylate tissue adhesive for columellar incision closure. *The J Laryngol Otol*, 115:535-40
- Pani KC, Gladieux G, Brandes G, Kulakrni RK, Leonard F. (1968). The degradation of n-butyl alpha cyanoacrylate tissue adhesive. *Surgery*. 63: 481-9
- Probst R, Lonsbury, Martin M, Martin GK. (1991). A review of otoacoustic emissions. *Jou Acous Som* , 89:2027–67.
- Putnam ME, Comben N. Vitamin E (review article). (1987). *The Veterinary Record*. Dec (5): 541–545.
- Quatela VC, Futran ND, Frisana RD. (1993). Effects of cyanoacrylate tissue adhesives on cartilage graft viability. *Laryngoscope*, July:103;798-803
- Quinn JV, Osmound MH, Yurack JA, Moir PJ. (1995). N-2-butylcyanoacrylate: risk of bacterial contamination with an appraisal of its antimicrobial effects. *J Emerg Med*, 13(4):581-5.
- Rahko T, Kumpulainen P, Ihalainen H, Ojala E, Aumala O. (1997). A new analysis method for the evaluation of transiently evoked otoacoustic emissions. *Acta Otolaryngol. Suppl* 529: 66–68
- Richard WD, James WG, Linda AC. (2001). Use of cyanoacrylate (super glue) for the fixation and prefabrication of nasal cartilage grafts. *Aesthetic Surg J*, 21:328-333

- Robinette MS, Glatke TJ. (2000) Otoacoustic Emissions. In Roeser RJ, Valente M, Hosford- Dunn H. *Audiology: Diagnosis*. New York: Thieme Medical Publishers. p. 503–26.
- Ronis ML, Harwick JD, Fung R, Dellavechia M. (1984) Review of cyanoacrylate tissue glues with emphasis on their otorhinolaryngological applications. *Laryngoscope*. 94:210-13
- Rybak LP. (2007). Vestibüler ve İşitsel Toksisite. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, (eds). Koç C. Çeviri editörü. *Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*, 4. baskı. Güneş Tıp Kitapevi, s. 2933–130
- Samual PR, Roberts AC, Nigam A. (1997). The use of Indermil (n-butyl-2-cyanoacrylate) in otorhinolaryngology and head and neck surgery. Aprelliminary report on the first 33 patients. *J Laryngol Otol*, 111;536-40
- Santi PA, Mancini P. (1998). 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. p. 2803– 26.
- Seewald S, Groth S, Sriram PV. (2002). Endoscopic treatment of biliary leakage with n- butyl-2-cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc*, 56:916-19
- Sidentop K.H. (1980). Tissue adhesive Histoacryl in experimental middle ear surgery. *Am J Otolaryngol*, 2;77-87
- Singer AJ, MacClain SA, Katz A. (2004). A porcine epistaxis model: hemostatic effects of cyanoacrylate. *Otolaryngol-Head Neck Surg*, 130(5):553-57
- Sorensen H. (1971). Reconstruction in the auditory ossicles by means of histoacryl. *Ugeskr Laeger*, 133;1673-74
- Stringer SP, Meyerhoff WL, Wright CG. (1991). Ototoxicity. In paparella MM, Shumrick DA (Eds). *Otolaryngology*, Vol II, Philadelphia: WB. Saunders Company, ch 46, 1653–1669
- Tabb HG. (1968). Ossiculer repositioning with bone glue in tympanoplasty. *Trans Pac Coast Oto-Ophtalmol. Soc*, 49;51-55

- Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy E. (1990). Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 116: 546-550
- Toriumi DM, O'Grady K. (1994) Surgical tissue adhesives in otolaryngology-head and neck surgery. *Otolaryngol Clin North Am*.27:203-9
- Torre M, Chiesa G, Ravini M, Vercelloni M, Belloni PA. (1987). Endoscopic gluing of bronchopleural fistula. *Ann Thorac Surg*, 43.295-297
- Türkaslan T, Özcan H, Dayıcıoğlu D, Ozsoy Z. (2005). Use of adhesives in cleft palate surgery: a new flap fixation technique. *J Craniofac Surg*, Jul;16(4):719-22
- Van Bekk AP, Van Erpecum KJ. (2005). Fatal N-butyl-2-cyanoacrylate pulmonary embolism after sclerotherapy for variceal bleeding. *Endoscopy*, Jul;37(7):687.
- Whitehead M, Lonsbory-Martin BL, Martin G. (1992) Evidence for two discrete sources of 2f1- f2 distortion product otoacoustic emissions in rabbit. Differential dependence on stimulus parameters. *J Acoust Soc Am* 91:1587–607.
- Yavuz S, Kaplan M, Kut MS, Demirtaş MM. (2003). Kardiyovasküler cerrahide doku yapıştırıcı olarak kullanılan etil-2-siyanoakrilatın antibakteriyel etkinliğinin ve mikrobiyal kontaminasyon riskinin araştırılması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*, 11:141-146
- Yıldırım G. (1995). Oral mukoza kesilerinde sütür ve butil-2-siyanoakrilatın klinik ve histopatolojik olarak karşılaştırılması. Doktora tezi. Erzurum
- Yılmaz C, Kuyular F. (2005). Fixation of a talar-osteocondral fracture with cyanoacrylat glue. *The Journal of Arthroscopic Surgery*, August 21(8);1009

## ÖZGEÇMİŞ

## I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ali Fuat Varlı

Doğum yeri ve tarihi: 03.07.1983

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Tecilli

İletişim adresi ve telefonu: Kemalpaşa Mah. 159. Sok. No:7/4

Adapazarı/Sakarya

Tel: 05064964947

E-mail: varliaf@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

## II- Eğitim

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi 2002-2008

Antalya Anadolu Lisesi 1998-2001

## III- Mesleki Deneyim

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2008-

Ağrı Patnos 1 nolu Sağlık Ocağı / Pratisyen Hekim 2008

## IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği

Yüz plastik cerrahi derneği

## V- Bilimsel İlgi Alanları

Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

Yılmaz MS, Guven M, **Varli AF**. Nasal fractures: is closed reduction satisfying?  
J Craniofac Surg. 2013 Jan;24(1):e36-8. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182688ea1.

Yılmaz MS, Guven M, Kayabasoglu G, **Varli AF**. Efficacy of closed reduction for nasal fractures in children. Br J Oral Maxillofac Surg 2013;51:e256-8

Yılmaz MS, Guven M, Kayabasoglu G, **Varli AF**. Comparison of the anatomic and hearing outcomes of cartilage type 1 tympanoplasty in pediatric and adult patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013 Dec 27. [Epub ahead of print]

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

Yılmaz MS, Güven M, Kayabaşoğlu G, **Varlı AF**. Comparison of the anatomic and hearing outcomes of cartilage type 1 tympanoplasty in pediatric and adult patients. The 29th Politzer Society Meeting 14-17 November 2013, Antalya

Yılmaz MS, Güven M, **Varlı AF**, Erkorkmaz Ü. Anatomic and functional outcomes of cartilage tympanoplasty in pediatric patients. The 29th Politzer Society Meeting 14-17 November 2013, Antalya

Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler:

Mahmut Sinan Yılmaz, Mehmet Güven, Süleyman Cesur, **Ali Fuat Varlı**. İzole İdiyopatik Dudak Absesi: Olgu Sunumu Medical Journal Sakarya doi: 10.5505/sakaryamj.2011.69875

Yılmaz MS, Güven M, Kayabaşoğlu G, **Varlı AF**. Olgu Sunumu: Pediatrik yaş gurubunda Melkersson-Rosenthal Sendromu. European Journal General Medicine EJGM-01335

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

Mehmet Güven, Caner Şahin, Süleyman Cesur, **Ali Fuat Varlı**. Kıkırdak timpanoplasti sonuçlarımız. 32. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (27-31 Ekim 2010) poster bildiri

Mahmut Sinan Yılmaz, Mehmet Güven, Süleyman Cesur, **Ali Fuat Varlı**. Nazal fraktür tedavisinde kapalı redüksiyon yeterli midir? (26-30 Ekim 2011) sözel bildiri

Mehmet Güven, Mahmut Sinan Yılmaz, Süleyman Cesur, **Ali Fuat Varlı**. Tip 2 timpanoplastide inkus interpozisyonu ve glass iyonomer cement ile rekonstrüksiyonun karşılaştırılması. 2. Ulusal Otoloji ve Nörootoloji Kongresi (10-13 Mayıs 2012) poster bildiri

Mehmet Güven, Mahmut Sinan Yılmaz, Süleyman Cesur, Mehmet Dicle, **Ali Fuat Varlı**. Çocuk nazal fraktürlerinin kapalı redüksiyon ile tedavisi. 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (10-14 Ekim 2012) sözel bildiri

Mahmut Sinan Yılmaz, Deniz Gin Büyükarıslan, Süleyman Cesur, **Ali Fuat Varlı**. Çocuk kartilaj timpanoplasti. 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (10-14 Ekim 2012) sözel bildiri

Mahmut Sinan Yılmaz, Süleyman Cesur, Mehmet Güven, Sultan Şevik Eliçora, **Ali Fuat Varlı**. Tip 2 timpanoplastide klinik deneyimlerimiz. 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (10-14 Ekim 2012) poster bildiri

Gürkan Kayabaşoğlu, Recep Kaymaz, Mehmet Dicle, **Ali Fuat Varlı**. Alt konka bülloza: Burun tıkanıklığının nadir görülen bir sebebi. 9. Turk Rinoloji Kongresi (23-26 Mayıs 2013) poster bildiri. P-151

Gürkan Kayabaşoğlu, Mehmet Güven, **Ali Fuat Varlı**. Nazal Tipte Ezilmiş Kıkırdak Kullanımı 9. Turk Rinoloji Kongresi (23-26 Mayıs 2013) poster bildiri. P-146

Gürkan Kayabaşoğlu, Mehmet Güven, **Ali Fuat Varlı**. Kolumellar Strut Greft Olarak Etmoid Kemik Kullanımı. 9. Turk Rinoloji Kongresi (23-26 Mayıs 2013) poster bildiri. P-149

#### VI- Diğer Bilgiler

Katıldığı diğer bilimsel etkinlikler:

31. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 Ekim- 1 Kasım 2009, Antalya
11. İstanbul Masterclass Sempozyumu, 12-15 Kasım 2009, İstanbul
- Rhinodays, 6-7 Mart 2010, Ankara
12. İstanbul Masterclass Sempozyumu, 1-4 Nisan 2010, İstanbul
- Kocaeli KBB Günleri Kronik Otitis Media ve Cerrahi Tedavisi, 5-6 Kasım 2010, Kocaeli
7. Türk Rinoloji Kongresi, 19-22 Mayıs 2011, Antalya
33. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 26-30 Ekim 2011, Antalya
10. Akademi Toplantısı- 5. Harvard Uygulamaları Sempozyumu 31 Mayıs-3 Haziran 2012, Çanakkale
- Otoloji- Nörootoloji Derneği 5. Vertigo Semineri, 11-12 Mayıs 2013, Bolu
- Burun ve Gözün Estetik Buluşması, 2 Eylül 2013, Sakarya
- Temporal Kemik Diseksiyon ve Koklear İmplantasyon Kursu, 20-22 Mart 2014, Konya
10. Türk Rinoloji Kongresi, 22-25 Mayıs 2014, Antalya