

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Recep YAĞIZ

**DENEYSEL İNTRATİMPANİK STEROİD
UYGULAMASININ KOKLEA FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK VE
ULTRASTRÜKTÜREL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Turgay TOPÇUOĞLU

EDİRNE-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm çok değerli hocam Prof. Dr. Ahmet R. KARASALIHOĞLU'na; asistanlığım süresince her aşamada destek, ilgi ve yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Muhsin KOTEN, Prof. Dr. Mustafa K. ADALI, Prof. Dr. Cem UZUN, Doç. Dr. Recep YAĞIZ, Doç. Dr. Abdullah TAŞ'a; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli araştırma görevlisi çalışma arkadaşlarıma; katkılarından dolayı, Doç. Dr. Gülara HÜSEYİNOVA, Dr. Safiye GİRAN, Msc. Erdoğan BULUT ve Tolga MERCANTEPE'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
KULAK ANATOMİSİ.....	3
KOBAY (GUİNEA PİG) TEMPORAL KEMİK ANATOMİSİ	11
İŞİTME FİZYOLOJİSİ.....	12
KORTİKOSTEROİDLER.....	15
OTOAKUSTİK EMİSYONLAR.....	20
İŞİTSEL BEYİNSAPI YANITLARI.....	24
AKUSTİK İMPEDANS ÖLÇÜMLERİ.....	25
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
BULGULAR	35
TARTIŞMA.....	53
SONUÇLAR.....	58
ÖZET	59
SUMMARY	61
KAYNAKLAR	63
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABR	: “Auditory Brainstem Response”, İşitsel Beyinsapı Yanıtları
dB	: Desibel
DTH	: Dış tüylü hücre
İT	: İntratimpanik
İTH	: İç tüylü hücre
OAE	: Otoakustik Emisyon
S/N	: “Signal/Noise”, Sinyal/Gürültü
TEOAE	: “Transient Evoked Otoacoustic Emission”, Transient Evoked Otoakustik Emisyon

GİRİŞ VE AMAÇ

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. ACTH (adrenokortikotropik hormon veya kortikotropin), ön hipofiz tarafından salgılanan ve adrenal kortekste kortikosteroid hormonların sentez ve salgılanmasını kontrol eden hormondur (1). Kortikosteroidler antienflamatuvar, antialerjik ve immünosupresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardandır. Tedavi protokollerine 1940’larda girmişler ve o zamandan beri daha etkili ve daha az yan etkili türevleri yapılmıştır (2,3). Kortikosteroidlerin iç kulak hastalıklarında kullanımında beklenen yarar, immün aracılı otoimmün disfonksiyon nedenli enflamasyonu azaltmaları ya da iç kulak nöroepiteli üzerine olan direkt etkileri olabilir (4). Orta kulak boşluğuna uygulanan steroidlerin yuvarlak pencere yoluyla geçerek iç kulaktaki hücrel ödemi ve metabolik bozuklukları düzelterek hücre membran stabilizasyonu sağladığı ve sedatif etkileriyle iç kulak sensör hücrelerinin irritatif ya da hipersensitif durumlarını baskıladığı da öne sürülen etki mekanizmaları arasındadır (5). Timpanik kaviteye enjekte edilen ilaçların yuvarlak pencere yoluyla iç kulağa geçişi burasını, iç kulak hastalıklarının tedavisinde uygulamaların hedefi haline getirmiştir .

Intratimpanik (İT) uygulama, aminoglikozidler ve steroidler başta olmak üzere sıvı bir ilacın timpanik membrandan enjeksiyonla (5), ventilasyon tüpü yardımıyla (6), transtubal (7), transmeatal (8) kateterler yardımıyla orta kulağa verilmesi ve bu yolla ilacın doğrudan yuvarlak pencere membranı ile temas ederek difüzyon yoluyla iç kulağa geçmesi ya da lateral semisirküler kanala açılan fenestra yoluyla vestibüler labirent içine perfüzyon yoluyla geçmesini (9) tanımlamakta kullanılan bir terimdir.

İntratimpanik steroid terimi genel olarak glukokortikoidler için kullanılan bir terimdir ve kullanılan kortikosteroid hemen daima deksametazondur (10). Çalışmalara genel olarak bakıldığında İT deksametazonun kullanıldığı endikasyonlar arasında idiopatik ani sensörinöral işitme kaybı, Meniere hastalığı, labirentin vertigo ve tinnitus yer almaktadır (11).

İntratimpanik steroid tedavisi, koklear hastalıkların medikal tedavisinde son yıllarda popülerite kazanmaya başlamış bir konudur (12). 1979'da Mc Cabe'nin otoimmün iç kulak hastalığını tanımlamasıyla steroidlerin kullanımı gündeme gelmiştir (13). İmmün aracılı iç kulak hastalıkları arasında menenjit sonrası labirentit, meniere hastalığı, idiopatik ani sensörinöral işitme kaybı, kronik progressif sensörinöral işitme kaybı ve Cogan sendromu sayılabilir (10). İT steroid tedavisi immün aracılı iç kulak hastalıkları dışında tinnitusta da denenmiştir (14). İT steroid tedavisinin ne kadar etkili olduğu, optimum dozajı ve uygulama sıklığının ne olması gerektiği henüz netlik kazanmamıştır (15). Ayrıca, işitmesi normal olan kişilerde deksametazonun koklear fonksiyonlar üzerindeki etkisi ise bilinmemektedir.

Çalışmamızda işitmesi normal olan kobaylar üzerinde İT deksametazon uygulamasının koklear fonksiyonlar üzerindeki etkisinin, elektrofizyolojik ve ultrastrüktürel düzeyde incelenmesini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KULAK ANATOMİSİ

İşitme ve dengenin periferik organı olan kulak, temporal kemik içine yerleşmiş, görevleri ve yapıları birbirinden farklı üç kısımdan oluşur: a- Dış kulak, b- Orta kulak, c- İç kulak (16).

Dış Kulak (*Auris Externa*)

Kulak kepçesi (*Auricula*) ve dış kulak yolu (*Meatus acusticus externus*) olmak üzere iki kısımdan oluşur (17).

Kulak kepçesi, deri ve perikondrium ile örtülü ince elastik bir kıkırdaktan meydana gelmiştir.

Dış kulak yolu, konkadan kulak zarına kadar olan uzunluğu içine alır (16). Hafif "S" şeklinde oblik yerleşim gösteren dış kulak yolunun arka-üst duvar uzunluğu yaklaşık 25 mm iken, ön-alt duvar 31 mm'dir (16,18). Dış kulak yolunun 1/3 dış kısmını arka üst kısmı açık bir boru şeklindeki fibroelastik bir yapı (kıkırdak) oluşturur; 2/3 iç kısmı ise kemiksel yapıdadır. Dış kulak yolu kıkırdak kısmını örten deride kıl kökü ter, yağ ve serumen bezleri vardır. Kemik kısmı örten deri ise oldukça ince olup hemen periostun üzerini örter; kıl, yağ ve serumen bezleri içermez (16-18).

Orta Kulak (*Auris Media*)

Kulak zarı ile kemik labirent arasında bulunan ve müköz membranla örtülü bir alandır. Vertikal ve anteroposterior çapları 15 mm, mediolateral derinliği üstte 6 mm iken umbo seviyesinde 2 mm'ye iner (18).

Orta kulak boşluğu, önde *tuba auditiva* (Eustachi Borusu) ile nazofarenkse açılmakta, arkada *aditus ad antrum* yolu ile mastoid antrum ve hücreleriyle devam etmektedir (17). Orta kulak boşluğu topografik olarak kulak zarına göre üç kısma ayrılır. Mezoimpanum kulak zarı düzeyine rastlayan, epimpanum kulak zarının üstünde kalan ve hipotimpanum ise kulak zarının altında kalan orta kulak boşluğu bölümüdür (16).

Orta kulak boşluğunun 6 duvarı vardır:

1. Üst duvar (*Tegmen tympani*): Bu duvar epimpanumun tavanını oluşturur. Orta kulak boşluğunu orta kranial fossadan ayırır.

2. Alt duvar: Hipotimpanumun döşemesini oluşturur. Bulbus vena juguli ve a. carotis interna ile komşudur.

3- Ön duvar: Ön duvarın en alt bölümü *canalis caroticus*'un dikine parçası ile komşuluk gösterir. Üstte tensör timpani kasını içinde barındıran yarım kemik kanal ve hemen altında ise Eustachi borusunun timpanik orifisi bulunur.

4- Arka duvar: Orta kulak ile mastoid arasındaki duvardır. Üst parçasını *aditus ad antrum* yapar. *Eminentia pyramidalis* burada yer alır. *Eminentia pyramidalis* içinde m. stapedius bulunur. Bu fasyal sinirin ikinci parçası ile çok yakın komşuluk gösterir. *Eminentia pyramidalis* lateralinden *chorda tympani* orta kulak boşluğuna girer. *Eminentia pyramidalis* ile *chorda tympani* arasında *recessus facialis* vardır. *Eminentia pyramidalis* medialinde sinüs timpani bulunur (16-20).

5- Dış duvar: Bu duvarı kulak zarı ile skutum yapar. Skutum epimpanumda insusura timpanikusu üstten kapatan skuamöz kemiğin uzantısıdır. Kulak zarı timpanik kemiğin sulkus timpanikusu içine Gerlach halkası adı verilen fibröz anulus ile tespit edilmiştir (16,18,19,21). Anulus üstte tam değildir. Anterior ve posterior malleolar ligamentlerle devam eder. Kulak zarının bu ligamentler üzerinde kalan gevşek kısmına *pars flaccida* (Shrapnell zarı), alttaki gergin kismada *pars tensa* adı verilir. Kulak zarı oval, yarı geçirgen ve sedef renklidir. Vertikal uzunluğu 9-10 mm, horizontal uzunluğu 8-9 mm, kalınlığı 0.1 mm'dir (17,21-24). Kulak zarının pars tensa parçasında ortada yukardan aşağı doğru uzanan malleusun kulak zarı içerisinde yer alan parçası olan *manubrium mallei* bulunur. *Manubrium mallei*'nin

bitimindeki nokta şeklindeki görüntüye umbo denir (17-19). Umbodan başlayarak öne ve aşağıya doğru kulak zarının kenarına kadar ilerleyen üçgen görünüşündeki aydınlık alana Politzer üçgeni adı verilir (20). Kulak zarının pars tensa bölümü üç tabakadan yapılmıştır. Dışta dış kulak yolu derisi, iç yüzde orta kulak mukozası ve bunların arasında fibröz tabaka vardır (16-19). Kulak zarının pars flaccida bölümünde fibröz tabaka yoktur (17).

6- İç duvar: Orta kulağı iç kulaktan ayırır. Epitimpanum kısmında horizontal, anterior ve posterior vertikal semisirküler kanal ile fasyal sinirin geçtiği Fallop kanalı vardır. Mezotimpanumdaki iç duvarda ise fasyal sinirin hemen altından başlayan ve kokleanın birinci turuna rastlayan promontoryum ve labirent pencereleri bulunur. Promontoryumun arka-üst tarafındaki çukurluk, oval pencere (*fossula fenestra vestibuli*) adını alır ve stapes tabanının yerleştiği yerdir. Promontoryumun arka alt tarafında yuvarlak pencere (*fossula fenestra cochlea*) bulunur ve *membrana secundaria* denilen fibröz bir doku ile kaplıdır (16-20). Timpanik kaviteye uygulanan medikal preparatların iç kulak sıvılarına ana geçiş yeri olan yuvarlak pencere yaklaşık 1.5 mm genişliğinde ve 2-3 mm uzunluğundadır (25). Yuvarlak pencere nişinin şekli, orta kulaktaki değişik maddelerin ve orta kulak effüzyonlarının bu bölgede birikmesine neden olur (26). Böylece orta kulak sıvılarının iç kulağa difüzyonlarının artmasına neden olabilir. Yuvarlak pencere membranı ayrıca ses iletiminde de rol alır. Promontoryumun orta kısmının yüzeyinde damar ve sinirden oluşmuş bir ağ (*plexus tympanicus*) bulunur (16-20).

Orta kulak boşluğunda malleus, inkus ve stapes olmak üzere üç tane hareketli kemikçik yer almaktadır (17-19,22). Kemikçikler manubrium mallei aracılığıyla kulak zarına ve anuler ligament ile oval pencereye bağlanmışlardır. Kemikçikler arasında inkudo-malleolar ve inkudo-stapedial olmak üzere iki eklem vardır. Ayrıca kemikçikleri orta kulak duvarına bağlayan iki kas ve dört ligament bulunur. Dört ligamentin üçü malleusa, biri inkusa aittir. Kemikçiklere yapışan kaslar *m. tensor tympani* ve *m. stapedius*'dur (16,19,23).

İç Kulak (*Auris Interna*)

İç kulak, işitme ve denge ile ilgili reseptörlerin bulunduğu kısımdır ve temporal kemiğin petröz bölümüne yerleşmiştir (16-18). Yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulakla, koklear ve vestibüler aquaduktus yolu ile kafa içine bağlantılıdır (16-17).

İç kulağın kan akımını *a. auditiva interna* (labirentin arter) sağlar. *A. auditiva interna* genellikle *a. cerebelli antero-inferior*'dan kaynaklanır. Ancak, direkt olarak baziler arterden

hatta vertebral arterden de kaynaklanabilir (17,20,21,24,27). İç kulağın venöz dönüşü arterlerle birlikte seyreden yandaş venlerin birleşmesi yolu ile oluşan labirentin ven ile olur. Lenfatik sistem endolenf ve perilenf olarak kabul edilir (28).

İç kulak sıvıları perilenf, endolenf ve kortilenf olmak üzere üç çeşittir. Perilenf kimyasal olarak ekstrasellüler sıvıyı andırır, Na^+ dan zengin (Na^+ 148 mEq/L), K^+ dan fakirdir (K^+ 4-6 mEq/L). Endolenf yapımında stria vaskularis rol alır. K^+ dan zengin (K^+ 140-160 mEq/L), Na^+ dan fakirdir (Na^+ 6-10 mEq/L). Kortilenf Corti tüneli ile Nuel boşluklarında bulunur. Beyin omirilik sıvısından kemiksi spiral laminanın kanalcıkları içinde seyreden akustik sinirin lifleri boyunca gelir. Endolenfin yüksek K^+ içeriği nöral iletiyi engelleyeceği için Corti tünelinin içinden geçen dış tüylü hücrelerin lifleri kimyasal olarak perilenfe benzeyen kortilenf ile sarılmıştır (24).

İç kulak kemik (periotik) ve membranöz (zar) labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur (17-20).

Kemik labirent: Otik kapsül adı verilen sert kompakt kemik dokusu tarafından oluşturulur. Zar labirent bunun içinde yer almaktadır. Aralarında perilenf denen sıvı bulunur (27). Kemik labirent şu kısımlardan oluşur.

- 1- Vestibulum
- 2- Kemik semisirküler kanallar
- 3- Koklea
- 4- Aquaduktus vestibuli
- 5- Aquaduktus koklea

1- Vestibulum: Yaklaşık 4 mm çapında düzensiz ovoid bir kavitedir. Dış yan duvarı yuvarlak ve oval pencere aracılığıyla timpanik kaviteye; ön duvar kokleaya komşudur. Üst ve arka duvarda semisirküler kanallarla birleşir. İç yan duvarda ise ön altta sakkulusun yerleştiği sferik reses, arka üstte ise utrikulusun yerleştiği eliptik reses bulunur (27,28).

2- Kemik semisirküler kanallar: Superior, posterior, lateral olmak üzere üç semisirküler kanal uzayın üç düzlemine yerleşmiştir. Her biri yaklaşık olarak bir dairenin 2/3'ü kadar olan bu kanallar vestibuluma açılır (18,27,28).

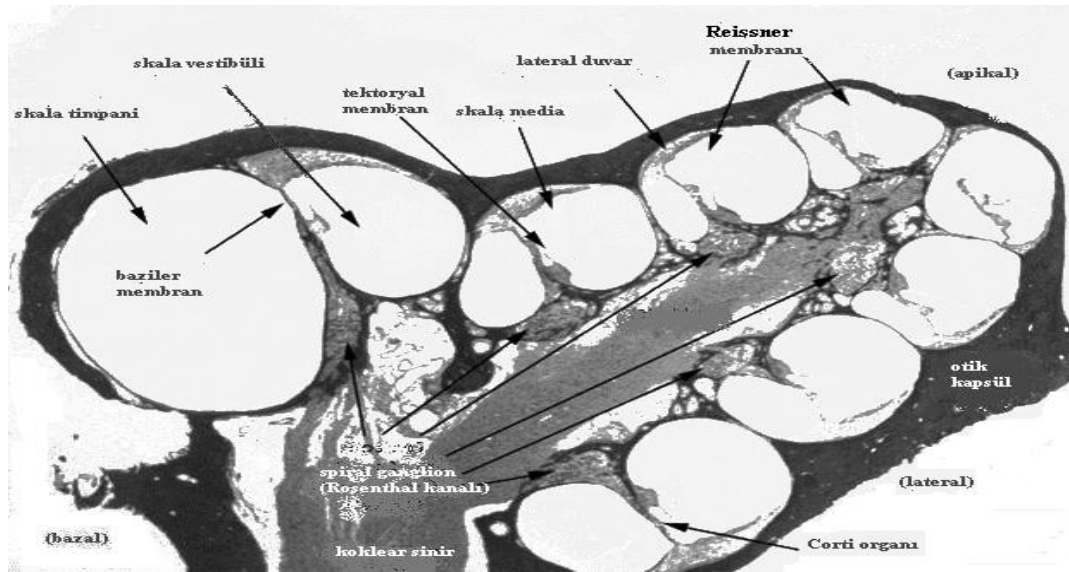
3- Koklea: İç kulağın ön kısmında bulunan ve şekli salyangoza benzeyen kemik bir tüptür. Modiolus, *canalis spiralis cochlea* ve *lamina spiralis ossea*'dan oluşur.

Modiolus, kokleanın eksenini oluşturur. Modiolus içindeki ince kanallardan koklear damarlar, sekizinci kranial sinirin lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi modiolusun spiral bir şekilde olmasından dolayı modiolusun spiral kanalı adı da verilen Rosenthal kanalına açılırlar (Şekil 1). Bu kanalın içinde ganglion spirale de denilen Corti ganglionu bulunur.

Canalis spiralis cochlea, 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. Baziler membran adı verilen fibröz bir tabaka ile devam eder ve karşı duvara ulaşarak *canalis spiralis cochlea*'yı 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.

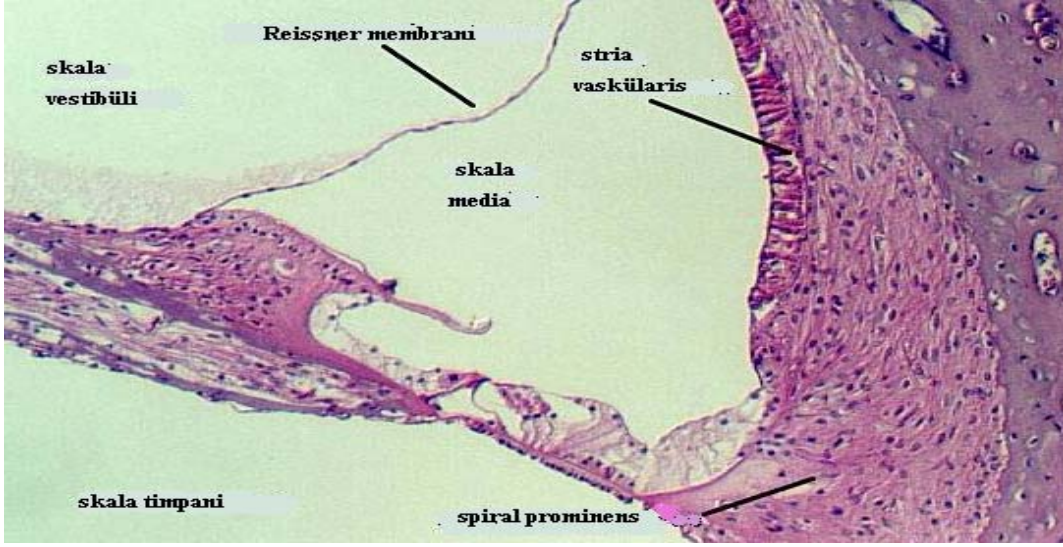
Lamina osseanın serbest kenarı ile *canalis spiralis cochlea*'nın dış yan duvarı arasındaki baziler membranın üzerinde, Corti organı (Şekil 2) adı verilen işitme organı bulunur (27-29).



Şekil 1. Kokleanın radyal kesiti (bazal→apeks) (29)

4- Aquaduktus vestibuli: Vestibulumun iç yan duvarından başlayıp petröz kemiğin fossa subarkuata denilen çukurunda sonlanır. Bu kanalın içinde zar labirente ait duktus endolenfatikus ve onun ucunda sakkus endolenfatikus vardır (27,28,30).

5- Aquaduktus koklea: Skala timpaniden başlayıp petröz kemik alt yüzünde subaraknoidal boşluğa açılan kemik kanaldır. Periotik doku ile doludur ve gerçek bir kanal niteliği taşımaz (16).



Şekil 2. Koklear skalalar ve Corti organı (29)

Zar labirent:

- 1- Utrikulus
- 2- Sakkulus
- 3- Duktus semisirkularis
- 4- Duktus endolenfatikus
- 5- Duktus perilenfatikus
- 6- Duktus koklearis

1- Utrikulus: Hafifçe düzleşmiş oval bir keseciktir ve vestibulun girişini işgal eder. Ön ve dış bölümünde makula bulunur. Burası denge sisteminin duyarlı epitelini içerir.

2- Sakkulus: Sakkul de oval biçimlidir fakat utrikulustan küçüktür. Yapı bakımından utrikulusun aynısı olmasına rağmen, makulası utrikulustaki gibi yatay değil, dikey konumda yerleşmiştir. Makulalar yer çekimi ve lineer hareketlerden etkilenirler (16).

3- Duktus semisirkularis: Kemik semisirkuler kanalların içerisinde bulunurlar. Ancak kemik kanalların 1/5 kalınlığındadır. Diğer 4/5'lik kısmı perilenf ile doludur. Membranöz kanalların ampullalarında krista ampullaris adı verilen bölgelerde duyu epitelisi mevcuttur.

4- Duktus endolenfatikus: Duktus utrikulosakkularis adlı borucuktan doğar. Aquaduktus vestibuli adlı kemik kanal içinde ilerler. Fossa subarkuatadaki sakkus endolenfatikus adlı şişlikte duramater altında sonlanır.

5- Duktus perilenfatikus: Aquaduktus koklea içerisinde bulunur ve skala timpani ile subaraknoidal boşluğu birleştirir. İçinde perilenf bulunur (27,28).

6- Duktus koklearis: Membranöz labirentin bu parçası kemik kokleanın spiral kanalını tüm uzunluğunca takip eder (18). Üçgen şeklindeki koklear duktus üç bölgeye ayrılabilir.

- 1- Skala media ve skala vestibüli arasındaki sınırı oluşturan Reissner membranı
- 2- Spiral ligaman, stria vaskülaris, spiral prominens ve dış sulkusu içeren lateral duvar
- 3- Skala media ve skala timpani arasında sınır oluşturan baziler membran ve osseöz spiral lamina

Reissner membran (Vestibüler membran); Skala mediayı skala vestibüliden ayıran üç katmanlı bir yapıdır. Bu üç katmanlı yapı, bir bazal lamina ile ayrılan iki hücre tabakasından oluşur. Reissner membranı spiral limbusun modiolar kenarına ve lateralde stria vaskülarisin apeksinde spiral ligamana yapışır.

Spiral ligaman; Koklear duktusun lateral duvarının en büyük kısmını oluşturur. Gevşek bağ dokusu ve iyon transportunda görevli enzimleri içeren hücrelerden oluşur. Lateral sınırını otik kapsülün iç yüzü, medial sınırını ise stria vaskülaris ve spiral prominens oluşturur. Spiral ligaman skala vestibüli ve skala timpani içlerine kadar uzanarak bu iki perilenfatik kanal arasındaki ilişkinin lateral yolunu oluşturur. Spiral ligaman matriksi fibroblast benzeri hücreler ve çok sayıda ekstraselüler filaman içerir. Spiral ligamanda tip I fibroblast benzeri hücreler baskındır. Bununla birlikte diğer 4 tip fibroblast benzeri hücre (II,III,IV,V) ve dış sulkus hücreleri spiral prominens yakınlarında bulunabilir.

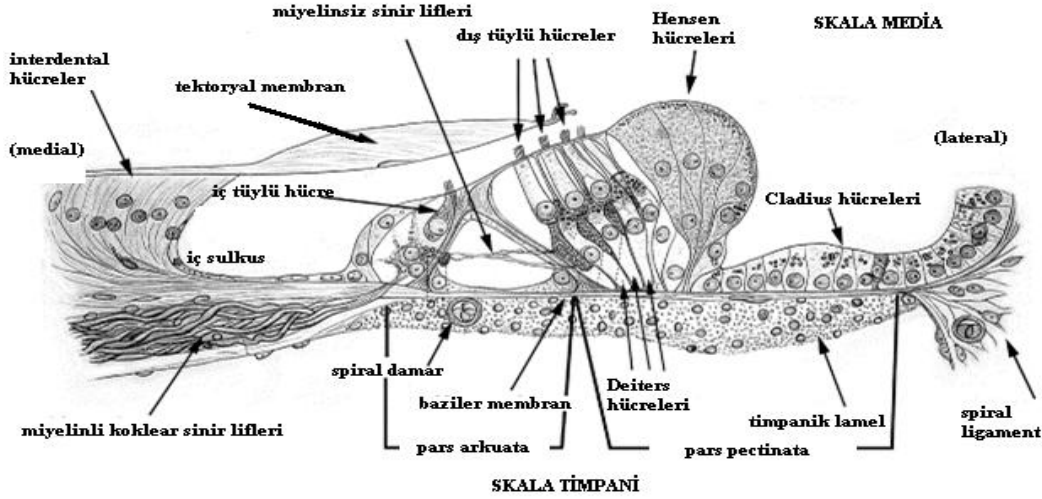
Stria vaskülaris; Reissner membranının yapışma yerinden spiral prominense kadar uzanır. Stria vaskülaris bazal membranı olmayan özel bir epiteldir. Temel olarak üç hücre tipi (marjinal, intermediate ve bazal hücreler) içeren stratifiye epitelyum ve intraepitelyal kapillerlerden oluşur. Marjinal hücreler stria vaskülarisin temel fonksiyonel birimidir. Pozitif endokoklear potansiyel üretir ve endolenfin düşük sodyum, yüksek potasyum iyon konsantrasyonunun sürdürülmesini sağlar.

Spiral prominens; Stria vaskülaris ve baziler membran arasında uzanan bir doku kenarıdır. Spiral prominensin konnektif doku matriksi omega şeklinde kapillerler ve çok sayıda tip II fibroblast hücreleri içerir. İyon transportunda görev alır.

Dış sulkus; Spiral ligaman ve baziler membranın Cladius hücreleri tarafından oluşturulan açık kanala denir (27).

Baziler membran; Kemik spiral laminanın lateral kenarından spiral ligaman içine kadar uzanır. İnsanda ortalama uzunluğu 31.5 mm'dir. Genişliği bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Baziler membranın uzunluğu boyunca, kalınlığı ve genişliğindeki

değişiklikler membranın frekans spesifik maksimum vibrasyonlar ve “travelling wave” oluşumundan sorumludur . Baziler membranın dış tarafında *Claudianus* ve *Boettcher* hücreleri bulunur (Şekil 3). Bundan sonra Corti organı başlar (16,27,29).



Şekil 3. Baziler membran bölgeleri ve Corti organı (29)

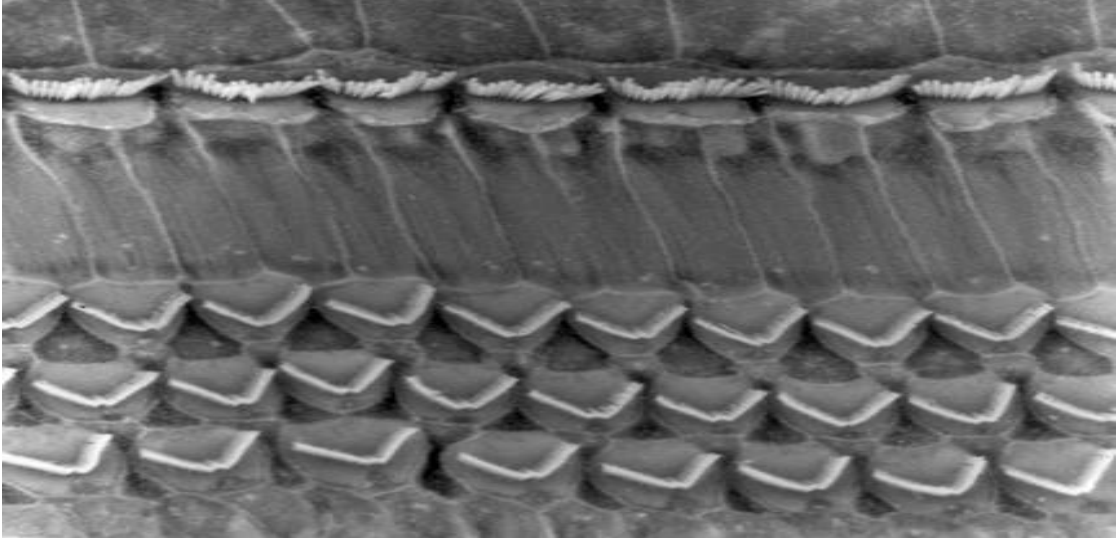
Corti organı: Baziler membranın iç kenarında dizilmiş nöroepitelial yapıları içerir. İnsanda koklea içerisindeki toplam uzunluğu yaklaşık 35 mm civarındadır. Genişliği bazalden apekse giderek artar. İç tüylü hücreler (İTH) ve dış tüylü hücreler (DTH) olmak üzere 2 farklı duyuşal hücre ve destek hücrelerini içerir (Şekil 3). DTH'in etrafını saran geniş bir ekstrasellüler boşluk (Nuel boşluğu) ve DTH ile İTH arasında tünel biçiminde bir boşluk (Corti tüneli) bulunur. Bu boşluklar destek hücrelerinin özelleşmesi ile meydana gelir. Boşlukların içerisinde perilemf bulunur.

Corti organı yapısında destek hücreler olarak; Hensen hücreleri, Deiters hücreleri, sütun hücreleri (pillar hücreler) ile falangeal (parmak) hücreler bulunmaktadır (27,29).

Corti organı yapısındaki DTH ve İTH mekanik (akustik) enerjinin, elektriksel (nöral) enerjiye transdüksiyonunda majör rol oynar. Her iki hücre morfolojik olarak ve nöral innervasyon yönünden belirgin farklılık gösterir (16,31).

Dış tüylü hücreler; silindirik yapıda olup, nükleusları bazal yerleşim gösterir. 3-4 sıra halinde bulunurlar. Dış tüy hücre demetleri karakteristik olarak “W” şeklinde izlenir. Tektoryal membran ile temas halindedir ve 3 sıralı 46-148 adet stereosilyadan oluşur. DTH'in uzunlukları koklea bazalden apekse doğru giderek artar. Stereosilyalarında da benzer bir artış olur.

İç tüylü hücreler; basık ve silindirik yapıdadır. Genelde tek sıra halinde yerleşirler. Bu hücrelerin tüycükleri düz bir hat veya geniş bir “U” şeklinde dizilirler. Stereosilyalar tektoryal membran ile temas etmez. Her hücrenin tüyleri, apeksleri modiolumdan uzakta yerleşmiş, 2 sıralı ve çift “V” şeklinde (Şekil 4) düzenlenmiş 120 stereosilya içerir (27,29).



Şekil 4. İç ve dış tüylü hücre stereosilya diziliminin Scanning Elektron Mikroskop görüntüsü (29)

Afferent sinir liflerinin %90-95'i İTH ile sinaps yapar. Bunlar Tip I nöron olarak adlandırılır. Her bir iç tüylü hücre yaklaşık 15-20 Tip I nöron tarafından innerve edilir. DTH geri kalan %5-10'u tarafından innerve edilir. Bunlara Tip II nöron denir. Her bir Tip II nöron yaklaşık 10 dış tüylü hücreyi innerve eder. Tip I'ler miyelinli liflerdir. Tip II nöronlar ise miyelinsizdirler. İç ve DTH'i innerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmiştir (16,18,27,31).

KOBAY (GUİNEA PİG) TEMPORAL KEMİK ANATOMİSİ

Koklea, timpanik bulla içindeki en belirgin yapıdır ve timpanik bulla medial duvarının büyük bölümünü yapar. İç kulak kavitesi geniştir ve iç kulak ince bir duvarla sarılmıştır. Koklea ve her üç semisirküler kanal orta kulak kavitesinde çıkıntı yaparlar ve böylece kolaylıkla tanınabilirler (32). Koklea insanda olduğu gibi skala vestibüli, skala timpani ve skala media olmak üzere üç tubüler kompartmandan oluşur. Kobay ve insan kulağı morfolojisi bir çok yönden benzerlikler göstermesine rağmen bazı farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar şunlardır (32-34):

- Kulak zarı ve timpanik halkanın boyutları temporal kemiğin büyüklüğüne oranla insandakinden daha büyüktür. Kulak zarında pars flaksida yoktur.
- Havalı hücre sistemi daha basit olup dört büyük hücreden oluşur ve insandaki trabekülasyon yoktur.
- Kobaylarda timpanik bulla olarak adlandırılan çok geniş ve muntazam bir orta kulak boşluğu mevcuttur.
- Kemikçikler iki tanedir (malleoinkudal kompleks ve stapes).
- Östaki tüpü tamamen kıkırdak yapıdadır.
- Koklea bulla içerisine projekte olur. Timpanik bullanın medial duvarının büyük bir kısmını oluşturur.
- Kobaylarda internal akustik meatus bulunmamaktadır.
- Kobaylarda koklea 3.25 veya 4.25 tur dönüş yapar. İnsanda ise dönüş sayısı 2.5-2.75'dir.

İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Aurikulanın topladığı ses enerjisinin, kulağın çeşitli bölümlerinde değişikliklere uğradıktan sonra, aksiyon potansiyelleri halinde beyine gönderilip burada ses halinde algılanması olayına işitme denir (17). İşitme, işitme sistemi (auditory system) adı verilen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır (16). İşitme organı fonksiyonel bakımdan iki kısımda incelenir:

1- İletim aygıtı

2- Persepsiyon (algı) aygıtı

Bunlardan iletim aygıtı; dış kulak ve orta kulak, persepsiyon aygıtı ise iç kulak, işitme siniri ve onun santral bağlantıları ile işitme merkezinden oluşur (17).

Ses dalgasının Corti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici etkileri vardır (18).

İşitme fonksiyonu ses dalgalarının dış kulak yoluna girmesi ile başlar. Dış kulak yolu ses dalgalarını sıkıştırır ve gergin olan kulak zarına iletir. Hava yolu denilen bu sisteme karşılık kafa kemikleri de titreşimleri iç kulağa kadar ulaştırabilmektedir. Buna kemik yolu denilmektedir. Normal bir kulakta hava yolu ile işitme, kemik yolu ile işitmeden ortalama iki kat fazladır (17).

İşitme için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Corti organına iletilmesi gerekir (iletim-kondüksiyon). Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. İkinci

olarak Corti organında, ses enerjisi biyokimyasal olaylar ile sinir enerjisi haline dönüştürülür (dönüşüm-transdüksiyon). Üçüncü olarak iç ve dış titreşim tüylerinde meydana gelen elektrikli akım kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre Corti organında kodlanmış olur. Bu olaya *neural coding* ya da *relay* adı verilir. Son olarak da tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür (16).

Dış Kulak Yolu Fizyolojisi

Kulak kepçesi, konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplamaya, yönlendirmeye yarar. Konka ise megafon görevi yapar ve ses dalgalarını dış kulak yolunda yoğunlaştırır. Bu şekilde ses dalgalarının şiddetini 6 dB arttırdığı sanılmaktadır. Ses dalgalarının atmosferde yayılması ile dış kulak yolundaki yayılması karşılaştırıldığında yetişkin bir insanda sesin şiddetinin arttığı ve bu artışın 1000-8000 Hz frekansları arasında olduğu saptanmıştır. Normal yetişkinlerde bu şiddet artışı 3500-4000 Hz frekansındaki en yüksek değerine erişmektedir (16,31,35,36).

Orta Kulak Fizyolojisi

Orta kulak ses enerjisini dış kulak yolundaki hava ortamından kokleadaki sıvıya iletim rolünü üstlenir (31,37). Ses dalgaları ortam değiştirirken hava ve perilemf arasındaki rezistans farkından dolayı yaklaşık 30 dB kayba uğrar. Orta kulağın görevi ortam değiştirmekten meydana gelen bu kaybı karşılamak yani sesin şiddetini 30 dB artırmaktır (16,37). Orta kulak burada transduser gibi rol oynayarak impedans adaptasyonu sağlar ve koklear sıvılara geçen akustik enerji amplifiye olur (35,37).

Orta kulak sesin şiddetini üç mekanizma ile artırır (16):

- 1- Kulak zarının kaldıraç yükseltici etkisi (catenary lever)
- 2- Kemikçik sisteminin yükseltici etkisi (ossicular lever)
- 3- Kulak zarı ve stapes taban yüzeyleri arasındaki büyüklük farkı (hydrolic lever).

Kulak zarı ses alıcısı ve transformatördür. Kulak zarının titreşim bakımından kemik anulus ve manibrium mallei olmak üzere iki sabit noktası vardır. Kulak zarı kemiğe sıkıca yapıştığı için anulusda titreşmez, ancak ince olan orta kısımda titreşir. Bu şekilde ses enerjisi kısmen hareketli manubriumu büyüterek geçer. Buna "catenary lever" denilmektedir. Sonuçta dış kulak yolunda kulak zarına gelen ses enerjisi kemikçik sistemine amplifiye edilerek ulaştırılır (16). Kemik zincirinin manivelası malleus başı ile lentiküler çıkıntı arasındadır. Bu sistemin yükseltici etkisi umbo ve processus brevis arasındaki doğru ile incus'un uzun kolunun

birbirine oranından ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde kemikçik sisteminin yükseltici etkisi 1.3/1 olarak hesaplanmıştır. Bu yaklaşık 2.5 dB'lik artış sağlar (16,17,31). Orta kulağın amplifikatör etkisinde en önemli rol hidrolik mekanizmaya aittir. Bu mekanizma kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki yüzey alan farkından kaynaklanmaktadır. Kulak zarının titreşime katılan bölümü 55 mm², oval pencere membranının yüzölçümü 3.2~3.5 mm² 'dir. Bunun ikisinin arasındaki oran 17/1 'dir. Bu yaklaşık 25 dB'lik bir artışa neden olur (17).

Orta kulak kaslarının ses iletimini etkilediği aşıkardır, ancak hala bu etkinin derecesi ve ayrıntıları tam olarak bilinmemektedir (31). *M. stapedius* ve *m. tensor tympani*'nin kontraksiyonları şiddetli sesleri söndürme (attenuation) etkisi ile iç kulak yapılarını koruyucu etkiye sahiptir (36,37).

Orta kulak, genel olarak bakıldığında sesleri iç kulağa geçiren pasif bir mekanik sistemdir. Orta kulak mekanik bakımdan lineer özelliklere sahiptir. Yani sesin şiddeti yükselince iç kulağa iletilen enerji miktarı da yükselir. Orta kulağın bu görevine transfer fonksiyonu adı verilir. Alçak frekanslar için lineer özellikler değişmese bile yüksek frekanslarda kulak zarı titreşimleri düzensiz bir hal alır ve şiddet yükselmesi ile paralel olmayan bir enerji iç kulağa iletilir (31,37).

İç Kulak Fizyolojisi

Kemik zinciri ile iletilen ses, kokleadaki iç kulak sıvısına oval pencere yoluyla girer. Normal koşullarda kulak zarı ve kemikçik sistemi ile oval pencereye ulaşan ses enerjisi hem hızlı hem de yukarıda bahsedilen üç sistemin yükseltici etkisinden dolayı, hava yoluyla yuvarlak pencereye ulaşan ses enerjisinden fazladır. Pencerelelere ulaşan iki ayrı ses dalgası arasında iletim hızının farklı olması yüzünden faz farkı ortaya çıkar. Bu faz farkı sonucu, ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziler membranda titreşimler meydana gelir (16,17). Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy, bu harekete gezinen dalga "travelling wave" adını vermiştir (16).

Bazal turda baziler membran daha gergindir ve baziler membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeniyle ses dalgası bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da, baziler membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır. Baziler membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde baziler membran amplitüdü bazal turda en yüksek seviyededir. Buna karşılık alçak frekanslarda baziler membran amplitüdü apikal turda en yüksek seviyeye erişir (16,17,31,37). Bu yüzden yüksek frekanslı seslerde

gezinen dalga bazal turda kalır, fakat alçak frekanslı seslerde bazal turdan başlayarak apikal tura kadar devam eder (16,31). Orta kulaktaki lineer özelliklerin aksine baziler membrandaki titreşim amplitüdüleri non-lineerdir. Yani şiddetin artması ile amplitüd aynı oranda artmaz ve bu özellik yüksek frekanslarda daha belirgindir (37).

Corti organının iç ve dış tüylü hücreleri mekanik (akustik) enerjinin elektriksel (nöral) enerjiye dönüşümünde (transduction) major bir rol oynar. Dönüşüm olayının meydana gelişinde titreşim tüy ve sterosilya kompleksinin rolü olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. Sterosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları vardır. Bu kanallar sterosilyaların hareketleri ile açılır veya kapanırlar. Baziler membran hareketleri ile sterosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanırlar. Sonuçta, baziler membran hareketleri elektriki akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan afferent sinir liflerine bu elektriki potansiyel aktarılır. Sinir lifleri ile hücreler arasında spesifik bir nörotransmitter olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Sinir lifleri ilgili oldukları titreşim tüylü hücrelerin özelliklerini aynen yansıtır. Karakteristik frekansı ve non-lineer özellikler, aynen sinir liflerinde de görülür. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre Corti organında kodlanmış olur (31,35). Bu enerji de sinir impulsları doğurarak sesin VIII. sinir lifleriyle merkeze iletilmesine sebep olur. Ses uyaranları taşıdıkları frekanslara göre beyinde değişik yerlerde sonlanır. Yüksek tonlar işitme merkezinin derinliklerinde düşük tonlar ise yüzeylerinde sonlanır (17). İşitme merkezi temporal lobdaki Sylvian yarığında yerleşmiştir (31).

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. ACTH (adrenokortikotropik hormon veya kortikotropin), ön hipofiz tarafından salgılanan ve adrenal kortekste kortikosteroid hormonların sentez ve salgılanmasını kontrol eden hormondur (1). Kortikosteroidler antienflamatuar, antialerjik ve immünosupresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardandır. Tedavi protokollerine 1940'larda girmişler ve o zamandan beri daha etkili ve daha az yan etkili türevleri yapılmıştır (2,3). Adrenal kortekste fizyolojik etkinlik gösteren üç türlü steroid hormon sentez edilir. Bunlardan biri glukokortikoid olan kortizol'dur ve yaşamsal öneme sahiptir. İkincisi, mineralokortikoid hormon olan aldosterondur. Gerek kortizol ve gerekse aldosteron 21 karbonlu steroidlerdir. Üçüncü adrenal korteks hormon türü, 19 karbonlu steroidler olan androjenlerdir (1).

Kortikosteroid hormonlar ve ilaçlar, hedef hücrelerde hücre membranını aşip sitoplazma ve çekirdek içinde kendilerine özgü reseptör proteini ile birleşirler. Hedef hücrelerde birbirinden ayrı mineralokortikoid reseptörü ve glukokortikoid reseptörü vardır (1). Kokleada özellikle tüylü hücrelerin, destek hücrelerinin, spiral limbusun, tektoriyal membranın, baziler mebranın, dış ve iç sulkus hücrelerinin, Reissner membranının ve spiral ganglion nöronlarının yoğun olarak bu reseptörleri içerdiği dikkati çekmiştir (38).

Kortikosteroid reseptör protein kompleksi hücre çekirdeğinde kromatin ile birleşir ve kendine özgü genleri etkilemek suretiyle o genlerin ekspresyonunu yani o genlere özel mRNA türlerinin yapımını arttırır. Sonuçta hücrenin ribozomlarında belirli proteinlerin sentezi hızlandırılır. Hücre içi bu etkileşimin ardından hedef organ ve tüm vücut düzeyinde fizyolojik ve farmakolojik etkiler meydana gelir (2,3). Bunlar karbonhidrat, protein, yağ metabolizması üzerine etkiler, antienflamatuar etki, immunsupresif etki, hematopoetik sistem, santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem üzerine etkiler, böbrekler, kalsiyum mekanizması, çizgili kaslar üzerine etkiler, strese karşı koruma, ACTH salgılanmasının inhibisyonu ve korteks atrofisi, doğum eylemindeki etkiler olarak sayılabilir (1).

Antienflamatuar Etki

Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut ve özellikle kronik iltihap olaylarını inhibe ederler (1). Enflamasyonun erken fizyolojik belirtileri olan olayları (kapiller dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kollajen birikmesi ve nihayet nedbeleşme) inhibe ederler. Antijen antikor birleşmesi veya antijen tarafından duyarlı lenfositlerin aktive edilmesi sonucu alerjik iltihap olayı da glukokortikoidler tarafından inhibe edilir (1-3). Kronik iltihap olayı üzerinde akut iltihap olayı üzerinde olduğundan daha etkilidirler (1).

İmmünosupresif Etki

Glukokortikoidler suprafizyolojik dozlarda, immün sistemin efektör hücreleri arasında çok sayıda sitokinler tarafından sağlanan iletişimi; otokrin, parakrin ve endokrin nitelikte etkinlikler gösteren bu faktörlerin üretimini ve/veya onların etkilerini inhibe etmek suretiyle bozarlar. Glukokortikoidlerin immünosupresif etkileri, monositlerin, makrofajların ve endotel hücrelerinin immün sataşma sonucu aktive edilmelerinin ve sitokin salgılamalarının inhibisyonuna dayandığından antienflamatuar etkilerine mekanizma bakımından benzer (1).

Glukokortikoid İlaç Türleri

1. Doğal glukokortikoidler: Hidrokortizon (Kortizol): İnsanda doğal glukokortikoidlerin en önemlisidir. Diğer doğal glukokortikoidler ise hidrokortizon asetat, hidrokortizon hidrojen süksinat, kortizon asetat'tır (1).

2. Sentetik glukokortikoidler: Hidrokortizon ve kortizon gibi doğal glukokortikoidler, glukokortikoid (antienflamatuar) etkileri yanında belirgin mineralokortikoid (su ve sodyum tutucu) etki gösterirler. Replasman tedavisi dışında kalan endikasyonlarda bu son özellik önemli bir sakınca oluşturur. Bu nedenle mineralokortikoid etkinliği çok düşük veya hiç olmayan yeni glukokortikoidler sentez edilmiştir. Çeşitli kortikosteroid ilaçların glukokortikoid ve minerolokortikoid etkinlikleri hidrokortizonunki birim olarak kabul edilmek suretiyle Tablo 1'de karşılaştırmalı bir şekilde ve optimal günlük dozları ile birlikte gösterilmiştir (39).

Prednizon: Karaciğerde prednizolona dönüşmek suretiyle etkinlik kazanır. Tablet şeklinde ağızdan kullanılır. Lokal uygulandığında etkisi yoktur.

Deksametazon: Kimyaca 9 α -fluoro-16 α -metilprednizolondur. Ağız yoluyla tablet şeklinde kullanılır. Plazmadaki yarılanma ömrü 3 saat kadardır. Plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoddir.

Deksametazon sodyum fosfat: Suda görece fazla çözünen bir deksametazon esteridir. Sudaki steril solusyonu intavenöz ya da intramuskuler olarak uygulanır. Ayrıca pomad, göz damlası veya göz pomadı şeklinde lokal uygulanan %0.05-0.1 ilaç içeren preparatları vardır.

Diğer sentetik glukokortikoidler ise, prednizolon, prednizolon asetat, prednizolon butilasetat ve prednizolon pivalat, prednizolon sodyum fosfat, prednizolon hemisüksinat, metilprednizolon asetat, metilprednizolon sodyum süksinat, triamsinolon, triamsinolon asetonid, triamsinolon diasetat, betametazon, betametazon asetat, betametazon sodyum fosfat, betametazon valerat, mometazon furoat, fludrokortizon asetat, beklometazon dipropionat, budesonid, flutikazon propionat, flunisolid, klobetazon butirat ve klobetazol propionat'tır(1).

Tüm kortikosteroidler oral yolla kullanılabilirler. Kortikosteroidlerin uygulama yolları intramuskuler olarak; kortizon, dezoksikortikosteron, triamsinolon, intramuskuler ve intravenöz olarak; deksametazon, hidrokortizon, metilprednizolon, prednizolon, aerosol olarak; flunisolid, flutikazon propionat, triamsinolon, topikal olarak; beklometazon dipropionat, deksametazon, hidrokortizon ve triamsinolon şeklinde özetlenebilir. Etki süreleri bakımından kısa, orta, uzun olarak sınıflanmaktadır. Hidrokortizonun etki süresi birim olarak

kabul edildiğinde hidrokortizon ve kortizon kısa etkili (8-12 saat), prednizon, prednizolon, metilprednizolon, triamsinolon orta etkili, betametazon ve deksametazon uzun etkili glukokortikoidlerler olarak sınıflandırılır (39).

Tablo 1. Çeşitli kortikosteroidlerin antienflamatuar ve sodyum tutucu güçlerinin karşılaştırılması ve optimal günlük dozları (hidrokortizonun etki gücü 1 olarak kabul edilmiştir) (1)

Kortikosteroid	Antienflamatuar etki gücü	Sodyum tutucu etki gücü	Günlük optimal doz (mg)
Hidrokortizon	1	1	50-100
Kortizon asetat	0.7	0.7	50-100
Prednizon	4	0.7	10-20
Prednizolon	4	0.7	10-20
Metilprednizolon	5	0.5	10-20
Triamsinolon	3	~0	5-20
Deksametazon	30	2	0.75-3
Parametazon	6	~0	4-6
Betametazon	20	0.5	0.6-3
Aldosteron	0.1	400	-
Fludrokortizon	10	400	0.1-0.2

Sistemik Steroid Kullanımının Yan Etkileri

Glukokortikoidler özellikle yüksek dozda ve uzun süre kullanıldıklarında fazla sayıda ve ciddi yan tesirler oluştururlar (1).

- İyatrojenik Cushing sendromu
- Osteoporoz ve osteonekroz
- Peptik ülser oluşumu ve yara nedbeleşmesinde gecikme
- Enfeksiyon gelişiminin kolaylaşması
- Ciltte atrofi
- Diyabet oluşumu
- Miyopati ve halsizlik
- Büyümenin baskılanması
- Ödem ve hipokalemi
- Göze lokal uygulandıklarında kornea ülseri, lokal ya da sistemik uygulandıklarında göz içi basıncında artış meydana gelmesi
- Adrenal korteks atrofi

- Diğer yan etkiler: İntrakranial basınç yükselmesi, hiperkoagülabilité, ateroskleroz gelişiminin hızlanması, konvülsiyonlar, baş ağrısı, impotans, kadınlarda amenore

Kortikosteroidlerin İntratimpanik Uygulanımları

İnatrimpanik uygulama iç kulakta intravenöz veya oral uygulamaya göre daha yüksek steroid konsantrasyonları sağlar. Hidrokortizon, metilprednizolon ve deksametazonun (sırasıyla kısa, orta, uzun etkili kortikosteroidler) intravenöz ve İT uygulanımları karşılaştırıldığında her üç steroid de kan-labirent bariyerini geçebilmelerine rağmen, İT uygulamada iç kulak sıvılarında daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. Metilprednizolon, incelenen üç ilaçtan endolenf ve perilenfte en yüksek konsantrasyona ve en uzun sürekliliğe sahip olmuştur. Skala timpani ve skala vestibülde benzer steroid konsantrasyonları saptanmıştır. Endolenfteki steroid konsantrasyonuna bakarak, steroidlerin membranöz labirentten bir çeşit aktif transport ile taşındığı düşünülmüştür (40).

Steroidlerin sistemik kullanımlarındaki yan etkileriyle ilgili verilen bilgiler ışığında İT steroid kullanımının avantajları şöyle sıralanabilir (12):

- a. Sistemik kullanıma ait yan etkilerin ortaya çıkmaması
- b. Transtimpanik bir ventilasyon tüpü vasıtasıyla uygulamada olduğu gibi tıbbi personelin yardımı olmaksızın hastanın kendisi tarafından uygulanabilmesi
- c. Lokal anestezi altında çok kolaylıkla uygulanabilir olması
- d. Meniere hastalığında en az invaziv ve en az destrüktif cerrahi girişim olması ve endolenfatik kese cerrahisine göre başlangıç girişimi olarak maliyet yararlanım oranının fazla olması
- e. Semptomlar tekrarladığında rahatlıkla tedavinin yenilenebilmesi
- f. Tedavinin kesilmesi esnasında baskılanmış adrenal kortekse karşı önlem alınmasına gerek olmaması
- g. Sistemik steroid kullanımının tam ve kısmi kontrendikasyon teşkil ettiği durumlarda kullanılabilir olması
- h. Hedef organda yani iç kulakta araştırmalarla gösterilmiş sistemik uygulamaya nazaran daha yüksek ilaç konsantrasyonları
- i. Belirgin işitme kaybı gibi komplikasyonların %1'den daha az görülmesi

İntratimpanik tedavi protokollerinde en sık kullanılan steroid deksametazon olup bunu metilprednizolon takip eder. İT deksametazonun kullanıldığı endikasyonlar arasında idiopatik ani sensörinöral işitme kaybı, Meniere hastalığı, labirentin vertigo ve tinnitus bulunur (11).

İntratimpanik yolun popüler ve diğer yollara göre avantajlı olması araştırmaların yuvarlak pencere membranı başta olmak üzere iç kulak yapıları üzerinde yoğunlaşmasını da beraberinde getirmiştir. Orta kulaktan iç kulağa geçiş yolları şunlardır (6).

- a. Yuvarlak pencere membranı (en çok)
- b. Oval pencere etrafındaki annüler ligament
- c. Otik kapsüldeki küçük laminalar
- d. Preforme yollar (anomali, kırık gibi)
- e. Kan ve lenfatik kapillerler

Yuvarlak pencere membranı suya geçirgendir. Orta kulak boşluğunda osmotik olarak aktif maddelerin (özellikle hipoozmolar solüsyonların) varlığı iç kulak sıvılarının ozmolalitesinde değişiklikleri indükler. Bununla birlikte maddelerin orta kulaktan iç kulağa serbestçe geçişini sınırlayan çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bunlardan ilki üç katmanlı yuvarlak pencere membranının oluşturduğu morfolojik bariyeridir. Orta kulakta enflamasyon varlığı ve süresi, dışarıdan verilen maddelerin moleküler ağırlıkları ile orta kulak boşluğundaki maddelerin konsantrasyonu ve doğası diğer sınırlayıcı faktörlerdir. Yuvarlak pencere membranının geçirgenliğini artıran faktörler arasında prostaglandinler, histamin ve lökotrienler gibi vazoaktif mediatörler sayılabilirken, azaltan faktörler arasında enflamasyon sonucu oluşan vasküler kaçağın neden olduğu dilüsyon etkisi ve yuvarlak pencere membranı üzerindeki enflamatuvar ürün artıkları sayılabilir (41).

OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

Otoakustik emisyonlar (OAE), kokleadaki aktif süreçlerin bir yansıması olarak ortaya çıkan ve dış kulak kanalından ölçülebilen düşük seviyeli seslerdir. İlk olarak 1978 yılında Kemp tarafından tanımlanmışlardır (42).

Dış tüylü hücre hareketi koklea içerisinde mekanik bir enerji ortaya çıkar. Bu enerji, oval pencere ile orta kulağa, daha sonra timpanik membrana ve kulak kanalına doğru iletilir. Timpanik membranın vibrasyonu ile akustik bir sinyal (otoakustik emisyon) oluşur ve bu sinyal hassas bir mikrofona ölçülebilir (43-45).

Otoakustik emisyonların ölçümü periferik işitsel fonksiyonu değerlendirmede hassas bir göstergedir. Hem işitme kaybının koklear komponentini saptamaya hem de diğer

odyolojik metodlarla saptanamayan, kokleanın durumundaki küçük değişiklikleri objektif olarak izlemeye olanak tanır. Uygulanmaları kolay ve hızlıdır. Hasta tarafından kolay tolere edilirler. Objektif sonuca dayalı, girişimsel olmayan testlerdir. Çocuklar, yaşlılar, ototoksik ilaç kullanan ağır durumdaki hastalar, yabancı bir dili konuşanlar, subjektif testler için yeterli işbirliğini gösteremeyen olguların işitme fonksiyonunun araştırılmasında OAE'lar özel bir yere sahiptir (46-48). Uyarılmış otoakustik emisyonlar normal ya da normale yakın işitmesi olan tüm kulaklarda kaydedilebilir (42). DTH yapısal olarak tahrip olduğunda veya fonksiyon yapamadıklarında emisyonlar üretilemez (43). Ayrıca orta kulağın iletim fonksiyonu da otoakustik emisyonların saptanmasında önem taşır. Çünkü hem akustik uyaran hem de kokleanın ürettiği sesler orta kulağı geçmek zorundadırlar. Dolayısıyla, emisyonların saptanması hem koklea hem de orta kulak sistemlerinin normal veya normale yakın fonksiyon göstermesiyle bağlantılıdır (43,46).

Emisyonların sınıflandırılması ortaya çıkarılmaları için kullanılan stimulus cinsine göre yapılmıştır. Buna göre emisyonlar spontan ve uyarılmış (evoked) emisyonlar adı altında iki geniş sınıfa ayrılabilir (43,45)

Spontan Otoakustik Emisyonlar

Spontan Otoakustik Emisyonlar (SOAE) dışarıdan bir uyarı olmaksızın ortaya çıkarlar ve insan kulağında, dışarıdan bir uyarı olmaksızın %40-60 oranında elde edilebilirler (45,48). Klinikte koklear fonksiyonu değerlendirme açısından pratik değildir (49).

Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar

Bir dış akustik uyaran varlığında kulak kanalından ölçülen düşük seviyeli akustik sinyallerdir (46). Kullanılan uyarının cinsine göre üç sınıfa ayrılırlar:

- 1- Uyarı frekansı OAE (Stimulus frequency OAE, SFOAE)
- 2- Distortion product OAE (DPOAE)
- 3- Transient evoked OAE (TEOAE)

1- Uyarı frekansı otoakustik emisyonlar: Kokleanın pürton uyarıya, uyarıyla aynı frekansa kendiliğinden oluşan yanıtlarıdır. Uyarı frekansı emisyonların kaydedilmeleri güçtür ve klinik olarak yararlanımları sınırlıdır (43,45,50)

2- Distortion product otoakustik emisyonlar: Eş zamanlı olarak uygulanan iki pür tonun, koklea içerisinde non-lineer etkileşiminden doğan ve kulak kanalından ölçülen akustik enerji olarak tanımlanırlar (45).

Dışarıdan verilen iki frekans tonu ile içeride üçüncü bir frekans oluşturulur. Emisyon uyarıcı iki ton f_1 ve f_2 primerleri olarak isimlendirilir. İnsanda en belirgin emisyon yanıtları f_2/f_1 oranı 1.2'ye eşit olduğunda elde edilir. DPOAE teknolojik olarak ölçümü en kolay emisyonlardır; nispeten parazitsizdir ve ölçüm sonrası işlem gerektirmez. Diğer emisyon ölçümlerinde olduğu gibi mikrofon içeren bir prob gerekmektedir. Ancak iki farklı frekansta uyarıyı vermek için iki kanal gerekmektedir. Uyarılar kulak yolunda karışmaktadır. Gürültü eşiğini azaltmak primerlerin seviyelerini ve distortion ürününün analizini yapmak için kulak yolu ses basıncı ortalamaları alınır. DPOAE'ların gürültüden ayırt edilmesini sağlayan en düşük primerler seviyesi, eşik seviyesini verir. DPOAE 50-60 dB'e ulaşan sensorinöral işitme kayıplarında genellikle yoktur. Ölçümde primerler iki şekilde manupule edilir; seviye sabit tutulurken frekans değişir, frekans sabit tutulurken seviye değişir. Birincinin sonucuna "distortion product (distortion ürünü) odyogram" adı verilir. İkinci input/output (I/O) işlevini verir. DPOAE eşiklerini I/O işlevi verir. Klinik uygulamalarda en uygun uyarı değişkeni henüz kesinleşmemiştir. Uyarı değişkenlerindeki çeşitlilik nedeniyle de DPOAE'ların tanınal anlamlılığı netlik kazanmamıştır. DPOAE odyogramları geniş bir frekans alanında, ancak genellikle sadece 1-2 seviyede bilgi sağlar (43,51-53).

3-Transient evoked otoakustik emisyonlar: Klikler veya tone bipler gibi kısa süreli uyarılarla ortaya çıkarılırlar. Genellikle 80 dB SPL civarında stimulus kullanılır. Koklea tarafından üretilen emisyon yanıtları kulak kanalındaki hassas mikrofonla ölçülür ve arka plandaki gürültüden ayrılarak ortalaması alınır. Sinyallerin incelenmesinde non-lineer yanıtlar dikkate alınır; akustik prob ve dış kulak yolunun lineer cevabı iptal edilir. Non-lineer uyarı dörtlü bir gruptan oluşur. Bu grup içerisindeki ilk üç stimulus aynı fazda sunulurken, dördüncüsü ters fazda ve ilk üçünün amplitüdlerinin 3 katı olarak sunulur. Dolayısıyla her bir hafıza bankasında $260 \times 4 = 1040$ geçici yanıt toplanır. Ortalaması alınan yanıtlar iki ayrı hafıza bankasında depolanır ($1040 \times 2 = 2080$) ve iki ayrı dalga formu ortaya çıkar. Bu dalga formlarının elde edilmesi için depolanan toplam stimulus sayısı 2080' dir. İki ayrı hafıza bankasındaki dalga formları arasındaki çapraz korelasyon "reprodüktibilite" yüzdesini verir (44,54). Klinik pratikte, reprodüktibilitenin %50-60 veya üzerinde olması "yanıt var" anlamına gelir (43-45,55).

Transient evoked otoakustik emisyonların yorumlanmasında reprodüktibilite değeri, emisyon amplitüdləri (echo level, response level, emission strength) ve signal/noise (S/N) oranları incelenebilir. Response level (emission strength) TEOAE amplitüdünün dB cinsinden ifadesidir. Düzeltilmiş response level (response level- noise) de eğer 2.4 dB ve üzeriyse "yanıt var" anlamına gelir (55). S/N oranını elde etmek için, çeşitli uyarılara alınan yanıtların ortalaması hesaplanır. Yanıtın ilk 2.5 ms'n'i uyarıdan ayırmak için dışlanır (54,56).

Transient evoked otoakustik emisyonlar işitme eşiğinin 35 dB'den düşük olduğu durumlarda çoğunlukla mevcuttur (57). Normal işiten kişilerde ise hemen daima var oldukları kabul edilir. Normal işitmeli bir kişide eğer TEOAE yanıtları yoksa bu; ya subklinik bir işitsel disfonksiyona, ya çevresel şartların uygun olmayışına ya da teknik problemlere bağlı olabilir (43).

Günümüzde en çok TEOAE ve DPOAE'ların kullanım alanları bulunmaktadır ve başlıca kullanım alanları şunlardır (52,58):

I- Tanısal amaçla:

- 1- İşitme kaybının koklear lokalizasyonunu objektif olarak doğrulamak amacıyla;
 - a) Gürültüye bağlı işitme kaybı
 - b) Presbiakuzi
 - c) Ailesel işitme kaybı
 - d) İdiopatik işitme kaybı
- 2- İşitme kaybının koklear komponentinin belirlenmesi amacıyla;
 - a) Meniere hastalığı
 - b) Ani idiyopatik sensorinöral işitme kaybı
 - c) Akustik nörinoma

II- Tarama amacıyla:

- 1- Yenidoğan taraması
- 2- Oyun çocuğı taraması
- 3- Mesleki işitme kaybı riski olanlarda tarama

III- Monitorizasyon amacıyla:

- 1- Ototoksik ilaç kullanımı
- 2- Gürültüye bağlı işitme kaybı
- 3- Progressif işitme kayıpları (ailesel, Meniere hastalığı, akustik nörinoma)
- 4- İntraoperatif monitorizasyon (akustik nörinoma cerrahisi).

İŞİTSEL BEYİNSAPI YANITLARI

İşitsel beyinsapı yanıtları (Auditory brainstem response, ABR), işitme sinirinin başlangıcından ponsun en üst bölümüne kadar olan anatomik bölgede işitme yollarındaki elektriksel akımın senkronize aktivitesini kaydedebilen elektrofizyolojik bir test yöntemidir. İşitsel uyarılma potansiyellerinin kayıt tekniği, temelde işitme sistemi ve beynin bir ses uyarısına verdiği yanıtın elde edilmesi olduğundan; yapılan kayıtlarda ses uyarısı ve bu uyarının özellikleri önemli bir rol oynar (59).

İşitsel beyinsapı yanıtları kayıtlarında en çok tercih edilen, klik uyarı tipidir ve amplitüdü dB olarak ölçülür (60,61). Klik uyarılarla kokleanın bütün frekans alanlarının aynı anda uyarıldığı kabul edilir. Bu yüzden frekansa özgü ABR kayıtları yapabilmek için kısa süreli tonal uyarılar kullanılır ki bu tip ses uyarılarına tone-burst veya tone-bip denir.

Uyarılmış işitme potansiyellerinin kaydı sırasında elektrotların konumları; kaydedilen cevabın varlığını ve kalitesini doğrudan etkiler. Aktif elektrot için verteks sık olarak seçilen bir elektrot yerleştirme noktasıdır. Referans elektrotlar ise aurikula lobülü veya mastoid proces'e koyularak horizontal yerleşim tamamlanır (59,62,63).

İşitsel uyarılma potansiyellerine alınan cevaplar; latensleri esas alınarak erken, hızlı, orta ve geç olarak altgruplara ayrılır (59,60,63).

İşitsel beyinsapı yanıtları, akustik sinir ile birlikte beyinsapındaki nükleusların biyoelektriksel aktivite gösteren dalga serilerinden oluşur. Bu seri insanda 7 pozitif tepeden ibarettir; bu tepelerin orijinleri 1970'den bu yana değişik şekillerde isimlendirilmiş, son yıllarda yapılan çalışmalara göre her ABR dalgasının birden fazla beyinsapı işitme nükleusundan ve işitme yollarını meydana getiren sinir liflerinden oluştuğu sonucuna varılmıştır (59,62). Son görüşe göre; I. dalga işitme siniri distalinden, II. dalga işitme siniri proksimalinden, III. dalga koklear nükleusdan, IV. dalga superior olivar kompleksden, V. dalga lateral lemniscusdan, VI. ve VII. dalgalar inferior colliculus'dan köken almaktadır (60).

Eşik altındaki uyarı düzeylerinde cevap trasesi neredeyse düz bir formda iken, eşğin hemen üzerinde V. dalga latensi ortaya çıkmaktadır. Orta düzeydeki ses şiddetlerinde III. dalga belirginleşirken; I. II. ve IV. dalgalar ancak yüksek şiddetlerde belirginleşmektedir. Bunlardan II. ve IV. dalgalar değişkendir ve herkeste elde edilmeyebilir. Aynı şekilde VI. ve VII. dalgalar da bu değişkenlik özelliğine sahiptir. Bu nedenle klinik uygulamalarda I. III. ve V. dalgalar tanı aracı olarak kullanılırlar. (60).

İşitsel beyinsapı yanıtları, periferik eşik hassasiyetinin ölçülmesinde işitme fonksiyonunun objektif bir değerlendirme yöntemidir (59)

İşitsel beyinsapı yanıtları ile eşik tayini adayları; davranış odyometrisi tekniklerinin uygulanmasının mümkün olmadığı olgulardır. Bunların çoğunluğunu yenidoğanlar, küçük çocuklar, zihinsel özürlüler, deneysel kobay çalışmaları ve simülasyonla kendini hasta göstermeye çalışanlar oluşturur. ABR'nin objektif oluşu eşik tayini açısından deneysel modelde araştırmacı için büyük kolaylık sağlamaktadır (59,60).

AKUSTİK İMPEDANS ÖLÇÜMLERİ

İmpedans odyometri; orta kulak, koklea, VIII. kranial sinir ve beyin sapı işitme yolları hakkında bilgi veren, hastanın koopere olmasını gerektirmediği için de bebek ve çocuklarda kolayca fonksiyonları gösterebilen bir objektif odyometri yöntemidir.

Akustik impedansetreler; timpan zarı düzeyindeki akustik impedansı, stapes kasının kasılmasını ve dış kulak yolundaki hava basıncı değişimlerini ölçer ve kaydeder.

Timpanometri

Orta kulak sisteminin değişkenliğinin ölçümüdür. Timpanogram, timpanometrinin sonuç grafiğidir. Üç tip timpanogram mevcuttur.

A tipi timpanogram; Kulak zarının 0 mmH₂O atmosfer basıncında maksimum komplians (uyum) gösterdiği zamanki timpanogramdır. Yani orta kulak sistemi en uygun konumdadır.

B tipi timpanogram; Sivri bir tepesi olmayan ve düz eğri şeklinde elde edilen bir timpanogramdır. Yüksek impedans ve düşük komplians söz konusudur. Tip B timpanogram genellikle orta kulaklarında sıvı olan hastalar için karakteristiktir.

C tipi timpanogram; -100 ve -400 mmH₂O basınçlar arasında maksimum komplians noktasının var olduğu timpanogramdır. Orta kulak boşluğunda negatif basınç olduğunu gösterir. Eustachi borusu disfonksiyonu olan hastalar için tipiktir (64).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı (Ek-1) alındıktan sonra Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP)'ne sunulmuş ve TÜBAP-876 no'lu proje ile gerekli kimyasal ve sarf malzemelerin alımı sağlanmıştır (Ek-2). Bu çalışma için, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nde üretilen, 4-8 aylık ve ağırlıkları 400-600 g arasında değişen 20 adet auropalpebral refleksli, pigmente hartley cinsi erişkin kobay (Guinea pig) kullanılmıştır. Kobaylar %50 nem, 16-21°C ısı koşullarında Pelet yem ve C vitamini (mevsimsel taze sebze ve meyve şeklinde) ile beslenerek barındırılmıştır. Çalışmamızda uluslararası Helsinki deklarasyonunda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyulmuştur.

Kobaylarda elektrofizyolojik ölçümler ve İT enjeksiyonlar genel anestezi altında gerçekleştirildi. Genel anestezi, ketamin hidroklorür (Ketalar ampul, Pfizer, İstanbul) 40 mg/kg intramusküler (i.m) ve xylazine hidroklorür (Rhompun ampul, Bayer, İstanbul) 5 mg/kg/i.m ile sağlandı. Tekrarlayan anestezi dozu gerektiğinde, ilk dozun 1/3'ü kadar ketamin hidroklorür i.m olarak uygulandı.

Genel anestezi altında toplam 20 kobayın 40 kulağının otomikroskopik bakısı yapıldı, dış kulak yolundaki debris veya buşonlar temizlendi. Bütün kobaylarda normal timpanik membran görüntüsü saptandı. Tüm kobay kulaklarında İT ilaç enjeksiyonları öncesinde TEOAE ile emisyon varlığı ve ABR testi ile normal işitmenin varlığı değerlendirildi. TEOAE ve ABR testleri sonucunda, emisyon varlığı ve normal işitme saptanan toplam 20 kobayın 40 kulağı çalışma kapsamına alındı ve randomize olarak 6 gruba ayrıldı. Bu 6 grubun 4'ü çalışma

grubu, 2'si kontrol grubu olarak planlandı. Çalışma grubundaki kulaklara, İT olarak deksametazon [Deksametazon 21-fosfat (Dekort ampul, Deva, İstanbul)], kontrol grubundaki kulaklara serum fizyolojik (%0.9 NaCl) enjekte edildi. I., II., III. gruplarda İT enjeksiyonlar 4 gün ara ile 4 defa, IV., V., VI. gruplarda ise 2 gün ara ile 4 defa şeklinde uygulandı.

I. grup (çalışma grubu): 7 kulağa deksametazon 4 mg/ml, 4 gün ara ile 4 kez yapıldı.

II. grup (çalışma grubu): 7 kulağa deksametazon 2 mg/ml, 4 gün ara ile 4 kez yapıldı.

III. grup (kontrol grubu): 6 kulağa serum fizyolojik, 4 gün ara ile 4 kez yapıldı.

IV. grup (çalışma grubu): 7 kulağa deksametazon 4 mg/ml, 2 gün ara ile 4 kez yapıldı.

V. grup (çalışma grubu): 7 kulağa deksametazon 2 mg/ml, 2 gün ara ile 4 kez yapıldı.

VI. grup (kontrol grubu): 6 kulağa serum fizyolojik, 2 gün ara ile 4 kez yapıldı.

Intratimpanik enjeksiyonlar, insülin (PPD) enjektör pistonu ucuna dental iğne takılarak timpanik membranların arka alt kadrantlarına ~0.08-0.1 ml hacminde (orta kulak dolana kadar) yapıldı (Şekil 5).



Şekil 5. Otomikroskopi altında intratimpanik enjeksiyon

Enjeksiyon işlemi sonrası, kobaylar yüzüstü pozisyonda baş düz olarak tutuldu. Deksametazonun 4 mg/ml İT uygulandığı gruplarda (I. ve IV. grup) 8 mg/2ml'lik ticari formu

kullanıldı. Dekametazonun 2 mg/ml İT uygulandığı gruplarda (II. ve V. grup) ise 8 mg/2ml'lik ticari formu %0.9 NaCl solüsyonu ile ½ oranında sulandırılarak kullanıldı. Son enjeksiyonları takiben 7-10. günlerde yapılan otomikroskopide IV. ve VI. gruba ait birer kulakta otomikoz, V. gruba ait bir kulakta da eksternal otit saptanması nedeniyle bu kulaklar çalışma dışı bırakıldı. İntakt timpan membran ve timpanometri testi ile “A” tipi timpanogram saptadığımız geri kalan 37 kulağın TEOAE ve ABR testleri tekrarlandı. Ölçümler sonunda her gruptan ultrastrüktürel (ışık ve elektron mikroskopik) incelemeler için ayrı ayrı 2’şer kulak randomize olarak ayrıldı.

ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER

Timpanometrik Ölçüm

Timpanometrik inceleme Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı’nda, GN Otometrics A/S Capella-MADSEN (Taastrup-Denmark) Otoakustik emisyon cihazında Tympanometry modunda yapıldı. Capella Madsen probu (Madsen-OAE probu) ucuna yenidoğan için kullanılan timpanometri plastik prop uçlarından küçük boy bir uç (no: 1-2), bunun ucuna da kobay dış kulak yoluna uygun bir plastik tüp adaptör (1 cm’lik) takılarak kobay dış kulak yoluna yerleştirildi. Timpanometri probunun tonu 75 dB SPL’ de 1000Hz’ e ayarlandı. Pompa hızı 100 daPa/sn idi. Ölçüm basınç aralığı ise pompa yönü pozitif- negatif olmak üzere +200 ve -200 daPa arasına ayarlandı. Prob uygun pozisyonunda iken ölçümlere başlandı. İncelemede “A” tipi timpanogramlar normal tip timpanogramlar olarak değerlendirildi.

Transient Evoked Otoakustik Emisyon Ölçümü

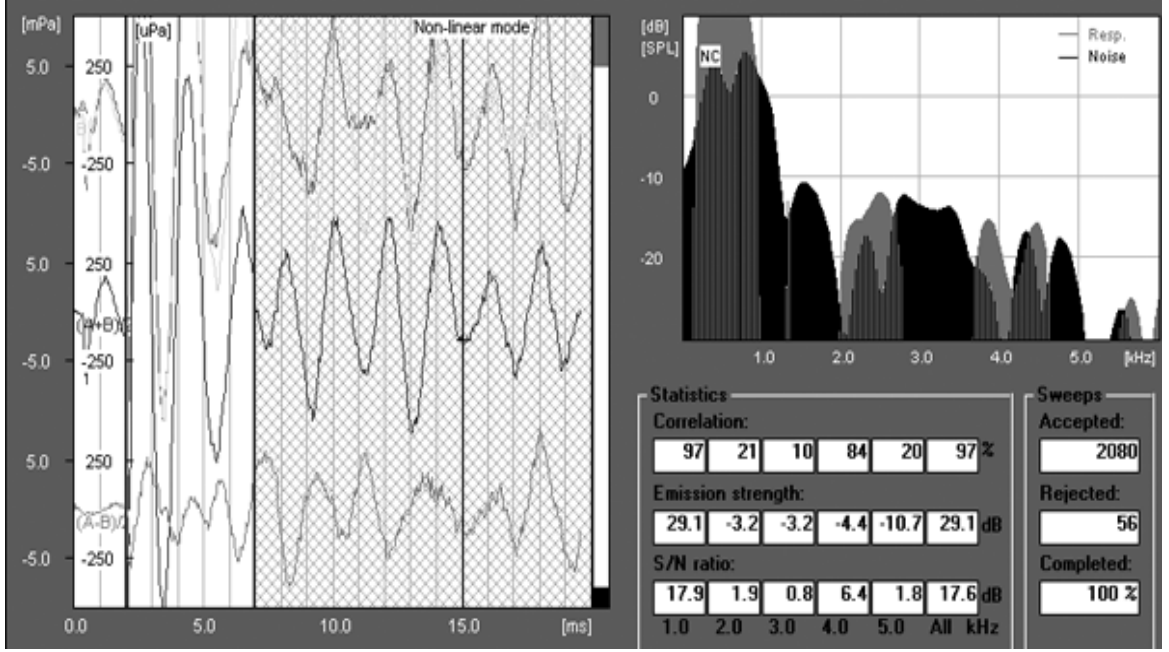
Otoakustik emisyon ölçümü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı’nda, GN Otometrics A/S Capella-Madsen (Taastrup-Denmark) otoakustik emisyon cihazının TEOAE modu kullanılarak gerçekleştirildi. TEOAE ölçümleri; kliniğimizde Uzun ve ark’nın (65) geliştirdiği kobaylarda TEOAE ölçüm yöntemi ile yapıldı. Ölçümler sessiz bir odada ve ısıyı koruyan battaniye üzerinde gerçekleştirildi. Capella Madsen probu (Madsen-OAE probu) ucuna yenidoğan için kullanılan timpanometri plastik prop uçlarından küçük boy bir uç (no: 1-2), bunun ucuna da kobay dış kulak yoluna uygun bir plastik tüp adaptör (1 cm’lik) takılarak kobay dış kulak yoluna yerleştirildi. Prob uygun pozisyonunda iken ölçümlere başlandı (Şekil 6).

Transient evoked otoakustik emisyon varlığı, normal TEOAE ölçüm yöntemi standardında olduğu takdirde; rekonstrükte formdaki reproduktibilite (correlation) değerinin %70'in üstünde olması halinde kabul edildi. TEOAE ölçümlerinin analizinde; reproduktibilite yüzdesi, response (emission strength) değeri (dB) ve S/N oranı (dB) parametreleri değerlendirildi.



Şekil 6. Bir kobaya ait transient evoked otoakustik emisyon ölçümü görüntüsü

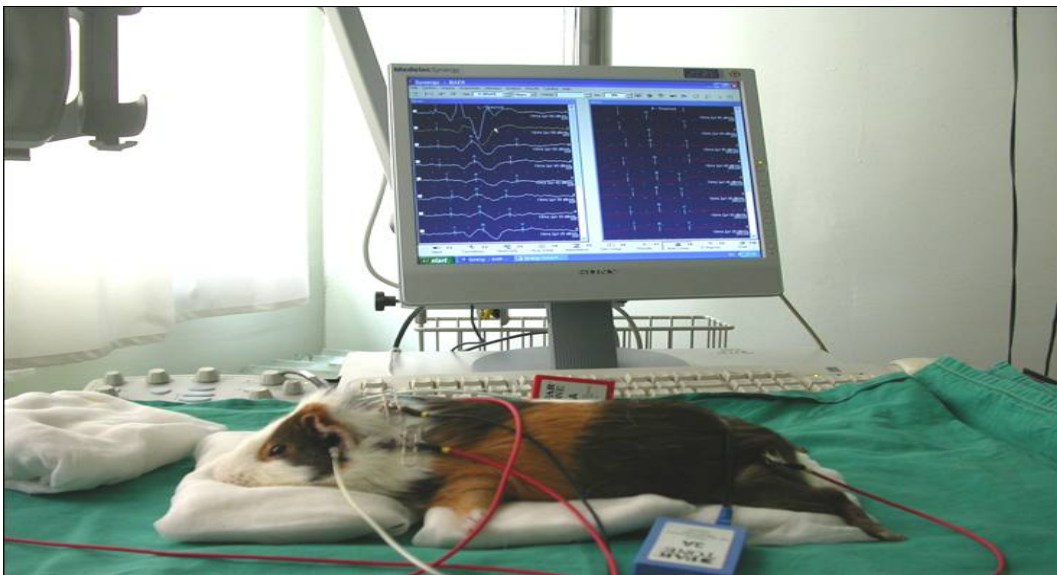
Ölçümler sırasında stimulus şiddeti 80 ± 3 dB SPL idi. Non-linear klikler 2080 kez averajlandı ve stimulus başlangıcından itibaren ilk 20 msn'de analiz yapılacak şekilde ayarlandı. Time Window'un (ölçüm zaman aralığı) ilk 20 msn'de ölçüm yapacak şekilde ayarlanması dışında cihazın diğer ayarlarında değişiklik yapılmadı. TEOAE ölçümünde ilk 1 ms'n'de oluşan dalga formunun, stimulusun ölçüm yapılan kulak kanalındaki ses yansıması olması, bu yansımanın stimulus başlangıcından sonra 1-2 msn aralığına kadar uzayabilmesi, kobalarda TEOAE dalgaları erken latensli ve 7 ms'n'den sonra kaydedilememesi nedeniyle "time window" stimulus başlangıcından sonra 2 msn ile 7 msn arasında ayarlanarak, orijinal dalga formu rekonstrükte edildi (Şekil 7).



Şekil 7. Bir kobay kulağına ait rekonstrükte formda örnek transient evoked otoakustik emisyon görüntüsü

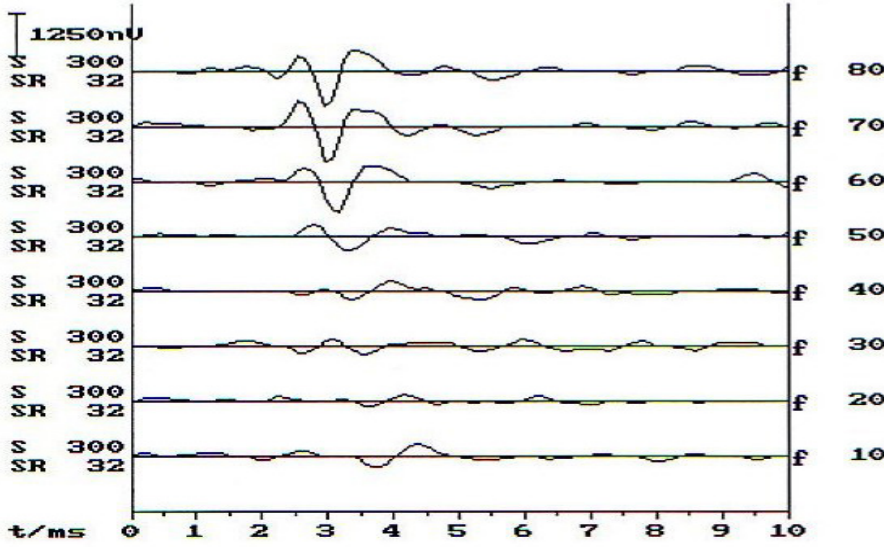
İşitsel Beyinsapı Yanıtları Ölçümü

İşitsel beyinsapı yanıtları ölçümleri Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda, BRA2-05/95 versiyon 5.XX Danplex-Germany marka beyinsapı analizör kullanılarak yapıldı. Kobayın dış kulak kanalına uygun 1 cm'lik plastik tüp adaptör, E-A-R Tone 3 A kanal içi kulaklıkların ses tüplerine bağlandı. Gümüş iğne elektrotların negatif olanı test edilen kulağın mastoidine, pozitif olanı alına, toprak olanı da karşı kulağın mastoidine yerleştirildi (Şekil 8).



Şekil 8. Bir kobaya ait işitsel beyinsapı yanıtları kayıt görüntüsü

Elektrotların uygun bağlanıp bağlanmadıkları cihaz üzerindeki elektrot testi (impedansmetre) ile kontrol edildi. Saniyede 10 klik uyarı verildi ve 300 cevabın ortalaması alındı. 80 dB HL'den başlanıp 10'ar dB azaltılarak eşik belirlendi ve 10 dB HL'de normal ABR konfigürasyonu saptandığında bu normal işitme olarak değerlendirildi (Şekil 9).



Şekil 9. Bir kobay kulağına ait örnek işitsel beyinsapı yanıtları kaydı

TEMPORAL KEMİK DİSEKSİYONU ve ULTRASTRÜKTÜREL İNCELEME

Transient evoked otoakustik emisyon ve ABR testleri tamamlandıktan sonra kobaylar yüksek doz Thiopentone sodium (Pental sodyum, İ.E.Ulagay, İstanbul) enjeksiyonun ardından sakrifiye edildi. Her gruptan rastgele seçilen kulakların temporal kemik diseksiyonları, koklea ve iç kulak yapılarına hızlı erişim sağlayacak bir teknik ile gerçekleştirildi. Oksipital bölgeden horizontal ensizyon yapıldı ve cilt öne doğru eleve edildi. Her iki taraftaki temporal kas ve periost önce parietal kemiğin, ardından temporal skuamöz parçasının üzerinden eleve edildi. Aurikula laterale ekarte edilerek kıkırdak dış kulak yolu, keskin disseksiyon ile timpanik halkadan ayrıldı. Subperiosteal planda kas dokularının elevasyonuna devam edilerek, temporal kemiğin mastoid ve timpanik parçaları (bulla) ortaya konuldu. Bundan sonraki aşamada mastoid parça oksipital kemikten; skuamöz parça parietal, frontal, palatin ve etmoid kemiklerden; bulla oksipital ve sfenoid kemiklerden; petröz parça sfenoid kemikten disseke edildi. Ortaya konan VII. ve VIII. kranial sinirlerin ekstratemporal kısımları kesildikten sonra temporal kemik, çevre kas dokularından da disseke edilerek kafatasından ayrıldı. Bu aşamadan sonra ışık mikroskopisi ile incelenmesi planlanan koklealar %10 formalin çözeltisine, elektron mikroskopisi ile incelenmesi planlanan koklealar %2.5 gluteraldehit

çözeltilisine konuldu. Temporal kemik diseksiyonları Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nde yapıldı.

Işık Mikroskopisi

Işık mikroskopisi ile incelenmesi planlanan koklealar %10 formalin çözeltisinde, ilk hafta 4°C, ikinci hafta oda sıcaklığında muhafaza edilerek fiksasyon işlemi yapıldı. Dekalsifikasyon işleminden önce fiksatif madde artıklarını temizlemek için kemikler 2 hafta tamponlanmış fosfat solüsyonunda bekletildi. Bundan sonra 0.1 M Etilen Diamin Tetra-Asetik Asit (EDTA-Sigma) solüsyonu hazırlandı ve pH'ı 7.4 olarak ayarlandı. Yaklaşık 3 hafta dekalsifikasyon işlemi sonrasında dokular, derecesi giderek artan alkol serileri ile dehidrate edildi. Dehidrate edilen dokular, ksilen ile şeffaflaştırıldıktan sonra, parafine gömülerek rutin parafin takip protokolü tamamlandı (Tablo 2). Fiksasyon ve dekalsifikasyon işlemleri boyunca bütün solüsyonlar haftalık olarak değiştirildi. Elde edilen parafin bloklardan 4 mikronluk kesitler alınarak, deparafinize ve rehidrate edildikten sonra, Hematoksilen–Eosin boyası ile boyandı ve Axioplan 2 imaging - Zeiss ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Işık mikroskopisi incelemeleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Tablo 2. Rutin parafin takip protokolü

İşlem	Kullanılan madde	Süre
Tespit	%10 formalin	2 hafta
Dekalsifikasyon	0.1 M EDTA	3 hafta
Dehidratasyon	%70 alkol	1 saat
	%70 alkol	1 saat
	%90 alkol	1 saat
	%90 alkol	1 saat
	%96 alkol	1 saat
	%96 alkol	1 saat
	%100 alkol	1 saat
	%100 alkol	1 saat
	%100 alkol	1 saat
Şeffaflaştırma	Ksilen	15 dk
	Ksilen	15 dk
	Ksilen	15 dk
Emdirme (% 60°C etüv)	Parafin	1 saat
	Parafin	1 saat
Gömme	Parafin	

Elektron Mikroskopisi

Elektron mikroskopisi ile incelenmesi planlanan koklealar %2.5 gluteraldehit tamponunda 4°C’de 2 saat tespit edildi. Bu sürenin sonunda tamponlanmış fosfat solüsyonuna konulan dokular burada 1 hafta bekletildi. 0.1M EDTA çözeltisinde 3 hafta süreli dekalsifikasyon işleminden sonra elektron mikroskop takip protokolü tamamlandı (Tablo 3). Dekalsifikasyon süresince 0.1 M EDTA solüsyonu haftalık olarak değiştirildi ve pH 7.4’te tutulmaya dikkat edildi.

Dokular bu şekilde hazırlandıktan sonra blokların kesim bölgelerini belirlemek amacıyla, yarı ince kesitler alınarak (RMC-MTX Ultramikrotom, Tucson, USA), azür mavisıyla boyandı. Belirlenen bölgelerden 40-60 nm kalınlığında ince kesitler alınıp bunlar uranil asetat ve kontrastı artırmak amacıyla Reynold’un kurşun sitrat boyaları ile boyandı. Bu kesitler Jeol 1010 marka transmission elektron mikroskopunda incelenerek fotoğraflandı. Elektron mikroskopisi incelemeleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı’nda gerçekleştirildi.

Tablo 3. Elektron mikroskop takip protokolü

%2.5 Gluteraldehit fosfat (pH :7.3)	4°C’de 2 saat prefiksasyon
Fosfat tamponu	1 hafta
0.1 M EDTA	3 hafta
%1 Osmium tetroksit	4°C’de 1 saat postfiksasyon
Fosfat tamponu	15 dk yıkama
Dehidratasyon	
%50 alkol	10 dakika
%70 alkol	10 dakika
%90 alkol	10 dakika
%96 alkol	10 dakika
%100 alkol	20 dakika
%100 alkol	20 dakika
%100 alkol	20 dakika
Propilen oksit (saydamlaştırma)	
Propilen oksit I	20 dk
Propilen oksit II	20 dk
Propilen oksit III	20 dk
Propilen oksit + araldit (inklüzyon)	
3 hacim propilen oksit+1 hacim araldit	1 saat
1 hacim propilen oksit+1 hacim araldit	1 saat
1 hacim propilen oksit+3 hacim araldit	1 gece
Saf aralditte bekletme	1 saat
Kapsüle gömme, etiketleme	
45 °C’lik etüvde bekletme	1 gün
60 °C’lik etüvde bekletme	2 gün

Çalışmanın istatistiksel analizi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki Minitab paket programı (S0064 Minitab Release 13, lisans no: wep 1331, 00197) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde, normal dağılıma uygunluğu araştırıldıktan sonra, non-parametrik ölçümlerden grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon-T testi, gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değeri 0.05'den düşük olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

ELEKTROFİZYOLOJİ

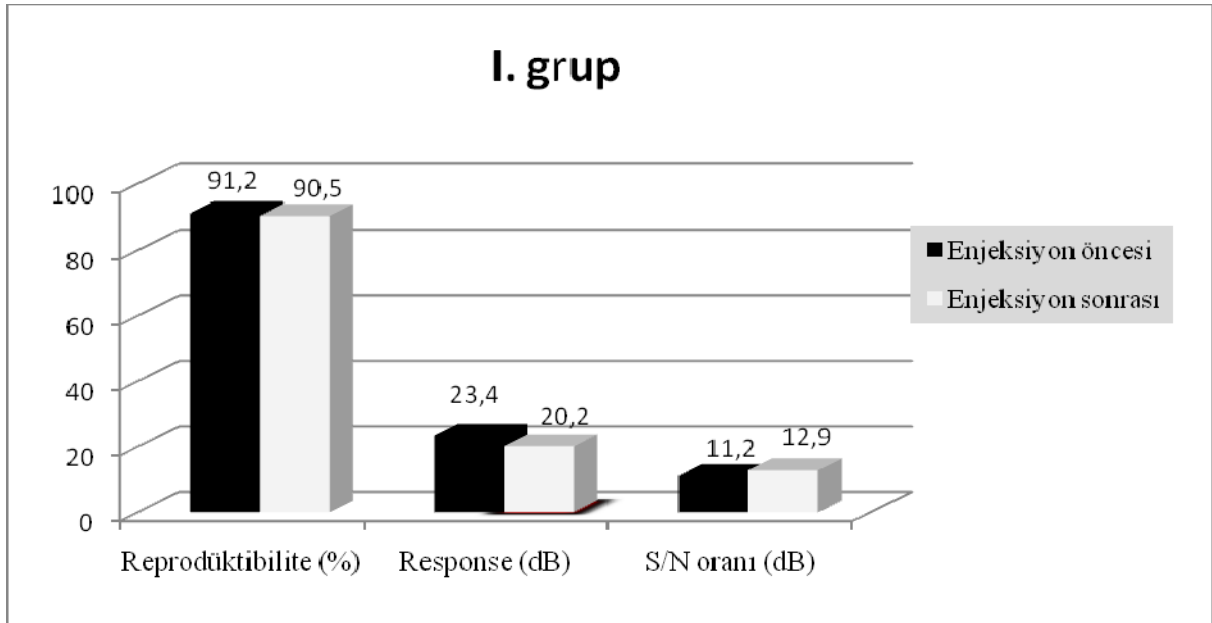
Çalışmamızda 6 grupta toplam 37 kobay kulağının elektrofizyolojik test sonuçları (TEOAE ve ABR) değerlendirildi.

Çalışmamızda I. grupta (çalışma grubu) yer alan toplam 7 kobay kulağının TEOAE reprodüktibilite yüzdesi değerlendirildiğinde; İT enjeksiyonlar öncesi ortalaması 91.2 ± 5.1 , enjeksiyonlar sonrası ortalaması 90.5 ± 5.1 olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama reprodüktibilite değerleri karşılaştırıldığında, 0.7 'lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). TEOAE response değerleri incelendiğinde; enjeksiyonlar öncesi ortalaması 23.4 ± 3.5 dB, enjeksiyonlar sonrası ortalaması 20.2 ± 5.3 dB olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama response değerleri karşılaştırıldığında, 3.2 dB'lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). TEOAE Signal/Noise (S/N) oranları değerlendirildiğinde; enjeksiyonlar öncesi ortalaması 11.2 ± 3.1 dB enjeksiyonlar sonrası ortalaması 12.9 ± 2.7 dB olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama S/N oranı değerleri karşılaştırıldığında, 1.7 dB'lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Şekil 10'da I. gruba ait enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama TEOAE ölçüm değerleri gösterilmiştir. ABR ölçümlerinde ise işitme eşiği enjeksiyonlar öncesi ve sonrası değişmeyerek ortalama 10 dB olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. İntratifanpanik enjeksiyonlar öncesi-sonrası tüm grupların transient evoked otoakustik emisyon ölçümlerinin ve işitsel beyinsapı yanıtları eşiklerinin ortalama değeri

Gruplar	TEOAE						ABR (dB HL)	
	Reprodüktilibilite (%)		Response (dB)		S/N oranı (dB)			
	E. Ö	E.S	E. Ö	E.S	E. Ö	E.S	E.Ö	E.S
I. Grup	91.2±5.1	90.5±5.1	23.4±3.5	20.2±5.3	11.2±3.1	12.9±2.7	10	10
II. Grup	90.5±6.5	93.4±6.1	23.1±4.2	25.7±2.4	11.7±3.7	13.7±3.5	10	10
III. Grup	95.3±3.3	89.0±6.1	26.1±1.8	22.7±4.2	16.6±4.5	11.3±3.3	10	10
IV. Grup	92.6±5.7	90.6±5.1	24.7±4.5	22.4±5.1	14.5±3.2	12.7±4.1	10	10
V. Grup	92.3±4.2	91.6±3.9	21.5±4.0	21.5±5.6	14.0±3.1	9.8±4.4	10	10
VI. Grup	87.6±9.1	91.4±11	19.3±7.4	22.4±10	11.5±3.9	11.6±4.3	10	10

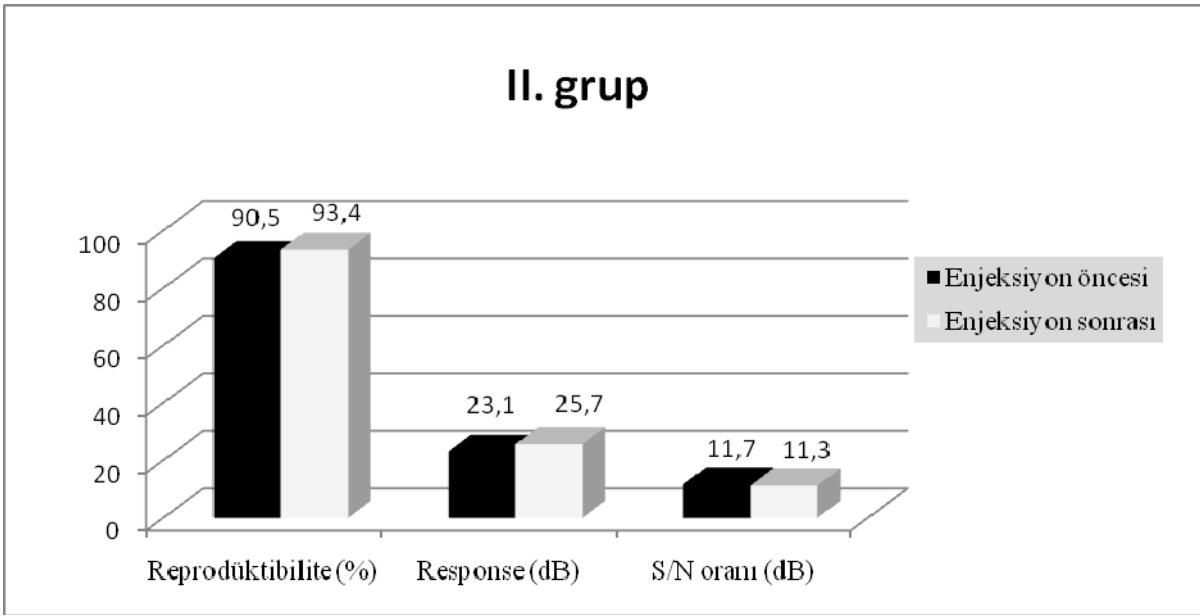
E.Ö: Enjeksiyon öncesi, E.S: Enjeksiyon sonrası, TEOAE: Transient evoked otoakustik emisyon, ABR: İşitsel beyinsapı yanıtları, S/N: Signal/Noise



Şekil 10. I. gruba ait transient evoked otoakustik emisyon ortalama reprodüktilite, response, signal/noise oranı değeri

Çalışmamızda II. grupta (çalışma grubu) yer alan toplam 7 kobay kulağının TEOAE reprodüktilite yüzdesi değerlendirildiğinde; İT enjeksiyonlar öncesi ortalaması %90.5±6.5, enjeksiyonlar sonrası ortalaması %93.4±6.1 olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama reprodüktilite değeri karşılaştırıldığında, %2.9'luk artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). TEOAE response değeri incelendiğinde; enjeksiyonlar öncesi ortalama 23.1±4.2 dB, enjeksiyonlar sonrası ortalama 25.7±2 dB olarak

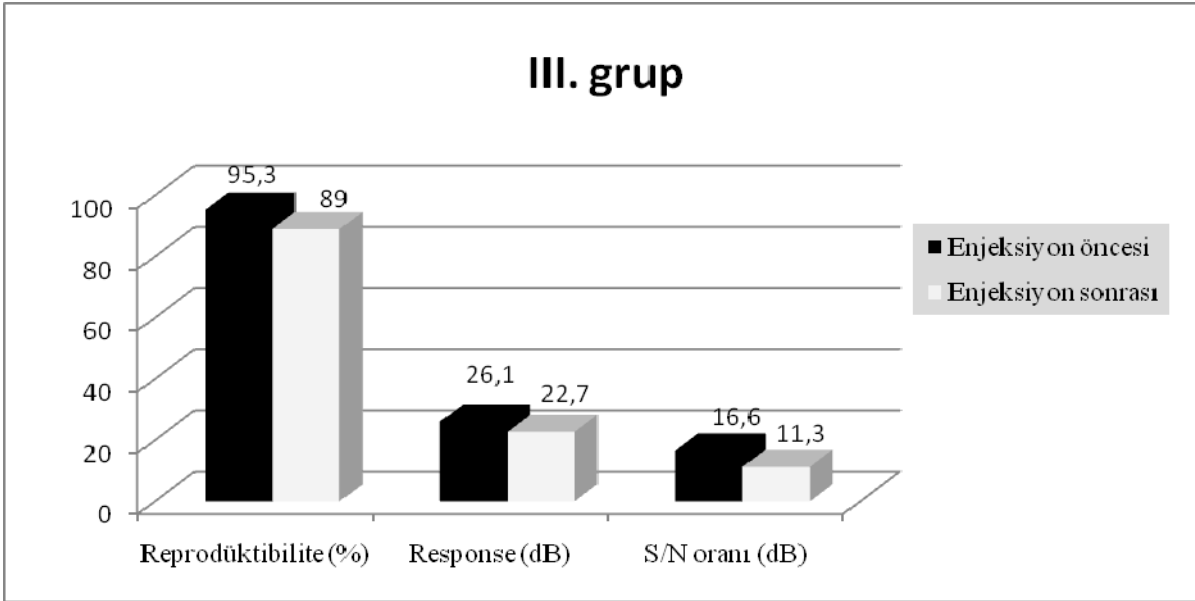
bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama response değerleri karşılaştırıldığında, 2.6 dB’lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). TEOAE S/N oranları değerlendirildiğinde; enjeksiyonlar öncesi ortalaması 11.7 ± 3.7 dB enjeksiyonlar sonrası ortalaması 13.7 ± 3.5 dB olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama S/N oranı değerleri karşılaştırıldığında, 2.0 dB’lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p >0.05$). Şekil 11’de II. gruba ait enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama TEOAE ölçüm değerleri gösterilmiştir. ABR ölçümlerinde ise işitme eşiği enjeksiyonlar öncesi ve sonrası değişmeyerek ortalama 10 dB olarak bulundu (Tablo 4).



Şekil 11. II. gruba ait transient evoked otoakustik emisyon ortalama reprodüktibilite, response, signal/noise oranı değerleri

Çalışmamızda III. grupta (kontrol grubu) yer alan toplam 6 kobay kulağının TEOAE reprodüktibilite yüzdesi değerlendirildiğinde; İT enjeksiyonlar öncesi ortalaması 95.3 ± 3.3 , enjeksiyonlar sonrası ortalaması 89.0 ± 6.1 olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama reprodüktibilite değerleri karşılaştırıldığında, %6.3’lük düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p >0.05$). TEOAE response değerleri incelendiğinde; enjeksiyonlar öncesi ortalama 26.1 ± 1.8 dB, enjeksiyonlar sonrası ortalama 22.7 ± 4.2 dB olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama response değerleri karşılaştırıldığında, 3.4 dB’lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p >0.05$). TEOAE S/N oranları değerlendirildiğinde; enjeksiyonlar öncesi ortalaması 16.6 ± 4.5 dB enjeksiyonlar sonrası ortalaması 11.3 ± 3.3 dB olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar

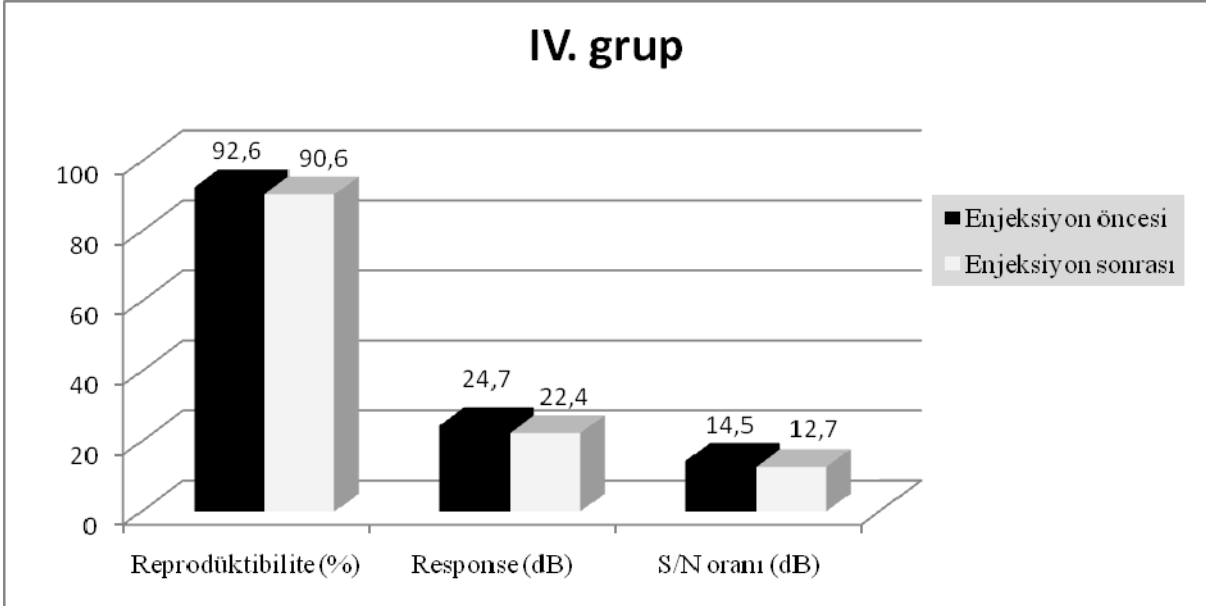
öncesi ve sonrası ortalama S/N oranı değerleri karşılaştırıldığında, 5.3 dB'lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Şekil 12'de III. gruba ait enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama TEOAE ölçüm değerleri gösterilmiştir. ABR ölçümlerinde ise işitme eşiği enjeksiyonlar öncesi ve sonrası değişmeyerek ortalama 10 dB olarak bulundu (Tablo 4).



Şekil 12. III. gruba ait transient evoked otoakustik emisyon ortalama reprodüktibilite, response, signal/noise oranı değerleri

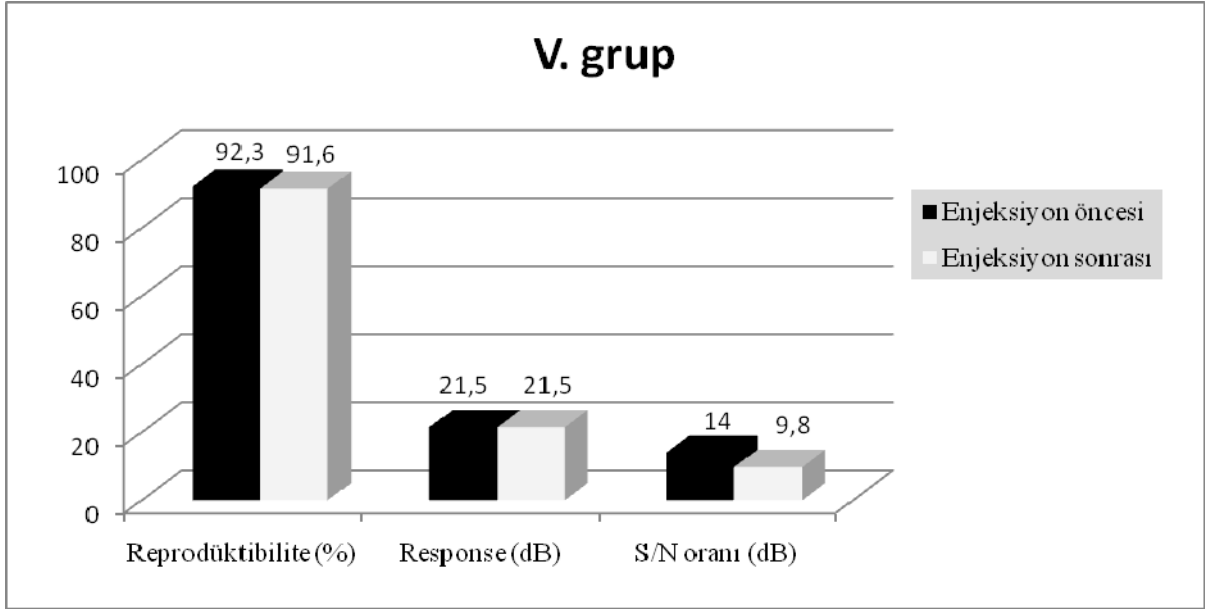
Çalışmamızda IV. grupta (çalışma grubu) yer alan toplam 7 kobay kulağının TEOAE reprodüktibilite yüzdesi değerlendirildiğinde; İT enjeksiyonlar öncesi ortalaması 92.6 ± 5.7 , enjeksiyonlar sonrası ortalaması 90.6 ± 5.1 olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama reprodüktibilite değerleri karşılaştırıldığında, %2.0'lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). TEOAE response değerleri incelendiğinde; enjeksiyonlar öncesi ortalama 24.7 ± 4.5 dB, enjeksiyonlar sonrası ortalama 22.4 ± 5.1 dB olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama response değerleri karşılaştırıldığında, 2.3 dB'lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). TEOAE S/N oranları değerlendirildiğinde; enjeksiyonlar öncesi ortalaması 14.5 ± 3.2 dB enjeksiyonlar sonrası ortalaması 12.7 ± 4.1 dB olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama S/N oranı değerleri karşılaştırıldığında, 1.8 dB'lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Şekil 13'de IV. gruba ait enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama TEOAE ölçüm değerleri gösterilmiştir. ABR ölçümlerinde ise

işitme eşiği enjeksiyonlar öncesi ve sonrası değişmeyerek ortalama 10 dB olarak bulundu (Tablo 4).



Şekil 13. IV. gruba ait transient evoked otoakustik emisyon ortalama reprodüktibilite, response, signal/noise oranı değerleri

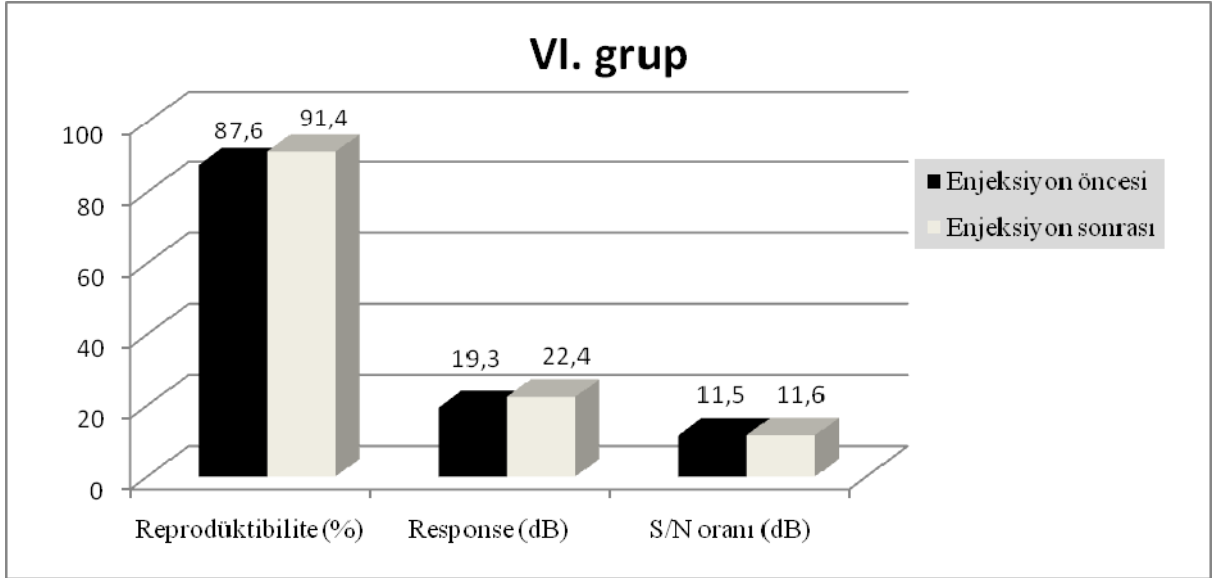
Çalışmamızda V. grupta (çalışma grubu) yer alan toplam 7 kobay kulağının TEOAE reprodüktibilite yüzdesi değerlendirildiğinde; İT enjeksiyonlar öncesi ortalaması 92.3 ± 4.2 , enjeksiyonlar sonrası ortalaması 91.6 ± 3.9 olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama reprodüktibilite değerleri karşılaştırıldığında, %0.7'lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). TEOAE response değerleri incelendiğinde; enjeksiyonlar öncesi ortalama 21.5 ± 4.0 dB, enjeksiyonlar sonrası ortalama 21.5 ± 5.6 dB olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama response değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). TEOAE S/N oranları değerlendirildiğinde; enjeksiyonlar öncesi ortalaması 14.0 ± 3.1 dB enjeksiyonlar sonrası ortalaması 9.8 ± 4.4 dB olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama S/N oranı değerleri karşılaştırıldığında, 4.2 dB'lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Şekil 14'de V. gruba ait enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama TEOAE ölçüm değerleri gösterilmiştir. ABR ölçümlerinde ise işitme eşiği enjeksiyonlar öncesi ve sonrası değişmeyerek ortalama 10 dB olarak bulundu (Tablo 4).



Şekil 14. V. gruba ait transient evoked otoakustik emisyon ortalama reprodüktibilite, response, signal/noise oranı değerleri

Çalışmamızda VI. grupta (kontrol grubu) yer alan toplam 6 kobay kulağının TEOAE reprodüktibilite yüzdesi değerlendirildiğinde; İT enjeksiyonlar öncesi ortalaması 87.6 ± 9.1 , enjeksiyonlar sonrası ortalaması 91.4 ± 11 olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama reprodüktibilite değerleri karşılaştırıldığında, %3.8'lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). TEOAE response değerleri incelendiğinde; enjeksiyonlar öncesi ortalama 19.3 ± 7.4 dB, enjeksiyonlar sonrası ortalama 22.4 ± 10 dB olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama response değerleri karşılaştırıldığında, 3.1 dB'lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). TEOAE S/N oranları değerlendirildiğinde; enjeksiyonlar öncesi ortalaması 11.5 ± 3.9 dB enjeksiyonlar sonrası ortalaması 11.6 ± 4.3 dB olarak bulunmuştur (Tablo 4). Enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama S/N oranı değerleri karşılaştırıldığında, 0.1 dB'lik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Şekil 15'de VI. gruba ait enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ortalama TEOAE ölçüm değerleri gösterilmiştir. ABR ölçümlerinde ise işitme eşiği enjeksiyonlar öncesi ve sonrası değişmeyerek ortalama 10 dB olarak bulundu (Tablo 4).

Ayrıca, çalışmamızda gruplar arası (I. ile IV. grup, II. ile V. grup, III. ile VI. grup) karşılaştırmada enjeksiyonlar sonrası ortalama TEOAE reprodüktibilite, response değerleri, S/N oranlarında ve ABR eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).



Şekil 15. VI. gruba ait transient evoked otoakustik emisyon ortalama reprodüktibilite, response, signal/noise oranı değerleri

IŞIK MİKROSKOBİSİ

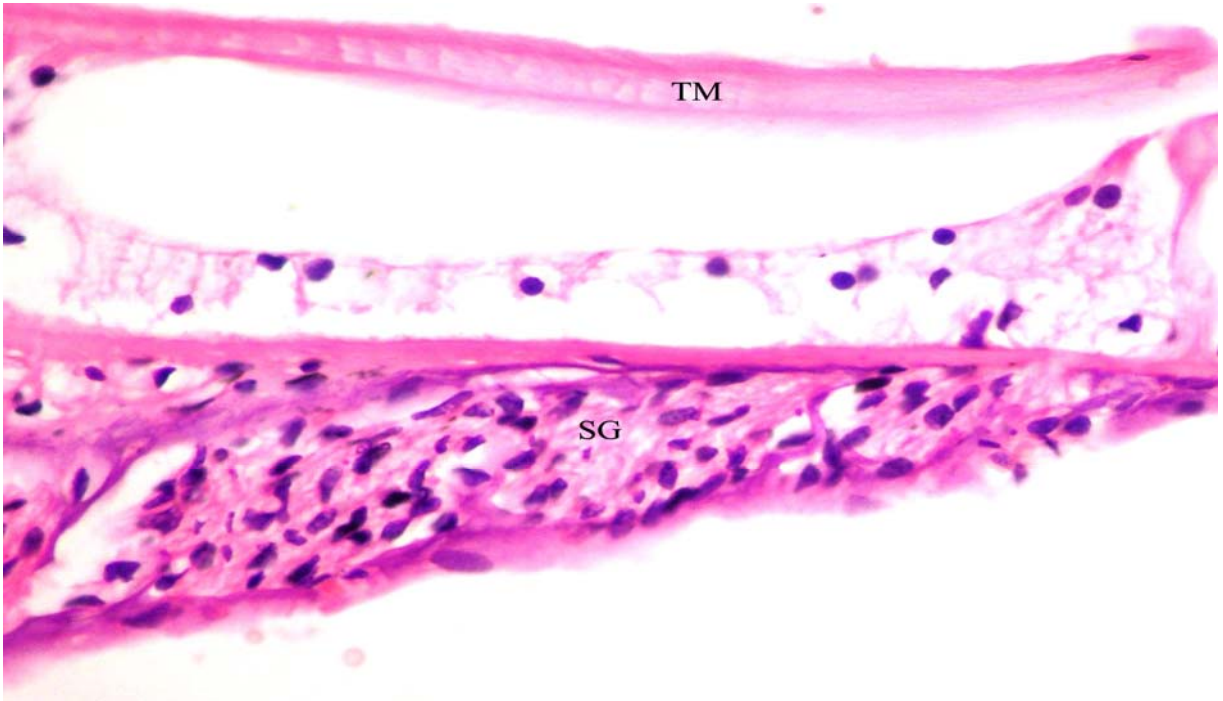
Çalışmamızda 6 grupta toplam 12 kobay kulağının ışık mikroskopisi sonuçları değerlendirildi.

Kontrol gruplarının (III. ve VI. Gruplar) ışık mikroskopisi ile değerlendirmesinde, genel yapının normal histolojik görünümde olduğu izlendi. Corti organı görüntülerinde dış tüylü hücrelerin uzantıları normal yapıda, hücre nukleusları belirgin, sitoplazma dansitesinin normal olduğu gözlemlendi. Tektorial membran, destek hücrelerin nukleusları ve sitoplazmik yapıları doğal olarak izlendi (Şekil 16). Spiral ganglion görüntülerinde normal ganglion yapısı izlendi (Şekil 17). Stria vaskülaris ve spiral limbusu oluşturan hücrelerin dizilimi normal saptandı (Şekil 18).

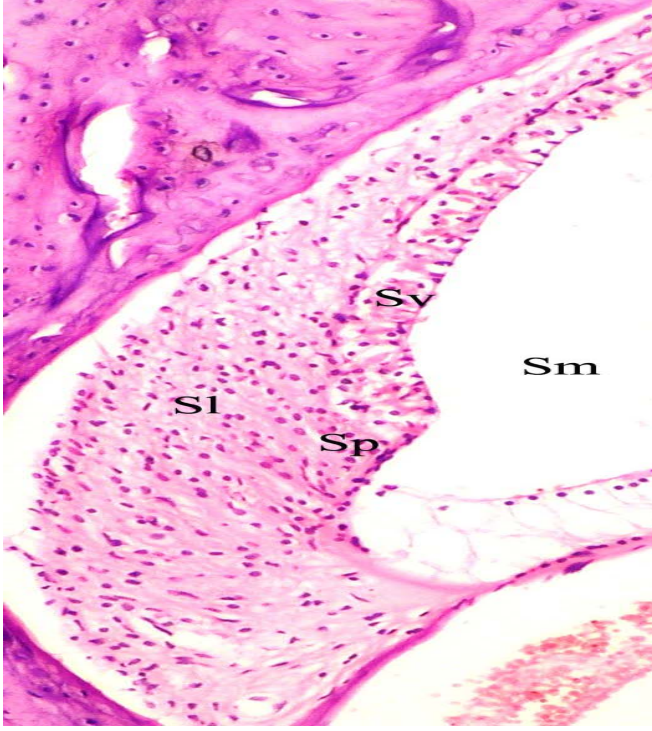
Çalışma gruplarının ışık mikroskopisi ile değerlendirmesinde, tüm çalışma gruplarında (I., II., IV. ve V. gruplar) Corti organı görüntülerinde hücre nukleusları doğal görünümde olduğu, destek hücrelerinin ve aksonların normal yapıda olduğu saptandı (Şekil 19). Spiral ganglion kesitlerinde normale yakın ganglion yapısı izlendi (Şekil 20). Stria vaskülaris ve spiral limbusu oluşturan hücrelerin diziliminin kontrol grubuna benzer olduğu gözlemlendi (Şekil 21).



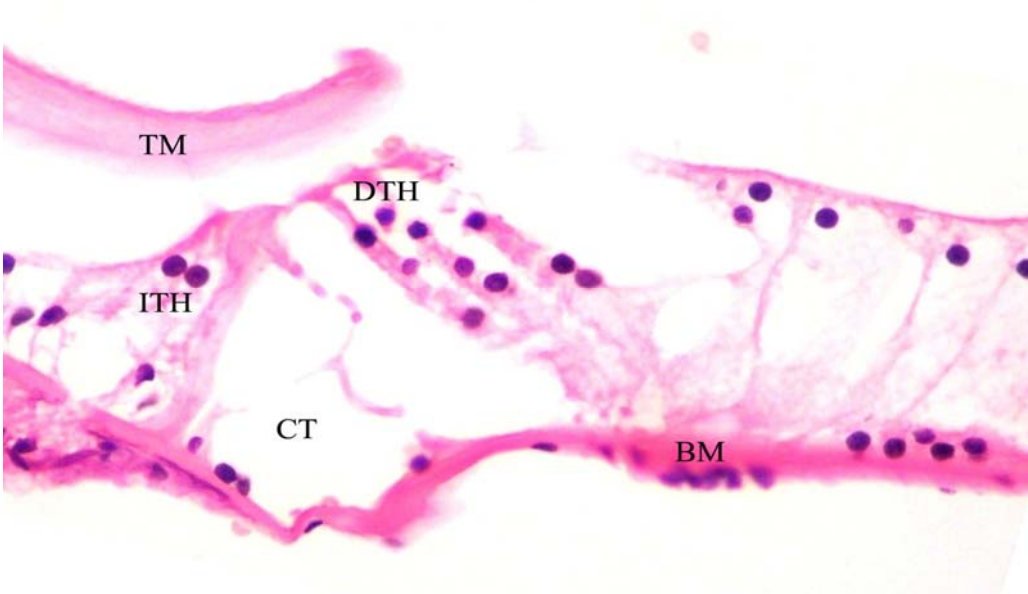
Şekil 16. Kontrol gruplarından (III. grup) bir kobaya ait, Corti organının ışık mikroskopisi görünümü. Tektorial membran (TM), Dış tüylü hücreler (DTH), İç tüylü hücreler (İTH), Baziler membran (BM) H&E x100



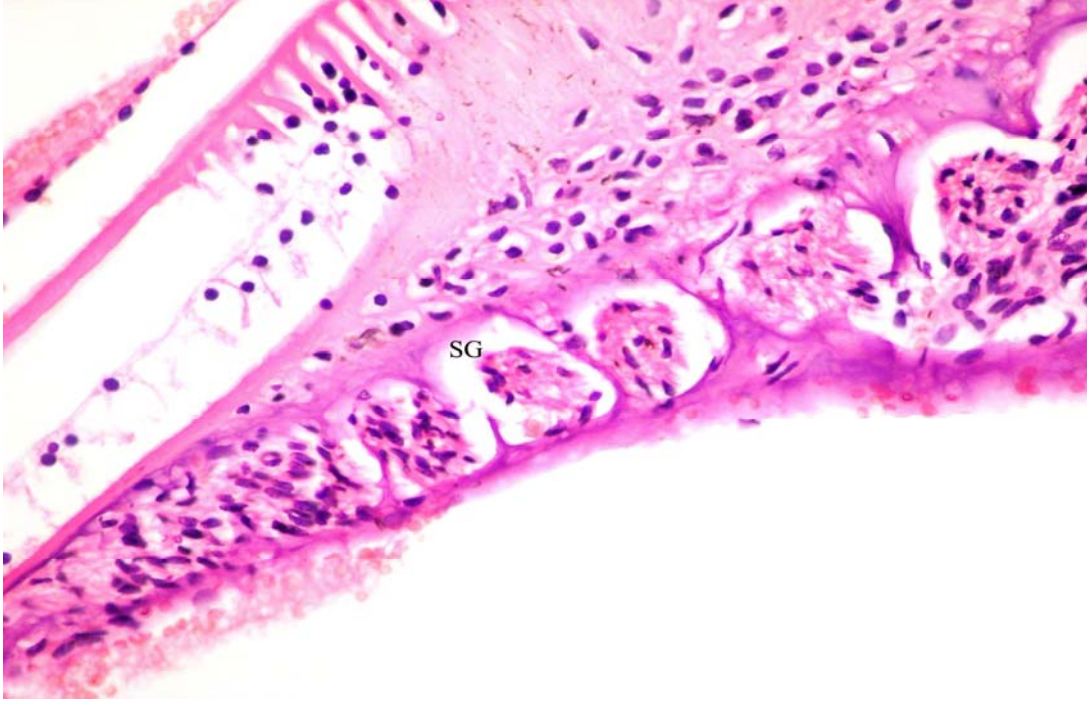
Şekil 17. Kontrol gruplarından (III. grup) bir kobaya ait Corti organının spiral ganglionu (SG) ve tektoryal membranı (TM) ışık mikroskopisi görünümü H&E x200



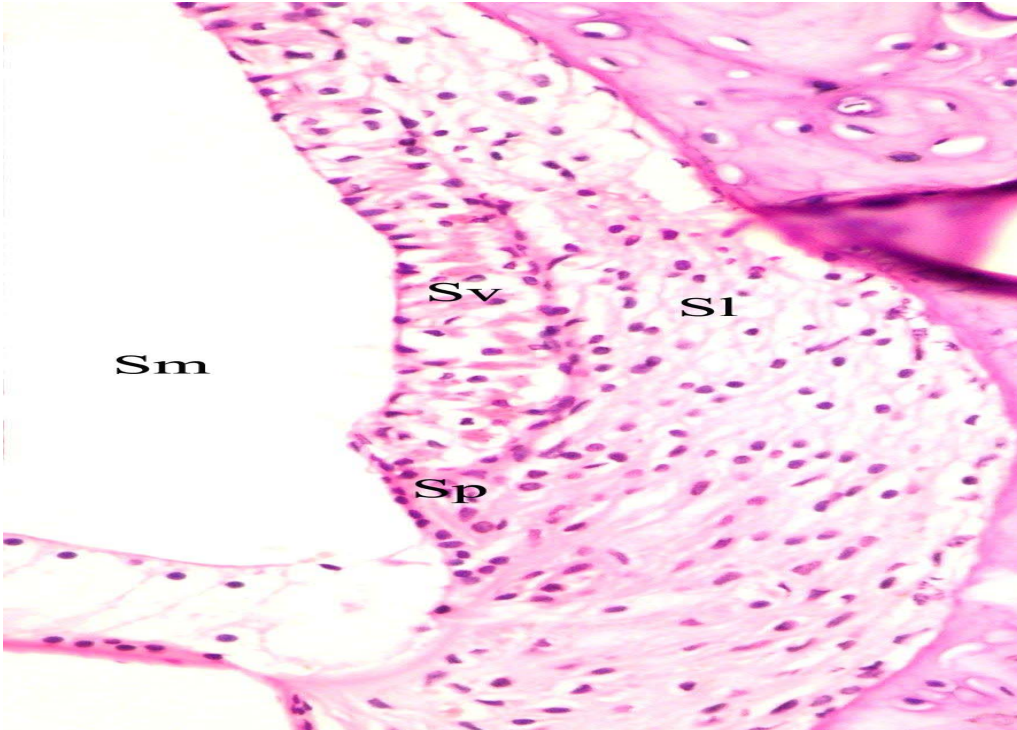
Şekil 18. Kontrol gruplarından (VI. grup) bir kobaya ait spiral ligaman (Sl), stria vaskularis (Sv), skala media (Sm), spiral prominens (Sp) görüntüsü H&E x200



Şekil 19. Çalışma gruplarından (I. grup) bir kobaya ait Corti organının ışık mikroskopisi görünümü. Tektorial membran (TM), Dış tüylü hücreler (DTH), İç tüylü hücreler (İTH), Corti tüneli (CT), Baziler membran (BM) H&E x400



Şekil 20. Çalışma gruplarından (IV. grup) bir kobaya ait Corti organı spiral ganglionu (SG) ışık mikroskobisi görünümü H&E x200

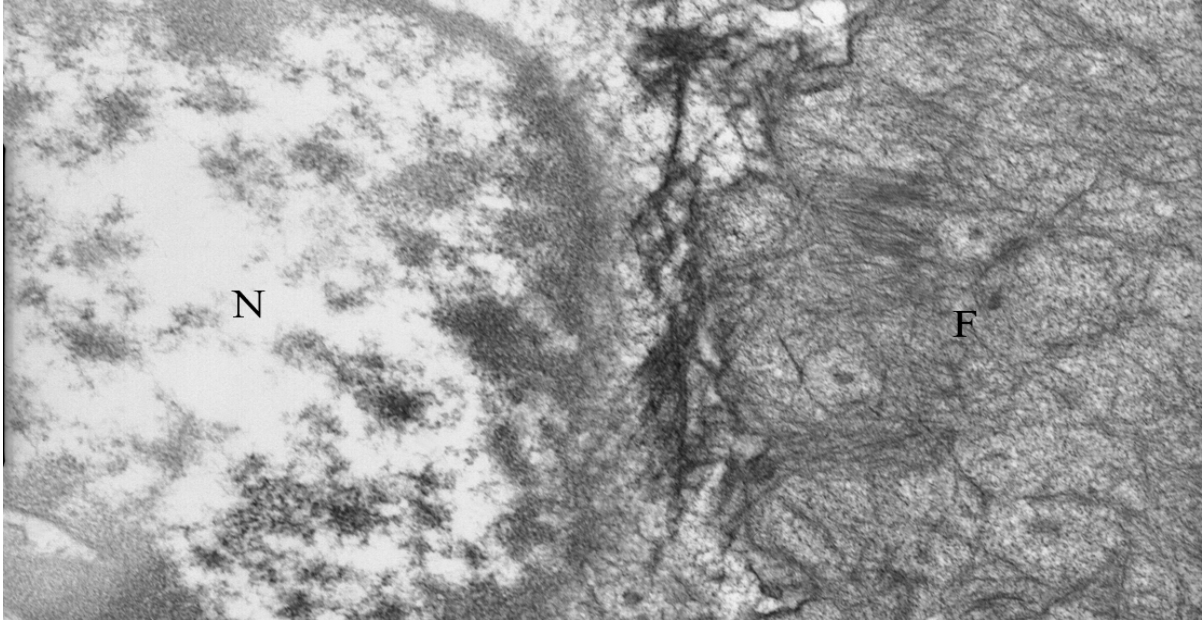


Şekil 21. Çalışma gruplarından (V. grup) bir kobaya ait spiral ligaman (Sl), stria vaskularis (Sv), spiral prominens (Sp), skala media (Sm) görüntüsü H&E x200

ELEKTRON MİKROSKOBİSİ

Çalışmamızda 6 grupta toplam 12 kobay kulağının elektron mikroskopisi sonuçları değerlendirildi.

Kontrol gruplarının (III. ve VI. gruplar) elektron mikroskopik incelenmesinde kokleada reseptör elementlerin iç ve dış tüylü hücreleri izlendi. İç tüylü hücreler uzanmış şekilde idiler. Apikallerde homojen kutikula ve stereosilyalar tespit edildi. Nukleuslar genellikle hücrelerin bazal bölgelerinde izlenmekteydi. Sitoplazmada mitokondri, golgi aparatı, sitomembranlar ve diğer organeller görülmekteydi. Dış tüylü hücreler silindirik formlarda idiler. Apikallerde kutikula ve stereosilyalar izlendi. Bunun yanı sıra çok miktarda destek hücreleri (Deiter's hücreleri ve diğerleri) görülmekteydi (Şekil 22).

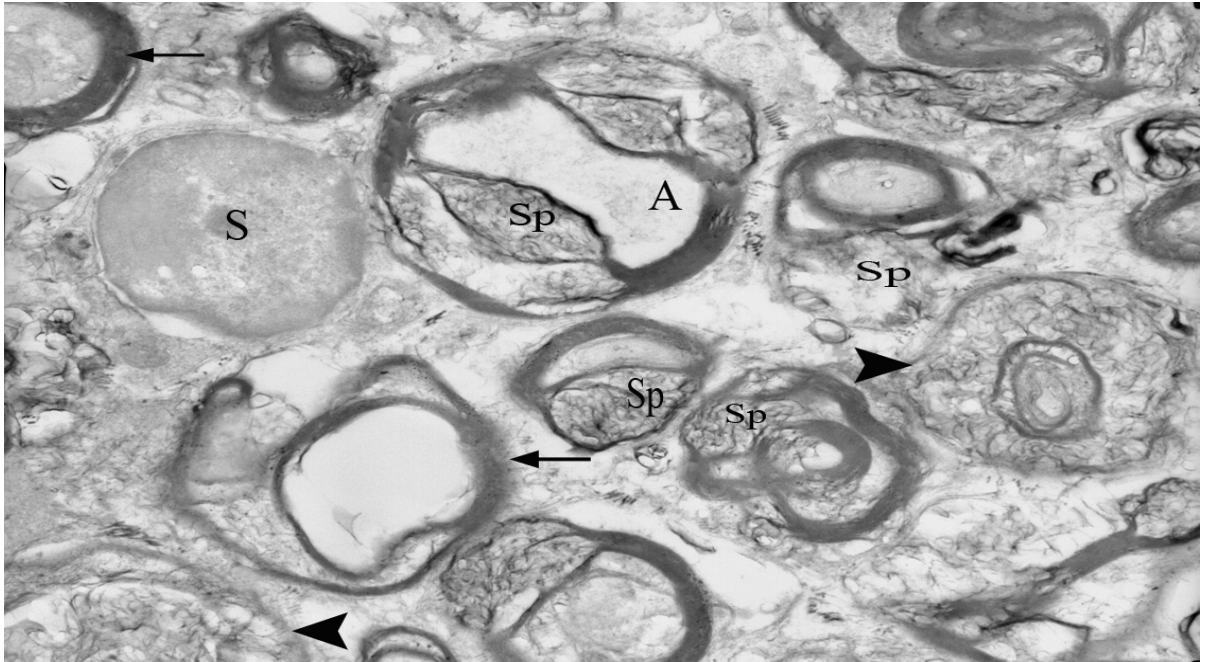


Şekil 22. Kontrol gruplarından III. Gruba ait örnek bir kokleanın dış tüylü hücre görüntüsü izlenmektedir. Özellikle nukleusun (N) etrafında çok miktarda ince filamentler (F) görülmektedir x15000

Bu hücrelerin sitoplazmasında özel filamentler izlenmektedir. Bunların yanı sıra spiral ganglionun nöronları (Şekil 23), afferent ve efferent miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri ve onların sinaptik terminalleri tespit edilmiştir (Şekil 24).

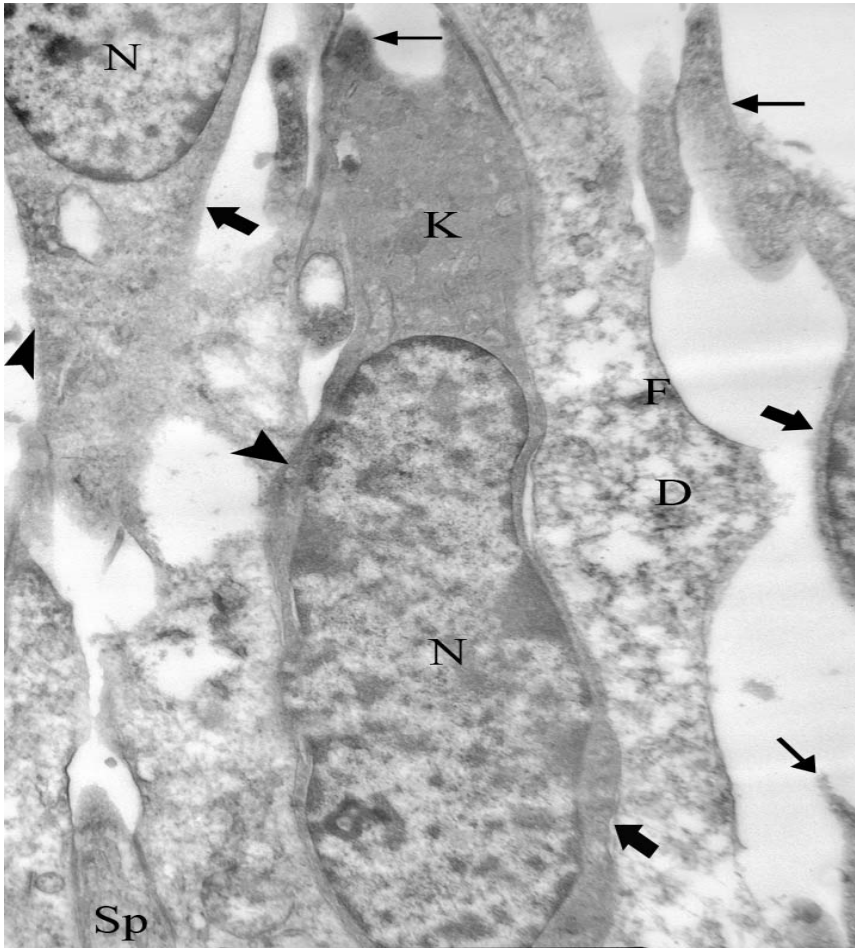


Şekil 23. Kontrol gruplarından VI. Gruba ait örnek bir kokleanın spiral ganglionunun nöronları (Sg) izlenmektedir. Özellikle sinir hücrelerinin etrafında Schwann hücreleri (S) görülmektedir. Nöron ve aksoplazmada (A) nukleus (N), mitokondri (↓) ince nörofilamentler (F) ve diğer organeller mevcuttur x4000

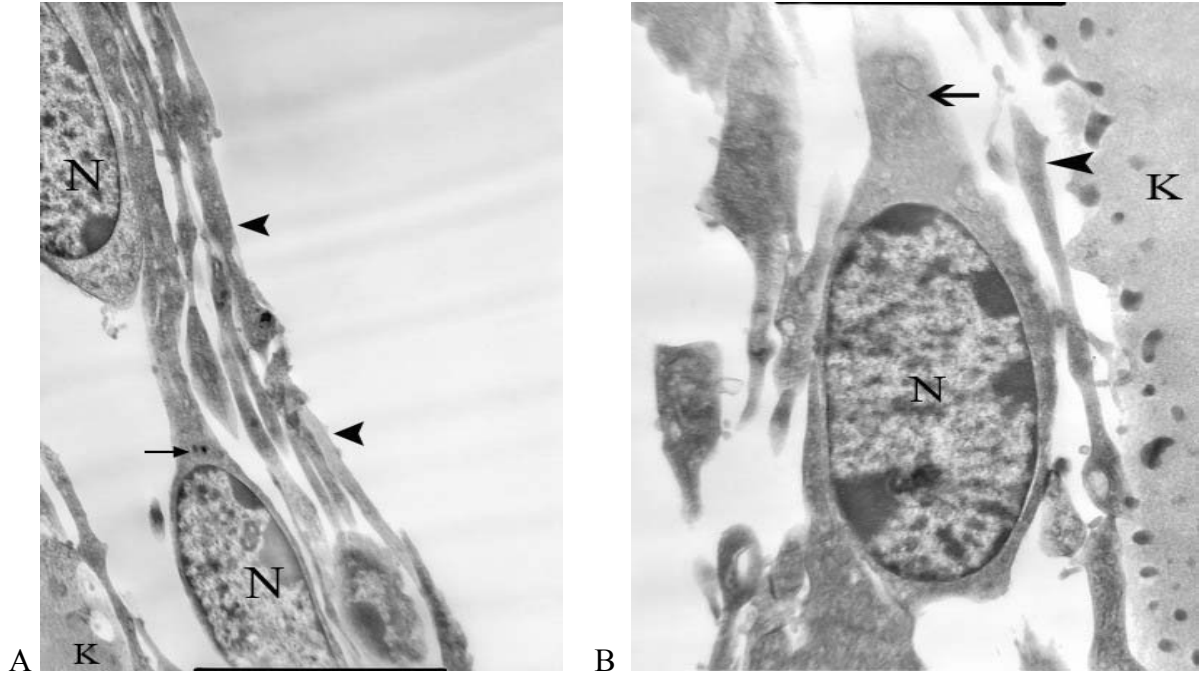


Şekil 24. Kontrol gruplarından III. gruba ait örnek bir kokleanın spiral ganglion görüntüsü. Çok miktarda afferent, efferent miyelinli (↓), ve miyelinsiz (▶) sinirler ve aksonal aksodendritik terminaller, sinapslar (Sp) izlenmektedir. Aksonun (A) yanında Schwann (S) hücresi mevcuttur x6000

Çalışma gruplarından II. ve V. gruplara ait elektron mikroskopisi bulguları değerlendirildiğinde; silindirik formlarda destek hücreler ve sinapslar tespit edildi (Şekil 25). Bunun yanı sıra iç tüylü hücreler (uzanmış biçimde) izlendi. Sitoplazmada mitokondri, sitomembranlar ve diğer organeller mevcuttu. Tüylü hücrelerin stereosilyaları gözlemlendi (Şekil 26A,B). Spiral ganglionların sınırları ve schwann hücreleri normal şekilde izlenmekteydi (Şekil 27).



Şekil 25. Çalışma gruplarından II. gruba ait dış tüylü hücre görüntüsü. Silindirik formlarda dış tüylü hücreler (↓) ve aralarında destek hücreler (D) izlenmektedir. Tüylü hücrelerin apikallerinde yoğun şekilde kutikula (K) ve stereosilyalar (↓) görülmekte olup sitoplazmalarında elektron yoğunluğu dikkat çekmektedir. Destek hücrelerin sitoplazmasında özellikle çok miktarda filamentler (F) izlenmektedir. Tüylü hücrelerin nükleusları (N), dışmembranları (▶) ve sinapsları (Sp) x6000



Şekil 26. Çalışma gruplarından V. gruba ait iç tüylü hücre görüntüsü. Uzunmış formlarda reseptör tüy hücreleri (iç tüylü hücre) izlenmektedir (A,B). Yoğun sitoplazmada (↓) mitokondri, sitomembranlar ve diğer organeller mevcuttur. Tüylerin stereosilyaları (▶) izlenmektedir. Spiral organın kemik laminası (K) nukleus (N) x5000, x 6000

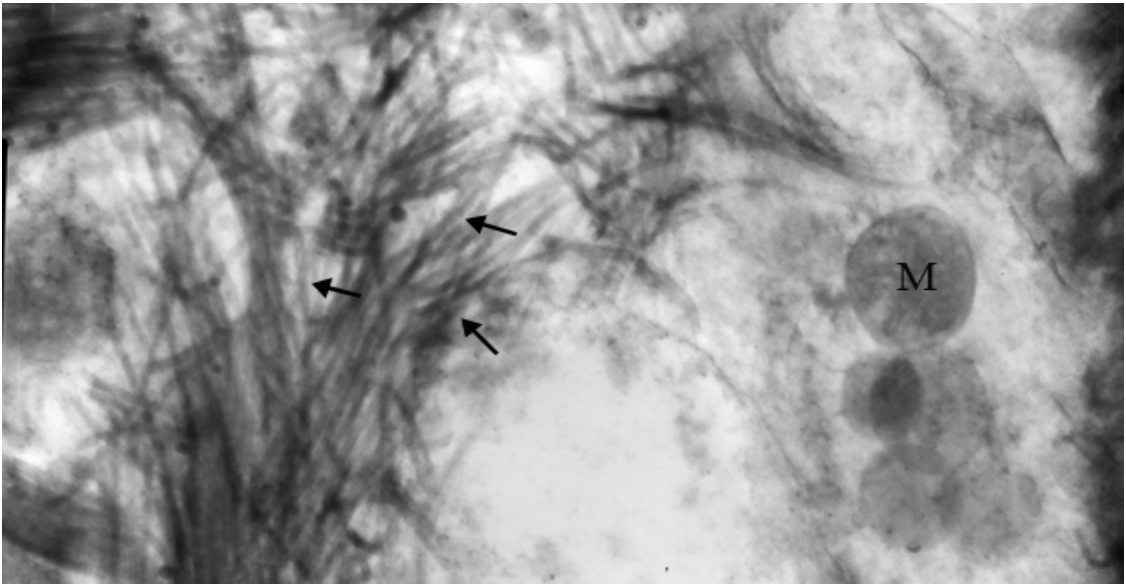


Şekil 27. Çalışma gruplarından II. gruba ait örnek bir kokleanın spiral ganglion görüntüsü. Çok miktarda (↓) miyelinli, az miyelinli (↓) ve onların terminalleri izlenmektedir. Schwann hücrele (S), sinapsların (X) içinde ve dışında (▶) sinaptik asetilkolin granülleri görünmektedir x5000

Çalışma gruplarından I. ve IV. gruplara ait kokleaların elektron mikroskopisi değerlendirildiğinde; tüylü hücreler normal şeklinde izlendi. Apikallerinde yerleşen kutikula, sterosilyalar normal yapılarını korunduğu gözlemlendi (Şekil 28,29). Destek hücrelerin sitoplazmalarında özel filamentler normal şekilde izlendi.

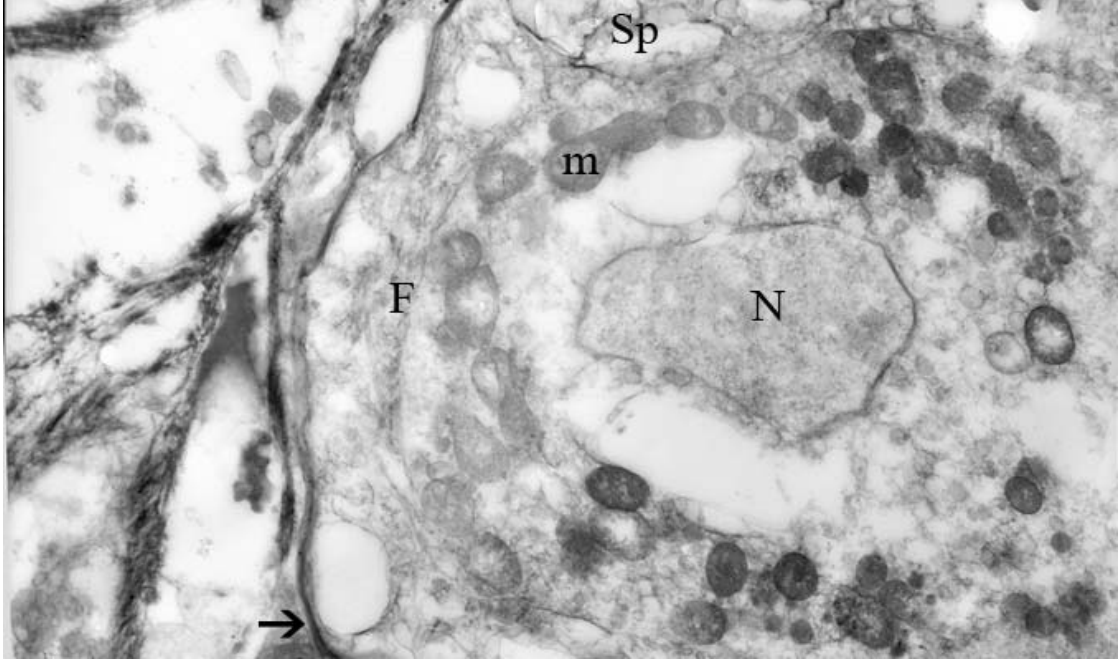


Şekil 28. Çalışma gruplarından I. gruba ait tüylü hücre görüntüsü. Tüylü hücrelerin apikallerinde kutikula (➤) ve sterosilyalar (↓) x8000



Şekil 29. Çalışma gruplarından I. gruba ait Mitokondri (M) ve stereosilyalar (↓) x2000

Sinir hücrelerinin sitoplazmasında mitokondrilerin sayıca artışı, matriksin şişmesi, bazılarında matriksin ve kristaların elektron yoğunluğu ve homojenizasyonu dikkat çekmekteydi (Şekil 30).



Şekil 30. Çalışma gruplarından IV. gruba ait sinir hücre görüntüsü. Sitoplazmada çok miktarda mitokondri (m) görülmektedir. Mitokondrilerin şişmesi, vakuolizasyonu, kristaların ve matriksin homojenizasyonu dikkat çekmektedir. Nükleus (N), nörofibriller (F), aksosomatik sinaptik terminali (Sp), hücre membranı (↓) x5000

Çalışmamızda 6 grupta toplam 37 kobay kulağının İT enjeksiyonlar öncesi ve sonrasına ait TEOAE reproduktibilite, response değerleri, S/N oranları ve ABR eşikleri genel veri tablosunda gösterilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Genel veri tablosu

Gruplar		TEOAE						ABR (dB HL)		İT Enjeksiyon		
		Reprodüktibilite (%)		Response (dB)		S/N oranı (dB)						
		E.Ö	E.S	E.Ö	E.S	E.Ö	E.S	E.Ö	E.S	Uygulama	Doz (mg/ml)	Enjeksiyon sıklığı (gün)
1. grup	Kulak 1	94	84	21.9	23.4	9.1	10.6	10	10	Dek	4	4
	Kulak 2	96	95	23.3	22.9	15	16	10	10	Dek	4	4
	Kulak 3	91	96	27.8	29.1	8.1	17	10	10	Dek	4	4
	Kulak 4	97	88	26.9	17.8	15.5	10.2	10	10	Dek	4	4
	Kulak 5	90	96	19.6	18.3	8.6	13.4	10	10	Dek	4	4
	Kulak 6	82	85	25.7	16.8	9.8	10.6	10	10	Dek	4	4
	Kulak 7	89	90	18.6	13.1	12.6	12.8	10	10	Dek	4	4
2. grup	Kulak 1	98	99	26.6	27.9	15.6	16	10	10	Dek	2	4
	Kulak 2	98	96	26.3	25.8	16.3	14.4	10	10	Dek	2	4
	Kulak 3	89	99	25.4	27.3	7.1	14.7	10	10	Dek	2	4
	Kulak 4	81	86	24.3	25.6	7.2	8	10	10	Dek	2	4
	Kulak 5	95	98	25.1	26.6	13.6	19.1	10	10	Dek	2	4
	Kulak 6	87	91	15.2	21.8	11	12.8	10	10	Dek	2	4
	Kulak 7	86	85	19.3	25.1	11.4	10.9	10	10	Dek	2	4
3. grup	Kulak 1	96	94	25.6	28.3	16.5	10.1	10	10	SF		4
	Kulak 2	99	89	28.3	20.1	23	12.5	10	10	SF		4
	Kulak 3	98	85	25.9	21.4	20.2	10.3	10	10	SF		4
	Kulak 4	90	98	26.2	23.9	10.9	17.2	10	10	SF		4
	Kulak 5	93	87	23.2	16.7	12.3	11	10	10	SF		4
	Kulak 6	96	81	27.8	26.1	16.8	7.2	10	10	SF		4

E.Ö: Enjeksiyon öncesi, **E.S:** Enjeksiyon sonrası, **TEOAE:** Transient evoked otoakustik emisyon, **ABR:** İşitsel beyinsapı yanıtları, **S/N:**Signal/Noise, **İT:** İntratimpanik, **Dek:**Deksametazon, **SF:** Serum fizyolojik

Tablo 5 (devamı). Genel veri tablosu

Gruplar		TEOAE						ABR (dB HL)		İT Enjeksiyon		
		Reprodüktibilite (%)		Response (dB)		S/N oranı (dB)						
		E.Ö	E.S	E.Ö	E.S	E.Ö	E.S	E.Ö	E.S	Uygulama	Doz (mg/ml)	Enjeksiyon sıklığı (gün)
4. grup	Kulak 1	87	92	17.2	26.4	11.8	12.2	10	10	Dek	4	2
	Kulak 2	98	92	26.1	18.5	16.8	19.2	10	10	Dek	4	2
	Kulak 3	97	97	30	28.5	18.3	19.3	10	10	Dek	4	2
	Kulak 4	94	84	27.1	25.9	13.7	9.5	10	10	Dek	4	2
	Kulak 5	96	85	26.2	19.5	16.6	8.6	10	10	Dek	4	2
	Kulak 6	84	94	21.9	16	9.8	15.8	10	10	Dek	4	2
5. grup	Kulak 1	93	93	22.9	18.8	14.3	13.7	10	10	Dek	2	2
	Kulak 2	92	95	22.3	26	13.2	7.9	10	10	Dek	2	2
	Kulak 3	97	97	26	29.1	18.3	17.6	10	10	Dek	2	2
	Kulak 4	96	90	24.9	23.9	16.3	12.5	10	10	Dek	2	2
	Kulak 5	85	88	16.9	16.9	9	11.5	10	10	Dek	2	2
	Kulak 6	91	87	16.5	14.7	13.2	11.8	10	10	Dek	2	2
6. grup	Kulak 1	97	96	27.1	30.3	15.1	11.9	10	10	SF		2
	Kulak 2	93	97	27.3	28.1	14	14.4	10	10	SF		2
	Kulak 3	86	72	11.3	5.1	11.1	5.1	10	10	SF		2
	Kulak 4	89	96	15.6	25	12.4	10.4	10	10	SF		2
	Kulak 5	73	96	15.2	23.6	5.1	16.4	10	10	SF		2

E.Ö: Enjeksiyon öncesi, **E.S:** Enjeksiyon sonrası, **TEOAE:** Transient evoked otoakustik emisyon, **ABR:** İşitsel beyinsapı yanıtları, **S/N:**Signal/Noise, **İT:** İntratimpanik
Dek:Deksametazon, **SF:** Serum fizyolojik

TARTIŞMA

İntratimpanik steroid tedavisi, koklear hastalıkların medikal tedavisinde son yıllarda popülerite kazanmaya başlamış bir uygulamadır (12). Steroidlerin iç kulakta etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Diğer organlarla karşılaştırıldığında steroidlerin metabolizmaları, uptake ve eliminasyonu da dahil olmak üzere koklear dokularda farklılık göstermektedir (66). Kortikosteroidlerin kullanımında altta yatan neden ya immün aracılı otoimmün disfonksiyon nedenli enflamasyonun azaltılması ya da onların iç kulak nöroepiteli üzerine olan direkt etkileri olabilir (4). Yuvarlak pencereden geçen steroidlerin iç kulaktaki hücrel ödemi ve metabolik bozuklukları düzelterip membran stabilizasyonu sağladığı ve sedatif etkileriyle iç kulak reseptör hücrelerinin irritatif ya da hipersensitif durumlarını baskıladığı da öne sürülen etki mekanizmaları arasındadır (5).

Deksametazon ve metilprednizolonun yuvarlak pencereye topikal uygulaması ile perilenfe diffüze olduğu gösterilmiştir. Yuvarlak pencere membranı üç tabakadan oluşan yarı-geçirgen bir zardır. Dış epitelyal tabaka, metabolik ürünlerin taşınması ve maddelerin emilimi için gerekli olan mikrovilluslar ve bol miktarda mitokondri içerir. İç epitelyal tabaka maddelerin membrandan geçmesine olanak sağlayan devamlı olmayan bazal membrana sahiptir (67).

İntratimpanik uygulama iç kulakta intravenöz veya oral uygulamaya göre daha yüksek steroid konsantrasyonları sağlar. Hidrokortizon, metilprednizolon ve deksametazonun (sırasıyla kısa, orta, uzun etkili kortikosteroidler) intravenöz ve İT uygulamaları karşılaştırıldığında her üç steroid de kan-labirent bariyerini geçebilmelerine rağmen, İT uygulamada iç kulak sıvılarında daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. Metilprednizolon, incelenen üç ilaçtan endolenf ve perilenfte en yüksek konsantrasyona ve en

uzun sürekliliğe sahip olmuştur. Skala timpani ve skala vestibülde benzer steroid konsantrasyonları saptanmıştır. Endolenfteki steroid konsantrasyonuna bakarak, steroidlerin membranöz labirentten bir çeşit aktif transport ile taşındığı düşünülmüştür (40).

Hargunani ve ark. (38) farelerde İT olarak 4 mg/ml deksametazon uygulamışlar ve iç kulaktaki glukokortikoid reseptörlerine bağlı olarak spiral ligament, Corti organı, spiral ganglion ve duysal vestibüler epitel ve stria vaskularisteki marjinal hücrelerde yoğun olarak dağıldığını gözlemişlerdir. İmmunohistokimyasal olarak yaptıkları bu çalışmada, ayrıca deksametazonun 15 dakika içinde orta kulaktan iç kulağa ulaştığını, 1 saat içinde iç kulakta en yüksek değerine geldiğini ve 24 saat sonra ise tamamen kaybolduğunu göstermişlerdir.

İntratimpanik tedavi protokollerinde en sık kullanılan steroid deksametazon olup bunu metilprednizolon takip eder (11). Metilprednizolon, İT enjeksiyon sonrası iç kulak sıvılarında daha yüksek konsantrasyonda ve daha uzun sürekliliğe sahip olsa da, uygulamalar sonrası hastalar tarafından bildirilen kulakta şiddetli yanma şikayeti nedeniyle fazla tercih edilmemektedir (40). Biz de daha fazla kullanılma sıklığını dikkate alarak çalışmamızda İT seroid olarak deksametazon kullandık.

İntratimpanik deksametazon uygulamasıyla ilgili; ventilasyon tüpü yoluyla deksametazon damlatılması (6), deksametazon emdirilmiş jel foamın timpanotomi yoluyla yuvarlak pencere üzerine yerleştirilmesi (68), endolenfatik keseyi açarak steroid emdirilmiş jelatin film ve spongostan yerleştirilmesi (69), dental iğneler, düzenli salınım yapan kateterler, lazerle yapılan miringotomi veya ventilasyon tüpü yoluyla enjeksiyon (12) ve kulak zarına eğimli silastik buton tüp yerleştirilmesi (40) yöntemleri tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda, deksametazonun kobay kulaklarına İT olarak uygulanımında dental iğne kullanılmıştır.

İntratimpanik tedavide, verilen ilaç nedeniyle bildirilen komplikasyon çok az olmakla birlikte daha çok uygulama yollarıyla ilgili çeşitli komplikasyonlar bildirilmiştir. Bunlar arasında tüp yerleştirilmiş hastalarda kalıcı perforasyon, antibiyotiklerle kolay kontrol edilebilen kısa süreli otitis media atağı ve bir hastada da anlamlı derecede işitme kaybı sayılabilir (40,70).

İntratimpanik deksametazonun genellikle kullanıldığı endikasyonlar arasında; idiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı, Meniere hastalığı, labirentin vertigo ve tinnitus yer almaktadır (11). İT steroid kullanımıyla ilgili yeterli klinik veri bulunmamakta olup; bu tedavinin etkinliği, optimum dozaj ve uygulama sıklığının ne olması gerektiği de henüz netlik kazanmamıştır (15).

Barrs ve ark. (70) yaptıkları bir çalışmada, kontrol edilemeyen Meniere hastalığı nedeniyle İT deksametazon uyguladıkları hastaları analiz etmişlerdir. Deksametazonu 4 mg/ml dozunda 0.3-0.5 ml timpanostomi tüpü yoluyla uygulamışlardır. İlk 2 gün enjeksiyonlar günlük, daha sonra 1 ay boyunca haftada bir olmak üzere toplam 5 tedavi periyodu şeklinde uygulanmıştır. Araştırmacılar İT steroid tedavisinin kısa süreli vertigo kontrolü için etkili olduğunu, fakat uzun dönemli vertigo kontrolünde başarının düştüğünü bildirmişlerdir.

Sennaroğlu ve ark. (6) kontrol edilemeyen vertigosu olan 24 Meniere hastasında yaptıkları İT deksametazon sonuçları ile ilgili yaptıkları çalışmada; deksametazon 1 mg/ml, 3 hafta boyunca gün aşırı olmak üzere 5 damla orta kulak boşluğuna timpanostomi tüpü yoluyla hasta tarafından evde damlatılmıştır. Bu çalışmada, %72 vertigo kontrolü, %17 işitmede iyileşme, %75 tinnitusta azalma ve %75 aural dolgunlukta azalma bildirilmiştir. Ancak bu sonuçların sadece timpanostomi tüpüne bağlı olarak da ortaya çıkabileceği araştırmacılar tarafından ayrıca belirtilmiştir.

Arriaga ve Goldman (68), İT steroid tedavisi uygulanan Meniere hastalarının 1. ayda yapılan odyogram ile kısa dönem işitme sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, intravenöz sedasyon ve lokal anestezi ile yuvarlak pencere membranındaki adezyonları açmak için timpanomeatal flep kaldırılmış, steroide rezervuar amacıyla yuvarlak pencere nişine gelfoam spongostan yerleştirilmiş ve bir steroid/hyaluronik asit karşımı içinde 8 mg/ ml deksametazon uygulanmıştır. Uygulama işitmede %33 iyileşme, %20 kötüleşme ile sonuçlanmıştır.

Gianoli ve Li (71), yüksek doz steroidden sonra (en az bir hafta 1 mg/kg/gün prednizon) iyileşmeyen ani sensorinöral işitme kaybı olan hastalarda İT steroid tedavisi sonuçlarını bildirmişlerdir. Bu tedavi, timpanostomi tüpü yerleştirilmesini takiben 25 mg/ml deksametazon veya 62.5 mg/ml metilprednizolon içeren 0.5 ml'lik enjeksiyonlarla yapıldı. Toplam olarak 4 İT enjeksiyon, 10-14 gün arasında uygulanmış ve odyometrik veriler tedaviden 1-2 hafta sonra kaydedilmiştir. Çalışmada; hastaların %44'ünde saf ses ortalamasında 10 dB veya daha fazla iyileşme olduğu bildirilmiştir. Yazarlar orta derecedeki bu iyileşme oranının, steroid uygulamalarına dirençli olduğu düşünülen hasta grubundan elde edildiğini belirtmişlerdir. Ayrıca metilprednizolon ile deksametazon arasında elde edilen sonuçlar açısından önemli bir fark bulunmadığı bildirilmiştir.

Araujo ve ark. (72) yaptıkları bir çalışmada, ciddi tinnitus nedeniyle İT deksametazon uyguladıkları hastaları analiz etmişlerdir. Değişik nedenlere bağlı olarak (kronik otitis media,

presbiakuzi, gürültüye bağlı işitme kaybı, otoskleroz, Meniere hastalığı, idiyopatik tinnitus, ani işitme kaybı, ototoksosite) ciddi tinnitus yakınması olan 36 hastada 21 kulak çalışma grubu 14 kulak da kontrol grubu olarak sınıflandırılmıştır. Kontrol grubuna salin (izotonik sodyum klor), çalışma grubuna 4 mg/ml deksametazon İT olarak uygulanmıştır. Enjeksiyonlar 0.5 ml hacminde ilk uygulamayı takiben haftada bir kez, 4 hafta boyunca yapılmıştır. Kontrol grubunda tedavi verilen kulakların %39'unda ve çalışma grubundaki kulakların %33'ünde semptomlarda anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu bulgularla iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmayıp tinnitus tedavisinde bilinen plasebo etkisiyle benzer ifade edilmiştir.

Literatürde, İT deksametazon kullanımıyla ilgili klinik çalışmalar incelendiğinde genel olarak idiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı, Meniere hastalığı ve tinnitus gibi koklear fonksiyonların bozulduğu hastalıklarda kullanıldığı, kullanılan deksametazonun dozu, uygulama sıklığı konusunda ise fikir birliği bulunmadığı görülmektedir. İT deksametazon uygulamaları, immün aracılı iç kulak hastalıkları dışında işitmesi normal olan idiyopatik tinnituslu hastalarda da kullanılmaktadır (72,73). Ancak işitmesi normal kulaklarda İT steroid etkinliği konusunda yeterli klinik ve deneysel veriler bulunmamaktadır. Ülkemizden Yılmaz ve ark. (73) sistemik veya otolojik hastalığı bulunmayan 26 tinnituslu hasta üzerinde 2 gün arayla 5 kez İT deksametazon (4 mg/ml) uyguladıkları çalışmada, hastaların işitsel fonksiyonlarında ve reprodüktibilite dışındaki OAE parametrelerinde enjeksiyonlar sonrasında değişiklik olmadığını ancak TEOAE reprodüktibilite değerlerinde ise belirgin artış olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar bu bulgunun, İT olarak uygulanan deksametazonun OAE'larla değerlendirilen dış saçlı hücre fonksiyonu üzerinde olumsuz etkisi olmadığını desteklediğini, ancak, İT uygulamaların OAE'lar üzerine etkisinin farklı ilaçlarla da değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda, farklı doz (2 mg/ml ve 4 mg/ml) ve sürelerde (2 gün ve 4 gün arayla 4 kez) sağlıklı kobay kulaklarına İT olarak uyguladığımız deksametazonun koklear DTH fonksiyonunun göstergesi olduğu kabul edilen TEOAE üzerinde, olumsuz yönde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığı bulunmuştur. Ayrıca, İT olarak serum fizyolojik uygulanan kontrol gruplarında da enjeksiyon sonrasındaki TEOAE'larda anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Çalışmamızdaki kontrol gruplarından elde ettiğimiz OAE bulguları ışığında İT uygulamanın güvenli olduğunu, koklea fonksiyonları üzerinde uygulamanın kendisinden kaynaklanan olumsuz yönde bir etkisinin olmadığını söyleyebiliriz.

Uğur ve ark. (74) yaptıkları bir çalışmada; guinea piglere 5 gün boyunca İT olarak 4 mg/ml deksametazon enjeksiyonu yapmışlar ve serum fizyolojik enjekte edilen gruba göre

işitme fonksiyonlarında ve histolojik bulgularda anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Shirwany ve ark. (75) kobaylarda İT deksametazon enjeksiyonu sonrası, en az bir saat içinde başlangıca göre koklear kan akımının arttığını göstermişler ancak ışık mikroskopisinde histolojik bir değişiklik saptamamışlardır. İşitsel beyin sapı yanıtlarında da herhangi bir değişiklik gözlememişlerdir. Bizim çalışmamızda da deksametazonun 4 mg/ml ve 2 mg/ml dozunda, iki ayrı sıklıkta (2 gün ve 4 gün aralıklı 4 kez) ve İT olarak uygulandığı çalışma gruplarında enjeksiyonlar sonrası ABR eşiklerinde değişiklik saptanmamıştır. Çalışmamızdaki, çalışma gruplarının tümünde (I, II, IV, V. gruplar) ışık mikroskopisi ile değerlendirilen koklear yapılarda normal histolojik bulgular tespit edilmiştir. Elektron mikroskopik değerlendirmemizde ise deksametazonun 2 mg/ml (II. ve V. gruplar) enjeksiyonu sonrası kokleanın reseptör hücreleri olan iç ve dış tüylü hücreleri, onların etrafındaki destek hücreleri, sinir ve sinapslar normal şeklinde gözlenmiş ancak deksametazonun 4 mg/ml (I. ve IV. gruplar) enjeksiyonu sonrası spiral ganglionların nöronlarında mitokondrilerin şişmesi ve homojenizasyonun yanı sıra mitokondrilerin belirgin proliferasyonu saptanmıştır.

Çalışmamızın ışık ve elektron mikroskopisi bulguları ışığında İT deksametazon uygulamasının, sağlıklı kobay kulaklarının koklear yapıları üzerinde olumsuz yönde etkisi olmadığı ve serum fizyolojik uygulanan kontrol gruplarındaki koklear bulgulara benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Ayrıca, yine çalışma gruplarının elektron mikroskopisi bulguları incelendiğinde deksametazonun 4 mg/ml uygulandığı çalışma gruplarında (I. ve IV. gruplar) normal koklear yapının korunmasıyla beraber, hücresel düzeyde mitokondrial değişikliklerle karakterize bir metabolik aktivite artışını destekleyen, ancak TEOAE parametrelerine yansımayan bulguların elde edildiği görülmektedir.

Çalışmamızın bulguları ışığında; İT deksametazon uygulamasının sağlıklı kobay kulakları kokleaları üzerinde olumsuz yönde etkisinin bulunmadığını ve deksametazonun 4 mg/ml dozunda hücresel metabolik aktiviteyi artırdığını söyleyebiliriz.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda İT deksametazon enjeksiyonunun, normal kobay kulaklarındaki etkisini elektrofizyolojik testler ve ultrastrüktürel olarak değerlendirdiğimiz çalışma sonucunda;

1- İntratimpanik enjeksiyon uygulaması, güvenli bir yol olup koklear fonksiyonlar üzerinde uygulamanın kendisinden kaynaklanan olumsuz yönde bir etkisi bulunmamaktadır.

2- İntratimpanik deksametazonun (2 mg/ml), uygulama sıklığından bağımsız olarak koklear fonksiyonlar üzerinde olumsuz yönde bir etkisi bulunmamıştır.

3- İntratimpanik deksametazonun (4 mg/ml), uygulama sıklığından bağımsız olarak koklear fonksiyonlar üzerinde olumsuz yönde bir etkisi bulunmamıştır.

4- İntratimpanik deksametazonun doz ve uygulama sıklığından bağımsız olarak koklear yapılar üzerinde ışık mikroskopisi bulgularında olumsuz bir değişiklik yapmadığı ve normal ışık mikroskopik koklear yapıların korunduğu görülmüştür.

5- İntratimpanik deksametazonun uygulama sıklığından bağımsız olarak elektron mikroskopik koklear yapılar üzerinde olumsuz etkisinin bulunmadığı ve normal elektron mikroskopik koklear yapıların korunduğu görülmüştür.

6- İntratimpanik deksametazonun 4 mg/ml dozunda, elektron mikroskopik olarak normal koklear yapıların korunmasıyla beraber hücresel düzeyde metabolik aktiviteyi artırdığı görülmüştür.

ÖZET

İntratimpanik yolla uygulanan deksametazonun, kobaylarda koklear fonksiyon ve yapı üzerindeki etkisinin elektrofizyolojik testler (Transient Evoked Otoakustik Emisyon ve İşitsel Beyinsapı Yanıtları) ve ultrastrüktürel (ışık ve elektron mikroskopik) olarak araştırıldığı çalışmamızda; elektrofizyolojik testler sonucunda, normal işitme eşiği ve emisyon varlığı saptanan toplam 20 kobayın 40 kulağı çalışma kapsamına alındı ve randomize olarak 6 gruba ayrıldı. Bu altı grubun dördü (I., II., IV. ve V. gruplar) çalışma grubu (her grupta 7'şer kulak), ikisi (III. ve VI. gruplar) kontrol grubu (her grupta 6'şar kulak) olarak planlandı. Çalışma grubundaki kulaklara, intratimpanik olarak deksametazon, kontrol grubundaki kulaklara serum fizyolojik enjekte edildi. I. ve IV. gruplara deksametazon 4 mg/ml dozunda, II. ve V. gruplara 2 mg/ml dozunda uygulandı. Enjeksiyonlar I., II., III. gruplarda 4 gün arayla 4 defa, IV., V., VI. gruplarda 2 gün arayla 4 defa şeklinde uygulandı. Enjeksiyonlar sonrası intakt timpan membran ve timpanometri testi ile "A" tipi timpanogram saptadığımız 37 kulağın elektrofizyolojik testleri tekrarlandı. Ölçümler sonunda her gruptan ultrastrüktürel incelemeler için 2'şer kulak randomize olarak ayrıldı. İntratimpanik enjeksiyonlar öncesi ve sonrası ölçümlerden elde edilen verilerin grup içi ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırmaları yapıldı.

Çalışma ve kontrol gruplarının tümünde, enjeksiyonlar sonunda emisyon parametrelerinde (reprodüktibilite, response ve S/N oranı) ve işitsel beyinsapı yanıtları eşiklerinde istatistiksel anlamlı değişiklik bulunmadı. Ayrıca, çalışmamızda gruplar arası (I. ile IV. grup, II. ile V. grup, III. ile VI. grup) karşılaştırmada enjeksiyonlar sonrasında emisyon

parametrelerinde ve işitsel beyinsapı yanıtları eşiklerinde istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Çalışmamızın ışık ve elektron mikroskopisi bulgularında; kontrol gruplarında ve çalışma gruplarının tümünde -doz ve uygulama sıklığından bağımsız olarak- normal koklear yapıların korunduğu görülmüştür. Ayrıca, deksametazonun 4 mg/ml uygulandığı çalışma gruplarında (I. ve IV. gruplar) -uygulama sıklığından bağımsız olarak- normal koklear yapının korunmasıyla beraber hücresel düzeyde metabolik aktivite artışını destekleyen elektron mikroskopisi bulguları saptanmıştır.

Sonuç olarak, intratimpanik deksametazon enjeksiyonunun güvenli olduğunu, işitmesi normal kulaklarda olumsuz bir etkisinin bulunmadığını ve 4 mg/ml dozunda ultrastrüktürel olarak hücresel metabolik aktiviteyi artırdığını çalışmamızın bulguları doğrultusunda ileri sürebiliriz.

Anahtar kelimeler: Otoakustik emisyonlar, spontan; Uyarılmış potansiyeller, işitsel; Guinea pig; Mikroskopi, elektron; Deksametazon.

ELECTROPHYSIOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL EVOLUATION OF THE EFFECT OF THE EXPERIMENTAL INTRATYMPANIC STEROID ADMINISTRATION ON COCHLEAR FUNCTIONS

SUMMARY

In our study, the effect of dexamethasone injected by intratympanically on cochlear function and structure in guinea pigs was investigated through electrophysiological tests (Transient Evoked Otoacoustic Emission and Auditory Brainstem Response) and ultrastructurally (light and electron microscopy). As a result of electrophysiological tests, 40 ears of 20 guinea pigs with normal hearing threshold and presence of normal emissions were included in the study. Six randomly chosen groups were formed. The study was conducted by organizing 4 of these 6 groups (Groups I, II, IV and V) as the study group (7 ears in each group), and 2 of them (Group III and VI) as the control group (6 ears in each group). Dexamethasone was injected intratympanically to the ears in the study group, and physiological saline was injected to the ones in the control group. A dose of dexamethasone 4 mg/ml dose was injected in Groups I and IV; 2 mg/ml in Groups II and V. Injections were administered 4 times at 4-day intervals in Groups I, II and III; 4 times at 2-day intervals in Groups IV, V and VI. Following the injections, electrophysiological tests were repeated on 37 ears showing type A tympanogram after intact tympanic membrane and tympanometer tests. As a result of the measurements, 2 ears were randomized in each group in order to analyze

ultrastructurally. The data were statistically compared in and between groups gathered following the measurements before and after the intratympanic injections.

No statistical significant difference was found in all study and control groups, following the injections in emission parameters (reproducibility, response, S/N ratio) and auditory brainstem response thresholds. Moreover, there were no statistically significant differences between the groups (Groups I and IV; Groups II and V; Groups III and VI) following the injections in emission parameters and auditory brainstem response thresholds.

In our study, light and electron microscopy findings showed that all study and control groups have preserved normal cochlear structures independently of dose and administration frequency. Furthermore, electron microscopy findings were found supporting metabolic activity rise at a cellular level along with the preservation of the normal cochlear structure in study groups (Groups I and IV) in which dexamethasone was administered at a 4 mg/ml dose – independent of application frequency.

As a result, we have suggested that intratympanically injected dexamethasone is reliable, has no negative effects in ears with normal hearing, and stimulates cellular metabolic activity at a 4 mg/ml dose.

Key words: Autoacoustic emissions, spontaneous; evoked potentials, auditory; Guinea pig; Microscopy, electron; Dexamethasone.

KAYNAKLAR

- 1- Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. 11. baskı. Ankara: Hacettepe Taş Yayınevi, 2005:1079-107.
- 2- Schimer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (Eds). The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill companies; 1996. p.1459-85.
- 3- Chrousos GP, Margioris AN. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical antagonists. In: Katzung BG (Ed). Basics and Clinical Pharmacology. 8th ed. San Francisco: McGraw-Hill companies; 2001. p.660-78.
- 4- Blakley BW. Clinical forum: A review of intratympanic therapy. Am J Otol 1997; 18(4):520-6.
- 5- Itoh A, Sakata E. Treatment of vestibular disorders. Acta Otolaryngol Suppl 1991;481:617-23.
- 6- Sennaroglu L, Sennaroglu G, Gursel B, Dini FM. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamicine and endolymphatic suc surgery for intractable vertigo in Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 2001;125(5):537-43.
- 7- Yamazaki T, Hayashi M, Komatsuzaki A. Intratympanic gentamicin therapy for Meniere's disease placed by a tubal catheter with systematic isosorbide. Acta Otolaryngol Suppl 1991;481:613-6.
- 8- Nedzelski JM, Schessel DA, Bryce GE, Pfeleiderer AG. Chemical labyrinthectomy: Local application of gentamicin for the treatment of unilateral Menier's disease. Am J Otol 1992;13(1):18-22.
- 9- McFeely WJ, Singleton GT, Rodriguez FJ, Antonelli PJ. Intratympanic gentamicin treatment for Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;118(5):589-96.

- 10- Yılmaz İ, Akkuzu B, Özlüoğlu LN. İntratimpanik uygulamalar popüler bir yöntem üzerine derleme. Otokop 2003;3:145-55.
- 11- Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, Gatz M, Connelly PE, Huang E et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: Comparison of route of administration and use of facilitating agents. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122(4):521-8.
- 12- Ceylan K, Ünlü İ, Samim E. İntratimpanik steroid tedavisi. Otokop 2004;3:108-15.
- 13- McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol 1979;88:585-9.
- 14- Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, Kuhn J, Seidman M, Stein I et al. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). Ear Nose Throat J 1996;75(8):468-71.
- 15- Alles MJRC, Gaag MAD, Stokroos RJ. Intratympanic steroid therapy for inner ear diseases, a review of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006;263:791-7.
- 16- Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt.1, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1998:1-71,77-102,143-97.
- 17- Karasalihoğlu AR. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:3-14.
- 18- Donaldson JA, Duckert LG. Anatomy of the ears. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL (Eds). Otolaryngology Head and Neck Vol.1, 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991. p.23-58.
- 19- Ömür M, Dadaş B. Klinik baş ve boyun anatomisi. Cilt 1, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:181-213.
- 20- Wright A. Anatomy and ultrastructure of the human ear. In: Keer AG, Gleeson M (Eds). Scott-Brown's Otolaryngology Vol.1, 16th ed. London: Butterworth-Heinemann Publish; 1997; ch 1,1-50.
- 21- Lee KJ. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. 8th ed. Newyork: Medical Publish Co; 2003: 1-24.
- 22- Cruz OLM. Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear and middle ear. In: Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT et al (Eds). Otolaryngol Head& Neck Surg Vol.4, 4th ed. Baltimore: Elsevier Mosby; 2005. p.2801-31.
- 23- Kuran O. Sistemik Anatomi. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1983:759-88.
- 24- Austin DF. Kulağın anatomisi (çeviri: G. Hafız). Şenocak D (Editör). Ballenger Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; s.855-6.
- 25- Toth M, Alpar A, Patonay L, Olah I. Development and surgical anatomy of the round window niche. Ann Anat 2006;188(2):93-101.

- 26- Cureoglu S, Schachern PA, Rinaldo A, Tsuprun V, Ferlito A, Paparella MM. Round window membrane and labyrinthine pathological changes: an overview. *Acta Otolaryngol* 2005;125(1):9-15.
- 27- Santi PA, Mancini P. Koklear anatomi ve santral işitme yolları (çeviri: F. Karayel). Koç C (Editör). *Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi* cilt 4, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007. s.3373-97.
- 28- Arıncı K, Elhan A. Kulak, işitme ve denge organları anatomisi. *Anatomi*. Ankara: Güneş Kitapevi; 1997:466-90.
- 29- Raphael Y, Altschuler RA. Structure and innervation of the cochlea. *Brain Res Bull* 2003;60(5-6):397-422.
- 30- Friedman RA. Anatomi ve fizyoloji (çeviri: Ç. Kaleli). Kaleli Ç (Editör). *Otolaringoloji temel bilgiler*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. s.3-12.
- 31- Mills JH, Khariwala SS, Weber PC. Anatomy and physiology of hearing. In: Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD (Eds). *Otolaryngology Head&Neck Surgery*, 4th ed. Texas: Lippincott Williams&Wilkins; 2006. p.1883-903
- 32- Goksu N, Hazıroglu R, Kemaloglu Y, Karademir N, Bayramoglu I, Akyildiz N. Anatomy of the guinea pig temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101(8):699-704.
- 33- Wysocki J. Topographical anatomy of the guinea pig temporal bone. *Hear Res* 2005;199(1-2):103-10.
- 34- Sehitoglu MA, Uneri C, Celikoyar MM, Uneri A. Surgical anatomy of the guinea pig middle ear. *Ear Nose Throat J* 1990;69(2):91-7.
- 35- Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Luebke AE. Physiology of the auditory and vestibular systems. In: Ballenger JJ, Snow JB (Eds). *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 15th ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1996. p.879-929.
- 36- Pickles JO. Physiology of hearing. In: Kerr AG, Gleeson M (Eds). *Scott-Brown's Otolaryngology Vol.1*, 6th ed. London: Butterworth-Heinemann Publish Ltd; 1997; ch 2,1-34.
- 37- Abbas PJ, Miller CA. Physiology of the auditory system. In: Cummings CW, Fredrickson LM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE (Eds). *Otolaryngology Head&Neck Surgery vol.4*, 3th ed. St. Louis Missouri: Mosby Year Book Inc; 1998. p.2831-74.
- 38- Hargunani CA, Kempton JB, DeGagne JM, Trune DR. Intratympanic injection of dexamethasone: time course of inner ear distribution and conversion to its active form. *Otol Neurotol* 2006;27(4):564-9.
- 39- Mycek JM, Harvey AR, Champe CP. Steroid Hormonlar (çeviri: P. Atagündüz). Oktay Ş (Editör). *Lippincott's Farmakoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1998. s.263-78.
- 40- Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: An animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999;109(7 pt 2):1-17.

- 41-Juhn SK, Hamaguchi Y, Goycoolea M. Review of round window membrane permeability. *Acta Otolaryngol Suppl* 1989;457:43-8.
- 42-Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978;64(5):1386-91.
- 43- Hall JW, Baer JE, Chase PA, Schwaber MK. Clinical application of otoacoustic emissions: what do we know about factors influencing measurement and analysis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110(1):22-38.
- 44- Johnson KC. Audiologic assessment of children with suspected hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(4):711-32.
- 45- Lonsbury-Martin BL, McCoy MJ, Whitehead ML, Martin GK. Clinical testing of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1993;14(1):11-22.
- 46- Plinkert PK, Bootz F, Vossieck T. Influence of static middle ear pressure on transiently evoked otoacoustic emissions and distortion products. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251(2):95-9.
- 47- Nozza RJ, Sabo DL, Mandel EM. A role for otoacoustic emissions in screening for hearing impairment and middle ear disorders in school-age children. *Ear Hear* 1997;18(3):227-39.
- 48- Kemp DT. Exploring cochlear status with otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Gattke TJ (Eds). *Otoacoustic Emissions*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2002. p.1-47.
- 49- Bright KE. Spontaneous otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Gattke TJ (Eds). *Otoacoustic Emissions*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2002. p.74-94.
- 50- Lonsbury-Martin BL. Introduction to otoacoustic emissions. *Am J Otol* 1994;15 Suppl 1:1-3.
- 51- Ueda H, Hattori T, Sawaki M, Niwa H, Yanagita N. The effect of furosemide on evoked otoacoustic emissions in guinea pigs. *Hear Res* 1992;62(2):199-205.
- 52- Karasalihoğlu A, Adalı MK, Karasalihoğlu S, Koten M, Acunaş B, Uzun C ve ark. Normal ve Riskli Yenidoğanlarda Transient Evoked Otoakustik Emisyon (TEOAE) ile İşitme Taraması. *Cerrahpaşa Tıp Fak. XIX. Akademik hafta pediatrik otolarenoloji sempozyumu kongre kitabı* s.48-53 İstanbul, 1996.
- 53- Salata JA, Jacobsen JT, Strasnick B. Distortion-product otoacoustic emissions hearing screening in high risk newborn. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(1):37-43.
- 54- Gattke TJ, Robinette MS. Transient evoked otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Gattke TJ (Eds). *Otoacoustic Emissions*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2002. p.95-115.

- 55- Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions and audiometric outcomes. In: Robinette MS, Gattke TJ (Eds). Otoacoustic Emissions. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc; 2002. p.213-42.
- 56- Ross UH, Rogowski M, Reiss G, Gloddek B. Detection of cochlear dysfunction by the measurement of transiently evoked otoacoustic emissions in Guinea pigs with autoimmune-induced labyrinthitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 1994;251(2):80-3.
- 57- Moulin A, Collet L, Veuillet E, Morgon A. Interrelations between transiently evoked otoacoustic emissions, spontaneous otoacoustic emissions and acoustic distortion products in normally hearing subjects. Hear Res 1993;65(1-2):216-33.
- 58- Lonsbury-Martin BL, Martin GK, McCoy MJ, Whitehead ML. New approaches to the evaluation of the auditory system and a current analysis of otoacoustic emissions. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;112(1):50-63.
- 59- Özdamar Ö. İşitsel uyarılma potansiyellerinin tarihçesi. Muş N, Özdamar Ö (Editörler). İşitsel Beyin Sapı Cevapları 'Temel Bilgiler ve Klinik Uygulamaları'nda, Ankara: 1996;31-3,35-55.
- 60- Spelman R, Stoneham MA. Evoked potential primer. 2nd ed. London: Butterworth-Heinemann publish; 1985. p.194-232.
- 61- Northern JL, Roush J. Differential audiometry in otologic diagnosis. In: English Otolaryngology. Vol 1. PA, JB, Lipincott company 1998. p.1-28.
- 62- Saydam L, Özlüoğlu L, Gürsel B. Serebellopontin köşe tümörlerinin tanısında beyin sapı odyometrisinin kullanımı. Türk Otolaringoloji Arşivi 1994;32:69-73.
- 63- Muş N, Yenişehir S, Özkaptan Y. Retrokoklear ABR anormalliklerinin nörofizyolojik temeli. Kulak Burun Boğaz İhtis Derg 1991;1:65-70.
- 64- Esmer N, Akıner MN, Karasalihoğlu AR, Saatçi MR. Klinik Odyoloji, Ankara: Bilim Yayınları;1995;91-100.
- 65- Uzun C, Yağız R, Kote M, Adalı MK, Karasalihoğlu AR. Kobaylarda transient evoked otoakustik emisyon ölçüm yöntemi. Kulak Burun Boğaz İhtis Derg 2000;7(2):97-105.
- 66- Lalwani AK, McGuire JF. Koklea ve labirentin farmakolojik tedavisi (çeviri: S. Yetişer). Koç C (Editör). Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi cilt 4, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007. s.2944-76.
- 67- Yang J, Wu H, Zhang P, Hou DM, Chen J, Zhang SG. The pharmacokinetic profiles of dexamethasone and methylprednisolone concentration in perilymph and plazma following systemic and local administration. Acta Otolaryngol 2008;128:496-504.
- 68- Arriaga MA, Goldman S. Hearing results of intratympanic steroid treatment of endolymphatic hydrops. Laryngoscope 1998;108(11):1682-5.
- 69- Kitahara T, Takeda N, Mishiro Y, Saika T, Fukushima M, Okumara S et al. Effects of exposing the opened endolymphatic sac to large doses of steroids to treat intractable Meniere's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110(2):109-12.

- 70- Barrs DM, Keyser JS, Stallworth C, McElveen JT. Intratympanic steroid injections for intractable Meniere's disease. *Laryngoscope* 2001;111(12):2100-4.
- 71- Gianoli GJ, Li JC. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(3):142-6.
- 72- Araujo MF, Oliveira CA, Bahmad FM. Intratympanic dexamethasone injections as a treatment for severe, disabling tinnitus: does it work? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131(2):113-7.
- 73- Yılmaz I, Yılmaz C, Erkan AN, Aslan SG, Ozluoglu LN. Intratympanic dexamethasone injection effects on transient-evoked otoacoustic emission. *Am J Otolaryngol* 2005;26:113-7.
- 74- Uğur MZ, Önal HK, Akdağ H, Arslanoğlu S, Gökçe AH, Etit D. İntratinpanik deksametazonun guinea piglerinde işitme eşikleri ve koklea histopatolojisi üzerine etkisi. *KBB Postası* 2007;1:4-8.
- 75- Shirwany NA, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol* 1998;19(2):230-5.

EKLER

Ek 1



**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
ETİK KURUL KARARLARI**

Oturum Sayısı: 07

Karar Tarihi: 29.03.2007

10-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 29.03.2007 tarihinde; "Deneyisel İntratinpanik Steroidin Koklea Fonksiyonlarına Etkisinin Elektrofizyolojik ve Ultrastrüktürel Olarak Değerlendirilmesi" adlı TÖTFEK 2007/58 protokol no.lu Dr. Turgay TOPÇUOĞLU'nun tez çalışmasını incelemek üzere toplandı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında yapılacağı Doç. Dr. Recep YAĞIZ'ın yürütücüsü olduğu ve araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve çalışmanın bütçesinin araştırmacılar tarafından karşılanması koşuluyla yapılmasının **UYGUN** olduğuna mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	KATILMADI
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. Ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Avukat Mustafa POLAT Üye	Ceza Hukuku	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

Posta Adresi:
T.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel: (0284) 235 76 53 – 235 73 73
Faks: (0284) 235 76 52
E-posta: dekanlik@trakya.edu.tr
Elektronik Ağ: http://tipfak.trakya.edu.tr



TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 11

Karar Tarihi: 31.05.2007

11-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 31.05.2007 tarihinde; “Deneyisel İntratinpanik Steroidin Koklea Fonksiyonlarına Etkisinin Elektrofizyolojik ve Ultrastrüktürel Olarak Değerlendirilmesi” adlı TÜTFEK-2007/058 protokol no.lu. Dr. Turgay TOPÇUOĞLU’nun tez çalışmasının protokol değişikliğini incelemek üzere toplandı. Av. Mustafa POLAT toplantıya katılmadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında yapılacağı, Doç. Dr. Recep YAĞIZ’ın yürütücüsü olduğu ve araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve araştırma bütçesinin Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılması şeklindeki protokol değişikliğinin **UYGUN** olduğuna mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Ünvanı/Adı/Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. Ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Dilək MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Gürçan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Avukat Mustafa POLAT Üye	Ceza Hukuku	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H	Katılmadı

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Filiz AKATA

Dekan

Posta Adresi:
T.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel: (0284) 235 76 53 – 235 73 73
Faks: (0284) 235 76 52
E-posta: dekanlik@trakya.edu.tr
Elektronik Ağ: http://tipfak.trakya.edu.tr

Ek 2



T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

SAYI : B.30.2.TRK.0.70.73.0/ 5005 - 14271
KONU :

EDİRNE
19 EYLÜL 2007

Sayın Doç. Dr. Recep YAĞIZ
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı
EDİRNE

Yöneticiliğini yapmış olduğunuz ve Arş. Gör. Dr. Turgay TOPÇUOĞLU'nun "Deneyisel Intratimpanik Steroidin Koklea Fonksiyonlarına Etkisinin Elektrofizyolojik ve Ultrastruktural Olarak Değerlendirilmesi " başlıklı tıpta uzmanlık projesinin, 17 (on yedi) ay süre ve 13.650,00 YTL ile desteklenmesine, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 11.09.2007 tarih ve 60 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 12. maddesi uyarınca düzenlenen ve ekte sunulan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Beyhan KARAMANLIOĞLU
Rektör Yardımcısı ve
Komisyon Başkanı

EK: 1 adet protokol sözleşmesi