



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**RAT MODELİNDE TOPIKAL RİFAMİSİN
UYGULAMASININ OTOTOKSİK VE ORTA KULAK
MUKOZASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
DENEYSEL ÇALIŞMA**

**Dr. Serkan YILMAZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmail YILMAZ**

ADANA / 2016



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

RAT MODELİNDE TOPİKAL RİFAMİSİN
UYGULAMASININ OTOTOKSİK VE ORTA KULAK
MUKOZASI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Serkan YILMAZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmail YILMAZ

ADANA / 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız ve değerli hocam Sayın Prof. Dr. Levent Naci Özlüoğlu'na;

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimimde bana büyük destek olan hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İsmail Yılmaz'a;

Kliniğimizde birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım ve eğitimimde büyük katkıları olan Sayın hocalarım Doç. Dr. Cüneyt Yılmaz, Dr. Cem Özer, Yrd. Doç Dr.Fulya Özer, Prof. Dr. Alper Nabi Erkan, Doç. Dr. Can Alper Çağıcı, Doç Dr. Haluk Yavuz ve Doç. Dr. Fatma Çaylaklı'ya;

Tezimin hazırlanmasında ve diğer çalışmalarımda yanımda bulunup özveri ile yardım eden Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyemiz, Sayın Yrd. Doç. Dr. Tuba Canpolat' a;

Tez çalışmamın deneysel aşamasında tüm özverisi ile bana destek olan hastanemiz Odyoloji Yüksek Lisans öğrencisi Sayın Ahmet Özmen ve Odyometrist Sayın Gamze Özer'e;

Klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Hayatın tüm zorluklarına rağmen bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağını sunan, bana her zaman destek olan ve beni hayata hazırlayan aileme ve eşim Nehir Yılmaz'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Serkan YILMAZ

ÖZET

Amaç: Amaç kronik otit modelinde topikal rifamisin (1) rat orta kulak mukozası üzerine olası histopatolojik etkilerini araştırmak; (2) işitme üzerine olası olumsuz etkilerini fonksiyonel yoldan araştırmaktır. Bu çalışma ile kulağa damla yoluyla uygulanan rifamisin güvenilir olup olmadığı hakkında literatüre katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu deneysel çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarında 30 adet rat üzerinde yapıldı. Ratlar tedavi sürelerine göre 3 guruba ayrıldı. Her iki timpanik membran perforé edildikten sonra sağ kulaklara rifamisin günde 3x2 damla olarak uygulandı. Sol kulaklara ise herhangi bir tedavi verilmedi. Grup I'e 1 hafta, grup II'ye 2 hafta, grup III'e 3 hafta tedavi verildi. Tedavi öncesi ve sonrasında her iki kulağın distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ölçümleri, sinyal gürültü oranı (SNR) ölçüt alınarak yapıldı. Tedavi bitiminde ratlar dekapite edilerek orta kulak mukozaları diseke edildi ve patolojiye kör olarak teslim edildi.

Bulgular: Tedavi verilen kulaklarda grup I'de 2 kHz'de perforasyon sonrasına göre SNR'de anlamlı artış ($p=0.022$); kontrol kulaklarda grup I de 6 kHz'de anlamlı artış gözlendi ($p=0.022$). Perforasyon sonrası ve tedavi sonrası SNR değerleri sağ ve sol kulaklar arasında karşılaştırıldığında tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p >0.05$). SNR değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında tüm frekanslarda tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p >0.017$; Bonferroni düzeltmeli). Histopatolojik olarak rifamisin verilen sağ kulaklar ile kontrol sol kulaklar arasında inflamasyon, fibrozis, yabancı cisim reaksiyonu, vasküler proliferasyon ve pigment içeren histiosit açasından anlamlı farklılık saptanmadı ($p >0,05$). Ancak sağ kulakta gruplar arasında pigment içeren histiositler grup I ve II'de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.018$).

Sonuçlar: I) Bu çalışma topikal rifamisin uygulamasının ratlarda orta kulak mukozası üzerine inflamasyon, fibrozis, yabancı cisim reaksiyonu, vasküler proliferasyon ve pigment içeren histiositler açasından kontrol kulaklar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur. Tedavi verilen kulaklarda ilk iki hafta pigment içeren histiosit sayısında artış olduğu, ancak bu durumun üçüncü hafta düzeldiği gözlenmiştir.

II) Topikal rifamisin uygulamasının ratlarda, hiçbir SNR değerinde anlamlı azalmaya neden olmadığı için, ratlarda 2-6 kHz arası işitme üzerine ototoksik etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

III) Bu bulgulara göre kronik otit modelinde topikal rifamisin uygulamasının 3 hafta kullanımda bile hem orta kulak mukozası hem de ototoksisite yönünden güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

IV) Bu sonuçların iç kulak histopatolojisinin ve yüksek frekans işitme eşiklerinin değerlendirildiği ileri deneysel ve klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği düşünölmüştür.

Anahtar Kelimeler: Rat, Ototoksisite, Rifamisin, Orta Kulak, Topikal.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to investigate the use of topical rifamycin in chronic otitis media model about (1) the possible histopathological effects on the rat middle ear mucosa (2) the potential negative effects on hearing in functional way. It is targeted with this study to contribute literature about whether rifampicin applied as ear drops is reliable.

Materials and Methods: This experimental study was conducted on 30 rats, in Baskent University Faculty of Medicine Experimental Animal Research Laboratory. The rats were divided into 3 groups according to the duration of treatment. After perforation of the both tympanic membrane rifamycin 3x2 drops per day was applied to the right ear. While the left ear did not receive any treatment. Group I 1 week, group II 2 weeks, group III 3 weeks of treatment were given. Before and after treatment in both ears, the distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) measurements, is performed considering signal to noise ratio (SNR). After the treatment rats were decapitated and middle ear mucosa was dissected and was delivered blind to the pathology.

Results: In the treated ears in group I at 2 kHz significant increase in SNR ($p = 0.022$) was observed relative to upon perforation of the ear; In the control ear in group I showed a significant increase in 6 kHz. After perforation and post-treatment SNR values compared to between right and left ears at all frequencies statistically no significant difference was observed ($p > 0.05$). SNR values compared between groups all frequencies before and after treatment showed no significant difference ($p > 0.017$; Bonferroni correction). Histopathologically between rifampicin administered right ears and control left ears no significant differences were found in terms of; inflammation, fibrosis, foreign body reaction, vascular proliferation and pigment containing histiocytes ($p > 0.05$). However, in the right ear between groups, pigment containing histiocytes were significantly higher in the group I and II ($p = 0.018$).

Conclusions: I) This study showed that topical rifampicin application in rats have no significant effect on middle ear mucosa in terms of inflammation, fibrosis, foreign body reactions, vascular proliferation and pigment containing histiocytes, compared to control ears. In treatment given ear increase in the number of histiocytes containing pigments in the first two weeks has been observed, but in the third week this situation improves.

II) Whereas topical application of rifamycin in rats, caused no is significantly lower SNR value, it was concluded that between 2-6 kHz no ototoxic effects on hearing exists.

III) based on these findings, it was concluded to be in chronic otitis model application of topical rifamycin even for 3 weeks is safe for the ototoxicity and middle ear mucosa.

IV) It is thought that these results should be supported by forward experimental and clinical studies evaluating the inner ear histopathology and high frequency hearing thresholds.

Keywords: Rat, Ototoxicity, Rifamycin, Middle Ear, topical.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	V
ŞEKİL VE FOTOĞRAF DİZİNİ.....	VI
TABLO DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Orta Kulak Histolojisi	2
2.2. İç Kulak Anatomisi ve Fizyolojisi	2
2.2.1. İç Kulak Anatomisi	2
2.2.2. İç Kulak Fizyolojisi.....	8
2.3. İşitme Fizyolojisi	9
2.4. Santral İşitme Yolları.....	13
2.5. Rat Kulak Anatomisi.....	15
2.6. Ototoksisiteye Genel Bakış.....	16
2.7. Otoakustik Emisyonlar.....	17
2.8. Rifamisin.....	21
3. MATERYAL ve METOD	23
3.1. Deney Hayvanları	23
3.2. Gruplar	23
3.3. Deney Hayvanlarının Hazırlanması ve Deneysel İşlem	23
3.4. Otoakustik Emisyon Kayıtlarının Alınması.....	24
3.5. Sakrifikasyon ve Diseksiyon.....	26
3.6. Histopatolojik İnceleme	27
3.7. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. OAE Sonuçları.....	31
4.2. Histopatolojik İnceleme Sonuçları.....	35
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR VE SİMGELER

°C	: Santigrat derece
kHZ	: Kilohertz
Hz	: Hertz
dB	: Desibel
mm	: Milimetre
İSH	: İç saçlı hücre
DSH	: Dış saçlı hücre
ÖT	: Östaki tüpü
SNİK	: Sensörinöral işitme kaybı
OAE	: Otoakustik emisyon
DPOAE	: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon
TEOAE	: Geçici uyarılmış otoakustik emisyon
SFOAE	: Stimulus frekansı otoakustik emisyon
SOAE	: Spontan otoakustik emisyon
EOAE	: Uyarılmış otoakustik emisyon
SPL	: Sound Pressure Level
SNR	: Signal to noise ratio (sinyal/gürültü oranı)
MAC	: Mikobakterium avium kompleks
Ltd. Şti.	: Limited şirketi
HE	: Hematoksilen eozin
PÖ	: Perforasyon öncesi
PS	: Perforasyon sonrası
TÖ	: Tedavi öncesi
TS	: Tedavi sonrası
SS	: Standart sapma
PAS	: Periodic asid shiff
MRSA	: Metisilin dirençli stafilokokkus aureus
KSOM	: Kronik süperatif otitis media
YCR	: Yabancı cisim reaksiyonu
VP	: Vasküler Proliferasyon
PİH	: Pigment içeren histiyosi

ŞEKİL VE FOTOĞRAF DİZİNİ

Şekiller

Şekil 1: Kemik ve membranöz labirent	3
Şekil 2: Koklea ve Korti organı.....	5
Şekil 3: Membranöz labirent	6
Şekil 4: İlerleyen dalga modeli.....	11
Şekil 5: Santral işitme yolları	14

Fotoğraflar

Fotoğraf 1: Rifamisin kulak damlası formu	22
Fotoğraf 2: Rat timpanik membranının perforasyon öncesi (a) ve sonrasının (b) görüntüsü (*pik elevatör malleus önünden orta kulağı gösteriyor).....	24
Fotoğraf 3: Ratta DPOAE kayıtlarının alınması	25
Fotoğraf 4: Rat kulağında bullaya lateralden yaklaşım (ok, açılmamış bullayı gösteriyor).	26
Fotoğraf 5: Bulla açıldıktan sonra disk şeklindeki rat orta kulak mukozası (ok).	27
Fotoğraf 6: Mukozada inflamatuvar hücrelerin eşlik ettiği fibrozis alanları Trikromx 200 ..	28
Fotoğraf 7: İnflamatuvar hücreler ile karışık, içinde sitoplazmik kahverenkde pigmente materyal içeren histiositler HEX400	28
Fotoğraf 8: Mukozada hafif şiddette polimorfonüveli lokositleride içeren mikst tipde inflasyon HEX200.....	29
Fotoğraf 9: Mukozada tüm dokuyu infitre eden polimorfonüveli lokositleride içeren mikst tipde inflasyon HEX200.....	29
Fotoğraf 10: Mukozada tüm dokuyu infitre eden ve eksutatif alanlarda içeren polimorfonüveli lokositleride içeren mikst inflasyon HEX200	30

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Çalışmaya alınan toplam 60 kulakta perforasyon işlemi öncesi ve sonrasında yapılan OAE ölçümlerinde SNR değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 2: Perforasyon işlemi sonrası gruplardan elde edilen sağ ve sol kulak SNR değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 3: Sağ kulakta perforasyon işlemi sonrası ve tedavi sonrası SNR değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4: Sol kulakta perforasyon işlemi sonrası ve tedavi sonrası SNR değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 5: Tedavi sonrası sağ ve sol kulaklar arasında SNR değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 6: İnflamasyonun gruplar arasında ve kulaklar arasında dağılımı.....	35
Tablo 7: Fibrozisin gruplar arasında ve kulaklar arasında dağılımı	36
Tablo 8: Yabancı cisim reaksiyonunun gruplar arasında ve kulaklar arasında dağılımı	36
Tablo 9: Vasküler proliferasyonun gruplar arasında ve kulaklar arasında dağılımı.....	37
Tablo 10: Pigment içeren histiositlerin gruplar arasında ve kulaklar arasında dağılımı.....	37

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bir ilacın ya da kimyasal bir ajanın, işitme kaybı, denge bozukluğu veya her iki bulguyu birden ortaya çıkaracak şekilde iç kulak disfonksiyonuna sebep olmasına ototoksisite denir. İç kulak fonksiyonları hem geçici hem de kalıcı olarak zarar görebilir. Birçok ajan ototoksisiteye neden olabilir.

Ototoksisite sıklıkla otolojinin alanı dışında uygulanan tedaviler sonrasında meydana gelmektedir. Bu nedenle kulak burun boğaz hekimlerinin böylesi ototoksik ilaçların etkilerini önceden bilmesi, tedavi sürecinde ilacın kullanılmasına devam edilmesi, ilacın kesilmesi veya koruyucu diğer bazı ilaçlarla birlikte kullanılması gibi konularda bilgili olması gerekmektedir.

Günümüzde antibiyotikler, diüretikler, antienflamatuarlar, antineoplastik ajanlar, antimalaryal ilaçlar ve diğer bazı ilaçların ototoksisiteye neden olduğu bilinmektedir.¹ Ancak pek çok yeni ilaç ya da kimyasal maddenin de ototoksik olabileceği daima akılda tutulmalıdır.

Rifamisin, RNA polimeraz inhibitörü olarak etki gösteren bir antibiyotiktir. Çoğunlukla Mycobacterium tuberculosis benzeri hücre içi bakterilerin tedavisinde sistemik olarak kullanılmaktadır.² Beraberinde staphylococcus türlerinin neden olduğu açık yara enfeksiyonları ve dirençli protez enfeksiyonlarında tedavi edici amaçlı ampul formları hem sistemik hem de lokal olarak kullanılmaktadır.³ Sistemik rifamisin kullanımının hepatotoksik, nefrotoksik etkileri ile anjioödem, trombositopeni, hemoliz gibi ciddi istenmeyen etkileri olabilmektedir.³ Rifamisinin topikal kullanımıyla bu tür istenmeyen etkilerden uzaklaşmakta, etkin doza lokal olarak daha kolay ulaşılabilen ve bakteriyel direnç gelişimi önlenmektedir.⁴ Ancak lokal uygulanan bazı antibiyotikli kulak damlalarının yuvarlak ve oval pencere yoluyla iç kulağa geçmesi nedeniyle ototoksik yan etkileri gösterilmiştir.⁴ Yakın zamanda rifamisinin 10 ml'lik ambalajlarda kulak damlası formu piyasaya sürülmüştür. Ancak literatürde ototopik kullanım sonrası rifamisinin orta kulak mukozası üzerindeki histopatolojik etkilerini ya da işitme açısından ototoksik etkilerini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada rifamisin rat orta kulak mukozası üzerine histopatolojik etkileri ile işitme üzerine olası olumsuz etkisi fonksiyonel yoldan araştırılacak; elde edilen sonuçlara göre insan koklear sistemine etkisi öngörüülecektir. Bu çalışmayla, kulağa damla yoluyla uygulanan rifamisin güvenilir olup olmadığı hakkında literatüre katkıda bulunulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Orta Kulak Histolojisi

Orta kulak boşluğu; içinde ses iletimini sağlayan kemikçik sisteminin bulunduğu ön tarafta östaki tüpü ile nazofarinkse bağlanan, arkada ise mastoid hava hücrelerine üst kısmındaki aditus ad antrum ile bağlanan içi hava ile dolu mukoza ile kaplı bir boşluktur.

Orta kulak ve mastoid hava hücreleri silyalı tek katlı küboidal mukoza epitel ile döşelidir. Epitel içinde goblet hücreleri bulunur. Östaki tüpüne doğru yalancı çok katlı kolumnar epitele doğru dönüşmeye başlar. Mastoid bölgede ise silya sayısı azalır, mukoza kuboidal epitele dönüşür. Normal orta kulak mukozasında immün hücre ve gland yapıları yoktur. Kemik ile mukoza arasında gevşek bağ dokusu mevcuttur. Kulak zarı 4 katmanlıdır. Dış kulak yolu epitelinin devamı olan çok katlı yassı epitel, orta kulak mukozasının devamı olan solunum epitel ve ikisinin arasında iki kat bağ dokusu bulunur. Orta kulak mukozası yuvarlak pencere membranına geldiğinde de değişir. Dış tarafı solunum epitel ile döşeli iken altındaki bağ dokusunun altında skala timpaniye açılan bir epitel dokusu daha bulunur. Bu yapı enflamatuvar değişikliklere çok açıktır.⁵

2.2. İç Kulak Anatomisi ve Fizyolojisi

2.2.1. İç Kulak Anatomisi

İç kulak, temporal kemiğin petröz bölümünde yerleşmiştir. İşitme ve denge ile ilgili reseptörlerin bulunduğu kısımdır. İşitme ve denge organlarını içerir. Yuvarlak ve oval pencere vasıtasıyla orta kulak ile bağlantılı olup koklear ve vestibüler akuaduktuslar vasıtasıyla intrakranial yapılar ile bağlantılıdır. Kemik (osseöz) ve zar (membranöz) labirent olarak iki kısımdan oluşur.⁶

Kemik (osseöz) labirent: Kemik labirent otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusundan oluşur. Zar labirent ise bunun içinde yer alıp aralarında perilenf adı verilen sıvıyı içerir.^{7,8}

Kemik labirent şu kısımlardan oluşur:

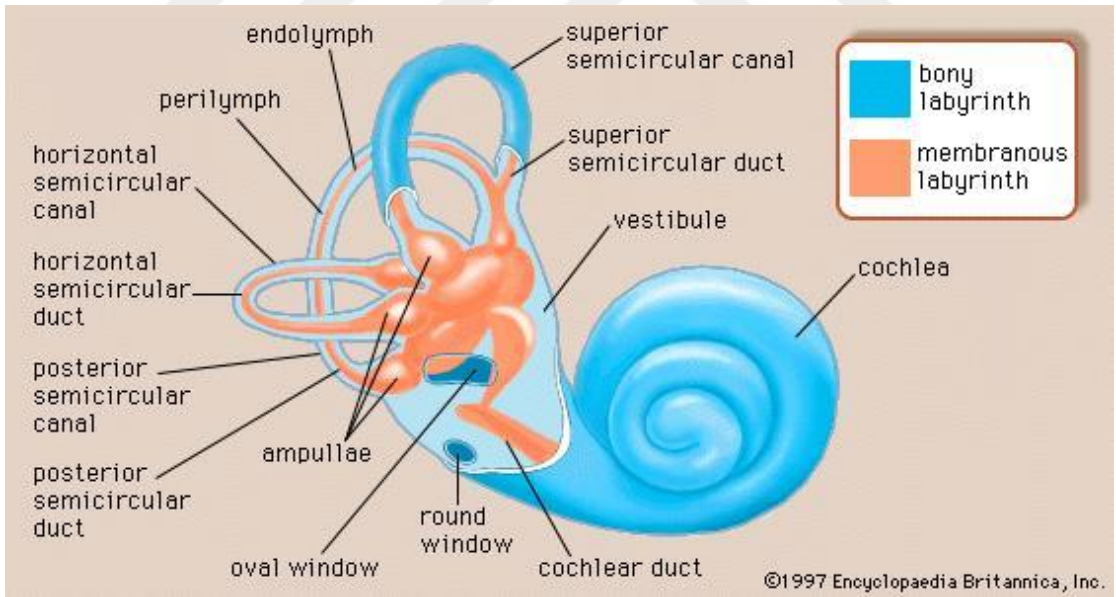
1. Kemik semisirküler kanallar
2. Vestibulum

3. Koklea
4. Aquaduktus vestibuli
5. Aquaduktus koklea

Zar (membranöz) labirent: Zar labirent kemik labirentin içinde onunla aynı şekli alır. Zar labirent kemik labirentin ancak 1/3 kadarını doldurur (Şekil 1).

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 1: Kemik ve membranöz labirent

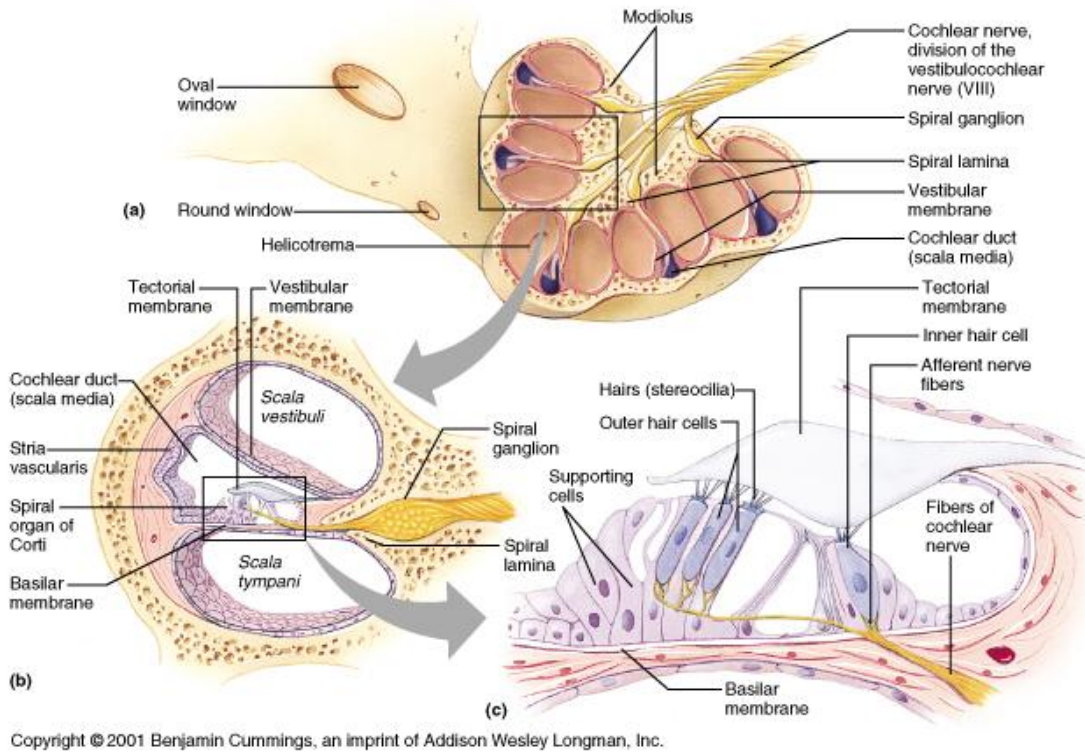
Kemik (osseöz) labirent

Kemik semisirküler kanallar: Superior, posterior ve lateral olarak üç adet semisirküler kanal üç ayrı düzlemde yerleşmiştir. Her biri yaklaşık olarak bir dairenin 2/3'ü kadar olan bu kanallar vestibulum'a açılır.^{7,8}

Vestibulum: Yaklaşık 4 mm çapında düzensiz ovoid bir kavitedir.

Dış yan duvarı yuvarlak ve oval pencere vasıtasıyla timpanik kaviteye, ön duvar ise kokleaya komşudur. Üst ve arka duvarda semisirküler kanallarla birleşir. İç yan duvarında ise ön altta sakkulus'un yerleştiği sferik reses, arka üstte ise utrikulus'un yerleştiği eliptik reses bulunur.^{7,8}

Koklea: İç kulağın ön kısmında yerleşen ve şekli salyangoza benzeyen kemik bir tüptür (Şekil 2). Modiolus, kanalis spiralis koklea ve lamina spiralis ossea'dan meydana gelir. Modiolus, kokleanın eksenini oluşturur. Modiolus içindeki ince kanallardan koklear damarlar ve VIII. kranial sinirin lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi modiulusun spiral bir şekilde olmasından dolayı modiulusun spiral kanalı adı da verilen Rosenthall kanalına açılırlar. Bu kanalın içinde Korti ganglionu (ganglion spirale) bulunur. Kanalis spiralis koklea, modiulusun çevresini 2,5 defa spiral olarak dolanan kemik bir yoldur. Bu yol, vestibulun ön alt kısmından başlayıp ve zirve veya kupula adı verilen kapalı bir uçta son bulur. Lamina spiralis ossea, modiolustan uzanan kemik bir laminadır. Baziler membran adı verilen fibröz bir tabaka ile devam edip ve karşı duvara uzanarak kanalis spiralis kokleayı iki bölgeye ayırır. Vestibuluma açılan üst bölgeye skala vestibuli, fenestra koklea ile kavum timpaniye açılan alt bölgeye 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.^{7,8}



Şekil 2: Koklea ve Korti organı

Aquaduktus vestibuli: Vestibulumun iç yan duvarından başlayarak petröz kemiğin fossa subarkuata adı verilen çukurunda son bulur. Bu kanalın içinde zar labirente ait olan duktus endolenfatikus ve onun ucunda sakkus endolenfatikus bulunur.^{7,8}

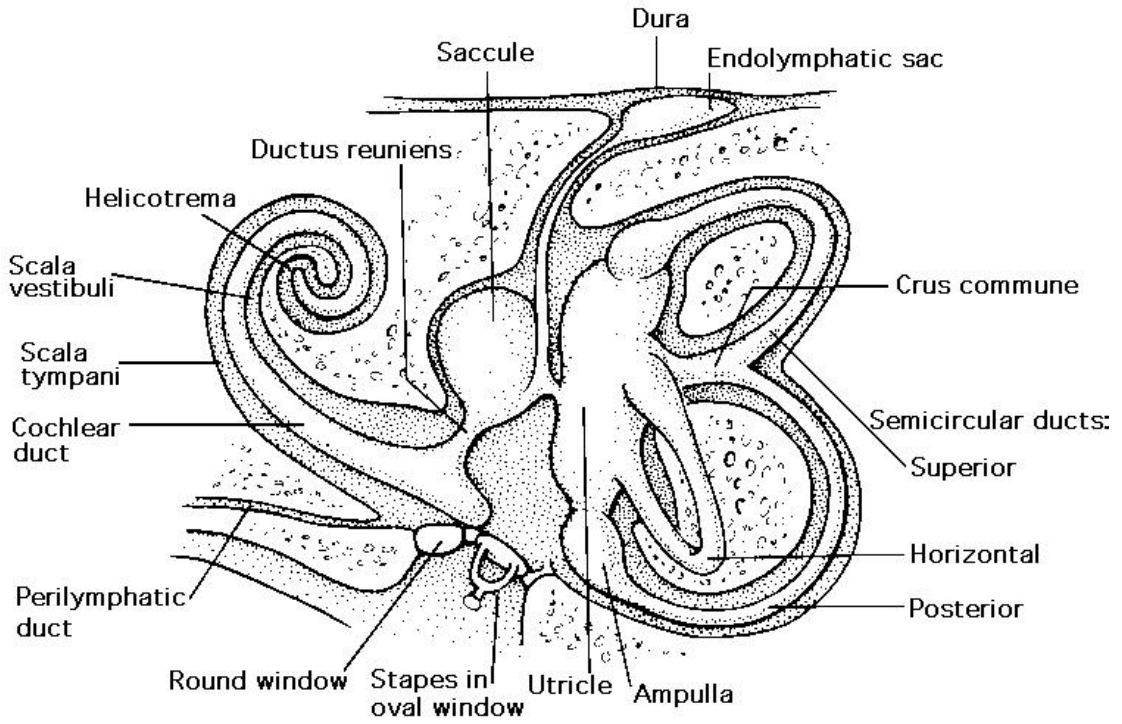
Aquaduktus koklea: Skala timpaniden başlayıp petröz kemiğin alt yüzünde subaraknoidal boşluğa açılan kemik kanaldır. Bu kanal içinde duktus perilenfatikus ve v. kanalikuli koklea bulunur.^{7,8}

Zar (membranöz) labirent;

Utrikulus: Vestibulumun iç yan duvarındaki eliptik reseste bulunur (Şekil 3). İç yan duvarındaki makula utrikuli adı verilen kısmında denge hücreleri bulunur ve buradan n. utrikularis başlar. Utrikulusta duktus semisirkularis'lerin açıldığı beş delik ile birlikte duktus utrikulosakkularis'in açıldığı bir adet delik bulunur.^{7,8}

Sakkulus: Vestibulumun iç yan duvarındaki sferik reseste bulunur. Bunun da iç yan duvarında makula sakkuli adı verilen kısımda denge hücreleri vardır ve buradan n. sakkularis başlar. Sakkulusta duktus utrikulosakularis'e ait bir delik ve sakkulusu duktus koklearis'e bağlayan duktus reuniense ait iki delik vardır.^{7,8}

Duktus semisirkularis: Kemik semisirkuler kanalların içerisinde bulunurlar. Fakat kemik kanalların 1/5 kalınlığındadır. Diğer 4/5'lik kısmı perilemf ile doludur. Membranöz kanalların ampullaları içinde krista ampullaris denilen kabarık bölgelerde duyu epiteli bulunur. 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.^{7,8}



Şekil 3: Membranöz labirent

Duktus endolenfatikus: Duktus utrikulosakularis adlı borucuktan doğar. Aquaduktus vestibuli içinde ilerler. Fossa subarkuata'daki sakkus endolenfatikus adı verilen şişlikte dura mater altında sonlanır.^{7,8}

Duktus perilenfatikus: Aquaduktus koklea içerisinde bulunur ve skala timpani ile subaraknoid boşluğu birleştirir. İçinde perilenf bulunur.^{7,8}

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 kısmından çıkan duktus reuniens ile sakkulusa bağlanır. Duktus koklearis koklear kesitlerde üç duvarlı bir yapı olarak gözlenir.

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 kısmına krista bazillaris; yukarıdaki oluğa sulkus spiralis eksternus; bu oluşumu yukarıdan sınırlayan çıkıntıya da prominenta spiralis denir. Dış duvar iç yüzünde stria vaskularis adı verilen damardan çok zengin bir tabaka mevcuttur.

c. Korti organı (organum spirale): Duktus koklearin içinde ve alt duvarını oluşturan lamina bazalisin iç üst bölümü üzerine yerleşir. Çekum kupulaya kadar uzanır.^{7,8}

İç kulak sinirleri: Bipolar afferent sinirlerin hücre gövdeleri Rosenthal kanalındaki spiral ganglionu oluşturur. 2 tip nöron vardır. Tip 1 nöronlar myelinlidir, %95'ini oluştururlar ve iç saçlı hücrelere dağılırlar. Tip 2 nöronlar myelinsizdir, %5'ini oluştururlar ve dış saçlı hücrelere dağılırlar. Lifler kendi myelin tabakalarını kaybettikleri yer olan habenula perforata yoluyla kemik spiral laminadan Korti organına geçerler. Dış saç hücreleri için olan lifler, Deiters hücreleri arasındaki üç grup içinde olan spiral ve baziller membran boyunca kortinin tüneline geçerler. Terminal dallar spiral liflerden kaynaklanıp çok sayıda dış saç hücrelerini inerve eder. Bunun tersine her bir iç saç hücresi çok sayıda tip1 lifler ile inerve edilirler. Tüm sinir sonlanmaları kadeh şeklinde ve vezikülsüzdür. Granülsüz sonları ile birlikte bu afferent liflere ilaveten granüle olmuş birçok sonlanımlar hem dış saç hücreleri ile hem de afferent liflerin terminal sonlanımları ile kontakt yapacak şekilde gözlenmiştir. Bu granüle olmuş sonlar Rasmussen'nin olivokoklear demetindeki beyin kökünden kaynaklanan efferent liflerdir. Hücre gövdeleri superior olivary kompleks içerisinde yerleşmiştir. Lifler inferior vestibuler sinir ile birlikte ilk olarak beyin kökünde ilerler fakat

vestibulokoklear anastamoz şeklinde kokleaya girerler. İntraganglionik spiral demetlerde lifler, internal spinal demetler ile iç saç hücrelerini inerve eden afferent liflere dağılırlar. Alternatif olarak lifler korti tünelinin ortasından geçerler ve iç saç hücrelerinin gövdelerine dağılırlar. Bu liflerin baskılayıcı olduğu düşünülür.⁹

İç Kulağın Damarları: Labirentin arter, çoğunlukla A. cerebelli anterior inferior'dan ayrılır (%85-100) ve labirenti besler. Labirentin arter, basiller arterden hatta direk vertebral arterden de çıkabilir (<%15). İç kulak kanalına VIII. kranial sinirle birlikte girdikten sonra iki ana dala ayrılır; a. vestibularis anterior ve a. cochlearis communis. Bu dallardan, vestibülü ve kokleayı kanlandıracak olan dalcıklar çıkar; a. vestibulocochlearis ve a. cochlearis.^{10,11}

Vestibulokoklear ve koklear arter, koklear kanalın lateral duvarında stria vaskularis ve spiral laminada kapiller ağ oluşturarak son bulur. Koklear arter apekse doğru ilerlerken spiral modiolar arter adını alır. Bu arter bir son arter olup obstrüksiyonları sağırlığa yol açabilmesinden dolayı önemlidir.¹⁰ Spiral modiolar arterden arterioller ayrılarak kapiller dallar vererek koklear beslenmeyi sağlarlar.

Kokleada damar sistemi, segmental düzene sahiptir. Spiral kapiller sistem, sarmal yapısı sayesinde anastomozlara olanak tanır. Özellikle bazal kıvrımda anastomozlar boldur ve kapiller alana geçebilecek şantlar bulunur.¹¹

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, beyin omurilik sıvısına (BOS) dökülürler.^{8,12}

2.2.2. İç Kulak Fizyolojisi

İç kulak sıvıları: İç kulak sıvıları perilenf, endolenf ve kortilenfden oluşur. Perilenf BOS'tan kaynaklanmaktadır. Kimyasal olarak ekstrasellüler sıvıya benzer, Na⁺'dan zengin (Na⁺ 140mEq/L), K⁺'dan fakirdir (K⁺ 5,5-6,25mEq/L).

Endolenf yapımında stria vaskularis görev alır. K⁺'dan zengin (K⁺ 140-160mEq/L), Na⁺'dan fakirdir (Na⁺⁺ 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+ içeriği nöral iletiyi engelleyeceği için korti tünelinin içinden geçen dış saçlı hücrelerin lifleri kimyasal olarak perilenfen benzeyen kortilenf ile sarılmıştır.¹³

2.3. İşitme Fizyolojisi

Ses Dalgası ve Özellikleri: Ses enerjisi bir titreşimdir. Yayıldığı ortamda moleküllerin ardışık olarak sıkışmasına ve gevşemesine sebep olur. Ses dalgalarının hızı, yayıldığı ortamın türüne göre değişiklik gösterir. Katı ortamlarda en hızlı iken gaz ortamlarda ise en düşük hızla yayılır. Sıvı ortamlardaki yayılma hızı ise ikisinin ortasındadır. Deniz seviyesinde 20°C derecelik sıcaklıktaki hava katmanında sesin hızı 344 m/sn olarak belirlenmiştir. Sıvı ortamlarda ise havaya göre 4 kat hızlı şekilde yayılır (1437 m/sn). Kemikte ise yayılma hızınının 3013 m/sn olduğu belirlenmiştir.

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 aralığındaki sesleri işitir. Sesin şiddet birimi desibeldir (dB). Bir ortamın ses dalgalarının yayılmasına gösterdiği dirence akustik direnç ya da impedans denir. İmpedans, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılıdır. Ses dalgaları ortam değiştirirken her iki ortamın impedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur.⁶

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 vasıtası ile korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik olay sesin kendi enerjisi ile gerçekleşir.

Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde görev alır.¹⁴ Sesin atmosferden korti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, 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 karşı taraftaki kulak bölgesinde basınç düşer. Bu sesin iki kulağa ulaşması arasında 0,6 m/sn. bir fark oluşturur ki sesin geliş yönünü bu sayede ayırt edebiliriz.

Orta kulak, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama iletilmesini 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 için impedans (direnç) denkleştirme görevi üstlenir.^{15,16} Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç mekanizmayla oluşur.

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 bu sayede titreşim enerjisi yarı sabit manubrium mallei'de yoğunlaşır. Bu şekilde ses enerjisi iki katına çıkar.

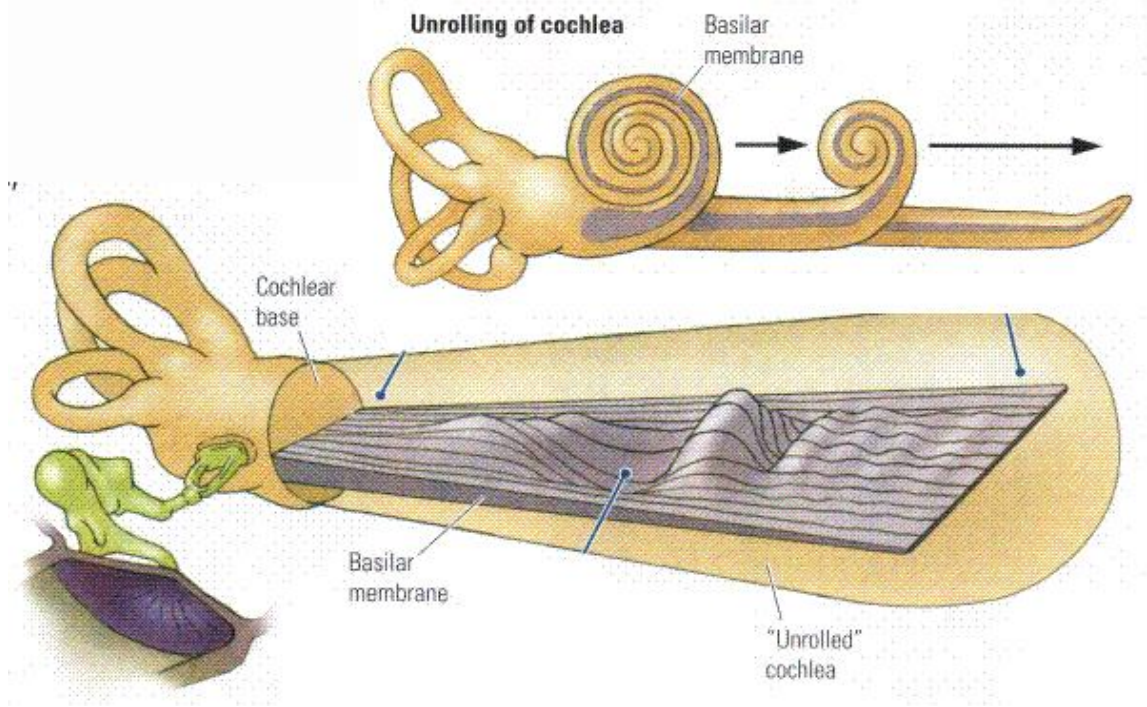
2. Kemikçikler bir kaldıraç gibi tesir eder. Bu kaldıraçta, manubrium mallei ve inkusun uzun kolu kaldıraçın kollarını, malleus başı da destek noktasını oluşturur. Ses dalgası ile inkudo-malleolar kompleks tek bir ünite gibi hareket eder. Bu şekilde kulak zarını titreştiren ve manubrium üzerinde yoğunlaşan 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 18/1'dir. Kulak zarının en periferik bölgelerinin titreşmediği düşünülürse efektif oran 14/1'dir. Ses, kulak zarı ile stapes tabanının birbirine oranı ile orantılı olarak 14 kat güçlenerek iç kulağa geçer.^{6,15,16}

B) Dönüşüm (transduction) fazı: İç kulakta frekansların periferik analizi yapılır ve corti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüştürülür.¹⁵

Ses dalgalarının perilenfe iletilmesi: 1960 yılında Bekesy kobaylarda stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda meydana getirdiği değişiklikleri araştırmıştır. Ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlendiğini ve baziller membranda bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanan titreşimler meydana geldiğini gözlemiştir. Bekesy bu harekete ilerleyen dalga "travelling wave" adını vermiştir (Şekil 4). Baziller 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.



Şekil 4: İlerleyen dalga modeli

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

Kokleada yaklaşık 3500 iç saçlı hücre (İSH) ve 13000 dış saçlı hücre (DSH) bulunmaktadır. Bu hücreler ses enerjisinin sinir enerjisine dönüşümünde rol alırlar. Bazal membrandaki yer değişimi, tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki DSH'lerini eğerek 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 amplitütleri için de geçerlidir.^{12,15,16}

Kokleada 3 tür elektrik potansiyeli vardır.

1. Endokoklear potansiyel: Stria vaskularis tarafından oluşturulur.¹² 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 oluşturduğu K⁺ iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarıları ile direk ilişkilidir. DSH harabiyetinde kaybolur.

3. Sumasyon potansiyeli: İSH içindeki elektriksel potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Ses uyarısına, frekansına ve şiddetine göre değişir.^{6,15}

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.^{6,15}

İnsanlarda işitme siniri 30.000 liften oluşmuştur. Bu liflerin %90-95'i miyelinli, bipolar ve İSH'de sonlanan tip I nöron şeklinde olup %5-10'u miyelinsiz, unipolar ve DSH'de sonlanan tip II nöron şeklindedir. Tıpkı saçlı hücrelerde olduğu gibi her sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans vardır.^{12,14}

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

Spiral gangliondaki sinir hücrelerinin aksonları n. koklearis adını alarak poststaki koklear nukleuslara varırlar. Koklear nukleuslar, ventral ve dorsal olmak üzere iki gruptan oluşur. Alçak 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 lobtaki Sylvian fissürüne yerleşmiş işitme merkezine gelirler.^{14,15}

2.4. Santral İşitme Yolları

8. sinir; süperior vestibüler sinir, inferior vestibüler sinir ve koklear sinirden oluşur. Bu sinirler otik kapsülü değişik kanallardan geçerek iç kulak yoluna girerler ve burada n. facialis ve n. intermedius ile birlikte seyrederekler.⁶

Koklear çekirdekler: Koklear çekirdekler bütün işitme sinir lifleri için ilk duraktır. 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 ve superior olivary kompleksi inferior kollikulusa bağlar.

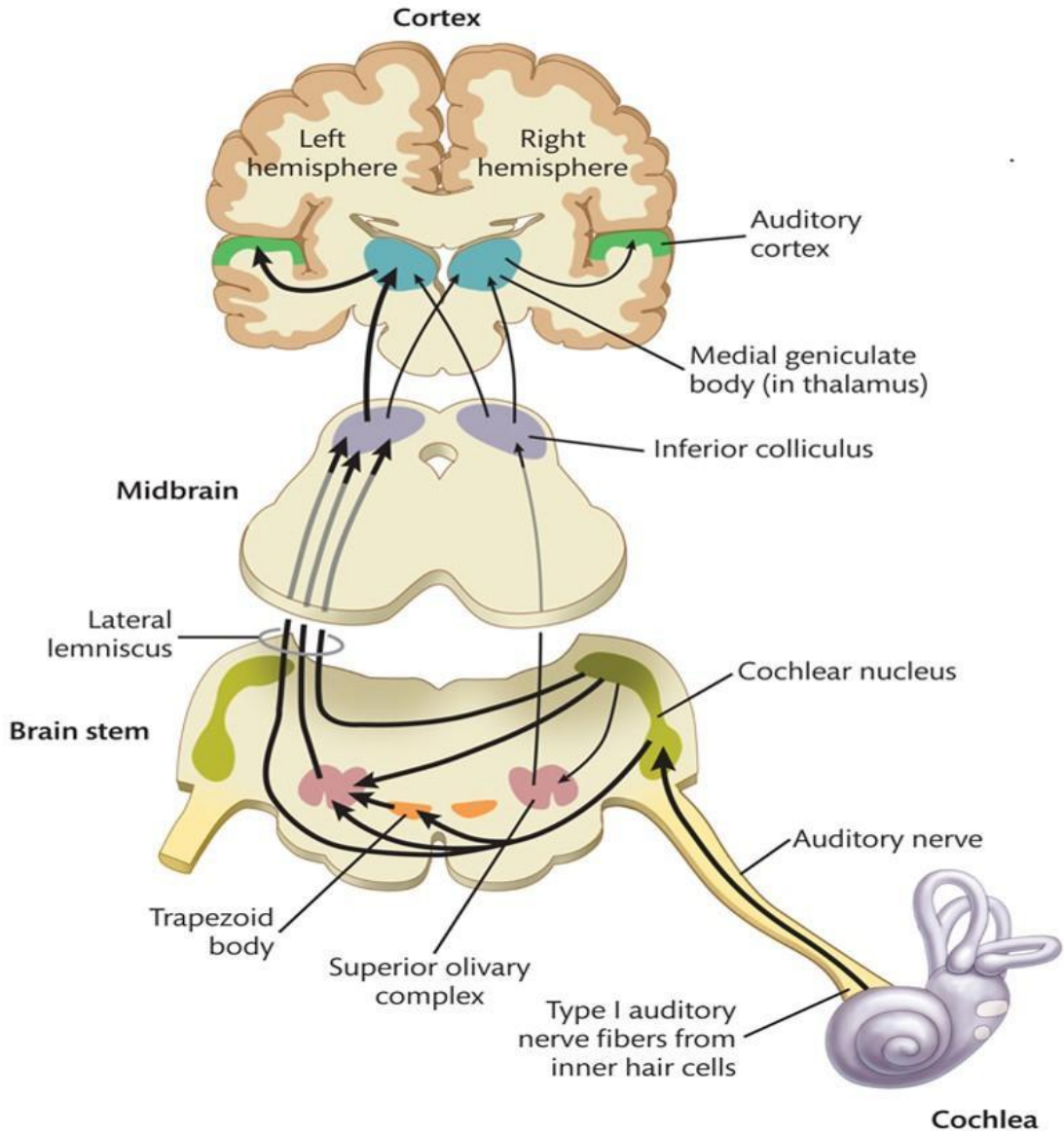
İnferior kollikulus: İki taraflıdır ve mezensefalonda yerleşmiştir. Beyin sapının tavanının bir kısmını yapar. Çıkan işitme lifleri için başlıca konağı oluşturur ve akustik bilgileri hazırlar. Alt beyin sapından gelenleri üst kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir.

Medial genikulat cisim: Talamusta bulunur. İnförior kollikulus ile işitme korteksi arasında bir ara duraktır.

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 ve 41–42 olarak numaralandırılmıştır. Spesifik ve nonspesifik ilişkili sahalar ile çevrelenmiştir.⁶

Korti organında oluşan uyarılar ganglion spiraledeki sinir hücrelerinin dendritleri tarafından algılanır. Bu sinir hücrelerinin aksonları n.cochlearis adını alarak bu uyarıları ponsdaki koklear çekirdeklere götürür. Koklear nukleuslar, ventral ve dorsal nukleus olmak üzere iki gruptur. Ventral nukleuslarda, 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 hareket eden lifler lateral lemniskusu oluşturarak inferior kollikulusa giderler. İnförior 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 düşünülmektedir. 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 bir merkez olduğu kabul edilmektedir. İnférieur kollikulustan kalkan lifler talamusta bulunan medial genikulat cisme, oradan da işitme korteksine giderler. İşitme korteksi (Şekil 5), temporal lobda Sylvian yarığının derinlerinde yerleşmiştir.⁶



Şekil 5: Santral işitme yolları

2.5. Rat Kulak Anatomisi

Rat orta kulağı insan orta kulağındaki tüm anatomik yapıları içerir. Ratdaki kemikçikler insandakilere göre çok daha küçük olup yaklaşık çeyrek boydadır.¹⁷ Rat orta kulak morfolojisi, Fleischer tarafından (1978) mikrotip organizasyon ortaya konularak tanımlanmıştır. Bu tasarımın iki ayırt edici özelliği vardır:

1) Malleus, gonial bone bölgesinde timpanik anulusa yapışıktır.

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

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

Rat orta kulağının küçük bullası ve genellikle kapalı olan, horizontale yakın östaki tüpü (ÖT) vardır. ÖT mukozası, büyük yoğunlukta goblet hücreleri, daha az miktarda da muköz glandlar içerir.¹⁸ Rat ÖT açılma basıncı insandakine benzerdir. ÖT iki ayrı silyalı ve sekretuar kanal yoluyla epitimpaniuma bağlıdır. Rat ve insan mukozası mukosilyer transport sistemi dağılımında benzerlik gösterir.¹⁹ Rat orta kulağı temporal kemikte yerleşmiş ve iyi korunmuştur. Ancak timpanik membran muayenesi için sıradan bir otomikroskop ile kolayca ulaşılabilir. Rat orta kulağının üç boyutlu yapısı insaninkine benzer. Ancak mastoid hücreler yerine kavite tabanından çıkıntı yapan timpanik bulla mevcuttur.²⁰ 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'nin 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.

Denge organı: Diğer memelilerde olduğu gibi, denge organı kemik labirentle çevrelenen membranöz labirenti içerir. Lateral semisirküler kanal laterale kıvrılır. Lateral semisirküler kanalın ampuller olmayan ucu bağlantıyı sağlamak için posterior kanalın ampuller ucuna ulaşır ve birleşir.

Utrikulus, bir tarafta anterior ve lateral kanalın ampullasının diğer tarafta commune krusun ve posterior kanalın ampullasının arasında iğ şeklinde vezikül (kese)

gibi yerleşmiştir. Kaudal bölümün medial duvarından, endolenfatik kanal çıkar. Aquaductus vestibüli dorsale ve mediale ilerler. Bir valvle desteklenen orgine yakın bölgeden, sacculusa doğru ventromedial yönde ilerleyen ductus utrikulosakkularisi oluşturur. Makula utrikuli neredeyse sferik (küre) şekildedir. Utrikulusun ventrolateral duvarında yerleşmiştir. Yüzeyi dorsomediale yönelmiştir. Sakkül laterale doğru yassılaştırılmıştır ve çapraz kesitte üçgen şeklindedir. Ductus reuniens 1mm uzunluğundadır. Kıvrık yüzeyi esasen laterale yönelir.²⁰

İşitme organı: Kokleanın eksenini daire tam olarak sagittal ve horizontal düzlemde yerleşmiştir. Membranöz kokleanın yapısı diğer memeliler gibidir.²⁰ Ratlar da işitme aralığı 500 Hz ile 70 kHz arasındadır.²¹

2.6. Ototoksisiteye Genel Bakış

Bir ilacın veya kimyasal bir ajanın, işitme kaybı ve/veya denge bozukluğu ortaya çıkarması ototoksisitedir. 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 kabul edilmektedir.²²

Ototoksisite medikal tedavinin istenilmeyen yan etkisidir. Oral, sistemik veya topikal ilaç kullanımı iç kulakta toksik etki yapabilecek yeterli yoğunluğa ulaşabilir. İlk olarak 19. yy başlarında kinin ve salisilatların çınlama, işitme kaybı ve denge bozukluğa yol açtığı bildirilmiştir. 1940'ta Werner literatürü yeniden inceleyerek arsenik, etil ve metil alkol, nikotin, bakteriyel toksinler ve ağır metal bileşikleri gibi farklı ajanların ototoksisite etkisini tanımlamıştır.

Ototoksik maddelere bağlı meydana gelen başlıca semptomlar; işitme kaybı, çınlama, dengesizlik ve baş dönmesidir. En sık ve çoğu zaman ilk olarak karşılaşılan şikayet çınlamadır. Çınlama ve işitme kaybı genellikle her iki tarafta ve simetriktir. Ancak tek taraflı bulgular ile nadir de olsa karşılaşıldığı bildirilmiştir.²³

Vestibuler semptomlar, orta derecede dengesizlikten bulantı kusma ile seyreden ciddi vertigo ve hatta ossilopsiye kadar giden klinik tablolar şeklinde olabilir. Vestibuler semptomlar çoğunlukla kompanzasyon mekanizmaları ile zaman içinde hafifler ancak toksik maddelerin cinsine, alım şekli ve süresine bağlı olarak total vestibuler kayıp da söz konusu olabilir.²³

Böbrek ya da karaciğer yetmezliğinde, bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda, yaşlı hastalarda daha önce ototoksikite ortaya çıkmış olgularda, birden fazla ototoksik ilaın bir arada kullanıldığı hastalarda, daha önceden sensörinöral işitme kaybı (SNİK) mevcut olan olgularda ve kollajen 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 çocuk ve erişkinlerde ototoksik ilaçların kullanılmaması önerilmektedir.²³

Ototoksisitede semptomlar ilaç alımını takiben hemen başlayabileceği gibi ilaç alınımından sonraki günler veya haftalar içinde de gelişebilir.²⁴ Semptomlar kalıcı, geçici, tek veya çift taraflı olabilir. Ototoksisite sensörinöral işitme kayıplarının önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Ototoksisitede görülen işitme kaybı her zaman sensorinöral karakterdedir.²⁵

2.7. Otoakustik Emisyonlar

Otoakustik emisyonlar (OAE), insanların ve hayvanların dış kulak yolundan tespit edilebilen, koklear kaynaklı hafif şiddette akustik enerji yayılımlarıdır. OAE'ler perinöral bir olay olup, stapes tabanı ile afferent koklear sinir liflerinin sinapsları arasında oluşur.²⁶ Oluşumunda, dış tüylü hücrelerin önemli rolleri olduğuna dair birçok kanıt vardır. İşitme kaybının olduğu frekanslarda emisyonların alınamayıp, işitmenin normal olduğu frekanslarda emisyonun alınması, OAE'lerin koklear orjinli olduğunu gösteren bulgulardandır.²⁷

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 oluşumunda non lineer olur. Bu da OAE'lerin koklear orjinli olduğunu destekler.^{6,28}

Koklear kaynaklı herhangi bir sesin dış kulak yolundan alınarak kaydedilmesi sonucu OAE cevapları oluşur. OAE'ler iki grupta tanımlanmaktadır.²⁶

- 1- Spontan otoakustik emisyonlar.
- 2- Uyarılmış otoakustik emisyonlar.

Spontan Otoakustik Emisyonlar: Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE), dışarıda akustik uyarı olmadan kendiliğinden meydana gelen koklear kaynaklı, tonal, düşük seviyedeki dar bant sinyalleridir. SOAE'ler normal işiten kulakların % 40-50'sinde saptanabilen, amplitüdüleri -10 ile +20 dB SPL (Sound Pressure Level) civarında olan saf tonlardır.^{17,28} En yüksek 1-2 kHz arasında alınmasına karşın diğer OAE'ler daha yüksek frekanslarda saptanabilmektedir.²⁶ SOAE'nin 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 ile bağlantısı olduğu iddia edilmiştir.²⁶

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

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

Stimulus frekansı 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 sonrasında kayıtlar alınır. Uyarının özelliği ise geçici olmasıdır. Ölçüm için genellikle 80 dB SPL şiddetinde bir ses kaynağı ve 260 adet uyarı kullanılır. TEOAE'lerin 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'ler tüm kokleayı uyaran ve geniş band sinyal olan klik şeklindeki uyarıya cevap olarak meydana geldikleri için, frekanslar hakkında DPOAE'ler kadar spesifik bilgi verememektedir.

TEOAE'lar işitmesi normal olan vakaların % 98-100'ünde vardır. OAE'ler elde ediliyorsa işitme eşiklerinin 30-35 dB'den daha kötü olmadığı sonucu çıkarılır.²⁶

Yaşlanma ile TEOAE cevabı istatistiksel olarak anlamlı oranda düşmektedir. TEOAE, 60 yaşın üzerinde olan olguların yaklaşık % 35'inde saptanabilir.^{26,27} Bu azalma, sadece yaşa bağlı değil, aynı zamanda kişilerin işitme düzeyleri ile de ilgilidir.¹¹

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 2f1-f2 frekansı, DPOAE'lerin bazal membranda oluşma yerinden kaynaklanmaktadır.^{7,29}

Oluşan DPOAE'nin amplitüdü, stimülasyonda kullanılan tonların şiddetleri ile yakın ilişki gösterir. DPOAE'nin teknik yönleri TEOAE'den çok daha karmaşıktır.²⁹ Kulak yoluna iki ayrı frekansta ses vermek için iki minyatür hoparlör ve bir minyatür mikrofon konması gerekir. Uyarıların frekans ve şiddet oranları ölçümlerin sonuçlarını etkilemektedir. Tüm bu zorluklara rağmen DPOAE'ler periferik işitme sistemi ile ilgili çok ayrıntılı bilgiler verebilir. Pek çok çalışmada, 1 kHz üzerindeki frekanslarda; saf ses odyogramla DPOAE arasında frekansa spesifik bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Stimulator tonların f2 şiddetleri düşürülerek DPOAE amplitüdündeki değişiklikler kaydedilir. Bu durum bize cevapların non-lineer olduğunu yani kokleadan kaynaklandığını kanıtlar.³⁰

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'nin bir parçasını ele geçirmek kolaydır. İç kulağın bu yan ürünü ya da DPOAE potansiyel olarak TEOAE ile aynı klinik değere sahiptir. 60 dB 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'den daha üstündür ve konuşma frekansı üzerinde işitme kaybı için belirleme yaparken önemlidir.²⁶

DPOAE'lerin 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.³¹ Bununla birlikte, DPOAE'ler saf ses işitme eşiklerini değerlendirmek için uygun değildirler. DPOAE'ler normal ve normale yakın orta kulak ve koklear fonksiyonun ispatını gösterir fakat işitme eşiklerini yansıtmaz.³² Kemirgenlerde iki tonla uyaran verilmesi sırasında yüksek seviyeli distorsiyon oluşur.³³

Otoakustik Emisyon Ölçümünün Yararları:

1. Non invaziv: Anestezi gerektirmeyen ağrısız bir yöntemdir.
2. Pasif kooperasyon gereksinimi: Çocuk ve mental retarde hastalarda kullanılır.
3. Güvenilirliği yüksektir.
4. Duyarlı bir testtir.
5. Koklea için spesifiktir: DSH'leri değerlendirir.
6. Kısa test zamanı: Geniş hasta grubu taranabilir.^{6,30}

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 işlevlerinin izlenmesinde:
 - Ototoksisite: Aminoglikozidler, sisplatin, diüretikler vs. kullanımı sırasında
 - Gürültüye bağlı işitme kaybı, presbiakuzide erken tanı
 - Ani işitme kaybı
3. Odyolojik ayırıcı tanı: Koklear lezyonların ayırıcı tanısında^{6,32}

OAE ölçüm tekniği: OAE'lerin elde edilmesi için dış kulak yolu, orta kulak ve kokleanın normal olması gerekmektedir. OAE'lerin 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 tıkaçıcı lezyonlar ve orta kulak patolojilerine bağlı olarak gelişen orta kulaktaki basınç değişiklikleri OAE cevabını büyük ölçüde etkilemektedir.³⁴

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'lerin düşük seviyelerde olduğu hallerde önem kazanır. İyi mikrofon sensitif ve ortam gürültüsünden az etkilenir özelliğe sahip olmalıdır.

2.8. Rifamisin

Rifamisinler Amycolatopsis rifamycinica bacterisinden doğal veya yapay olarak sentezlenen bir antibiyotik grubudur. Bunlar ansamycins büyük ailesinin bir alt sınıfıdır. Rifamisinler mantar ve bakterilere karşı etkilidir ve bu nedenle tüberküloz, lepra ve Mycobacterium avium kompleks (MAC) enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılır.

Rifamisin grubu "klasik" rifamisin ilaçlar yanı sıra rifamisin türevleri, rifampisin (veya rifampin), rifabutini, rifapentini ve rifalazili içerir.

Rifamisinler ilk olarak İsraili bilim adamı Pinhas Margalith ile çalışan, Piero Sensi ve Maria Teresa Timbal adlı iki bilim adamı tarafından Milano'da Gruppo Lepetit SpA laboratuvarında Streptomyces Mediterranei fermantasyon kültüründen 1957 yılında izole edilmiştir. Başlangıçta Rifamisin A, B, C, D, E olarak bu antibiyotik ailesinin yeni türleri keşfedilmiştir. Bu karışımı saf halde izole edebilmek için yeterince stabil olan tek bileşeni Rifamisin B'nin yeterince aktif olmadığı görüldü. Bununla birlikte kendiliğinden yüksek ölçüde aktif Rifamisin S vermek üzere, oksitlenmiş ve sulu çözeltiler içinde hidrolize olduğu gösterilmiştir.

Rifamisin S'nin hızla tüketilmesi nedeni ile intravenöz antibiyotik olarak klinik kullanıma giren bu sınıfın ilk üyesi Rifamisin SV adında hidrokinon formu elde edilmiştir. Rifampisin kapsamlı bir değişiklik programından sonra oral olarak üretilmiş ve Tüberküloz tedavisinin bir dayanak noktası haline gelmiştir.³⁵

Rifamisinler antibakteriyel aktivitesi, bakteriyel DNA bağımlı RNA sentezini inhibe etmesine dayanır. Bu Rifampisinlerin prokaryotik RNA polimeraz için olan yüksek afinitesinden kaynaklanmaktadır.³⁶

Rifamisin SV gram-pozitif bakteriler, Mycobacterium tuberculosis ve bazı gram-negatif bakteri tedavisi için oldukça etkili bir maddedir. Rifampisin, rifamisin SV'den türetilen, oral uygulama sonrası kolayca emilen ve hatta çok düşük dozlarda Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Streptococcus viridans ve Mycobacterium tuberculosis'e karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterebilen bir bileşiktir.

Literatürde sadece bir kaç çalışmada Rifampisinin topikal kullanımının stafilokokkal derin yara enfeksiyonlarında tedavi sonuçlarını iyileştirdiği ileri sürülmüştür.³⁷

Rifamisin kulak damlası formu; Sanofi Aventis İlaçları Ltd. Şti tarafından 197/74 ruhsat no ve 10.08.2001 tarihli olarak üretilip tedavide yerini almıştır (Fotoğraf 1). Otitler, dış kulak furonkülozları ve kulak ameliyatları sonrası tedavi ve pansumanlarında kullanılabilir. Başta Rusya olmak üzere yurt dışında Otofa ürün ismi ile kronik otit ve eksternal otitlerde kullanım endikasyonu ile piyasada bulunmaktadır.



Fotoğraf 1: Rifamisin kulak damlası formu

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Deney Hayvanları

Çalışma Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinde yapıldı. Çalışma öncesi Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu ve Hayvan Deneyi Etik Kurulu'ndan onay alındı (proje no DA15/29). Çalışmaya toplam 30 adet ortalama 300 gr ağırlığında Sprauge Dawley (15 erkek, 15 dişi) erişkin rat dahil edildi. Deney hayvanları Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinde ilaç uygulama zamanları haricinde sıcaklığı 22 ± 2 °C'de, nemi %45-65 oranında korunan ve 12 saat aydınlık-12 saat karanlık, serbest yemek ve su alabildikleri bir ortamda tutuldu.

3.2. Gruplar

Ratlar;

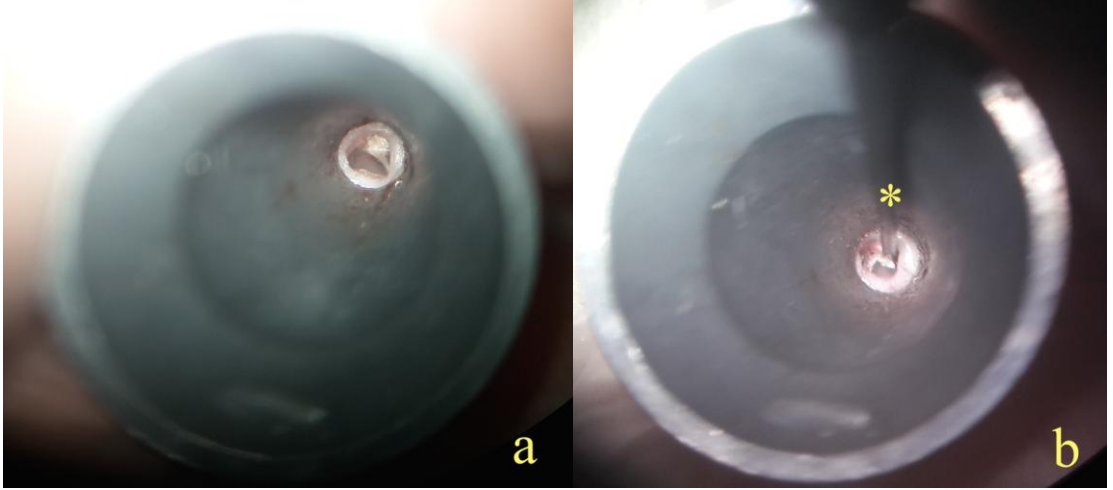
Grup I: (n=10) Rifamisin 1 hafta sağ kulak, kontrol sol kulak,

Grup II: (n=10) Rifamisin 2 hafta sağ kulak, kontrol sol kulak,

Grup III: (n=10) Rifamisin 3 hafta sağ kulak, kontrol sol kulak olmak üzere 3 guruba ayrıldı.

3.3. Deney Hayvanlarının Hazırlanması ve Deneysel İşlem

Tüm ratlarda 50 mg/kg dozunda intraperitoneal ketamin hidroklorür (Ketalar ®, Eczacıbaşı Parke-Davis, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg dozunda intraperitoneal Xylazine HCl (Alfazyne ®, Alfasan International BV, Woerden, Hollanda) ile anestezi sağlandıktan sonra otoskopik muayeneleri tamamlandı. Hemen ardından tüm ratların her iki kulağının DPOAE ölçümleri yapıldı. İlk testlerin tamamlanmasından sonra her iki kulak zarı pik elevatör yardımı ile operasyon mikroskobu görüntüsü altında perfore edilerek kronik otit modeli oluşturuldu (Fotoğraf 2).



Fotoğraf 2: Rat timpanik membranının perforasyon öncesi (a) ve sonrasının (b) görüntüsü (*pik elevatör malleus önünden orta kulağı gösteriyor).

Perforasyon işleminden sonra yeniden tüm ratların her iki kulağı için DPOAE ölçümleri yapıldı. Topikal tedavi olarak %1 rifamisin SV kulak damlası (Rifocin®, Sanofi Aventis İlaçları Ltd. Şti., No:209 4. Levent, İstanbul) kullanıldı. Sağ kulaklar tedavi uygulanan, sol kulaklar kontrol olarak belirlendi. Sol kulaklara perforasyon sonrası hiçbir tedavi uygulanmadı.

Topikal tedavi işlemine; I. grup hayvanda (n:10) 7 gün boyunca günde 3x2 damla, II. grup hayvanda (n:10) 14 gün boyunca günde 3x2 damla, III. grup hayvanda (n:10) 21 gün boyunca günde 3x2 damla olarak devam edildi. Grup I'deki hayvanlara 8. gün, Grup II'dekilere 15. gün, Grup III'tekilere 22. gün DPOAE testleri bir kez daha tekrar edildi ve hemen sonra hayvanlar sakrifiye edildi. Dekapitasyon sonrası her iki orta kulak mukozası operasyon mikroskobu görüntüsü altında diseke edilerek ayrı ayrı spesimenler halinde histopatolojik incelemeye gönderildi.

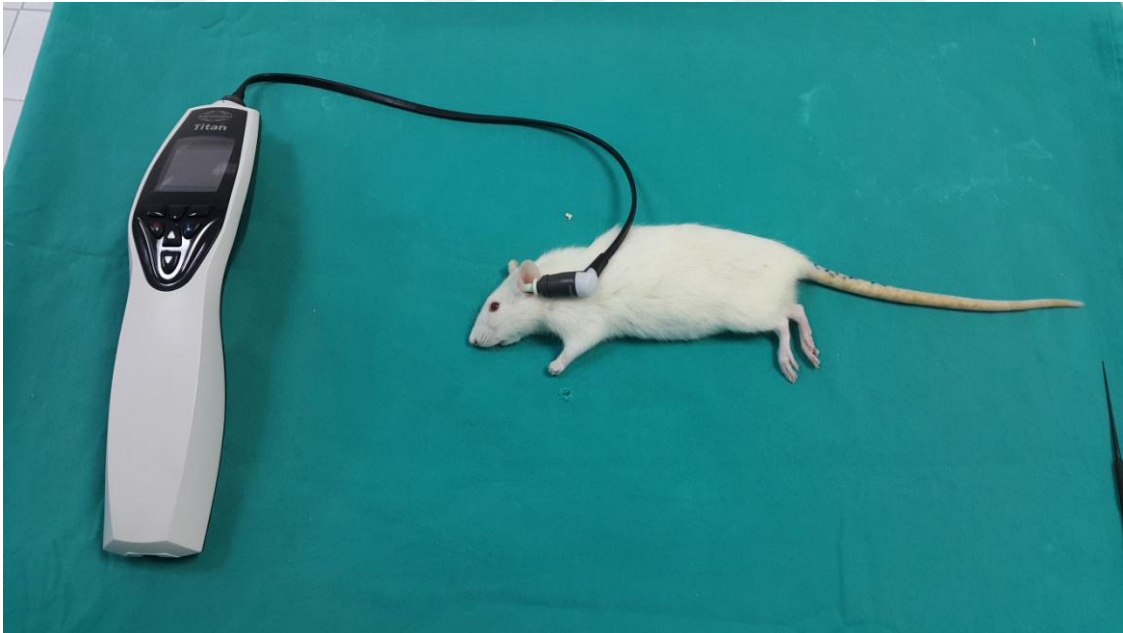
3.4. Otoakustik Emisyon Kayıtlarının Alınması

Bu çalışmada emisyonların incelenmesi için DPOAE kullanıldı. Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (2f1-f2 kübik distorsiyon ürünü bileşenleri), Titan Suite (Interacoustics, Denmark) cihazı ile ölçüldü. Ölçümler en küçük boy timpanometri kauçuk probu takılarak yapıldı. Ratın kafası yere yatay pozisyona getirildikten sonra prob ratın kulağına sıkıca yerleştirildi. Cihazdaki prob göstergesi ve uyarın dalga formu

uygun konfigürasyonu gösterdiğinde cihazın uygun ölçüm pozisyonunda olduğundan emin olundu ve ölçüme başlandı (Fotoğraf 3). f_2 ve f_1 frekanslar arasındaki oran (f_2/f_1) 1.22 olacak şekilde ayarlandı. Uyarın şiddeti f_1 frekans için L1 ve f_2 frekans için L2 olarak alındı ve L1-L2 seviyeleri arasındaki fark 10 dB SPL (L1= 80 dB SPL, L2= 70dB SPL) düzeyinde tutuldu. Sonuçlar birincil tonların (f_1 ve f_2) geometrik ortalamasında gösterildi. Minimum güvenilirlik %98 olarak belirlendi.

Otoakustik emisyonlar dış kulak kanalındaki iki adet uyarın (f_1 ve f_2) için iki farklı hoparlör kullanılarak uyarıldı. DPOAE'ler dış kulak kanalındaki mikrofon ile $2f_1$ - f_2 frekansında ölçüldü ve f_1 ve f_2 'nin geometrik ortalamalarında 2000, 3000, 4000, 6000 frekanslarında kaydedildi. Test süresi yaklaşık 30 sn idi. Ölçümler gürültü düzeyinin 40 dB'i geçmediği bir odada yapıldı.

DPOAE sonuçlarının değerlendirilmesinde; elde edilen $2f_1$ - f_2 kübik distorsiyon ürünleri f_1 ve f_2 'nin geometrik ortalamasında yani 2000, 3000, 4000, 6000 Hz frekans bantlarında oluşan sinyal gürültü oranı "signal to noise ratio (SNR)" esas alındı.



Fotoğraf 3: Ratta DPOAE kayıtlarının alınması

3.5. Sakrifikasyon ve Diseksiyon

Her üç grup kendi tedavi bitim zamanlarında intrakardiak K⁺ enjeksiyonu ile sakrifiye edilip dekapite edildi. Dekapitasyon işlemi sonrası formaldehit solüsyonu içerisinde 4 gün bekletildikten sonra operasyon mikroskobu görüntüsü altında mikrodiseksiyon yönemiyle her iki kulağın timpanik bullasına ulaşıldı. Bullalar açıldı (Fotoğraf 4). Bulla içini döşeyen ve promontoryum üzerinde daha kalın olduğu görülen mukoza (Fotoğraf 5) diseke edilerek formaldehit solüsyonuna kondu ve histopatolojik incelemeye gönderildi. Çıkarılan orta kulak mukozasının düzgün eliptik yapıda ve bir eritrositin binlerce kez büyütülmüş disk şekline benzediği görüldü.



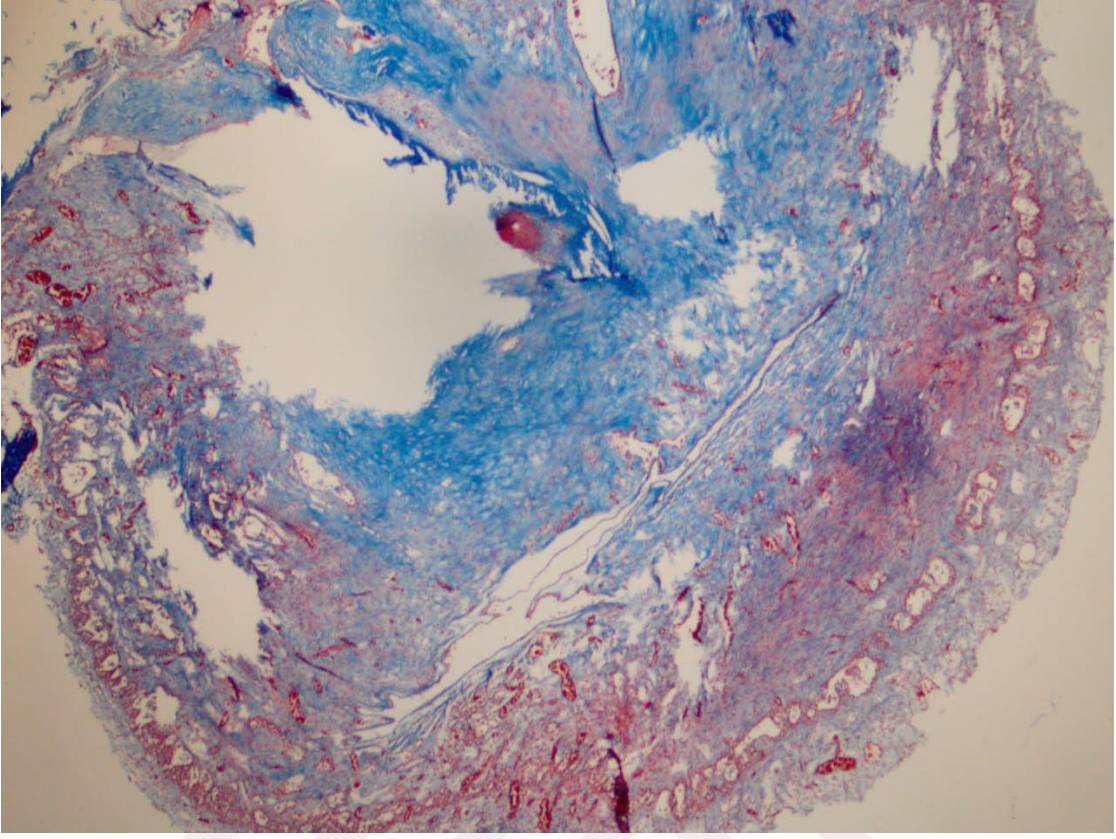
Fotoğraf 4: Rat kulağında bullaya lateralden yaklaşım (ok, açılmamış bullayı gösteriyor).



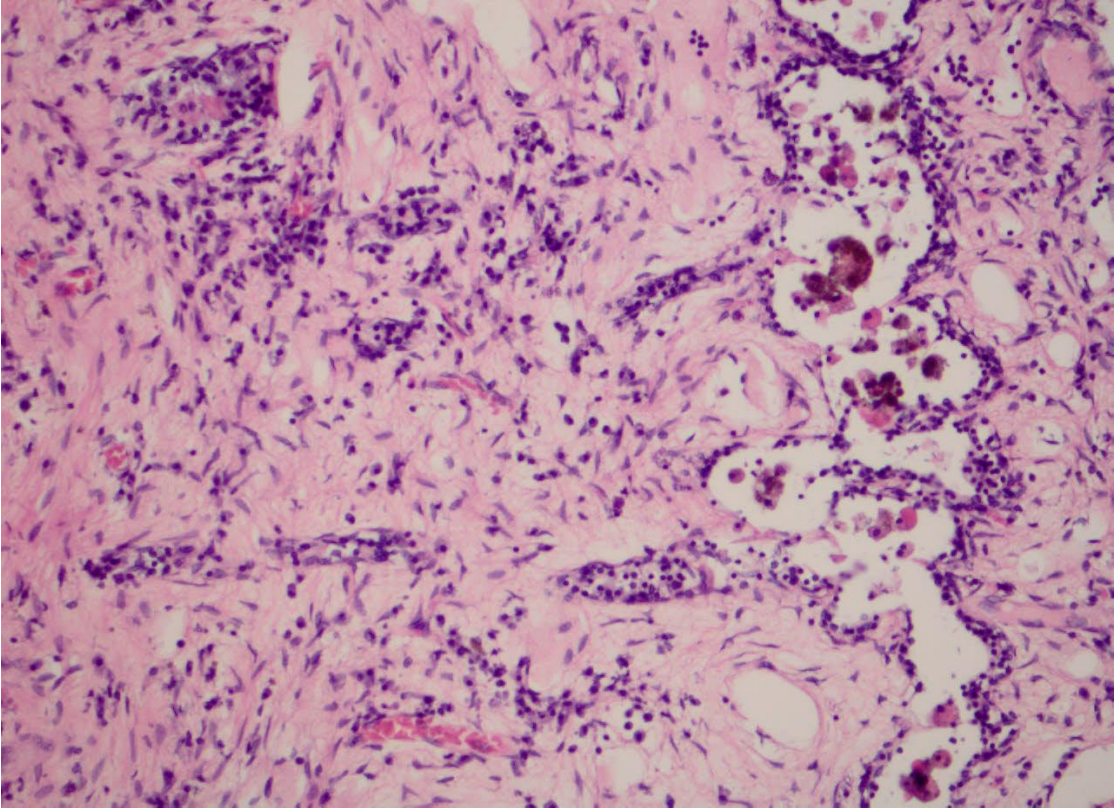
Fotoğraf 5: Bulla açıldıktan sonra disk şeklindeki rat orta kulak mukozası (ok).

3.6. Histopatolojik İnceleme

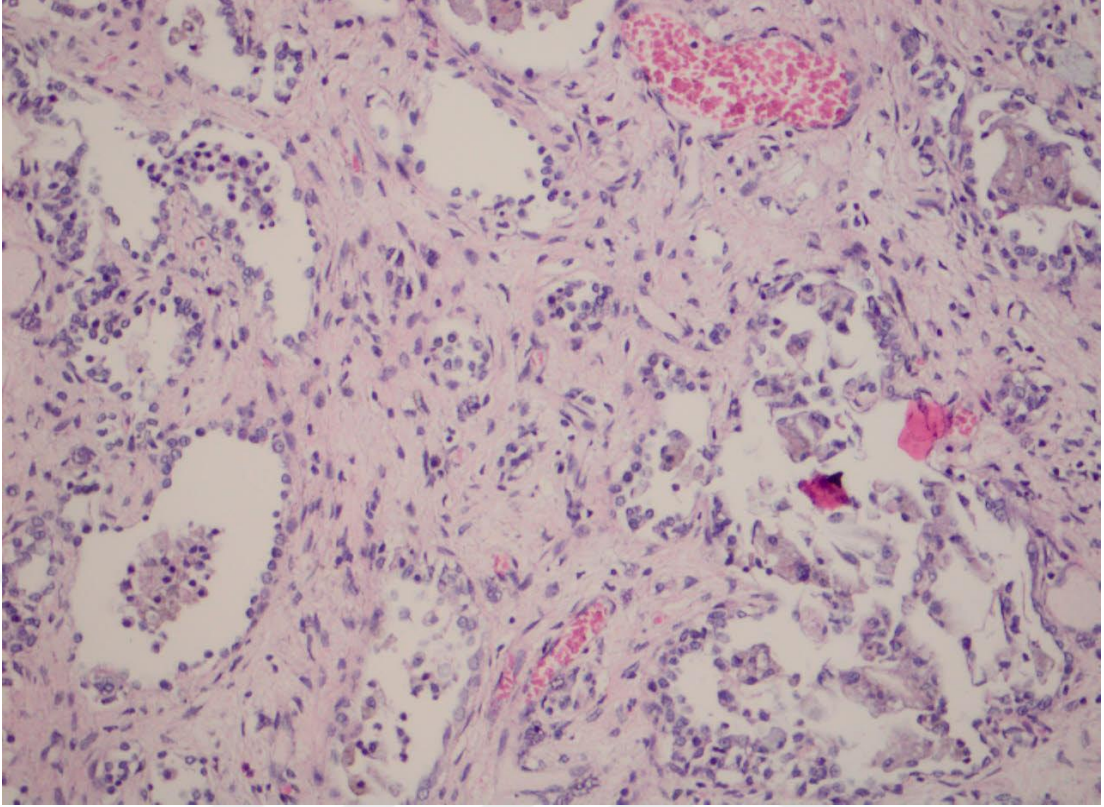
Sağ ve sol ayrı ayrı tasnif edilen orta kulak mukozası materyalleri Patoloji bölümüne kör olarak teslim edildi. Örnekler tespit ve takip işlemlerinden sonra Hematoksilen eosin (HE), Trikrom, Periodik asit schiff (Pas) histokimyasal boyaları ile boyandıktan sonra incelendi. Mukoza örneklerinin HE kesitlerinde görülen patolojik değişiklikler inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast artışı (fibrosis), vaskülarizasyonda artış, yabancı cisim reaksiyonu (dev hücreler, granülomlar, kolesterol kleftleri, histiosit kümeleri) ve kahve renkte pigment içeren histositler değerlendirildi. Fibrosis ve inflamasyonu değerlendirmek için Histokimyasal Trikorom ve Pas boyaları tüm vakalara uygulandı. 200 kat büyütmede incelenen tüm örneklerde inflamasyon hafif, orta ve yoğun olmak üzere 3 skorda; fibrosis, yabancı cisim reaksiyonu ve pigmente histiositlerin varlığı ise var/yok olarak 2 skorda değerlendirildi (Fotoğraf 6,7) İnflamasyon x200 büyütmede mukozanın yarısında dağınık grup yapmayan lenfosit, plazma hücreleri ve polimorfonüveli lökositlerin varlığında skor 1, tüm mukozayı kaplaması durumunda skor 2, tüm mukozayı kaplayıp eksuda oluşturan inflamasyon varlığında ise skor 3 olarak değerlendirildi (Fotoğraf 8,9,10).



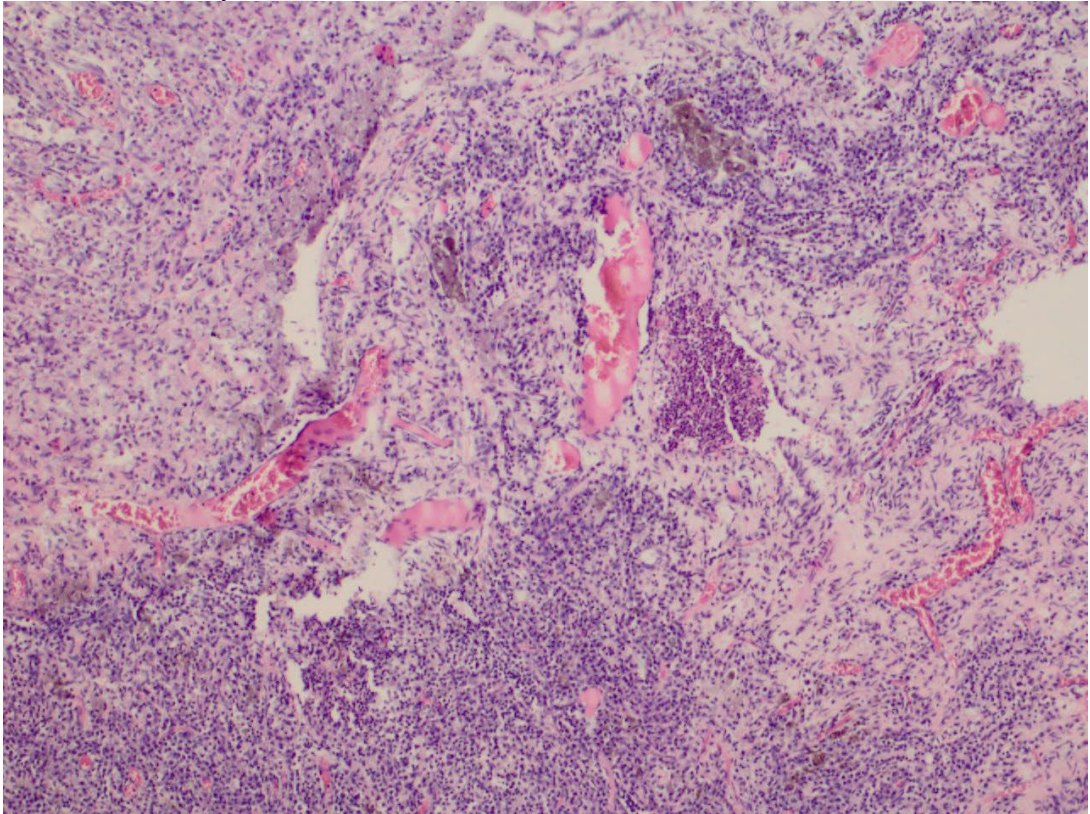
Fotoğraf 6: Mukozada inflamatuvar hücrelerin eşlik ettiği fibrozis alanları Trikromx 200



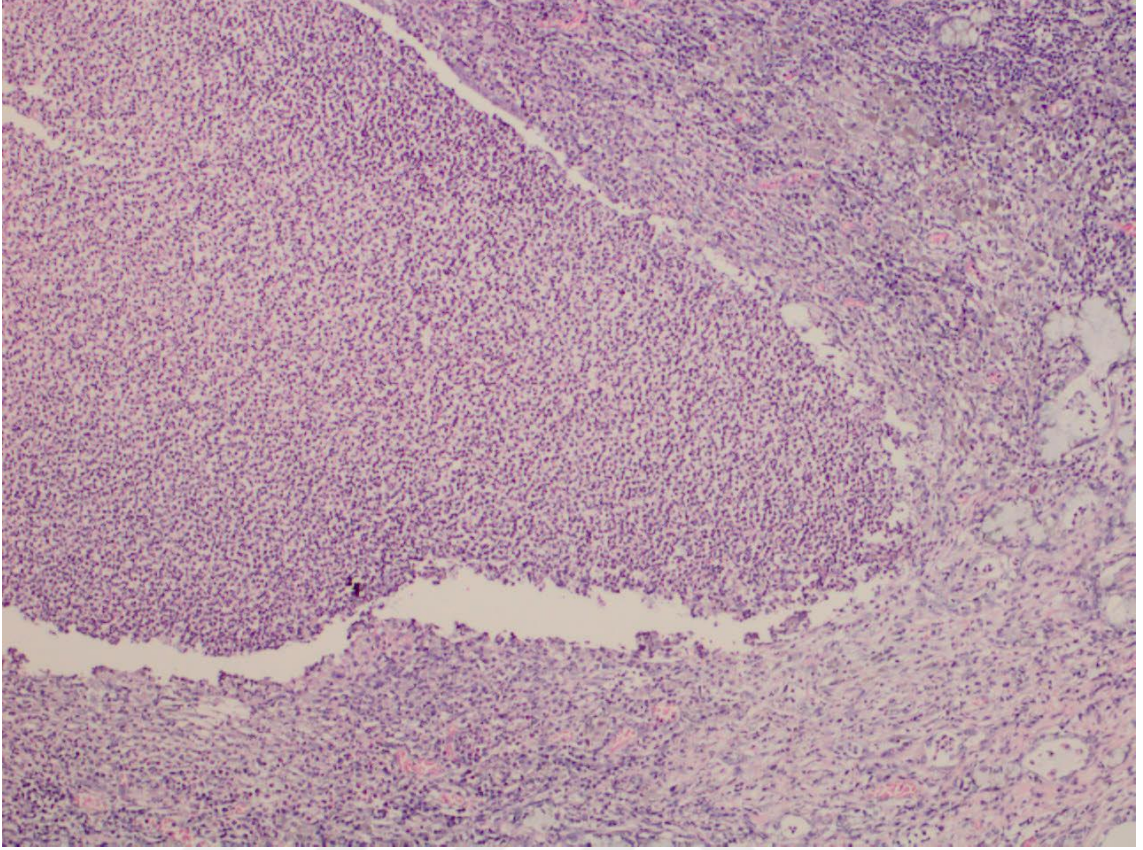
Fotoğraf 7: İnflamatuvar hücreler ile karışık, içinde sitoplazmik kahverenkde pigmente materyal içeren histiositler HEX400



Fotoğraf 8: Mukozada hafif şiddette polimorfonüveli lokositleride içeren mikst tipde inflasyon HEX200



Fotoğraf 9: Mukozada tüm dokuyu infitre eden polimorfonüveli lokositleride içeren mikst tipde inflasyon HEX200



Fotoğraf 10: Mukozada tüm dokuyu infitre eden ve eksutatif alanlarda içeren polimorfonüveli lokositleride içeren mikst inflasyon HEX200

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Patoloji verilerinin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. DPOAE verilerinde gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Sağ ve sol kulakların karşılaştırıldığı tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı. Ancak aynı kulakta grupların birbirleri ile karşılaştırmaları sırasında elde edilen p değerinde Bonferroni düzeltmesi yapıldı ($p/3$) ve p değeri post-hoc karşılaştırmalarda $p < 0.017$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Ratlar topikal rifamisin uygulamasını rahat tolere ettiler. Kilo kaybı veya aşırı kilo alımı saptanmadı. Yiyecek ve su tüketiminde farklılık görülmedi. Ratların başlangıçta, perforasyon sonrasında ve tedavi sonrasında DPOAE ölçümleri yapıldı ve sonuçlar kaydedildi. Çalışma 30 rat ile tamamlandı. Sakrifikasyon sonrası dekapitasyon işlemi yapıldı ve tüm ratların orta kulak mukozası soyularak histopatolojik incelemeye tabi tutuldu.

4.1. OAE Sonuçları

Deneye başlarken tüm ratların dış kulak yolu ve zarları mikroskop ile muayene edildikten sonra anestezi altında DPOAE ölçümleri yapıldı. Perforasyondan sonra yapılan DPOAE ölçümleri toplam 60 kulakta perforasyon öncesi ile karşılaştırıldı (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışmaya alınan toplam 60 kulakta perforasyon işlemi öncesi ve sonrasında yapılan OAE ölçümlerinde SNR değerlerinin karşılaştırılması

	Frekans			
	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz
Perforasyon öncesi SNR (ortalama± SS)	14,702±3,319	18,917±5,833	24,082±7,007	24,265±8,060
Perforasyon sonrası SNR (ortalama± SS)	17,165±5,463	19,745±6,102	21,133±5,660	19,473±5,830
p	0,003	0,571	0,026	0,002

SS: Standart sapma.

Tüm kulaklarda perforasyon öncesi ve sonrası yapılan OAE ölçümlerinde SNR değerleri karşılaştırıldığında 2 kHz de perforasyon sonrası anlamlı artış görülürken, 4 kHz ve 6 kHz de anlamlı düşüş saptandı (Tablo 1). OAE ölçümlerinin perforasyon işleminden etkilendiği düşünülerek tedavi sonrası ile karşılaştırmak için perforasyon sonrası ölçümleri bazal değer olarak alındı.

Ratlar gruplara ayrıldıktan sonra perforasyon sonrası SNR değerleri gruplar arasında ve kulaklar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı, grupların homojen dağıldığı görüldü (Tablo 2).

Tablo 2: Perforasyon işlemi sonrası gruplardan elde edilen sağ ve sol kulak SNR değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Frekans (Hz)	Sağ Kulak PS (ortalama± SS)	Sol Kulak PS (ortalama± SS)	p
Grup I	2000	12,340±4,505	12,610±3,934	0,674
	3000	14,010±6,196	14,570±5,860	0,944
	4000	19,230±6,449	20,040±7,055	0,779
	6000	17,800±6,436	19,990±8,788	0,889
Grup II	2000	16,000±4,363	15,240±3,808	0,878
	3000	21,000±3,753	20,150±4,062	0,444
	4000	21,030±4,082	21,710±6,449	0,76
	6000	20,570±6,039	22,050±4,653	0,484
Grup III	2000	17,150±4,490	15,630±4,155	0,308
	3000	20,390±5,943	17,220±4,520	0,203
	4000	23,470±5,433	21,860±4,342	0,415
	6000	20,050±5,360	23,590±6,483	0,093

PS: Perforasyon sonrası, SS: Standart sapma.

Grupların tedavi bitiminden sonra yapılan DPOAE ölçümleri (TS) ile perforasyon sonrası SNR değerleri sağ ve sol kulaklarda ayrı ayrı karşılaştırıldı (Tablo 3, 4, 5).

Tablo 3: Sağ kulakta perforasyon işlemi sonrası ve tedavi sonrası SNR değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Frekans (Hz)	Sağ Kulak PS (ortalama± SS)	Sağ Kulak TS (ortalama± SS)	P
Grup I	2000	12,340±4,505	18,160±3,901	0,022
	3000	14,010±6,196	19,090±3,541	0,074
	4000	19,230±6,449	20,760±3,818	0,508
	6000	17,800±6,436	27,320±5,588	0,059
Grup II	2000	16,000±4,363	17,330±4,849	0,444
	3000	21,000±3,753	19,990±3,868	0,508
	4000	21,030±4,082	19,220±3,474	0,203
	6000	20,570±6,039	25,030±6,031	0,074
Grup III	2000	17,150±4,490	17,780±4,499	0,285
	3000	20,390±5,943	21,160±4,931	0,441
	4000	23,470±5,433	21,660±6,063	0,445
	6000	20,050±5,360	23,650±5,982	0,169

TS: tedavi sonrası, SS: Standart sapma.

Tablo 4: Sol kulakta perforasyon işlemi sonrası ve tedavi sonrası SNR değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Frekans (Hz)	Sol Kulak PS (ortalama± SS)	Sol Kulak TS (ortalama± SS)	P
Grup I	2000	12,610±3,934	16,170±3,728	0,074
	3000	14,570±5,860	18,820±4,310	0,114
	4000	20,040±7,055	20,520±4,329	0,610
	6000	19,990±8,788	28,520±3,833	0,022
Grup II	2000	15,240±3,808	13,020±2,985	0,139
	3000	20,150±4,062	17,110±3,815	0,093
	4000	21,170±6,449	17,740±4,320	0,169
	6000	22,050±4,653	24,080±4,061	0,285
Grup III	2000	15,630±4,155	13,560±3,989	0,445
	3000	17,220±4,520	17,840±4,825	0,799
	4000	21,860±4,342	19,330±4,128	0,285
	6000	23,590±6,483	23,970±7,845	0,878

TS: tedavi sonrası, SS: Standart sapma.

Tablo 5: Tedavi sonrası sağ ve sol kulaklar arasında SNR değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Frekans (Hz)	Sağ Kulak TS (ortalama± SS)	Sol Kulak TS (ortalama± SS)	P
Grup I	2000	18,160±3,901	16,170±3,728	0,153
	3000	19,090±3,541	18,820±4,310	0,646
	4000	20,760±3,818	20,520±4,329	0,919
	6000	27,320±5,588	28,520±3,833	0,646
Grup II	2000	17,330±4,849	13,020±2,985	0,074
	3000	19,990±3,868	17,110±3,815	0,093
	4000	19,220±3,474	17,740±4,320	0,441
	6000	25,030±6,031	24,080±4,061	0,415
Grup III	2000	17,780±4,499	13,560±3,989	0,083
	3000	21,160±4,931	17,840±4,825	0,203
	4000	21,660±6,063	19,330±4,128	0,241
	6000	23,650±5,982	23,970±7,845	0,878

TS: Tedavi sonrası, SS: Standart sapma.

Sağ kulakta grup I’de 2000 Hz frekansda tedavi sonrası SNR değerlerinde anlamlı artış gözlemlendi ($p=0,022$). Sol kulakta Grup I’de 6000 Hz frekansda perforasyon sonrası SNR değerlerinde anlamlı artış gözlemlendi ($p=0,022$). Çalışmanın son verilerine bakıldığında ise tedavi kulağı (sağ) ve kontrol kulağı (sol) arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi (Tablo 5).

Her iki kulağın grupları kendi içinde frekanslara göre ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,017$). (Not: İstatistiksel değerlendirmenin bu aşamasında 3 grubun karşılaştırılması yapıldığı için Bonferroni düzeltmesine gerek duyuldu. p değeri bu tür post-hoc karşılaştırmalarda ($p/3$) $p<0,017$ olarak alındı).

Her ne kadar istatistik karşılaştırmalar SNR değerleri üzerinden yapılmış olsa da, her iki kulakta yapılan bütün DPOAE ölçümlerinde cihazın ‘GEÇTİ’ olarak sonuç verdiği ayrıca not edildi.

4.2. Histopatolojik İnceleme Sonuçları

İnflamasyon: İnflamatuvar hücre infiltrasyonu hafif, orta ve şiddetli olmak üzere skorlandı. Sağ ve sol kulaklar kendi arasında ve gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı (Tablo 6).

Tablo 6: İnflamasyonun gruplar arasında ve kulaklar arasında dağılımı

Gruplar	Parametre	Evreleme	Sağ Kulak	Sol Kulak	p
Grup I	inflamasyon	hafif	0	0	1
		orta	6	5	
		şiddetli	4	5	
Grup II	inflamasyon	hafif	3	2	0.865
		orta	2	2	
		şiddetli	5	6	
Grup III	inflamasyon	hafif	4	2	0.558
		orta	3	3	
		şiddetli	3	5	
Gruplar karşılaştırıldığında			P=0,160	P=0,474	

İnflamasyon açısından gruplar arasında ve kulaklar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Fibrozis: Fibrozis var ve yok olarak skorlandı. Sağ ve sol kulaklar kendi arasında ve gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı (Tablo 7).

Tablo 7: Fibrozisin gruplar arasında ve kulaklar arasında dağılımı

Gruplar	Parametre	Evreleme	Sağ Kulak	Sol Kulak	p
Grup I	fibrozis	yok	7	8	1
		var	3	2	
Grup II	fibrozis	yok	2	7	0,07
		var	8	3	
Grup III	fibrozis	yok	4	7	0,37
		var	6	3	
Gruplar karşılaştırıldığında			P=0,076	P=0,843	

Fibrozis açısından gruplar arasında ve kulaklar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Yabancı Cisim Reaksiyonu: Yabancı cisim reaksiyonu (dev hücreler, granülömler, kolesterol kleftleri, histiosit kümeleri) var ve yok olarak skorlandı. Sağ ve sol kulaklar kendi arasında ve gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı (Tablo 8).

Tablo 8: Yabancı cisim reaksiyonunun gruplar arasında ve kulaklar arasında dağılımı

Gruplar	Parametre	Evreleme	Sağ Kulak	Sol Kulak	p
Grup I	YCR	yok	4	8	0,17
		var	6	2	
Grup II	YCR	yok	6	6	1
		var	4	4	
Grup III	YCR	yok	5	8	0,35
		var	5	2	
Gruplar karşılaştırıldığında			P=0,67	P=0,506	

YCR: Yabancı cisim reaksiyonu.

Yabancı cisim reaksiyonu açısından gruplar arasında ve kulaklar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Vasküler Proliferasyon: Vaskülarizasyonda artış var ve yok olarak skorlandı. Sağ ve sol kulaklar kendi arasında ve gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı (Tablo 9).

Tablo 9: Vasküler proliferasyonun gruplar arasında ve kulaklar arasında dağılımı

Gruplar	Parametre	Evreleme	Sağ Kulak	Sol Kulak	p
Grup I	VP	yok	8	8	1
		var	2	2	
Grup II	VP	yok	7	10	0,211
		var	3	0	
Grup III	VP	yok	8	9	1
		var	2	1	
Gruplar karşılaştırıldığında			P=0,83	P=0,329	

VP: Vasküler proliferasyon.

Vasküler proliferasyon açısından gruplar arasında ve kulaklar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Pigment İçeren Histiositler: Kahve renkte pigment içeren histiositler var ve yok olarak skorlandı. Sağ ve sol kulaklar kendi arasında ve gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı (Tablo 10).

Tablo 10: Pigment içeren histiositlerin gruplar arasında ve kulaklar arasında dağılımı

Gruplar	Parametre	Evreleme	Sağ Kulak	Sol Kulak	p
Grup I	PIH	yok	1	3	0,582
		var	9	7	
Grup II	PIH	yok	3	7	0,179
		var	7	3	
Grup III	PIH	yok	7	7	1
		var	3	3	
Gruplar karşılaştırıldığında			P=0,018	P=0,111	

PIH: Pigment içeren histiyositler

Kahve renkte pigment içeren histiositler açısından sağ ve sol kulaklar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Sağ kulakta gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,018$). Sağ kulakta grup I ve II'de daha fazla kahve renkte pigment içeren histiosit gözlemlendi, bu durumun grup III'te tekrar normale döndüğü not edildi.

İstatistiksel olarak anlamlı olan bulgular özetlenecek olursa ;

(i) İşitsel olanlar: Perforasyon öncesi ve perforasyon sonrası değerler karşılaştırıldığında 2 kHz'de perforasyon sonrası anlamlı artış görülürken, 4 kHz ve 6 kHz'de anlamlı düşüş saptandı.

- Sağ kulakta perforasyon sonrası SNR değerlerinde, tedavi sonrası SNR değerlerine göre grup I'de 2000 Hz frekansta artış gözlemlendi ($p=0,022$).

- Sol kulakta perforasyon sonrası SNR değerlerinde, tedavi sonrası SNR değerlerine göre grup I'de 6000 Hz frekansda artış gözlemlendi ($p=0,022$).

(ii) Histopatolojik olan: Grup I ve II'de grup III'e göre daha fazla pigment içeren histiosit görüldü ($p=0,018$).

5. TARTIŞMA

Rifampisin; günümüzde etkin bir antitüberküloz ajan olarak yaygın bir şekilde kullanılmakta olup, streptomycetes mediterranei'den üretilmiş, başta Staphylococcus aureus'a karşı olmak üzere gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara karşı bakterisidal etkili olan, geniş spektrumlu semisentetik bir antibiyotiktir.³⁸ Rifampisin topikal olarak kullanıldığına dair literatürde fazla bilgi bulunmamaktadır.³⁹ Saydam ve ark.⁴⁰ yaptıkları deneysel çalışmada tam kalınlıkta yara bakımında S. aureus ve S. epidermidis üzerine rifampisin ve nitrofurazon kombinasyonunun kaynak alınabilecek fazla klinik çalışma olmamasına rağmen ucuz ve etkili olduğunu savunmuşlardır. İselin ve ark.⁴¹ ekstremitelerde yaralanmalarında rifampisinin enfeksiyon kontrolünde povidon iyoda nazaran daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Weber ve ark.⁴² çocuk yanık hastalarında minosiklin/rifampisin kaplı kateter kullanımının kateter ilişkili enfeksiyon riskini azalttığını bildirmişlerdir. Literatürde topikal rifampisin kullanımını takiben anafilaktik reaksiyon geliştiğini belgeleyen bazı yayınlar bulunmaktadır.^{43,44} Rifampisin kulak burun boğaz alanında kronik otit ve dış kulak yolu fronkülozlarında kullanılmakla birlikte literatürde klinik çalışma oldukça nadirdir. Yazgı ve ark.⁴⁵ dış kulak akıntılarında alınan kültürlerde üreyen metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA), Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Escherichia coli suşlarının tedavisinde rifampisin kulak damlasının etkinliğini diğer antibiyotikli damlalar ile karşılaştırmışlardır. MRSA göz önüne alındığında siprofloksasin ile rifampisin etkileri arasında fark olmadığı, gentamisin etkisinin bunlara nazaran daha düşük olduğunu saptamışlardır. Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp. ve Escherichia coli göz önüne alındığında siprofloksasinin etkisinin gentamisinden, gentamisin etkisinde rifampisinden daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.

Türkçe ve İngilizce literatürde steroid ve diğer bazı topikal antibiyotiklerin orta kulak mukozası üzerine çalışmaları bulunmakta iken rifampisin ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda 30 adet ratın orta kulak mukozaları incelenmiş ilaç verilen kulak ve kontrol kulaklar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Örnekler Patolog tarafından kör olarak incelenmiştir. Deney sırasında Pawlowski ve ark.'nın⁴⁶ yaptığı çalışmada kullanılan mikroskopik orta kulak değerlendirme yönteminden esinlenerek parametreler belirlenmiştir. Çalışma sonucunda rifampisin verilen kulakla kontrol

kulaklar arasında inflamasyon, fibrozis, yabancı cisim reaksiyonu, vasküler proliferasyon ve pigment içeren histiositler açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yalnızca sağ kulakta gruplar arasında pigment içeren histiositler grup I ve II de anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,018$). Bu parametre kontrol gurubunda normal idi. Histiositlerin asıl görevleri patojenlerin ortadan kaldırılması ve vücuda giren yabancı cisimlerin uzaklaştırılmasıdır. Partiküllerin boyutu hücre içi sindirme işlemi için önemlidir. Bir mikrondan küçük partiküller hücre içinde parçalanırlar. Çalışmamızda gruplar arasında inflamasyon açısından fark olmamakla birlikte pigmente debris yüklü histiositlerin 1 ve 2 haftalık tedavi gruplarında yoğun olması, ardından inflamasyondan bağımsız olarak 3 haftalık tedavi gurubundan alınan örneklerde normal düzeye gerilemesi, ilacın lokal olarak histiositler tarafından fagositozunu destekler niteliktedir.^{47,48}

Kronik süperatif otitis media (KSOM) tedavisi tartışmalı olmakla birlikte standart bir tedavi yöntemi geliştirilebilmiş değildir. Hastalığın tedavisinde temel amaç enfeksiyonu ortadan kaldırıp semptomları gidermenin yanında oluşabilecek olası komplikasyonları da önlemektir. KSOM tedavisi; bakım (aspirasyon ve debridman), topikal kulak damlaları (antibiyotikli, steroidli, antiseptikli veya karma), sistemik antibiyotikler olmak üzere tıbbi ve bu tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahidir.⁴⁹

Kulak hastalıklarının tedavisinde topikal ilaç kullanımı, sistemik tedaviye göre birçok avantaja sahiptir.⁵⁰ Topikal ilaçlar enfeksiyon ve inflamasyon alanına doğrudan tatbik edilir, sistemik ilaçların aksine çözünürlük, emilim ve eliminasyon gibi parametrelerden etkilenmezler.⁴ Topikal kulak antibiyotik damlalarında sistemik ilaçlara göre daha az direnç potansiyeline sahiptir. Lokal irritasyon gibi yan etkileri olsa da ishal, kusma, döküntü ve anafilaksi gibi sistemik yan etkilerden uzaktır.⁴⁸ Net avantajlarına rağmen topikal kulak damlaları yuvarlak pencere yoluyla vestibüler labirent, endolenfatik kese ve kokleadaki perilenfe geçmek suretiyle dış saçlı hücreleri etkileyebileceği, vestibüler ve işitsel toksisiteye neden olabileceği öne sürülmüştür.^{51,52} Bizde bu çalışmada kronik otit ve dış kulak yolu enfeksiyonlarında kullanılan topikal rifamisin uygulamasının ototoksik ve orta kulak mukozası üzerine etkilerini araştırdık.

Kokleotoksik etki klinik olarak öncelikle tinnitus ve yüksek frekansları tutan sensörinöral işitme kaybı ile kendini gösterir. Bu durum koklea bazalindeki dış saçlı

hücrelerin hasarıyla oluşur.⁵³ Erken toksisite birçok hasta tarafından farkedilmeyebilir. Zamanla dış saçlı hücrelerin apikal bölgeye doğru doku hasarının devam etmesi ve iç saçlı hücrelerin tutulması ile konuşma frekanslarını tutan sensörinöral işitme kaybı gelişir. Bizde ototoksik etki varlığını saptamak için dış saçlı hücrelerin fonksiyonu değerlendiren DPOAE testini kullandık.

Kulak hastalıklarında topikal olarak kullanılan birçok ilaç için ototoksisite çalışması yapılmıştır. Gültekin ve ark.⁵⁴ 40 rat kullanarak yaptıkları çalışmada topikal castellani solüsyonunun ototoksik etkisini incelemişlerdir. Tüm ratların DPOAE kayıtlarından sonra sağ kulak zarlarını perfore ederek castellani solüsyonu, gentamisin, salin ve hiçbir tedavi vermedikleri 4 grup oluşturmuşlardır. İki haftalık tedavi sonrası yapılan DPOAE test sonuçları başlangıç ile karşılaştırdığında istatistiksel anlamlı farkın olmadığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak topikal castellani solüsyonunun dış saçlı hücreleri etkilemediğini bildirmişlerdir.

Öztürkcan ve ark.⁵⁵ kobaylarda borik asit solüsyonunun işitme üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında farklı konsantrasyonlardaki borik asit çözeltilerinin tedavi öncesi ve sonrası ABR değerlerini karşılaştırmışlardır. Distile su – borik asit karışımı ve salin arasında anlamlı fark olmamasına rağmen gentamisin ve alkol-borik asit karışımında anlamlı düşüş saptamışlardır. % 4 borik asit solüsyonun distile su ile hazırlanmasının % 4 lük borik asit – alkol karışımından daha güvenilir olduğunu öne sürmüşlerdir.

Benzer bir çalışmada Serin ve ark.⁵⁶ farklı konsantrasyonlarda alüminyum subasetat içeren Burrow solüsyonlarını kobaylarda araştırmışlardır. İşitme değerlendirmesi için ABR kullanmışlar, tedavi sonrası sonuçlar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptamamışlardır. Solüsyonun eksternal otit, orta kulak enfeksiyonları ve timpanik membran perforasyonlarında güvenle kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Daniel ve ark.⁵⁷ %10'luk trietanolamin polipeptit oleate (Cerumenex)'in çinçillada işitmeye etkisini DPOAE ile artırmışlardır. Ventilasyon tüpü uygulandıktan sonra tedaviye başlanmış ve tedavi öncesi ile sonrasında DPOAE amplitüdüleri karşılaştırılmıştır. Cerumenex'in DPAOE amplitüdülerini anlamlı derece azalttığını ve timpanik membran perforasyonu varlığında dış saçlı hücrelere zarar verdiğini göstermişlerdir.

Gültekin ve ark.⁵⁴ yaptıkları castellani solüsyonu konulu çalışmalarında DPAOE amlitüdlerinin perforasyon işleminden etkilenmesi nedeniyle bazal işitme olarak perforasyon sonrası değerlerin alındığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da perforasyonun DPOAE değerlerini etkilediği sonucu bulunmuş (Tablo 1), bu nedenle bazal olarak perforasyon sonrası SNR değerleri alınmıştır.

Bu çalışmada sağ kulakta (tedavi kulağı) perforasyon sonrası yapılan DPOAE ölçümlerinin tedavi sonrası ile karşılaştırılması sonucunda grup I'de 2 kHz'de SNR değerlerinde anlamlı artış saptandı ($p=0,022$). Bu durum sağ kulakta kalan tüm grup ve frekanslarda anlamlı farklılık saptanmaması nedeniyle ototoksisite yönünden özgül olmayan değişiklik olarak yorumlandı (Tablo 2).

Sol kulakta (kontrol kulağı) perforasyon sonrasında yapılan DPOAE ölçümlerinin tedavi sonrası ile karşılaştırılması sonucunda grup I'de 6 kHz'de SNR değerlerinde anlamlı artış saptandı ($p=0,022$). Bu durum sol kulakta kalan tüm grup ve frekanslarda anlamlı farklılık saptanmaması nedeniyle özgül olmayan değişiklik olarak yorumlandı (Tablo 3).

Tedavi bitiminde (grup I'de 1. hafta, grup II'de 2. hafta, grup III'de 3. hafta) yapılan DPOAE ölçümlerinde sağ kulak (tedavi kulağı) ve sol kulak (kontrol kulağı) SNR değerleri karşılaştırıldığında tüm grup ve frekanslarda anlamlı farklılık saptanmaması, topikal rifamisin uygulamasının ototoksik olmadığı yönünde bir başka kanıt olarak kabul edildi (Tablo 4).

6. SONUÇLAR

1. Topikal rifamisin uygulamasının ratlarda orta kulak mukozası üzerine inflamasyon, fibrozis, yabancı cisim reaksiyonu, vasküler proliferasyon ve pigment içeren histiositler açısından kontrol kulaklar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir etkisinin olmadığını ortaya koymuştur.

2. Topikal rifamisin uygulamasının ilk iki hafta pigment içeren histiosit sayısında artışa neden olduğu, ancak bu durumun üçüncü hafta düzeldiği gözlemlendi.

3. Topikal rifamisin rat orta kulağına 3 hafta uygulanmasının ototoksik etkiye yol açmadığı saptanmıştır.

4. Topikal rifamisin orta kulak uygulaması için ilk deneysel çalışma olması nedeniyle bu çalışma sonuçlarının iç kulak histopatolojisi ve yüksek frekans işitme eşiklerinin değerlendirildiği ileri deneysel ve klinik çalışmalar yanında kronik otit modelinin kurgulandığı çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Kerr AG, Booth JB. Scott-Brown's Otolaryngology. London: Butterworth International Editions. 1987. part 3 (otology). p.465.
2. Sloan DJ, Davies GR, Khoo SH. Recent advances in tuberculosis: New drugs and treatment regimens. *Curr Respir Med Rev.* 2013 Jun 1;9(3):200-210.
3. Mirsaiedi M, Schraufnagel D2. Rifampin induced angioedema: a rare but serious side effect. *Braz J Infect Dis.* 2014 Jan-Feb;18(1):102-3.
4. Pappas S, Nikolopoulos TP, Korres S, Papacharalampous G, Tzangaroulakis A, Ferekidis E. Topical antibiotic ear drops: are they safe? *Int J Clin Pract.* 2006 Sep;60(9):1115-9.
5. O'Reilly RC, Sando I. Anatomy and physiology of the eustachian tube. In: Flint PW, Haugh BH, Lund VJ et al. (editors). *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery.* 5th ed. Philadelphia. Mosby-Elsevier. 2010. Part seven. Ch.131. p1870.
6. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002, s 1-87
7. Austin DF. Kulak anatomisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Hafız G. çev. ed. *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000. p. 838-57.
8. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Cilt 1, Ankara. Güneş Kitapevi; 1997, s752-811
9. Donaldson JA, Duckert L. Anatomy of the Ear. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editors. *Otolaryngology.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p. 23-58.
10. Donaldson JA. The ear: adult anatomy. In: *Surgical Anatomy of the Temporal Bone.* Donaldson JA, Duckert LG, Lambert PM, Rubel EW, editors. New York: Raven Pres;1992. p. 143-75.
11. Ickleys OJ. Physiology of the ear. In Wright D, editor. *Scott-Brown's Otolaryngology.* 5th ed. London: Butterworths – Heinemann; 1998. p. 47-80.
12. Lee KJ. Anatomy of the ear. *Essential Otolaryngology.* Connecticut: Appleton&Lange Company; 1999. p. 9

13. Lawrence M. Introduction to inner ear (Fluid) physiology. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhof WL, editors. Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p. 199–217.
14. Chien W, Lee DJ. Physiology of the auditory system. In: Flint PW, Haugh BH, Lund VJ et al. (editors). Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. 5th ed. Philadelphia. Mosby-Elsevier. 2010. Part seven. p1839.
15. Brenda L, Martin GK, Luebke AE. 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; 1996. p. 879–929.
16. Bluestone CD. Physiology of the middle ear and eustachian tube. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhpff WL (editors). Otolaryngology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p. 163–97.
17. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 117: 438–47.
18. Daniel HJ, Fulghum RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol 1982; 91: 82–89.
19. Albiin N, Hellström S, Stenfors L-E, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1986; 126 (Suppl): 2–15.
20. Hellström S, Salen B, Stenfors LE. Anatomy of the rat middle ear. A study under the dissection microscope. Acta Anat. 1982; 112: 346–52.
21. Heffner HE, Heffner RS. Hearing ranges of laboratory animals. J Am Assoc Lab. Anim Sci. 2007 Jan;46(1):20-2. Review. PubMed PMID: 17203911.
22. Rybak LP. Vestibular and auditory ototoxicity. In: Flint PW, Haugh BH, Lund VJ et al. (editors). Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. 5th ed. Philadelphia. Mosby-Elsevier. 2010. Part seven. Ch.154. p2170.
23. Akyıldız N. Kulak Hastakıkları ve Mikro cerrahisi Cilt 2. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002, s 415-425.
24. Dolev E, Tamir A, Levanton G, Sheba C. Is Magnesium depletion the reason ototoxicity caused by aminoglycoside? Medical Hypotheses. 1983;10:353-8.
25. Stringer SP, Meyerhoff WL, Wright CG: Ototoxicity. In paparella MM, Shumrick DA (Eds). Otolaryngology, Vol II, Philadelphia: WB. Saunders Company, 1991: ch 46, 1653–1669.

26. Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions and audiometric outcomes. In: Robinette MS, Glatke TJ (eds.): *Otoacoustic Emissions: Clinical Applications*. New York, Thieme, 1997, pp 151–180.
27. Martin GK, Probst R, Lonsbury-Martin BL. Otoacoustic emissions in human ears: Normative findings. *Ear Hear*. 1990;11: 106–20.
28. Kemp DT. Otoacoustic emissions, travelling waves and cochlear mechanisms. *Hear Res*. 1986; 22: 95–104.
29. Lonsbury-Martin BL, Martin G. The clinical utility of distortion product otoacoustic emissions. *Ear Hear*. 1990; 11: 144–54.
30. Lonsbury-Martin BL, Martin G. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am*. 1991; 89: 2027–67.
31. Bonfils P, Avan P. Distortion product otoacoustic emissions values for clinical use. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992; 118: 1069–76.
32. Robinette MS, Glatke TJ. Otoacoustic Emissions. In Roeser RJ, Valente M, Hosford-Dunn H. *Audiology: Diagnosis*. New York: Thieme Medical Publishers; 2000. p. 503–26.
33. Whitehead M, Lonsbury-Martin BL, Martin G. Evidence for two discrete sources of 2f1- f2 distortion product otoacoustic emissions in rabbit. Differential dependence on stimulus parameters. *J Acoust Soc Am*. 1992; 91: 1587–607.
34. Chang KW, Vohr BR, Norton SJ, Lekas MD. External and middle ear status related to evoked otoacoustic emission in neonates. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;119:276– 82.
35. Sensi P. History of the development of rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983;Suppl 3:S402-6.
36. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, Darst SA. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell* 2001;104 (6):901–12.
37. Khanlari B, Elzi L, Estermann L, Weisser M, Brett W, et al. A rifampicin-containing antibiotic treatment improves outcome of staphylococcal deep sternal wound infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(8): 1799–1806.
38. Vesely JJK, Pien FD, Pien BCT. Drugs in perspective: Rifampin, a useful drug for nonmycobacterial infections. *Pharmacotherapy*. 1998; 18: 344-57.

39. Hoover WW, Gerlach EH, Hoban DJ, Eliopoulos GM, Pfaller MA, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivative. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993; 16: 111-118.
40. Saydam İM, Yılmaz S, Seven E. Topikal olarak uygulanan nitrofurazon ve rifamisinin tam kalınlıkta yara iyileşmesi üzerine etkileri. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 2005; 27: 113-120.
41. Iselin F, Audren JL, Gouet O, Hautefort E, Peze W, Pradet G. Comparative study of the effects of a local antibiotic and a local antiseptic in emergency hand surgery. *Ann Chir Main Memb Super*. 1990; 9: 65-71.
42. Weber JM, Sheridan RL, Fagan S, Ryan CM, Pasternack MS, Tompkins RG. Incidence of catheter-associated bloodstream infection after introduction of minocycline and rifampin antimicrobial-coated catheters in a pediatric burn population. *J Burn Care Res*. 2012; 33: 539-543.
43. Erel F, Karaayvaz M, Deveci M, Ozangüç N. Severe anaphylaxis from rifamycin SV. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 81: 257-260.
44. García F, Blanco J, Carretero P, Herrero D, Juste S, Garcés M, et al. Anaphylactic reactions to topical rifamycin. *Allergy*. 1999; 54: 527-528.
45. Yazgı H, Yiğit N, Aktaş AE, Üçüncü H, Ayyıldız A. Bazı topikal otik damlaların orta kulak patojenlerine in vitro etkileri. *Türk Otolarengoloji Arşivi*. 2004; 42(1): 30-33.
46. Pawlowski KS, Si E, Wright CG, Koulich E, Hosseini K, Roland PS. Ototoxicity of topical azithromycin solutions in the guinea pig. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 136(5):481-7.
47. Bahadır B. Akut ve kronik inflamasyon. In: Kumar V, Abbas Ak, Fausto N (editors). Sav A, Özdamar ŞO (Çev. Ed.). *Robbins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temeli*. Yedinci Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2009. Bölüm 2. Sayfa 48-62.
48. Bahadır B. Doku yenilenmesi ve onarım: rejenerasyon, iyileşme, fibrozis. In: Kumar V, Abbas Ak, Fausto N (editors). Sav A, Özdamar ŞO (Çev. Ed.). *Robbins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temeli*. Yedinci Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2009. Bölüm 3. Sayfa 113-115.
49. Jahn AF. Chronic otitis media: Diagnosis and treatment. *Med Clin North Am*. 1991;75: 1277-1291.

50. Dohar J. Eardrops for otorrhoea. In: Alper CM, Bluestone C, Dohar JE, Mandel EM, Casselbrant ML (eds). *Advanced Therapy of Otitis Media*. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker; 2004:246–253.
51. Rutka J. Topical aminoglycosides? No. The case against using these agents in chronic ear disease. *Ear Nose Throat J*. 2003;82(suppl 1):9–12.
52. Goycoolea MV, Lundman L. Round window membrane. A review. *Microsc Res Tech*. 1997;36:201–211.
53. Priuska EM, Schacht J. Mechanism and prevention of aminoglycoside ototoxicity: outer hair cells as targets and tolls. *Ear Nose Throat J*. 1997; 76:164-72
54. Gültekin E, Yener M, Ozdemir I. The effect of topical Castellani solution on outer hair cell function of rats. *Laryngoscope*. 2010;120(4):808-12.
55. Ozturkcan S, Dunder R, Katilmis H, Ilknur AE, Aktas S, Haciomeroglu S. The ototoxic effect of boric acid solutions applied into the middle ear of guinea pigs. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:663–667.
56. Serin GM, Ciprut A, Baylancicek S, Sari M, Akdas F, Tutkun A. Ototoxic effect of Burow solution applied to the guinea pig middle ear. *Otol Neurotol*. 2007;28:605–608.
57. Daniel SJ, Sahmkow SI, Munguia R, Schloss M, Akache F. Ototoxicity of triethanolamine polypeptide (cerumenex) in the chinchilla. *Laryngoscope*. 2008;118:478–482.