

**T.C**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ**



EĞİTİM SORUMLUSU: OP.DR. LEVENT OLGUN

**HAVUZ SUYU DEZENFEKSİYONUNDA KULLANILAN HİDROJEN PEROKSİT  
VE GÜMÜŞ BİLEŞİKLERİNİN İÇ KULAK ÜZERİNE ETKİSİNİN SIÇAN  
MODELİNDE ODYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

TEZ DANIŞMANI: OP.DR. LEVENT OLGUN

**UZMANLIK TEZİ**

DR. EMİNE DEMİR

**İZMİR 2015**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince gerek cerrahi bilgi ve deneyimleri ile yanımda olan gerekse insani ve mesleki açıdan hastaya yaklaşmayı bize öğreten, tüm sıkıntılarımı rahatça paylaşabildiğim, tez çalışmalarımla her aşamasında ilgi ve manevi desteği ile her zaman yanımda olan, kliniğimiz eğitim ve idari sorumlusu sayın Op. Dr. Levent Olgun'a saygılarımı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan kliniğimiz uzman doktorlarından Op. Dr. Sezaver Alper'e, Op. Dr. Dilek Kalkan'a, Op. Dr. Tolgahan Çatlı'ya, Op. Dr. Taşkın Tokat'a, Op. Dr. Onur Gündoğan'a ve kliniğimizden ayrılan uzmanlarımız Prof. Dr. Mehmet Ziya Özür'e, Doç. Dr. Tolga Kandoğan'a, Op. Dr. Gürol Gültekin'e , Op. Dr. Erdal Gül'e, Op. Dr. Filiz Gülüstan'a ve Op. Dr. Feda Bayrak'a teşekkürü borç bilirim.

İhtisasım boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr.Gözde Ceylan'a, Dr. Süleyman Korkmaz'a, Dr.Mehmet Emrah Ceylan'a, Dr.Harun Gür'e, Dr.Ayla Özbakan'a, Dr.Ufuk Düzenli'ye, Dr.Ruhi Aydın'a, Dr. Aysel Hasanova'ya, Dr. Çağrı Çelik'e, Dr. Görkem Atsal'a, Dr. Aynur Aliyeva'ya, Dr. Ferda Erol'a ve ayrıca kliniğimiz hemşirelerine ve personellerine teşekkür ederim.

Hayvan deneyleri laboratuvarında yardımlarını esirgemeyen Dokuz Eylül Üniversitesi'nden Prof.Dr. Osman YILMAZ ve tüm çalışanlarına, histopatolojik değerlendirmeleri yapan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Prof.Dr. Safiye AKTAŞ'a, odyometrik değerlendirmeyi yapmamızı sağlayan hastanemiz işitme merkezinde görev yapan Odyometrist Esin Görgülü'ye teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yetişmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve bana her konuda destek olan, bugünlere ulaşmamda en büyük paya sahip olan sevgili aileme teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

|                                                 |     |
|-------------------------------------------------|-----|
| ÖZET .....                                      | iii |
| GİRİŞ .....                                     | 1   |
| GENEL BİLGİLER.....                             | 3   |
| KULAK EMBRİYOLOJİSİ .....                       | 3   |
| KULAK ANATOMİSİ.....                            | 4   |
| DIŞ KULAK .....                                 | 5   |
| ORTA KULAK .....                                | 6   |
| İÇ KULAK.....                                   | 7   |
| İÇ KULAK HİSTOLOJİSİ.....                       | 13  |
| SIÇAN KULAĞININ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ.....     | 16  |
| İŞİTME FİZYOLOJİSİ .....                        | 19  |
| OTOTOKSİSİTE .....                              | 23  |
| OTOTOKSİSİTENİN ODYOLOJİK MONİTORİZASYONU ..... | 24  |
| HİDROJEN PEROKSİT VE GÜMÜŞ BİLEŞİMİ .....       | 27  |
| MATERYAL VE METOD .....                         | 29  |
| ODYOLOJİK BULGULAR VE İSTATİSTİKİ ANALİZ .....  | 36  |
| HİSTOPATOLOJİK BULGULAR .....                   | 61  |
| TARTIŞMA .....                                  | 66  |
| SONUÇ .....                                     | 69  |
| KAYNAKLAR .....                                 | 70  |

## ÖZET

Bu çalışmada havuz suyu dezenfeksiyonunda kullanılan hidrojen peroksit ve gümüş bileşiminin kulak zarı perforasyonu(deliği) olanlarda iç kulakta herhangi bir etkisinin olup olmayacağını araştırılması planlandı.

Rastgele seçilen muayene ve işitsel testlerle kulak yapısı ve fonksiyonu normal olan 14 adet Wistar türü Albino dişi rat 2 gruba ayrıldı. Her grup kendi içinde 2 subgruba ayrıldı. Grup I'deki 7 sıçanın sağ kulakları hidrojen peroksit ve gümüş(30 mg/L) grubu(Grup Ia), sol kulakları serum fizyolojik grubu(Grup Ib) olarak alındı. Grup II'deki 7 sıçanın sağ kulakları hidrojen peroksit ve gümüş(70 mg/L) grubu(Grup IIa), sol kulakları serum fizyolojik grubu (Grup IIb) olarak alındı. Sıçanların iki taraflı kulak zarları perfore edildi. Perforasyon sonrası işitsel değerlendirme yapıp (ABR ve DPOAE) topikal uygulamaya başlandı. 10 gün topikal uygulama sonrası işitsel testler tekrarlandı. DPOAE de 2000, 4000, 6000, 8000,12000 Hz de S/N (signal to noise ratio) değerleri kaydedildi. ABR de 4000-8000 Hz arasında click uyaran ile eşik bakıldı. Her iki işitme testi için de tüm değerlerin ortalamaları alındı. İki taraflı temporal kemikleri çıkarılarak ışık mikroskopisi altında histopatolojik olarak değerlendirildi.

Araştırma sonuçlarının istatistik analizi, SPSS için Windows istatistik programının 16.0 versiyonu kullanılarak Kruskal-Wallis testi ile (nonparametrik bir test) değerlendirilme yapılacak, 'p' değerinin 0,05 in altında olması anlamlı kabul edildi. Çalışma grupları (grup Ia ve grup IIa) ve kontrol grubu(grup Ib) arasındaki farklar, gruplar ikiyeşerli olarak Mann Whitney U testi ile karşılaştırılarak bakıldı.

ABR sonuçlarına göre ilaç uygulaması öncesi gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Grup Ia da 10. gün yapılan ölçümlerde 4000Hz, 8000Hz ve ortalama sonuçlar arasında anlamlı farklılık varken 6000Hz de anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak Grup Ia işitme sonucu bulgularının SF uygulanan grupla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadı gözlemlendi. Bu sonuçların oluşan orta kulak enfeksiyonundan kaynaklandığı düşünüldü. Elde olan imkanlarla rat kulağı işitmesine dair kısıtlı veriler elde edildiğinden histopatolojik bulgularla birlikte değerlendirilerek ototoksiste gelişmediği sonucuna varıldı. Grup IIa da tüm frekanslarda belirgin anlamlı farklılık saptandı. Grup Ib ve IIb de ise anlamlı farklılık saptanmadı.

Yapılan histopatolojik incelemede serum fizyolojik gruplarında(grup Ib ve grup IIb) ve grup Ia(30 mg/L) korti organı, spiral gangliyon, striya vaskülaris ve 8. kranial sinirde normal histolojik yapılar bulunmuş ancak orta kulakta pürülan enfeksiyon izlendi. Enfeksiyonun 10 gün boyunca yapılan topikal serum fizyolojik uygulanımı ile oluşan irritasyona bağlandı. Grup IIa ya ait histopatolojik incelemede korti organı normal izlenmekte ancak spiral ganglion nucleusunda apoptozis ve karyoreksis mevcuttu. 8. kranial sinirde miyelin kaybı ve apoptozis gözlenmekteydi. Orta kulakta şiddetli pürülan enfeksiyon olduğu ve bu enfeksiyonun iç kulak yapılarına kadar ilerlediği gözlemlendi. Enfeksiyon kolesteatomsu bir görünüm kazanmıştı.

Sıçan modeli üzerinde yapılan bu çalışma özellikle yüksek derişim hidrojen peroksit ve gümüş bileşiminin havuz suyu dezenfeksiyonunda kullanılmasının kulak zarı perfore olan kişilerde ototoksisteye neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu bileşimin yüksek dozda kullanılması gerektiğinde alternatif dezenfeksiyon yöntemlerinin seçilmesinin daha uygun olduğu kanısına varılmıştır.

## SUMMARY

In this study we have aimed to investigate if there is an effect of hydrogen peroxide and silver compound, which are used in swimming pool for disinfection, on inner ear of rats with perforated tympanic membrane.

14 Wistar albino female rats, which have normal ear structure and function according to randomly selected examination and hearing tests, divided into two groups. Each group divided into two subgroups. In group I right ears of 7 rats were established as hydrogen peroxide and silver compound ( 30mg/L ) group ( group Ia ) and left ears as saline group ( group Ib ). 7 rats of group II were selected as hydrogen peroxide and silver compound ( 70mg/L ) group ( group IIa ) and left ears as saline group ( group IIb ). Both tympanic membranes of rats were perforated. We have started to use hearing tests ( ABR and DPOAE ) after penetration and topical treatment was started and lasted 10 days. We repeated the tests after 10 days. We saved 2000, 4000, 6000, 8000, 12000 Hz S/N ( signal to noise ratio ) values in DPOAE. In ABR we have looked for threshold values with click stimulations between 4000-8000 Hz. We have calculated mean values for both hearing tests. Temporal bones of both sides ( right and left ) were excised and examined histopathologically under light microscope.

We have used SPSS 16.0 version for Windows for isthatistics of results by using Kruskal-Wallis test (a non-parametrical test). We have accepted 'p' value under 0.05 as meaningful. Differences between study groups (group Ia and group IIa) and control group (group Ib) were compared by using Mann Whitney U test.

According to ABR results, there was no certain difference among all groups before treatment. On tenth day, there were meaningful differences in 4000Hz, 8000Hz and mean results, but no meaningful diffence in 6000Hz. However when we have compared group Ia and saline group we haven't seen any meaningful difference. We have told that this results have been due to the middle ear infection. When we have evaluated the histopathologic results, we decided that ototoxicity has not been developed. In group IIa there were meaningful differences at all frequencies. In group Ib and IIb there were no meaningful differences.

In histopathologic examination, we saw normal histology of corti, spiral ganglion, stria vascularis and 8. cranial nerve in saline groups ( Ib and IIb) and group Ia ( 30 mg/L). however there were infections in middle ear. Infections were thought to be due to the topical saline exposure for 10 days. In group IIa organ of corti was normal but in spiral ganglion nucleus apopitosis and caryorexis existed. We saw myelin loss and apopitosis in 8. cranial nevre. In middle ear there was severe infection and it looked like cholestaetoma.

This study about rats showed us that especially high concentration of hydrogen peroxide and silver compound usage in pool water could cause ototoxicity in patients with perforated tympanic membrane. For this reason, in necessity of high dose of this compound, alternative disinfectants selection should be choosen.

## GİRİŞ

Dezenfeksiyon çevrede nesneler üzerinde bulunan muhtemel patojen mikroorganizmaları yok etme işlemidir. Bu işlemin yapılmasında dezenfektanlar kullanılmaktadır.(5) Havuzlar ve su bazlı eğlence ortamları çeşitli mikroorganizmalarla enfekte kullanıcılar tarafından kontamine olabilir. Klor ve diğer klor bazlı ürünlerin yüksek etkinlik ve düşük maliyeti nedeniyle yaygın olarak yüzme havuzları, içme suyu ve çevre için kullanıldığı bilinmektedir. Ancak kullanımı sonrası ortamda trihalometan gibi sağlığa zararlı bir takım kalıntı maddeler oluşturması, inhalasyonunun akciğerlerde ciddi hasara neden olmasına ve ciltte alerjik reaksiyonlar görülmesine neden olmaktadır. Renk ve kokusu nedeniyle de rahatsız edici olmasından dolayı alternatif dezenfektanlar araştırılmaktadır.(1,4)

Klora alternatif olarak araştırılan hidrojen peroksit oluşturduğu serbest oksijen radikalleri ile kuvvetli bir dezenfektandır. Ancak ısı, katalaz ve peroksidaz enzimlerinin etkisi ile kolaylıkla parçalanarak oksijen ve suya dönüşür. Hidrojen peroksitin dezenfektan etkisi gümüş ile stabil ve daha güçlü bir hale gelmektedir. Gümüş iyonları mikroorganizmaların hücre duvarına tutunup hücre metabolizmasını değiştirerek, mikroorganizmanın gelişimini durdurmaktadır. (66) Ortamda mikroorganizma gibi organik bir madde bulunması durumunda gümüş, hidrojen peroksiti serbest bırakır ve oluşan oksijen radikalleriyle hücre zarı parçalanır. Bu etkili kombinasyon, mikroorganizmaların DNA'larını ve hücre duvarlarını değiştirmek ve solunum enzim sistemlerini baskılamak sureti ile mikroorganizmalar üzerine direkt öldürücü etki oluşturmaktadır.(67) Birlikte kullanılmasının bir avantajı da gümüşün hücre çekirdeğine etki ederek parçalaması ve böylece direnç oluşmaması nedeniyle tekrarlayan kullanımlara uygun olmasıdır.(2,3,12)

Ototoksisite bir ilacın yada kimyasal bir ajanın işitme kaybı, denge bozukluğu veya her iki semptomu ortaya çıkaracak şekilde iç kulak disfonksiyonuna neden olması durumudur. En fazla görülen semptomlar tinnitus, işitme kaybı ve baş dönmesidir. Çoğunlukla tinnitus en sık görülen semptomdur ve ardından oluşabilecek pek çok toksik etkinin erken habercisidir. Tinnitus genellikle yüksek frekanslardadır. Sıklıkla işitme kaybından önce çıkar ve onun yerini alır. Tinnitusun tam olarak kaybolması nadirdir. Ancak zamanla nöral elemanların dejenerasyonu ile şiddetinde azalma olabilmektedir. İşitme kaybı sensörinöral özellikte olup tipik olarak yüksek frekanslarda başlar. Toksik etkinin devam etmesiyle alçak frekansları da etkileyecek şekilde ilerler. Vestibuler fonksiyon bozukluğu nadiren kendisini gerçek vertigo olarak gösterir. Daha sıklıkla dizziiness şeklindedir. Vestibuler semptomlar tam vestibuler kayıp gelişmedikçe merkezi kompensatuar mekanizmalarla baskılanır.(45,46)

Orta kulak ile dış kulak yolu arasındaki timpanik membran orta kulağın asıl koruyucu bariyeridir. Timpanik membran perforasyonu olan hastalarda kullanılan damlaların ya da kimyasal maddelerin orta kulaktan geçerek yuvarlak pencere aracılığı ile kokleayı etkiledikleri ve ototoksisiteye neden olabilecekleri düşünülmektedir (7,8). Ototoksisiteyle ilgili in vitro çalışmalar daha çok kobay ve sıçanlar üzerinde yapılmaktadır. Ototoksisite çalışmalarında sıklıkla otoakustik emisyon (OAE) ve İşitsel Uyarılmış Beyin sapı Potansiyel Testi (Auditory Brainstem Response-ABR) kullanılmaktadır. (10,11,13)

Havuz suyu dezenfeksiyonunda kullanılan hidrojen peroksit ve gümüş bileşiminin timpanik membran perforasyonu olan kişilerde ototoksisiteye neden olup olmadığı konusunda bilgi yoktur. Bu çalışmada deneysel olarak timpanik membran perforasyon modeli

oluşturarak havuz suyu dezenfeksiyonunda kullanılan hidrojen peroksit ve gümüş bileşiminin ototoksik olup olmadığının değeriendirilmesi amaçlanmıştır.



## GENEL BİLGİLER

### KULAK EMBRİYOLOJİSİ

Kulağın üç parçasından en önce gelişimini tamamlayan iç kulaktır. Rhombensephalon'un her iki yanındaki ektodermden gelişir. 3.haftanın sonunda, embriyo 2-4 mm büyüklüğüne ulaştığında, yüzeyel ektodermin kalınlaşmasıyla otik lamina ortaya çıkar. Lamina otica'daki derin hücrelerin gelişmesi ile bu yapı kısa bir sürede içe doğru çöker. Bu şekilde nöral oluk ve iki tarafındaki akustiko-fasiyal tümsek ortaya çıkar. Bunların birleşmesi ile kulak taslağı yüzey epitelinden ayrılır ve bir vezikül haline gelir. (15)

Otik vezikül oluşurken bundan ayrılan bir hücre grubu vezikül ile rhombencephalon arasında statoakustik ganglionu yapar. 4. ve 5. haftalarda statoakustik ganglion üst ve alt olarak ikiye bölünür ve spiral ve vestibüler ganglionları yapar. Bir taraf işitme duyusu için corti organına diğer taraf ise denge duyusu için utrikulus ve duktus semisirkülarisin içine doğru ilerler. Embriyo 8 mm olduğunda vestibüler ve koklear taslaklar birbirinden ayrılır. Ventralde yer alan kısımdan korti organı ve koklea gelişir. Dorsalde kalan kısımdan ise utrikulus, kanalis semisirkularis, duktus endolenfatikus ve duktus utrikulosakkularis gelişir.

Koklear kanal 6. haftada gelişmeye başlar. 7.haftada kokleanın birinci turu oluşmuştur ve 8.haftanın sonunda 2,5 tur tamamlanmış olur. Bu sırada koklea ile sakkulusun geri kalan kısmı arasındaki bağlantı *duktus reuniens* halini alır. Daha sonra duktus koklearisin skala vestibüliye bakan tarafında membrana vestibularis (*Reissner membranı*), skala timpaniye bakan tarafı ise *basiller membranı* oluşturur. (15)

Korti organının gelişmesi bazal turdan apeksine doğru olur. Korti organı koklear kanalın duvarındaki hücrelerden gelişir. 22.hafta iç titreşim tüylü hücreler, dış titreşim tüylü hücreler, destek hücreleri ve Hensen hücreleri meydana çıkar. Akustikofasiyal ganglion, üst ve alt olarak ikiye ayrılır. Üstte bulunandan N.vestibularisin süperior dalı, altta bulunandan ise inferior dalı doğar. VIII. kranial sinirin alt kısmı kalınlaşır ve koklear siniri meydana getirir. (15)

6.haftada otik vezikülün ventral kısmından koklear kanal gelişirken aynı anda dorsal kısımdan iç kulağın denge fonksiyonundan sorumlu kısımları gelişmeye başlar. Bu devrede otokistin iç yüzeyinde endolenfatik duktus ortaya çıkar. 14 mm büyüklüğündeki bir embriyoda vestibüler parçada poşlar görülmeye başlar. Bunların periferik parçalarından yarım daire kanalları meydana gelir. 20 mm büyüklüğündeki embriyoda (7.haftada) vestibüler parça utrikül ve sakküle bölünür ve 30 mm çapındaki bir embriyoda (8.haftada) erişkin iç kulak çaplarına erişilir. 9.haftada vestibüler sistemdeki tüylü hücreler iyice şekillenir ve sinir uçları ile sinapslar yaparlar.

Yarım daire kanalları 6.haftada oluşmaya başlar. 7.haftada kanalların ampullalarında zar labirentteki epitelden crista ampullaris meydana gelir. 11.haftada maküladaki duysal epitelium ve destek hücreleri ayrılır ve otolitler oluşur. 22.haftada gelişme tam olarak tamamlanır.

Makülalar 14.ile 16.haftalar arasında gelişirler. Önce otik vezikülün iç yanı kalınlaşır ve ortak maküla oluşur. Daha sonra maküla ikiye bölünür. Üstte bulunandan utrikulus ve üst

ve horizontal kanalların makülaları, altta bulunandan sakkülüs ve posterior yarım daire kanalları meydana gelir.

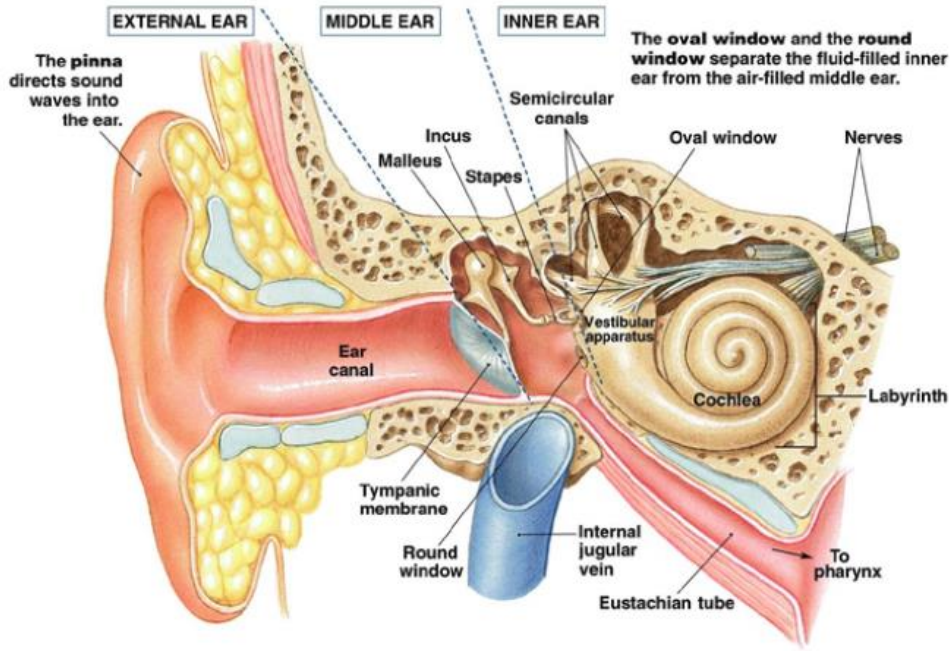
Membranöz labirentin geliştiği otik vezikülün etrafı başlangıçta mezenşim ile sarılıdır. Mezenşim zamanla değişerek önce kıkırdak, daha sonra da kemik labirenti (otik kapsül) yapar. Kemik labirent ile zar labirent arasında perilenfatik aralık oluşur. Membranöz otik kapsül gelişmesini tamamladıktan sonra otik kapsül kemikleşmeye başlar. Ondört kemikleşme noktası ile kemikleşir. Bu kemikleşme noktaları aynı zamanda meydana çıkmaz. Otik kapsülün kemikleşmesi altıncı ayın sonunda tamamlanır. Modiolusun gelişmesi otik kapsülden bağımsızdır. Kıkırdak modiolus koklear kanalın iç ucu çevresindeki mezenşimden gelişir ve çevrede oluşan otik kapsül kıkırdağı ile birleşir. Kemik spiral lamina ise 23.haftada gelişmeye başlar. (15)



**Resim 1:** Kulak embriyolojisi (16)

## KULAK ANATOMİSİ

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



**Resim 2:** Kulak yapılarının koronal kesiti (17)

## DİŞ KULAK

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

**Kulak kepçesi:** Perikondrium ve deri ile örtülmüş ince elastik kartilajdan oluşan bir yapıdır. Deri, dış kulak yolu (DKY) kıkırdığı, kas ve bağlar aracılığı ile kafatasına yapışmıştır. Dış yüzün en derin yeri konka adını alır. Bu çukurluk krus heliks tarafından ikiye bölünür; üstte kalan kısma simba konka, altta kalan kısma ise kavum konka adı verilir. Kavum konka önde tragus, inferiorda antitragus ve üstte antiheliks tarafından sınırlandırılır. Anti heliks kururuları arasında kalan alan fossa triangularis adını alır. Auriküler kıkırdığın serbest kenarının üstte ve arkada öne doğru yaptığı katlantı heliks adıyla anılır. Aurikulanın en alt kısmında yer alan kıkırdaksız yapı ise lobül olarak adlandırılır. Kulak kıkırdığı elastik kıkırdaktır. (18)

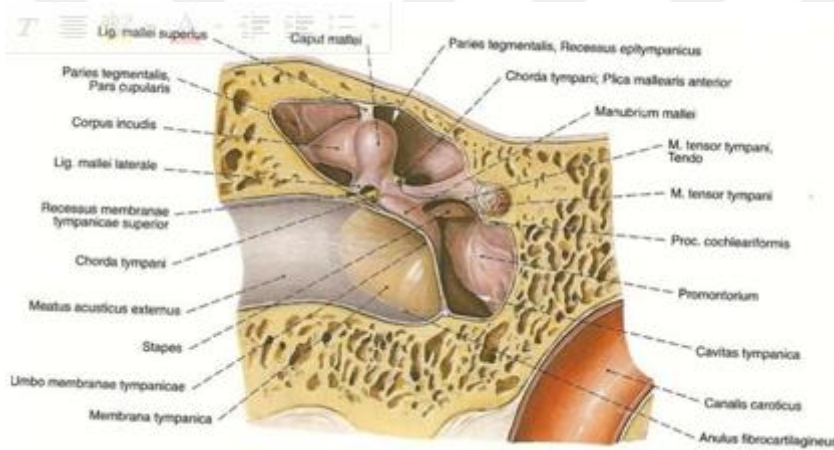
**Dış Kulak Yolu:** DKY'nun uzunluğu kulak zarının oblik yerleşmesi nedeniyle, arka duvarda 25 mm, ön alt duvarda 31 mm'dir. DKY, kıkırdak ve kemik olmak üzere iki parçadan oluşur. 1/3 dış kısmı kıkırdak, 2/3 iç kısmını kemik yapı oluşturur. DKY'nu örten deride ter, yağ ve serümen bezleri vardır. Kemik kısmı örten deri ise oldukça ince olup periostun üzerini örter ve bu kısım kıl, yağ ve serümen bezleri içermez. (18)

**Timpanik Membran (TM):** DKY'nun sonunda yer alan ve orta kulak boşluğunu DKY'dan ayıran bir perdedir. Vertikal uzunluğu 9–10 mm, horizontal uzunluğu 8-9 mm ve ortalama kalınlığı ise 0,074 mm'dir. Dış yüzde DKY derisinin devamı olan kütanöz tabaka, iç yüzde orta kulak mukozasının devamı olan mukozal tabaka ve arada fibröz tabakadan oluşur. Kulak zarı *sulcus timpanicus* içine Gerlach halkası denen *anulus fibrosus* ile tesbit edilmiştir. Anulus üstte tam değildir. Anterior ve posterior malleolar ligamanlarla devam eder. Kulak

zarının bu ligamanların üstünde kalan gevşek kısmına *pars flaccida* (Schrapnell zar), alttaki gergin kısmına da *pars tensa* adı verilir. Pars tensa kulak zarının büyük kısmını oluşturur ve ses dalgaları ile titreşen kısım burasıdır. (19)

## ORTA KULAK

Orta kulak, timpanik membran ve iç kulak arasında yerleşmiş bir boşluktur(Resim2). Tuba östaki aracılığı ile dış ortamla ve aditus yolu ile mastoidin havalı boşlukları ile bağlantılıdır. (20) Orta kulağın hacmi  $0.5 \text{ cm}^3$  olarak kabul edilmektedir. Düşey ve ön arka uzunlukları hemen hemen eşittir (yaklaşık 15 mm). Ancak, bu genişlikler her yerde aynı değildir. Bu nedenle, orta kulak boşluğu, şekli düzensiz bir dikdörtgenler prizmasını andırır. Orta kulağın yüksekliği ön altta, karotid kanalın yaptığı tümsek yüzünden azalır. Önde östaki borusunun ağzında yüksekliği yaklaşık 7 mm iken; arkada aditus hizasında 15 mm'dir. Aynı şekilde, orta kulağın medio-lateral yöndeki genişliği de promontoryumun tümsekliği yüzünden altta daha azdır. Tegmen hizasında 7 mm olan genişlik, umbonun çöküntüsü ve promontoryumun çıkıntısı yüzünden altta 1.5 - 2 mm'ye kadar iner. (20)

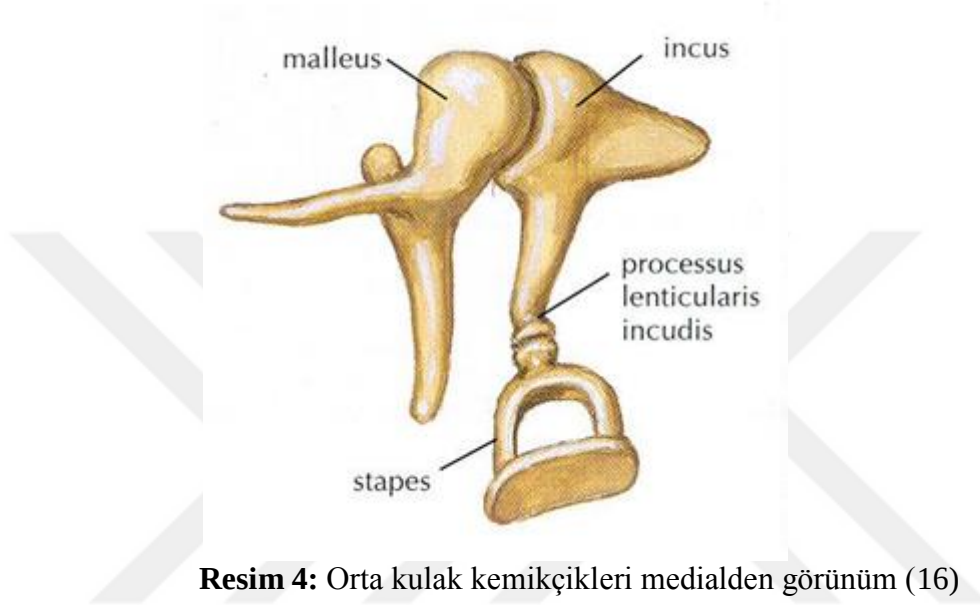


**Resim 3:** Sağ orta kulak boşluğu, frontal kesitte önden bakış (18)

Orta kulak boşluğunun 6 duvarı vardır. (17,21)

- 1- Üst duvar (*Tegmen tympani*): Epitimpanumun tavanını oluşturur ve orta kranial fossa ile komşudur.
- 2- Alt duvar: Hipotimpanumun tabanını oluşturur. Juguler bulbus ve juguler ven ile komşudur.
- 3- Arka duvar: Mastoid ile ilişkilidir. Arka kısmında ayrıca stapes kası ve stapes tendonunun yapıştığı *eminentia pyramidalis*, facial sinirin ikinci parçası ile çok yakın komşuluk gösterir ve hemen lateralinden *chorda tympani* siniri orta kulak boşluğuna girer. *Eminentia pyramidalis* ile *chorda tympani* arasında *recessus facialis* vardır. *Eminentia pyramidalis* medialinde *sinus tympani* bulunur. *Recessus facialis*'in arka üstünü sınırlayan *fossa incudis* içerisinde inkus kısa kolu yer alır.
- 4- Ön duvar: Karotis internanın yaptığı çıkıntı ile östaki borusu ve tensör timpani kası bulunur.
- 5- İç duvar: Promontoryum aracılığı ile iç kulakla komşuluk gösterir.
- 6- Dış duvar: Yukarıdan aşağıya doğru scutum, kulak zarı ve hipotimpanum olmak üzere üç kısma ayrılır.

Orta kulak boşluğunda üç tane hareketli kemikçik vardır. Kemikçikler orta kulak boşluğunun üst ve arka kısmına yerleşmişlerdir ve bu boşluğa bağlarla tutunurlar. (21) Kemikçiklerin en büyüğü *Malleus* adını alır. *Malleus* baş, boyun ve üç çıkıntıdan (manibrium mallei, anterior ve lateral çıkıntılar) oluşur. Manibrium mallei parçası ile kulak zarına yapışır. Malleusun üç adet asıcı ligamenti bulunur: Anterior malleolar, lateral malleolar ve süperior malleolar ligament. *İnkus*, bir gövde ve iki koldan oluşur. İnkusun gövde kısmı malleus ile, uzun kolu ise stapes ile eklem yapar. Medial ve lateral inkudomalleolar ligamanlar inkus gövdesini malleus başına bağlar. Vücudun en küçük kemiği olan *stapes*, baş, boyun, taban ve iki bacadan oluşur. Stapes tabanı *ligamentum annulare* ile oval pencereye sıkıca yapışır.

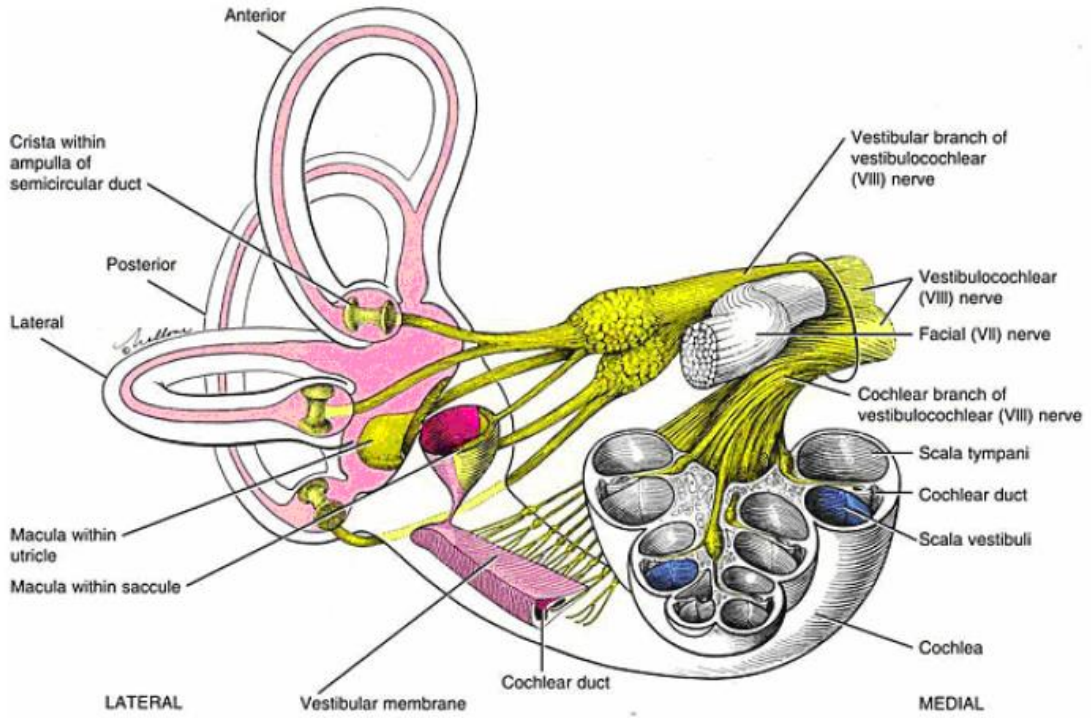


**Resim 4:** Orta kulak kemikçikleri medialden görünüm (16)

Kemikçiklere yapışan kaslar ise *M.tensor tympani* ve *M.stapedius*'tur. Tensör timpani kası trigeminal sinir tarafından innerve edilir ve kasıldığında zaman manibriumu içe ve arkaya çekerek kulak zarını tesbit eder. Stapes kas tendonu, *eminentia pyramidalis*'den çıkar ve stapesin başına yapışır. Stapes kası fasial sinir tarafından innerve edilir ve kasıldığında yüksek şiddetteki seslerin iç kulağa geçişini engelleyerek koruyucu mekanizmaya yardımcı olur. (17) Östaki tüpü, orta kulak boşluğu ile nazofarenksi birbirine bağlayan ve nazofarenkse doğru anteroinferolateral seyir gösteren, huni şeklinde bir yapıdır. Çocuklarda daha kısa ve düz bir seyir gösterir. Orta kulak tarafında kalan posterolateral 1/3 kısmı kemik, nazofarenks tarafındaki 2/3 anteromedial kısmı ise kıkırdaktan oluşur. Östaki tüpünün açılıp kapanmasından *m. tensör veli palatini*, *m. levator veli palatini* ve *m. Salpingopharyngeus* sorumludur. (17)

## İÇ KULAK

İç kulak; temporal kemiğin petröz parçası içinde yer alır. İşitme ve denge duyusu ile ilgili spesifik duyu hücrelerini içerir. Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulak ile, koklear ve vestibüler aquaduktuslar yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır. (22,23)



**Resim 5: İç Kulak Yapıları (21)**

**Yuvarlak Pencere:** Yuvarlak pencere orta kulak ve iç kulağı birbirinden ayıran tek zarsal yapıdır. Yuvarlak pencerenin ultrastrüktürel yapısını ilk kez Bollobas 1972 yılında araştırdı. Embriyonal yaşamın 4. ayında otik kapsülde ossifikasyon başlar yuvarlak pencere nişi kalın bir kartilaj çember ile çevrilerek kapanması önlenir. (24) Ossifikasyon tamamlandığında ön, üst ve arka olmak üzere üç duvarı gelişerek yuvarlak pencere girişen üçgen tarzında bir görünüm verir. Yuvarlak pencere nişi geliştiğinde, absorbe olmadan kalan bir mezenşimal doku kalıntısı ile kapanır. Bu niş membranını yapar. Niş membranı kapalı, retiküler ve perfore olmak üzere üç şekilde olabilir. Kapalı tipte niş giriş tamamen kapalı bir membran ile örtülüdür, retiküler tipte niş girişi ağ tarzında bir doku ile kaplıdır. Perfore tipte ise niş membranı sirküler şekilde perforedir. İnsanlarda en çok perfore tip niş membranı bulunur. Bu anatomik özellik dolayısıyla perfore niş membranı, membrana sekundaria perforasyonu ile kolaylıkla karışabilir. Tecrübesiz bir göz bu yapıyı kolaylıkla membrana sekundaria perforasyonu sanabilir. Membrana sekundaria nişin derininde bulunur. 3-4 aylık fetusta timpanik membrana paralel olacak şekilde düşey konumdadır. Doğumdan hemen önce niş derininde, erişkindeki horizontal konumuna geçer ve nişin ön duvarı tarafından üzeri kısmen örtülür. Dolayısıyla membrana sekundariayı ortaya çıkarabilmek için nişin ön duvarını mutlaka küçük bir elmas turla kaldırmak gerekir. (25)

İnsan temporal kemiğinde yapılan deneysel basınç artışlarından, skala timpanideki basınç artışlarının yuvarlak pencerede sirküler değilde yarık tarzında perforasyonlara neden olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla dıştan bakıldığında sirküler bir perforasyon görünüyorsa perfore tip niş membranı olabileceğini akılda tutmak gerekir. Eğer ayırım yapılamıyorsa şu kriterlere başvurulmalıdır.

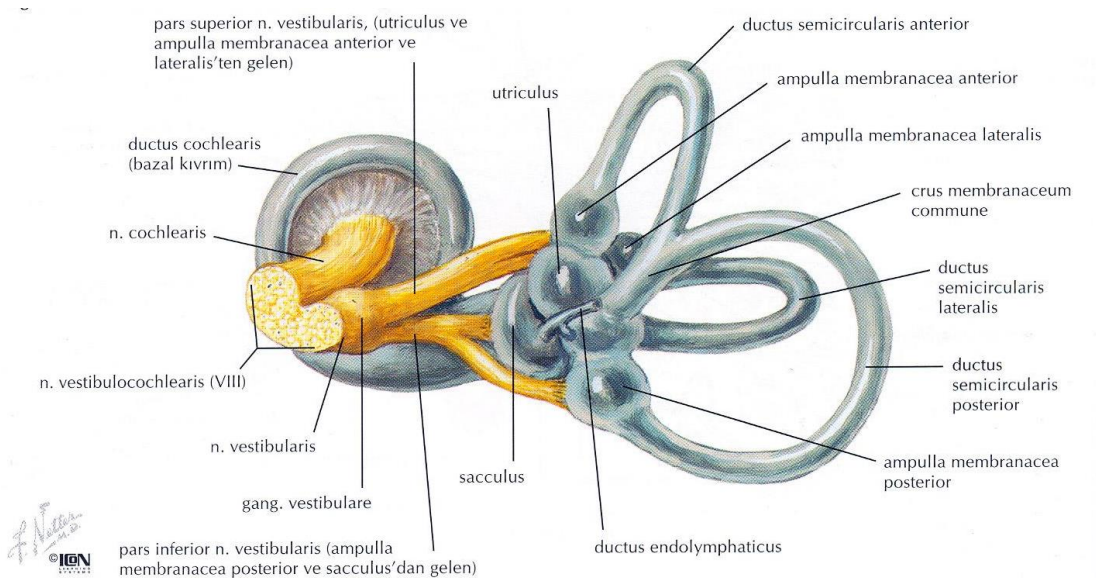
- 1- Eğer ağ tarzında bir yapı varsa büyük olasılıkla niş membranıdır.
- 2- Membrana sekundaria da bol miktarda melanositler bulunur. Melanositler membran kenarında daha boldur ve membrana rengini verir. Bu yapı cerrahi mikroskopla görülebilir.
- 3- Stapes nazıkçe itildiğinde membrana sekundaria orta kulak kavitesine doğru şişer (25)

Yuvarlak pencere yarı geçirgen membran özelliğindedir. (membrana secundaria) Membranının geçirgenliği yapısı (kalınlığı, membranı yapan madde özellikleri, membranın elektriki yükleri) ve orta kulaktaki maddelerin kimyasal özelliklerine (molekül ağırlığı, konsantrasyonu, madde elektriki yükleri) bağlıdır. (22)

İç kulak yapıları morfolojik olarak ikiye ayrılır.

1. Kemik (osseöz) labirent
2. Zar (membranöz) labirent

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



**Resim 6:** Membranöz labirent ve sinirler (37)

**Utrikulus:** Vestibulumun iç yan duvarındaki *eliptikal reseste* bulunur. İç yan duvarında *makula utrikuli* adı verilen kısımda denge hücreleri bulunur ve buradan *n.*

*utrikularis* başlar. Utrikulusta *duktus semisirkularis*'lerin açıldığı beş ve *duktus utrikulosakkularis*'in açıldığı bir adet delik bulunur.

**Sakkulus:** Vestibulumun iç yan duvarındaki *spherical resseste* bulunur. Bunun da iç yan duvarında *makula sakkuli* adı verilen kısımda denge hücreleri vardır ve buradan *n.sakkularis* başlar. Sakkulusta bir tane *duktus utrikulosakularis*'e ait, bir tane de sakkulusu *duktus koklearis*'e bağlayan *duktus reuniense* ait iki delik vardır.

**Duktus semisirkularis:** Kemik semisirkuler kanalların içerisinde bulunurlar. Ancak kemik kanalların 1/5 kalınlığındadır. Diğer 4/5'lik kısmı perilenf ile doludur. Membranöz kanalların ampullaları içerisinde krista ampullaris adı verilen kabarık bölgelerde duyu epiteli mevcuttur. Buralardan *n. ampullaris anterior*, *n. ampullaris posterior* ve *n. Ampullaris lateralis* başlar. Her üç *n. ampullaris* daha sonra *n. utrikularis* ve *n. sakkularis* ile birleşerek *n. vestibularis*'i oluşturur.

**Duktus endolenfatikus:** *Duktus utrikulosakkularis* adlı borucuktan doğar. *Aquaduktus vestibuli* adlı kemik kanal içinde ilerler. *Fossa subarkuata*'daki *sakkus endolenfatikus* adlı şişlikte *dura mater* altında sonlanır.

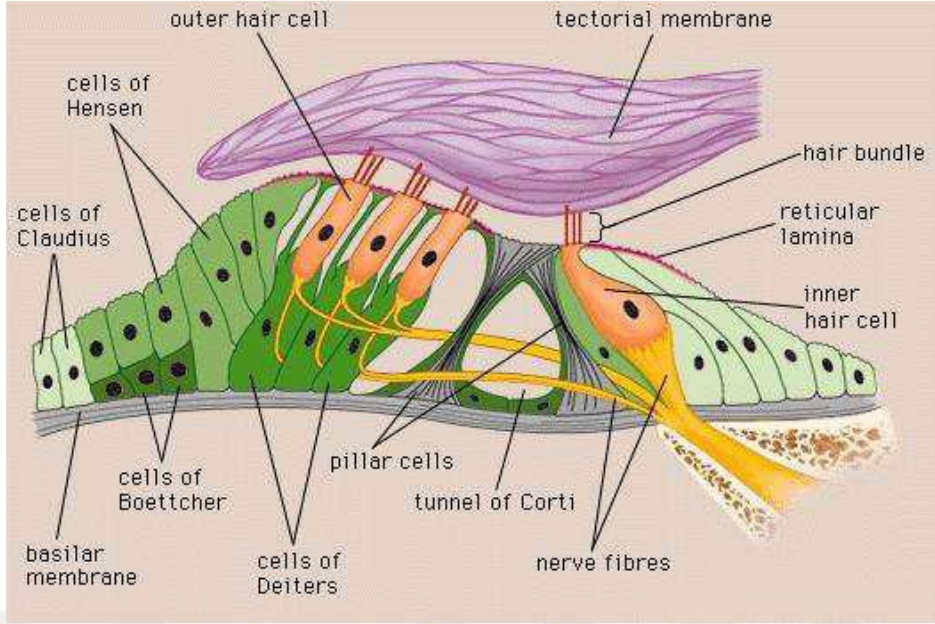
**Duktus perilenfatikus:** *Aquaduktus koklea* içerisinde bulunur ve *skala timpani* ile subaraknoid boşluğu birleştirir. İçinde perilenf bulunur.

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

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

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

c. Korti organı (*organum spirale*): Duktus koklearisin içinde ve alt duvarını oluşturan lamina bazalisin iç üst bölümü üzerine oturur.



**Resim 7:** Korti organı ( ourworld.compuserve.com )

### **Kemik (osseöz) labirent**

**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 *sakkulus*'un yerleştiği *spherical resess*, arka üstte ise *utrlikulus*'un yerleştiği *eliptical resess* bulunur. (26)

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

**Koklea:** İç kulağın ön kısmında bulunan ve şekli salyangoza benzeyen kemik bir tüptür. *Modiolus*, *kanalis spiralis koklea* ve *lamina spiralis ossea*'dan oluşur. Modiolus, kokleanın eksenini oluşturur. Modiolus içindeki ince kanallardan koklear damarlar ve VIII. Kranial sinirin lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi modiolusun spiral bir şekilde olmasından dolayı modiolusun spiral kanalı adı da verilen Rosenthall kanalına açılırlar. Bu kanalın içinde ganglion spirale de denilen Korti ganglionu bulunur. *Canalis spiralis koklea*, modiolusun çevresini iki buçuk defa spiral olarak dolanan kemik bir yoldur. Bu yol, vestibulun ön alt kısmından başlar ve zirve veya kupula adı verilen kapalı bir uçla sonlanır. *Lamina spiralis ossea*, modiolustan uzanan kemik bir laminadır. Baziler membran adı verilen fibröz bir tabaka ile devam eder ve karşı duvara ulaşarak *canalis spiralis kokleayı* ikiye böler. Vestibuluma açılan üst parçaya *skala vestibuli*, *fenestra koklea* aracılığıyla *cavum timpaniye* açılan alt parçaya *skala timpani* denir. İki skala kokleanın tepesinde *helikotrema* denilen delikle birleşir. *Lamina spiralis ossea*'nın serbest kenarı ile *canalis spiralis kokleanın* dış yan duvarı arasındaki baziller membranın üzerinde, korti organı (*organum spirale*) adı verilen işitme organı bulunur.

**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. (26,28)

**Aquaduktus koklea:** Skala timpaniden başlayıp petroz kemik alt yüzünde subaraknoidal boşluğa açılan kemik kanalıdır. Bu kanal içinde *duktus perilenfaticus* ve *v.canalikuli koklea* vardır.

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

a. *Vestibularis anterior* ve *a. cochlearis communis*. Bu dallardan, vestibülü ve kokleayı besleyecek olan dalcıklar çıkar(*a. vestibulocochlearis* ve *a. Cochlearis*). (27,31) Vestibulokoklear ve koklear arter, koklear kanalın lateral duvarında stria vaskülaris ve spiral laminada kapiller ağ oluşturarak sonlanır. Koklear arter apekse doğru ilerlerken spiral modiolar arter adını alır. Bu arter bir end arterdir ve obstrüksiyonları sağırılığa yol açabilmesinden dolayı önemlidir. (19) Spiral modiolar arterden arterioller ayrılarak kapiller dallar verirler ve koklear beslenmeyi temin ederler. İç kulağın venöz dönüşü arterlerle birlikte seyreden yandaş venlerin birleşmesi yolu ile oluşan *v. labirentica* ile olur. Bu da *sinüs petrosus superior* ve *inferior*, *sinüs transversus* ve *v.jugularis interna*'ya dökülür. Lenfatik sistem endolenf ve perilenf olarak kabul edilir. Bunlar da beyin omurilik sıvısına dökülürler. (29)

**İç kulak sinirleri:** Bipolar afferent sinirlerin hücre gövdeleri Rosenthal kanalındaki spiral ganglionu oluşturur. 2 tip nöron vardır. Tip 1 nöronlar myelinlidir. Tüm popülasyonun %95'ini oluşturur ve iç saçlı hücrelere dağılırlar. Tip 2 nöronlar myelinsizdir. Toplamın %5'ini oluştururlar ve dış saçlı hücrelere dağılırlar. Lifler kendi myelin tabakalarını kaybettikleri yer olan habenula perforata yoluyla kemik spiral laminadan corti organına geçerler. Dış saç hücreleri için olan lifler, Deiters hücreleri arasındaki üç grup içerisinde olan spiral ve baziller membran boyunca kortinin tüneline geçerler. Terminal dallar spiral liflerden kaynaklanırlar ve çok sayıda dış saç hücrelerini inerve ederler. Bunun tersine her bir iç saç hücresi çok sayıda tip1 lifler ile inerve edilirler. Tüm sinir sonlanmaları kadeh şeklinde ve vezikülsüzdür. Granülsüz sonları ile birlikte bu afferent liflere ilaveten granüle olmuş birçok sonlanımlar hem dış saç hücreleri ile hem de afferent liflerin terminal sonlanımları ile kontakt yapacak şekilde gözlenmiştir. Bu granüle olmuş sonlar Rasmussen'nin olivokoklear demetindeki beyin kökünden kaynaklanan efferent liflerdir. Hücre gövdeleri *superior olivary kompleks* içerisinde yerleşmiştir. Lifler inferior vestibuler sinir ile birlikte ilk olarak beyin kökünde ilerler fakat vestibulokoklear anastamoz şeklinde kokleaya girerler. İntraganglionik spiral demetlerde lifler, internal spinal demetler ile iç saç hücrelerini inerve eden afferent liflere dağılırlar. Alternatif olarak lifler korti tüneline ortasından geçerler ve iç saç hücrelerinin gövdelerine dağılırlar. Bu liflerin baskılayıcı olduğu sanılır. (30)

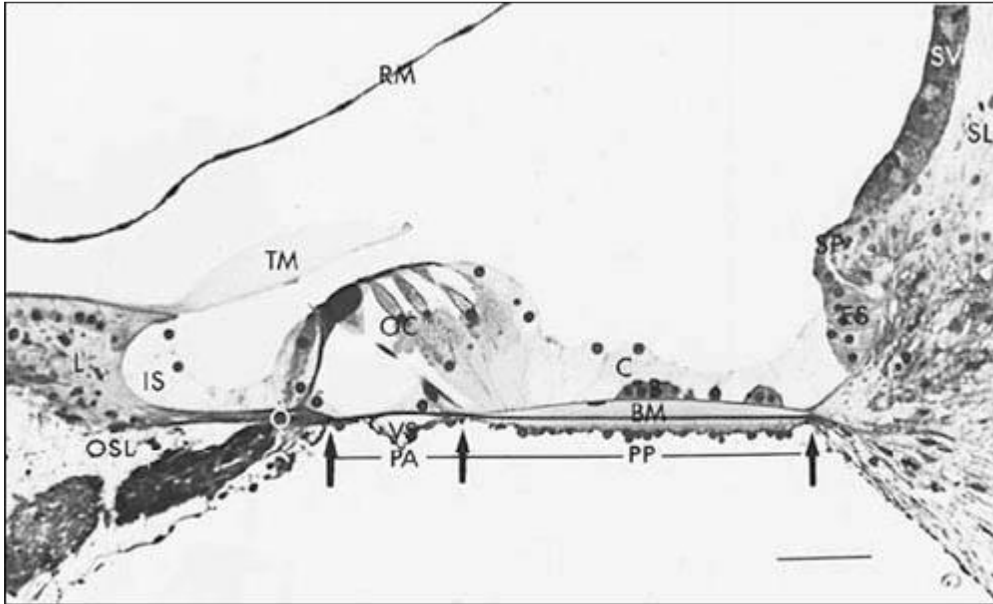
## İÇ KULAK HİSTOLOJİSİ

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

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

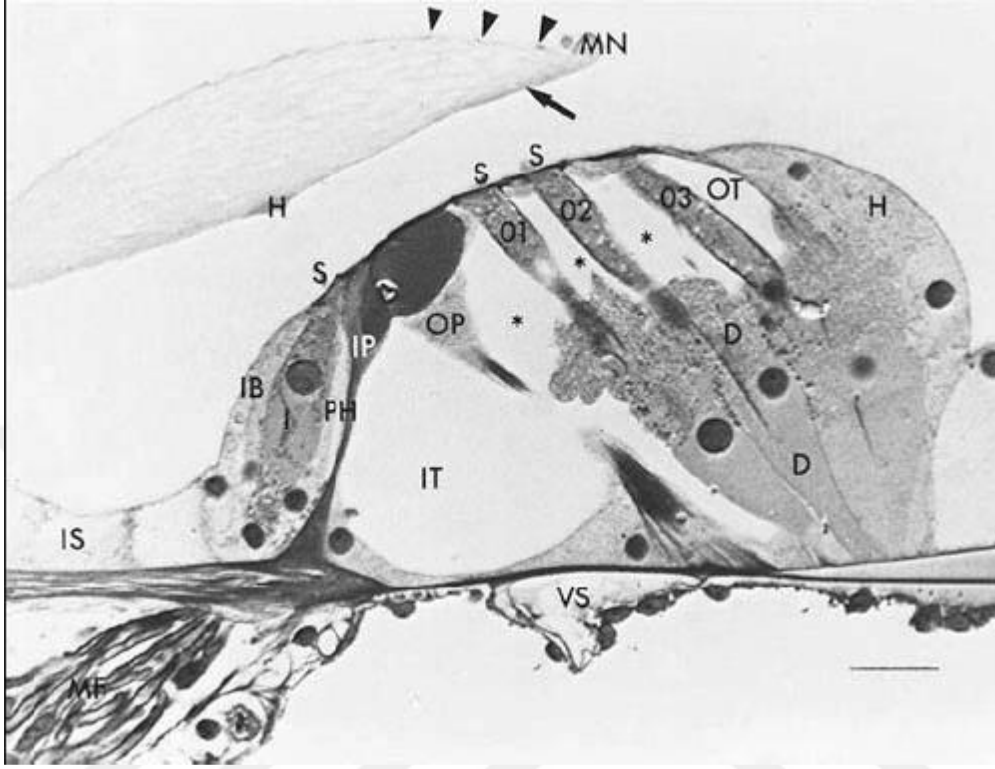
**Lateral duvar:** Duktus koklearisin yan ve dış duvarını yapar. En dışta çoğunluğu tip 1 fibroblast benzeri hücrelerden oluşmuş spiral ligament bulunur. Spiral ligamentin iç tarafında ise çok katlı yassı epitelden stria vaskularis bulunur. Stria vaskularis endolenfteki yüksek potasyum, düşük sodyum iyon potansiyelini sağlayan marjinal hücreler; fagositoz yeteneği olan intermediate hücreler; epitel ve endotelin bazal membranının birleşmesinden oluşan ve molekül geçişine izin vermeyen bazal hücrelerden oluşur. Stria vaskularis ile bazal membran arasında iyon ileten enzimler içeren çok sayıdaki tip 2 fibroblast hücrelerinden oluşmuş spiral prominens bulunur.

**Baziller Membran:** Bağ dokusundan oluşan bir membrandır. Membran boyunca genişlik bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Baziller membran hareketlerinin frekansa özel olması, frekans analizi ve ses şiddetinin alınabilmesi bu sayede olmaktadır. Baziller membranın dış tarafında endolenfle temas eden kübik küçük mikrovilluslu hücrelerden oluşan ve büyük moleküllerin geçişine izin vermeyen Claudius hücreleri;cladius hücreleri taban kısmı ile baziller membran arasına yerleşmiş, tek katlı küboid hücrelerden oluşan, fibronektin üreten ve karbonik anhidraz içerdiginden dolayı iyon ve sıvı trasportunda etkili olan Boettcher hücreleri bulunur. (31)



**Resim 8:** Kokleanın radial kesitinde Reissner membranı (RM), spiral ligament (SL), stria vaskularis (SV), spiral prominence (SP), external sulcus (ES), basiller membran (BM), pars arcuata (PA), pars pectinata (PP), Boettcher hücreleri (B), Claudius hücreleri (C), Corti organı (OC), tektoryal membrane (TM), iç sulcus hücreleri (IS), spiral limbus (L), habenula perforata (çember) ve osseous spiral lamina (OSL).

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



**Resim 9:** Fotomikrografta Corti organının radyal kesiti ve içerdiği hücreler görülmekte. Hensen hücreleri (H), Corti'nin dış tüneli (OT), Deiters hücreleri (D), Nuel Boşluğu (yıldızlar), üç sıra dış titreşim tüylü hücre (O3, O2, O1), dış sütun hücreleri (OP), Corti'nin iç tüneli (IT), iç sütun hücreleri (IP), iç titreşim tüylü hücre (I), tüylü hücre stereociliaları (S), iç parmaklı hücreler (PH), ve iç sınır hücreleri (IB). Ayrıca iç sulcus hücreleri (IS), myelinli sinir lifleri (MF), vasa spirale (VS), tektoryal membran ve Hensen şeriti (H), Hardesty membranı (ok), marjinal net (MN), ve cover net (okbaşları).

## 1. Destek Hücreler

**Hensen hücreleri:** Korti organının yan sınırını oluşturur. Koklea apeksine doğru uzunlukları artar. Çekirdekleri sitoplazmanın üst kısmında bulunur. Birkaç dizi halindedirler. Hensen hücreleri ile dış titreşim tüylü hücreler arasında dış korti tüneli bulunur. (21,31)

**Deiters hücreleri:** Dış tüylü hücrelerin destekleyici hücreleridir. Baziller membrana bağlıdır. Dış titreşim tüylü hücrelerin çevresini sararlar. Sadece tabanda açıktır ve buradan da efferent ve afferent sinir lifleri dış titreşim tüylü hücrelere ulaşırlar. Dış titreşim tüylü hücreler ve Deiters hücreleri parmaklı çıkıntılarla retiküler membranın oluşmasına katkıda bulunurlar. Dış tüylü hücrelerle Deiters hücrelerinin parmaklı çıkıntıları arasında sıvı dolu boşluğa Nuel boşluğu adı verilir.

**Sütun hücreleri (pillar hücreler):** Dış ve iç olmak üzere iki tip pillar hücre vardır. Retiküler laminanın bazı kısımları ile korti tünelinin oluşmasına katkıda bulunurlar. Destek

hücrelerinin tabanları geniş ve çekirdekleri yuvarlaktır. Aktin filamanlar ve mikrotübüllerden oluşurlar. Hücrelerin apikal uzantısı dikdörtgen biçiminde sonlanır ve retiküler laminanın oluşmasına yardım eder. Ayrıca iç korti tünelinin oluşmasında katkıları vardır. Pillar hücrelerin parmaklı çıkıntıları, hem dış titreşim tüylerinin ve hem de iç titreşim tüylü hücrelerin yan sınırlarını yapar.

**İç sınır ve falangeal (parmaklı) hücreler:** İç titreşim tüylü hücrelerle, iç sulkus hücrelerini birbirinden ayırır. İç sınır hücreleri korti organının en medial kenarını yaparlar ve membrana tectoria hücreleri ile devam ederler. İç falangeal hücreler, dış tarafta dış titreşim tüylü hücreleri birbirinden ayırırken iç tarafta iç titreşim tüylü hücrelerle iç sulkus hücrelerinin arasına yerleşir. Tabanda iç falangeal hücreler, iç titreşim tüylü hücrelerle birlikte myelinizasyon sinir liflerini çevrelerler.

## 2. Duyusal Hücreler

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

**Dış titreşim tüylü hücreler:** Kortik organı içinde, apikal ya da bazal uçlardan Deiters hücrelerine ve bunların parmaklı çıkıntılarına bağlanır. İnsanda ortalama 13400 dış saçlı hücre vardır. Dış saçlı hücreler retiküler lamina içinde medialden laterale doğru dizilmişlerdir. Hücre uzunluğu apektan doğru artar ve 14 mikrondan 55 mikrona ulaşır. Saç hücrelerinin apikal yüzündeki parmaklı uzantılara stereosilia denir. En uzun dış saç hücrenin stereosiliası, tektorial membranın alt yüzüne bağlanır. İç plazma membranı boyunca Hensen cisimcikleri içeren yüzey altı sisternalar vardır. Bu sisternaların dış saç hücrelerinin hareketleriyle ilgili olabileceği düşünülmektedir. Deiters hücrelerinin uzantıları dış saç hücrelerinin dış ve yan tarafına bağlanır. Dış saç hücrelerinin taban sonlarında, birkaç küçük afferent sinir ucu ve 10 adet geniş vezikül dolu efferent sinir ucu vardır.

**İç titreşim tüylü hücreler:** Vestibüler saçlı hücrelere benzerler. Bu hücreler destek hücrelerinin sıkıca sardığı yassı görünümüne tek tabaka oluştururlar. İç saçlı hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür.

**3. İç Sulkus:** Dış kenarında spiral limbus, iç kenarında korti organı ve yukarıda tektorial membran ile sınırlı üstü açık spiral bir kanaldır. İç sulkus hücreleri Claudius hücrelerine benzerler. Hücrelerin üst yüzeylerinde mikrovilluslar vardır ve hücre arası filamanları ile birbirlerine sıkıca bağlanmışlardır.

**4. Spiral Limbus:** Kemik spiral laminanın iç kenarında bulunan damarsal konnektif doku tabakasıdır. En iç kenarına Reissner membranı tutunur. Dış kenarını, iç sulkus hücrelerinin yaptığı Henschke dişi diye adlandırılan sivri bir çıkıntı oluşturur. Spiral limbusun endolenfatik yüzü tektorial membranın limbal bölümü diye adlandırılan ince ekstrasellüler

matriksle örtülüdür. Spiral limbus; bağ dokusu fibroblast benzeri hücreler, damarsal elementler ve ekstrasellüler filamentler içerir.

**5. Tektorial Membran:** Spiral limbus, iç sulkus ve korti organının üzerini örten hücresiz, ekstrasellüler bir matrikstir. Temelde fibröz materyalden yapılmış ve endolenfle ıslanmış görülür. Altı bölüme ayrılır: limbal tabaka, fibröz matriks, marjinal bant, ağsı örtü, Hensen çubuğu ve Hardesty membranı. Tektorial membran korti organı seviyesinde dış saçlı hücreleri örter.

**6. Kemiksi spiral lamina:** Modiolustan baziler membranın iç kenarına kadar uzanan ince, spiral bir kemik tabakadır. Spiral laminanın içi korti organına giriş çıkış yapabilen sinir liflerinin myelinizasyonlarını kaybedip korti organına girdikleri yerdeki, habenulae perforata denilen kanallarla delinir.

## SIÇAN KULAĞININ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Sıçan orta kulağı, insan orta kulağındaki tüm anatomik yapıları içerir. Tahmin edileceği üzere, sıçandaki kemikçikler insandakilere göre çok daha küçük olup boyları yaklaşık olarak dörtte biri kadardır. (32) Sıçan orta kulak morfolojisi, Fleischer (32) tarafından mikrotip organizasyon ortaya konularak tanımlanmıştır.

Bu dizaynın iki ayırt edici özelliği vardır:

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

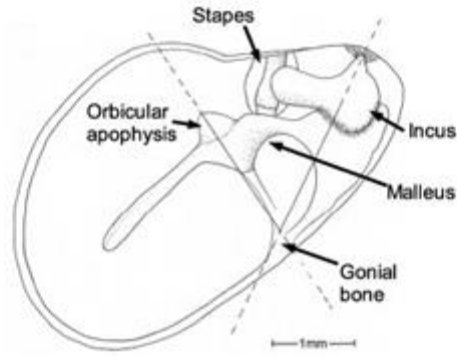
İnsanlarda, timpanik membran alanı  $\sim 66 \text{ mm}^2$  dir. Oysa sıçanlarda yalnızca  $\sim 11 \text{ mm}^2$  dir (35,36). Pars tensa ve pars flaksidanın rölatif boyutları da tamamen farklıdır. İnsanlar, timpanik membranın total büyüklüğü ile kıyaslığında çok küçük bir pars flaksidaya sahip iken, sıçanlarda pars flaksida timpanik membranın 1/4 ila 1/3'ünü oluşturur.

Sıçan orta kulağının küçük bullası ve genellikle kapalı olan, horizontale yakın östaki tüpü (ÖT) vardır. ÖT mukozası, büyük yoğunlukta goblet hücreleri, daha az miktarda da muköz glandlar içerir. (35) Sıçan ÖT açılma basıncı insandakine benzerdir. (33) ÖT iki ayrı silyalı ve sekretuar kanal yoluyla epitimpanuma bağlıdır. Sıçan ve insan mukozası mukosilyer transport sistemi dağılımında benzerlik gösterir. (34)

Sıçan orta kulağı temporal kemikte yerleşmiş ve iyi korunmuştur. Timpanik membrana muayene için sıradan bir otomikroskop ile kolayca ulaşılabilir. Sıçan orta kulağının üç boyutlu yapısı insaninkine benzer. Ancak mastoid hücreler yerine kavite tabanından çıkıntı yapan timpanik bulla mevcuttur. (36,37)

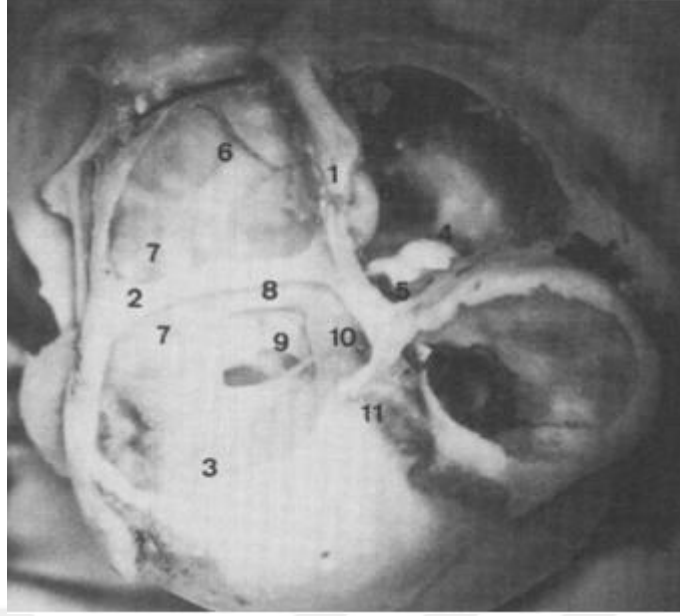
Pars tensa ve geniş pars flaksidası ile timpanik membran, lateral duvarın büyük kısmını oluşturur. Medial duvarda promontoryum, yuvarlak pencere, stapes ile birlikte oval pencere ve ÖT'nün timpanik ağzı yerleşmiştir. Silyalı ve sekretuar iki kanal dışında timpanik kavite, basit, skuamöz küboidal, silyasız epitel ile döşelidir. Patolojik koşullar esnasında bu basit epitel değişip, silyalı ve sekretuar hücreler kanallar dışında yüksek sayıda görülür.

İnsanlarda, malleus-inkus kompleksi genellikle, en azından düşük frekanslarda, iki asıcı ligaman doğrultusunda olan rotasyonel aksa sahiptir. Bu iki ligaman; anterior malleolar ve posterior inkudal ligamanlardır. Fleischer'a (32) göre, mikrotip kulakta, malleusun timpanik anulusa belirgin fiksasyonuna rağmen kompleks rotasyon yapabilir. Bu ilişki ve inkus kısa kolunun bağlantısı insandakine benzer rotasyonel aks oluşturur. Sıçanlar ile insanlar arasındaki farklardan bir tanesi, sıçanlarda manubriumun, rotasyon aksına paralele yakın yerleşmesidir. Fleischer (32), genişletilmiş model üzerinde yaptığı çalışmalarda orbiküler apofizin meydana getirdiği ek kütlenin, malleus-inkus kompleksinin yerini değiştirdiğini bulmuştur. Bu da yüksek frekanslarda malleusun transvers bölümü doğrultusunda ikinci bir rotasyon aksı oluşturmaktadır. Bunlara dayanarak, mikrotip kulakların iki tane rotasyon aksı olduğu ve malleusların iki adet net olarak tanımlanmış vibrasyon modu olduğu sonucuna varmıştır.



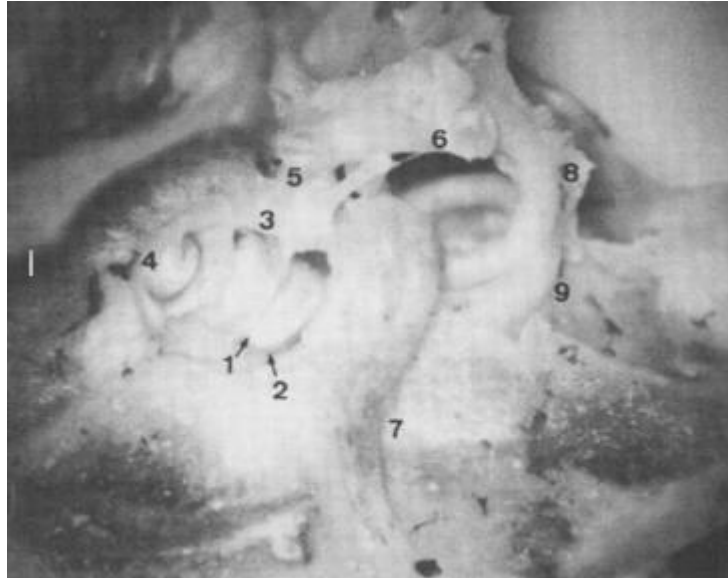
**Resim 10:** Sıçan orta kulağı. Lateralden, timpanik membran kaldırılmış halde sıçan ve diğer mikrotipler, burada gösterildiği gibi, iki adet rotasyon aksına sahiptir. (32)

Sıçan iç kulak yapıları timpanik bulla içinde insan promontoriumuna benzer şekilde bir çıkıntı yaparak kolayca izlenebilmektedir. Superior ve lateral semisirküler kanal ampullaları önde vestibül ve fasial sinir komşuluğunda yer alır. Poaterior semisirküler kanal ise inferiorda yuvarlak pencereye yakın yerleşimlidir. Yuvarlak pencere oval pencerenin posteroinferiorunda, posterior semisirküler kanalın posteriorunda stapedial arterin ise anteriorunda yer alır. (38)



**Resim 11:** Sol taraf bulla açılmış, septalar ve kemikçikler uzaklaştırıldıktan sonra sıçan iç kulak yapılarının değerlendirilmesi(41) (1. vertikal septa, 2. superior horizontal septa, 3. inferior horizontal septa anterior kavitede, 4. malleus, 5. inkus, 6. superior semisirküler kanal superior-posterior kavitede, 7. posterior semisirküler kanal orta-posterior kavitede, 8. lateral semisirküler kanal, 9. yuvarlak pencere, 10. fasial kanal inferior-posterior kavitede, 11. Fasial foramen)

Sıçan kokleası 3.25 tur yapar, koklea açıldığında insan kokleasına benzer şekilde skala vestibuli, skala timpani, baziller membran, osseoz spiral lamina ve helikotrema identifiye edilmiştir.



**Resim 12:** Sıçan kokleasında yer alan anatomik yapılar(44) 1.koklea açılmış osseoz spiral laminanın görünümü 2. baziller membran 3.stria vaskularis 4.helikotrema 5.oval pencere ve stapes 6.fasial kanal açılmış stapes tendonunun görünümü 7.stapedial arter 8. lateral semisirküler kanal 9.posterior semisirküler kanal

## İŞİTME FİZYOLOJİSİ

### İÇ KULAK FİZYOLOJİSİ

**İç kulak sıvıları:** İç kulak sıvıları perilenf, endolenf ve kortilenf olmak üzere üç çeşittir. Perilenf beyin omirlik sıvısından kaynaklanmaktadır. Kimyasal olarak ekstrasellüler sıvıyı andırır. Sodyumdan zengin ( $\text{Na}^+$  140mEq/L), potasyumdan fakirdir. ( $\text{K}^+$  5,5-6,25mEq/L). Endolenf yapımında stria vaskularis rol alır. Endolenf potasyumdan zengin ( $\text{K}^+$  140- 160mEq/L), sodyumdan fakirdir. ( $\text{Na}^+$  12-16 mEq/L). Kortilenf korti tüneli ve Nuel boşluklarında bulunur. Beyin omirlik sıvısından kemiksi spiral laminanın kanalcıkları içinde seyreden akustik sinirin lifleri boyunca gelir. Endolenfin yüksek potasyum ( $\text{K}^+$ ) içeriği nöral iletiyi engelleyeceği için korti tünelinin içinden geçen dış saçlı hücrelerin lifleri kimyasal olarak perilenfe benzeyen kortilenf ile sarılmıştır. (39,40)

### SANTRAL İŞİTME YOLLARI

8. sinir birkaç daldan oluşur; superior vestibüler sinir, sakküler sinir, inferior vestibüler sinir ve koklear sinir. Bu sinirler otik kapsülü değişik kanallardan geçerek iç kulak yoluna girerler ve buradan n. facialis ve n. intermedius ile birlikte seyrederler.

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

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

**Lateral lemniskus:** En önemli çıkan yoldur. Beyin sapının yan tarafında bulunur. Koklear çekirdekler ve süperior olivary kompleksi inferior kollikulusa bağlar.

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

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

**İşitme Korteksi:** Primer işitme korteksi ve ilişkili sahalar olmak üzere iki kısma ayrılır. İlişkili sahalar hem akustik hem de diğer duysal girdileri alır. Primer işitme korteksi Brodmann sahası adını alır ve 41-42 diye numaralandırılmıştır. Temporal lobun üst kısmında yerleşmiştir. Spesifik ve nonspesifik ilişkili sahalar ile çevrelenmiştir. (34) Kortik organında oluşan uyarılar ganglion spiraledeki (Corti gaglionu) sinir hücrelerinin dendritleri tarafından algılanır. Bu sinir hücrelerinin aksonları *n.cochlearis* adını alarak bu uyarıları ponsdaki

koklear çekirdeklere götürür. Koklear nukleuslar, ventral nukleus ve dorsal nukleus olmak üzere iki gruptur. Ventral nukleuslar da, anteroventral koklear nukleus ve posterolateral koklear nukleus olarak ikiye ayrılır. Koklear nukleuslardan çıkan nöronlar işitme yollarının ikinci nöronunu oluştururlar. Bunların çoğu çaprazlaşarak karşı taraf *superior olivatuvar kompleksine* giderler ve az sayıda lifler ise ipsilateral superior olivatuvar komplekse ulaşırlar. Superior olivatuvar kompleks, işitme yolunun ilk merkezi olarak kabul edilebilir. Buradan kalkan lifler lateral lemniskusu oluşturarak inferior kollikusa giderler. Inferior kollikulus mezensefalonda bulunur. Alt beyin sapından gelen uyarıları üst kısımdaki medial genikulat cisme ve işitme korteksine gönderir. İçerisinde belli başlı hücre tipi ve işitme bakımından özel görevi olan 5 ayrı bölge vardır. Bu bölgenin işitme davranışları ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Örneğin frekans ve şiddetin birbirinden ayrılması, gürültü ve stereo işitme gibi birtakım fonksiyonlarda görev yaptığı düşünülmektedir. Bu bakımdan inferior kollikulusun, işitsel uyarı için bir ara konak olmaktan çok daha önemli merkez olduğu kabul edilmektedir. Inferior kollikulustan kalkan lifler talamusta bulunan medial genikulat cisme, oradan da işitme korteksine giderler. İşitme korteksi, temporal lobta Sylvian yarığındadır. (40)

### Ses Dalgası ve Özellikleri

Ses enerjisi bir titreşimdir. Yayıldığı ortam moleküllerinin ardışık olarak sıkışmasına ve gevşemesine neden olur. Ses dalgalarının hızı, yayıldığı ortamın yapısına göre değişir. Katı ortamlarda en hızlı, gaz ortamlarda ise en düşük hızla yayılır. Sıvı ortamlarda yayılma hızı ise ikisinin ortasındadır. Deniz seviyesinde 20°C derecelik sıcaklıktaki hava tabakasında sesin hızı 344 m/sn olarak bulunmuştur. Sıvı ortamlarda ise havaya göre 4 kat hızlı olarak yayılır (1437m/sn). Kemikte ise yayılma hızı 3013 m/sn olarak bulunmuştur.

Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı, tonu ya da perdesi denir. Sesin frekansı saniyedeki titreşim sayısı, Hertz (Hz) ile ifade edilir. İnsan kulağı 16–20000 Hz aralarında sesleri duyar. Sesin şiddet birimi desibeldir (dB). Bir ortamın ses dalgalarının yayılmasına gösterdiği dirence akustik direnç ya da empedans denmektedir. Empedans, ortam moleküllerinin yoğunluğu ve esnekliği ile orantılıdır. Ses dalgaları ortam değiştirirken her iki ortamın empedansı birbirine ne kadar yakın ise yeni ortama geçen enerji miktarı da o kadar fazla olur.

### İşitme

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

**a)iletim (conduction) fazı:** İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden dış ve orta kulak aracılığı ile korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik olay sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. Aurikula ses dalgalarının toplanmasında, dış kulak yolu da bu dalgaların timpanik membrana iletilmesinde rol oynar. (41) Sesin atmosferden korti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve/veya şiddetlendirici etkileri vardır. Ses dalgaları başa çarpınca yansır ya da az miktarda da olsa kırılır. Sesin geliş yönüne göre, ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında ses dalgalarının basıncı artar aksi taraftaki kulak bölgesinde basınç düşer. Sesin iki kulağa ulaşması arasında 0,6 m/sn. bir fark oluşturur. Böylelikle sesin geliş yönü ayırt edilir.

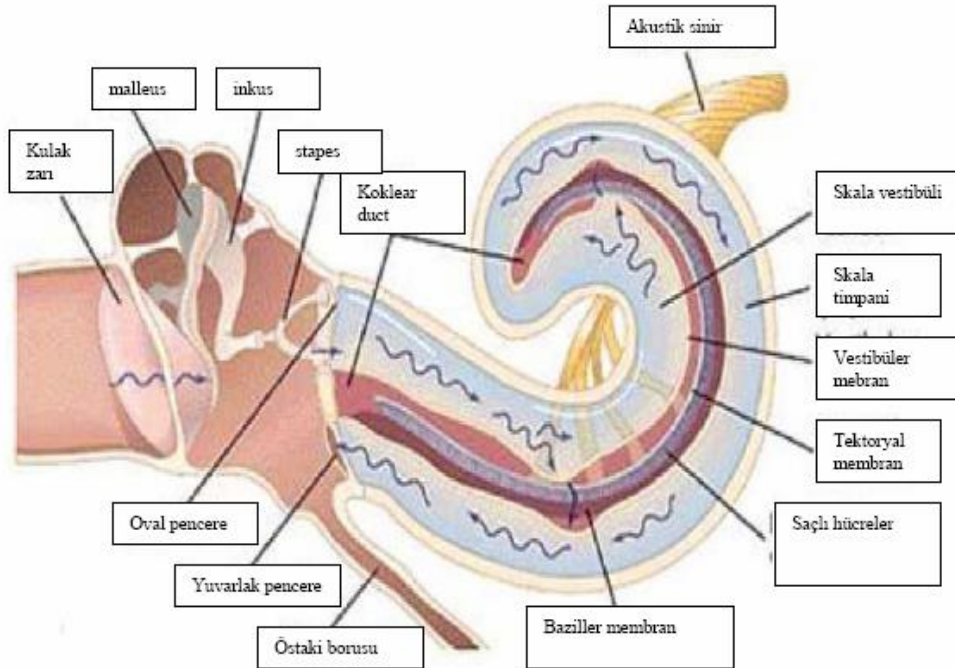
Orta kulak, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama geçmesini sağlar. Ses dalgaları orta kulaktan iç kulağa geçerken yani direnci düşük olan gaz ortamdan direnci daha yüksek olan sıvı ortama geçerken ortalama 30 dB civarında bir enerji kaybına uğrar. Orta kulak, bu ses dalgalarındaki enerji azalmasını önlemek amacı ile empedans (direnç) denkleştirme görevi üstlenir. (42,43) Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç mekanizmayla olmaktadır.

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

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

3. Kulak zarı ve stapes tabanındaki titreşim alanları arasındaki oran yaklaşık olarak 18/1'dir. Kulak zarının en periferik bölgelerinin titreşmediği düşünülürse efektif oran 14/1'dir.

Ses, kulak zarı ile stapes tabanlarının birbirine oranı ile orantılı olarak 14 kat güçlenerek iç kulağa geçer. (21,42,43)



**Resim 13:** Ses İletiminin Dış, Orta ve İç Kulak Boyunca İşitme Sinirine İletilmesi (44)

**b) Dönüşüm (transduction) fazı:** İç kulakta frekansların periferik analizi yapılır ve corti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüştürülür. (43)

**Ses dalgalarının perilenfe iletilmesi:** 1960 yılında Bekesy kobaylarda stroboskopik aydınlatma ile ses dalgalarının baziller membranda meydana getirdiği değişiklikleri araştırdı. Ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziller membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. Bekesy bu harekete ilerleyen dalga “travelling wave” adını vermiştir. Bazal membran bazal turda dar (0.12 mm), apikal turda daha geniştir (0,5 mm). Bazal turda baziller membran gergindir ve baziller membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy’nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da baziller membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır. Baziller membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde bazal membran amplitüdüleri bazal turda en yüksektir. Buna karşılık alçak frekanslarda bazal membran amplitüdüleri apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır.

Kokleada yaklaşık 3500 iç titreşim tüylü hücre (İTH) ve 13000 dış titreşim tüylü hücre (DTH) bulunmaktadır. Bu hücreler ses enerjisinin yani mekanik enerjinin, sinir enerjisine dönüşümünde rol alırlar. En uzun dış saçlı hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlanır. Daha kısa siliyalar ve iç saçlı hücre stereosiliyası tektorial membranın alt yüzüne bağlı olmadığı düşünülmektedir. Bazal membrandaki yer değişimi, tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki DTH’lerini bükerek hareketlendirir. Tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki sıvı kayma hareketi İTH’lerini hareketlendirir. Böylece İTH hız, DTH yer değiştirme algılayıcısı olarak görev görür. Her saçlı hücrenin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Bu durum baziller membran amplitüdüleri için de geçerlidir. Kokleada 4 tür elektrik potansiyeli vardır. (44)

1.Endokoklear potansiyel: Stria vaskularis tarafından oluşturulur. Anoksiye ve oksidatif metabolizmayı bozan kimyasal ajanlara aşırı duyarlı olduğu için, varlığı stria vaskularisin aktif iyon pompalama sürecine bağlıdır. Ortalama +80 mV’luk bir değere sahiptir ve istirahat halinde dahi mevcuttur. Ses dalgasından bağımsız bir enerjidir.

2.Koklear mikrofoni: Büyük ölçüde DSH ve bunların meydana getirdiği K<sup>+</sup> iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarıları ile direk ilişkilidir. DTH harabiyetinde kaybolur.

3.Sumasyon potansiyeli: İTH içindeki elektriksel potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Ses uyarısına, frekansına ve şiddetine göre değişir.

4. Tam sinir aksiyon potansiyeli: Bu potansiyel işitme siniri tarafından oluşturulmaktadır.

**c) Sinir şifresi (neural coding) fazı:** İç ve dış saçlı hücrelerde meydana gelen elektriksel akım, kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre corti organında kodlanmış olur. İnsanlarda işitme siniri 30000 liften yapılmıştır. Bu liflerin %90-95’i miyelinli, bipolar ve İTH’nde sonlanan tip I nöron şeklindedir. Buna karşılık %5-10’u miyelinsiz, unipolar ve DTH’nde sonlanan tip II nöron şeklindedir. Tıpkı saçlı hücrelerde olduğu gibi her sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans vardır.

**d) Algı (cognition) birleştirme (association) fazı:** Tek tek gelen bu sinir iletimleri, işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Böylece sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir. Spiral gangliondaki sinir hücrelerinin aksonları n. koklearis adını alarak ponstaki koklear nukleuslara ulaşırlar. Koklear nukleuslar, ventral ve dorsal olmak üzere iki gruptur. Düşük frekanslı seslerle oluşan uyarı ventral nukleusta, yüksek frekanslı seslerle oluşan uyarı dorsal nukleusta sonlanır. Bu liflerin çoğu beyin sapının karşı tarafına geçerek superior olivar komplekse katılırlar. Lifler buradan lateral lemniskus ve inferior kollikulus'a giderler. Inferior kollikulustan çıkan lifler medial genikulat nukleus aracılığı ile temporal loptaki Sylvian fissürüne yerleşmiş işitme merkezine gelirler. (41,43)

## OTOTOKSİSİTE

### OTOTOKSİSİTEYE GENEL BAKIŞ

Ototoksisite, kimyasal maddelerin ya da ilaçların kokleada, koklear sinirde ve vestibüler sistemde yapısal hasara veya fonksiyonel bozukluğa neden olmasıdır. (45) Ototoksisite bazı sistemik uygulanan ilaçlarda yeterli biyoyararlılığa ulaşılacak dozlara çıkılmasını engelleyebilir, hatta ilacın uygulanmasından tümüyle vazgeçilmesi gerekebilir. (61,62)

İlaçlara bağlı ototoksisitenin en fazla görülen semptomları tinnitus, işitme kaybı ve baş dönmesidir. Çoğunlukla tinnitus en sık görülen semptomdur ve ardından oluşabilecek pek çok toksik etkinin erken habercisidir. Tinnitus genellikle yüksek perdeli ve 4 ile 8 kHz arasında değişen frekanstadır. Sıklıkla işitme kaybından önce ortaya çıkar ve onun yerini alır. Tinnitusun tam olarak kaybolması nadirdir. Ancak zamanla nöral elemanların dejenere olması ile tinnitus şiddetinde azalma olabilmektedir. İşitme kaybı ve tinnitus genellikle bilateral ve hemen hemen simetriktir. Bununla birlikte bu semptomlar unilateral olduğunda ototoksisite yoktur denilemez. İşitme kaybı sensorinöral tipte olup tipik olarak yüksek frekanslardan başlar. İlaça devam edilmesi ile alçak frekansları da içerecek şekilde ilerler. İşitme kaybı doza bağlı olarak geçici olabileceği gibi kalıcı tipte de olabilir. Salisilatlar ve kinin geçici işitme kaybı ve tinnitus yapar. Loop diüretikleri ani işitme kaybı yapar ve ilacın kesilmesiyle düzelme olur. Aminoglikozid grubu antibiyotikler ise genellikle kalıcı işitme kaybı yapar. (45,46)

Vestibüler fonksiyon bozukluğu nadiren kendisini gerçek vertigo olarak gösterir. Daha sıklıkla dengesizlik şeklindedir. Vestibüler semptomlar tam vestibüler kayıp gelişmedikçe, merkezi kompensatuar mekanizmaların bir sonucu olarak zamanla azalma eğilimindedir. Nistagmus olabilir ya da olmayabilir. Ototoksisite sonucu oluşabilen tipik vestibüler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak hastalar oryantasyonu sağlamak için görsel ve propriyoseptif bilgiye daha fazla gereksinim duyarlar. Dolayısıyla görsel ve propriyoseptif fonksiyonları bozulmuş daha yaşlı insanlarda klinik vestibüler bulgular daha ciddi olabilmektedir. (47,48)

Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, bağışıklık yetmezliği, altmış beş yaştan büyük olmak, kollajen vasküler hastalıklar, birden fazla ototoksik ilacın birlikte kullanılması, gürültüye maruz kalma, daha önce geçirilmiş sensorinöral kayıplar gibi faktörler ilaçlara bağlı iç kulak toksisitesi için daha yüksek riske sebep olmaktadır. (48)

## OTOTOKSİSİTENİN ODYOLOJİK MONİTORİZASYONU

Kulak burun boğaz ve baş boyun cerrahisi hekimi için ototoksik ajanla karşılaşmış hastada odyolojik değerlendirmenin gerekli olup olmadığına ve ne zaman gerektiğine karar vermek; testin zamanlaması, kullanılan ajanın özelliği, hastanın işitme durumu ve değerlendirmenin maliyeti gibi nedenlerden dolayı sıklıkla güçlük arzeder. (49)

Rutin konuşmayı ayırt etme testi ile birlikte saf ses odyometrisi (baseline odyometri = konvansiyonel odyometri) hekim açısından ototoksisiteyi değerlendirmede minimum düzeyde test gereksinimini karşılamaktadır. Ototoksisitenin saptandığı veya yüksek risk altındaki hastalar tedavi sırasında haftada bir, tedavi sonrasında da düzenli aralıklarla test edilmelidir. Elektrokokleografi maliyetinin yüksek olması, zaman ve yetmişmiş eleman gerektirmesi nedeniyle uygulama zorluğu olan ancak uygulandığında ototoksisiteyi erkenden belirleyebilen bir testtir. Baseline odyometriye uyum sağlayamayan küçük çocukları değerlendirmede ABR veya otoakustik emisyonlardan yararlanılır. (47,48) Yüksek frekans odyometri de ototoksisitenin monitorizasyonunda oldukça iyi araştırılmış ve uzun süredir kullanılmakta olan duyarlı bir metoddur.

Günümüzde ototoksisite değerlendirilmesinde odyolojik yöntemlerin sayısı artmış olmasına rağmen bunların duyarlılık ve özgüllükleri iyi ortaya konamamıştır. Elimizde uygulayabileceğimiz standart bir prosedür yoktur. Ototoksik ilaç kullanmak durumunda ve yüksek risk grubunda olan hastaların, ilaç kullanmadan önce konvansiyonel odyometri, yüksek frekans odyometri, otoakustik emisyon (OAE) ve ABR ile değerlendirilerek işitme seviyeleri tespit edilmelidir. (48)

### **Konvansiyonel Odyometri**

Konvansiyonel odyometri hekim açısından ototoksisiteyi değerlendirmede minimum düzeyde test gereksinimini karşılamaktadır. 250-8000 Hz arasında değerlendirme yapılmaktadır. Ototoksisitenin saptandığı veya yüksek risk altındaki hastalar tedavi sırasında haftada bir; tedavi sonrasında da düzenli aralıklarla test edilmelidir. (47,48) Konvansiyonel odyometri ile herhangi bir frekansta 15 dB'lik bir eşik yükselmesinin saptanması ilacın ototoksik etkisinin başladığı şeklinde yorumlanabilir. Genellikle, ototoksik etkinin başlama ölçütü olarak bir frekansta 20 dB, bir veya birkaç frekansta 15 dB'lik kayıp yeterli kabul edilmektedir. (45) Ancak, işitme eşiklerinin kokleotoksisitenin kalıcı hale gelmeden belirlenmesini sağladığını söylemek mümkün değildir. Odyometrik olarak işitme eşiklerinde düşme saptandığında çoğu zaman kalıcı hasar meydana gelmiştir ve ilacın bu anda kesilmesi durumunda bile işitmedeki azalma düzelmemektedir. Yüksek frekans odyometrik değerlendirmeler bu bakımdan daha faydalıdır. (46)

### **Yüksek frekans odyometri**

Yüksek frekans odyometri uygulamasında henüz bazı sorunlar vardır. Yüksek frekans eşikleri yaşla, mesleğe ve ırklara göre değişiklikler göstermektedir. Konvansiyonel odyometride olduğu gibi, anlamlı değişim ölçütlerinin seçilmesi önemlidir. Ototoksisite monitörizasyonu için uzun süredir kullanılmaktadır. Ototoksisitenin erken tanısı için duyarlı

bir yol olarak iki-üç günde bir yüksek frekans odyometri (9-20 kHz) yapılması önerilmektedir. Çok ciddi hastalarda sınırlandırılmış 5 frekans monitörizasyon protokolü önerilmiştir. (48) Valente ve arkadaşları, 8000-14000 Hz'de 10 dB'yi aşan veya 16000-18000 Hz'de 15 dB'yi aşan değişimleri ölçüt olarak belirlemişlerdir (54). Dreschler ve arkadaşları ise bir frekansta 20 dB ve fazlası, iki frekansta 15 dB, dört veya daha fazla frekansta 10 dB'lik eşik yükselmesini hem konvansiyonel hem de yüksek frekans odyometride ototoksiste ölçütü olarak belirlemişlerdir. Farklı görüşler olmasına rağmen, yüksek frekans odyometride 8000-14000 Hz frekanslar arasında 15 dB'lik ya da daha fazla eşik yükselmesinin ototoksik ilacın zararlı etkisinin başladığı biçiminde yorumlanması önerilmiştir. (55)

### **Elektrokokleografi**

Elektrokokleografi, kokleada gerçekleşen elektriksel aktivitenin kaydedilmesi yöntemidir. Aktif elektrot, bir yüzey elektrodu olarak dış kulak yoluna ya da transtimpanik olarak iğne elektrot yuvarlak pencere nişinin önünde promontoriuma yerleştirilir. Elektrot yuvarlak pencereye ne kadar yakınsa o kadar net ve büyük amplitüdlü potansiyeller elde edilir. Verilen sesle birlikte belli başlı üç elektriksel yanıt ortaya çıkar. Bunlar, reseptör kökenli koklear mikrofoni, koklear sinirden kaynaklanan sumasyon potansiyelleri ve bileşik aksiyon potansiyelleridir. Koklear patolojilerde bu dalgalardan son ikisinde distorsiyon belirir. (60) Pahalı ve invaziv bir teknik olması, zaman ve yetiştirilmiş eleman gerektirmesi nedeniyle uygulama zorluğu olan; ancak, uygulandığında ototoksisteyi erken belirleyebilen bir testtir.

### **Otoakustik emisyonlar (OAE)**

Spontan ya da akustik uyarana yanıt olarak kulak tarafından üretilen ve dış kulak kanalından ölçülebilen düşük seviyeli seslerdir (50,51,52) Dış tüylü hücre hareketi koklea içerisinde mekanik bir enerji ortaya çıkarır. Bu enerji oval pencere ile orta kulağa ve 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. Sensorinöral işitme kaybı olmayan kulaklarda spontan otoakustik emisyonlar (SOAE), geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar (TEOAE) ve distortion product otoakustik emisyonlar (DPOAE) elde edilirken, 30 dB'yi geçen işitme kayıplarında TEOAE elde edilemezken DPOAE'ler elde edilebilmektedir. (56,57) Uygulamalarının kolay ve hızlı olması, hasta tarafından kolay tolere edilebilir olması, objektif sonuca dayalı olması ve invaziv olmayan bir teknik olması nedeniyle ototoksik ilaç kullanan hastaların monitörizasyonunda OAE'ler özel bir yere sahiptir. Otoakustik emisyonlar özellikle dış tüylü hücreleri etkileyen ototoksik ilaçların erken etkilerinin belirlenmesinde kullanılır. Yapılan klinik çalışmalarda OAE'lerin ototoksiste monitörizasyonunda işitme kaybı gelişmeden, erken koklear değişiklikleri saptamada değerli olduğu bildirilmiştir. Ototoksik etkinin tanınmasını konvansiyonel odyometriden çok daha önce sağlayan bir tekniktir. Ancak, orta kulak fonksiyonlarının önceden değerlendirilmesi ve orta kulağın sağlam olduğunun saptanması doğru tanı için önemlidir. (57)

### **İşitsel beyin sapı yanıtı (Auditory Brainstem Responses = ABR)**

İşitsel beyin sapı yanıtı (ABR), işitme sinirinden beyin sapı yollarına uzanan bölge içinde uyarılan elektriksel aktiviteye denir.

Bu davranımlar ilk kez Sohmer ve Feinmesser tarafından 1967’de elektrokokleografi çalışmaları sırasında kaydedilmiş ve ilk kez 1970’te Jewett, Romano ve Willinston tarafından tanımlanmıştır. Jewett ve Willinston (1971), birbirinden bağımsız yedi dalgadan oluşan bir dalga serisi tanımlamış ve dalgaları romen rakamı ile adlandırmıştır (I-VII dalgalar). Bu dalgalar, uyarıcının verilmesinden sonraki ilk 10 ms içinde ortaya çıkar. Bunlar, asendan işitme siniri ve beyin sapı nöronlarının eşzamanlı olarak harekete geçmesi ile elde edilen süregelen elektriksel aktivitenin uzak alan kaydıdır. Elektriksel aktivite oluşumu için kullanılan akustik uyarılar elektriksel enerjiyi akustik enerjiye döndüren bir cihaz (akustik dönüştürücü) yoluyla verilir. Uyarıcı verildikten sonra birkaç milisaniyelik zaman içinde işitsel beyin sapı davranımını yansıtan görüntüler oluşur. (58)

Uyarıcı tipi olarak klik, tone burst veya tone pıpler kullanılabilir. Kısa süreli olmaları ve yükselme zamanlarının hızlı olması nedeniyle klik uyarılar, geniş bir frekans aralığında enerjiye sahiptirler. Bu nedenle ABR ile işitme eşiği elde edilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Klik uyarı kullanmanın avantajı, basilar membranın geniş bir bölümünü aynı anda uyarması ve böylece birçok sinir lifini eşzamanlı olarak tetikleyerek, güçlü bir beyin sapı cevabına yol açmasıdır. Klik uyarının dezavantajı, özellikle alçak frekanslarda, frekansa özgü cevabın elde edilememesidir. Klik uyarılarla elde edilen işitsel beyin sapı cevapları, 1000-4000 Hz frekans aralığındaki işitme hakkında bilgi vermektedir. (58,60)

Belirli bir frekanstaki işitsel duyarlılığın saptanmasında kullanılan en yaygın yöntem, ABR ölçümlerinde tone burst gibi kısa tonal uyarılar kullanılmasıdır. Literatürde frekansa özgü uyarı çeşitli şekillerde isimlendirilmektedir. Örneğin kısa süreli saf sesler (< 10ms) ve filtrelenmiş klik uyarılar tone pip olarak adlandırılır.

I. dalga, 8. sinirin distal ucu içinde oluşan potansiyellerin uzak alan göstergesidir. Kokleadan çıkan ve internal akustik kanala giren 8. sinir liflerinin afferent aktivitesinin sonucu olarak kaydedilir. Dalga II, Moller’e göre 8. sinirin proksimal ucundan kaynaklanır. Normal işiten insanlarda dalga III’ün kaynaklarını tanımlamak üzere yapılan çalışmalara göre bu dalga, koklear çekirdek içindeki veya yakınındaki ikincil sıra nöron aktivitesinden ve koklear çekirdeğe giren sinir liflerinden doğar. (60) Dalga IV’ün superior oliver kompleksin medial çekirdeğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Dalga V, ABR’nin klinik uygulamasında en fazla analiz edilen bileşendir. Kaynağının inferior kollikulus olduğu düşünülür. Inferior kollikulus, işitsel beyin sapında büyük ve karmaşık rolü olan bir yapıdır. Yaklaşık 6-7 mm çapındadır. Farklı nöronal yapıya sahip alt grupların toplamının birleşimidir (61,64).

VI. ve VII. dalgaların kaynakları konusunda kesin bulgular yoktur. Moller bu dalgaların inferior kollikulustaki nöronların devam eden senkronize hareketlerinden kaynaklandığını söylemektedir. (58)

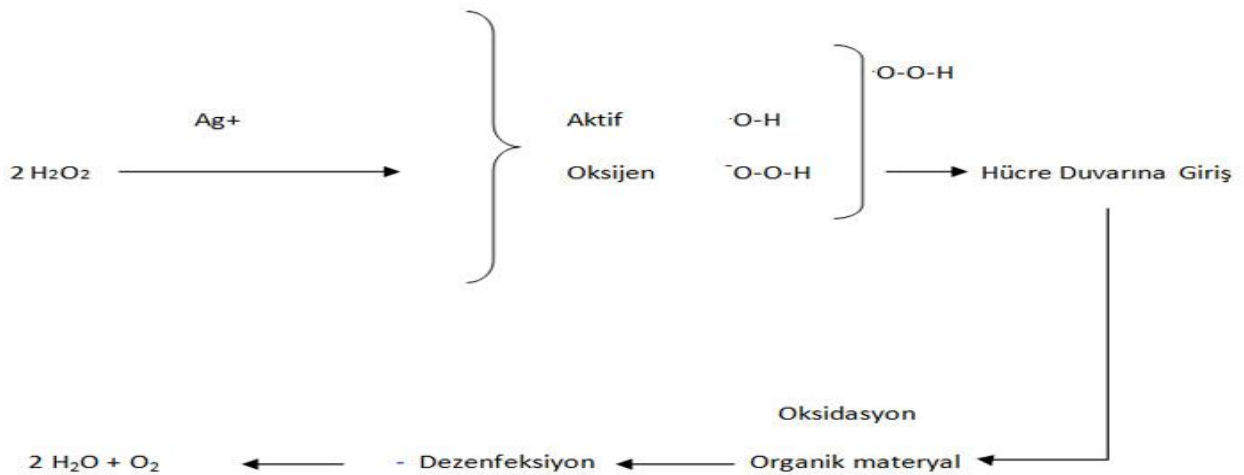
Klinik uygulamalarda I. III. ve V. dalgaların latansları ve dalgalararası latanslar tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Uyarı şiddetinin değişmesi ABR’nin temel ölçütleri olan amplitüt, latans ve dalga morfolojisinin üçünü de etkiler. Azalan şiddetle dalga latansları uzar, amplitüdler azalır ve dalga morfolojisi bozulur. ABR konvansiyonel odyometrik ölçüme uyum sağlayamayan küçük çocuklarda ve bebeklerde işitme eşiğinin saptanması ve işitme monitörizasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Araştırmacılar, ABR’nin ototoksik değişikliklerin erken fark edilmesinde kullanılabileceğini ve böylelikle konuşma frekanslarında oluşabilecek kaybın önlenilebileceğini ileri sürmüşlerdir. Kayıt sırasında hasta

ses ve elektromanyetik yalıtımı sağlanmış loş bir odada, sessiz, sakin, boyun ve skalp adaleleri gevşetilmiş olarak sırt üstü yatar pozisyonda olmalıdır. Gerekirse diezepamla sedasyon ve kas gevşemesi sağlanmalıdır. Yanıt latansları derin uykudan, sedasyondan, anesteziyen ya da nontoksik düzeylerdeki herhangi bir ilaçtan etkilenmez. Uyanıklık ve dikkat de potansiyelleri etkilemez. (60)

## HİDROJEN PEROKSİT VE GÜMÜŞ BİLEŞİMİ

Havuzlar ve su bazlı eğlence ortamları çeşitli mikroorganizmalarla enfekte kullanıcılar tarafından kontamine olabilir. Bu mikroorganizmalar sağlıklı kullanıcılara bulaşp hastalık yapabilir, hatta bu durum salgınlara neden olabilir. (1) Çevrede nesneler üzerinde bulunan muhtemel patojen mikroorganizmaları yok etme işlemine dezenfeksiyon denir. (5) Klor ve diğer klor bazlı ürünlerin yüksek etkinlik ve düşük maliyeti nedeniyle yaygın olarak yüzme havuzları, içme suyu ve çevre için kullanıldığı bilinmektedir. Ancak kullanımı sonrası ortamda trihalometan gibi sağlığa zararlı bir takım kalıntı maddeler oluşturması, inhalasyonunun akciğerlerde ciddi hasara neden olmasına ve ciltte alerjik reaksiyonlar görülmesine neden olmaktadır. Renk ve kokusu nedeniyle de rahatsız edici olmasından dolayı alternatif dezenfektanlar araştırılmaktadır. (1,4) Bir çözüm olarak hidrojen peroksit gibi, yan ürün oluşumu olmaksızın yüzme havuzu suları ve çevreyi dezenfekte eden alternatif kimyasallara ilgi artmaktadır. (1)

Hidrojen peroksit oluşturduğu serbest oksijen radikalleri ile kuvvetli bir dezenfektandır. Ancak ısı, katalaz ve peroksidaz enzimlerinin etkisi ile kolaylıkla parçalanarak oksijen ve suya dönüşür. Yani hidrojen peroksit stabil bir madde değildir. Kolaylıkla su ve oksijene ayrışır. Bu yüzden kolloidal gümüş ile stabilize edilmektedir. Ortamda mikroorganizma gibi organik bir madde bulunması durumunda gümüş, hidrojen peroksiti serbest bırakır ve oluşan oksijen radikalleriyle hücre zarı parçalanır. Birlikte kullanılmasının bir avantajı da gümüşün hücre çekirdeğine etki ederek parçalaması ve böylece direnç oluşmaması nedeniyle tekrarlayan kullanımlara uygun olmasıdır. (2,3,12)



Yüzme havuzlarında hidrojen peroksit ve gümüş bileşimi ile mikroorganizmaların elimine edilip uygun dezenfeksiyon sağlanması için etkin dozu belirlemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, *Salmonella spp.*, *Serratia mersencens*, *Listeria monocytogenes*, *P. aures* gibi birçok gram pozitif ve negatif bakteri ve *C. albicans* ve *A. niger* gibi mantarlar çeşitli besiyerlerde üretilip farklı konsantrasyonlardaki hidrojen peroksit ve gümüş ile oluşturulan bileşimler besiyerlere eklenmiştir. Sonuçta % 50 hidrojen peroksit ve % 0.05 gümüş içeren bileşim 20 mg/L ile 70 mg / L arasında değişen dozlarda etkin bulunmuştur. 70 mg/L derişiminin algler dahil tüm mikroorganizmaları elimine ettiği, cilt ve korneaya toksik etkisi bulunmadığı görülmüştür. Bu oranlar yüzme havuzu suyunda da denenmiş optimal etkin dozun 30mg/L olduğu görülmüştür. (1,6)



## MATERYAL VE METOD

### Deney Hayvanları

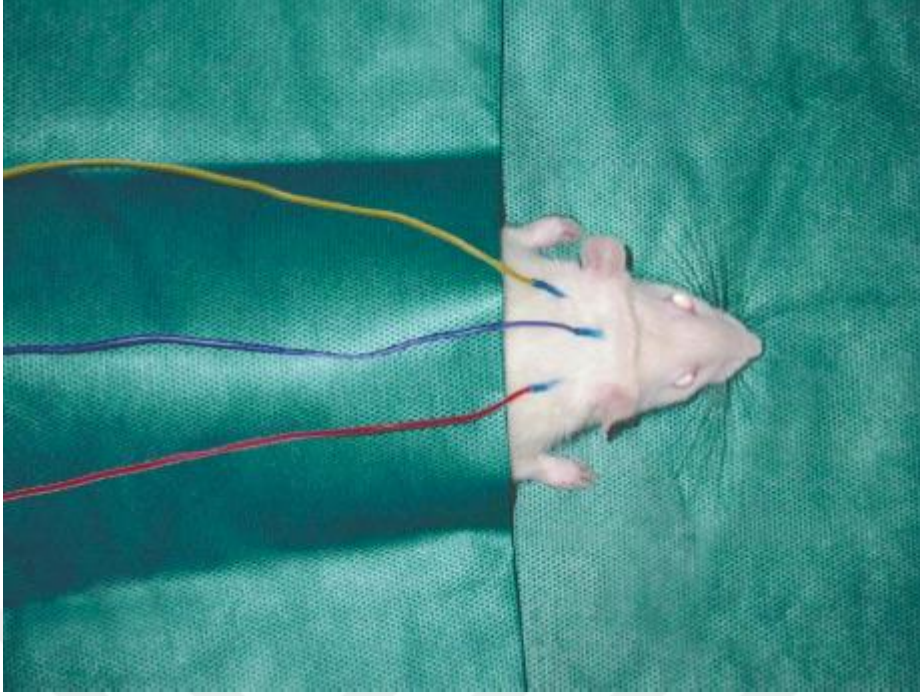
Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Etik Kurulu'ndan 2013 tarihinde onay alındıktan sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarından (DEÜTFDHAL) temin edilen her biri ortalama ağırlıkları 200 – 250g olan, outbreeding yetiştirilen, 14 adet Wistar türü Albino dişi sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanlar çalışma süresince oda ısısında ( $20 \pm 2$  °C) ve 12' şer saatlik aydınlık / karanlık ortamında tutulup, standart pelet sıçan yemi ile beslendi. Suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı. Çalışmaya başlamadan önce sıçanlar bir hafta süreyle bu ortamda izlenip ortama uyum göstermeleri sağlandı.

### Hayvanların Hazırlanması ve Deneysel İşlem

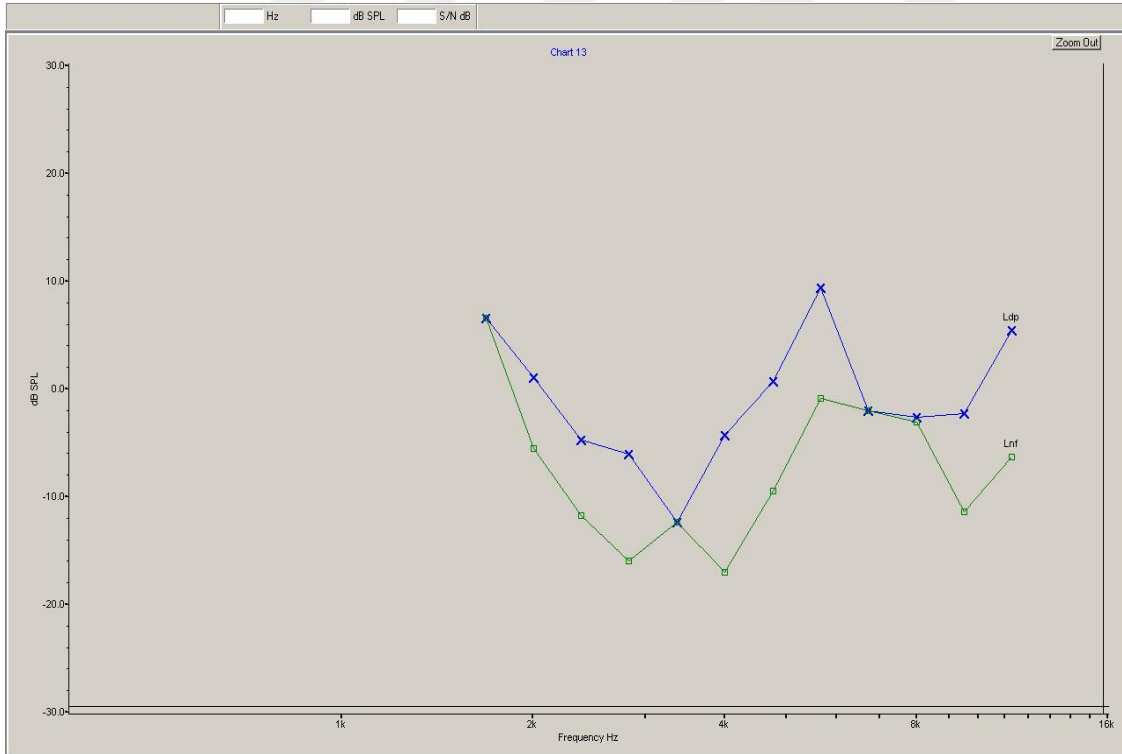
Rastgele seçilen 14 sıçana otomikroskopik bakı ve işitme testleri(ABR-DPOAE) yapıldı. Girişimsel işlemler ve işitme fonksiyonları değerlendirilmeden önce sıçanlara Ketamin hidroklorid (40mg/kg - Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve Ksilazin hidroklorid (5mg/kg - Rompun, Bayer, Almanya) intraperitoneal uygulanarak anestezi sağlandı. Sıçanlar anestezi sonrası sıcak bir örtü üzerine yatırıldı. Tüm deneklerin bilateral timpanik membranları ameliyat mikroskobu (Zeiss, S1, Almanya) ve kulak spekulumu kullanılarak görüntülendi. Dış ve orta kulak patolojisi olan sıçan saptanmadı. Muayenesi yapılan sıçanların tümüne preoperatif bilateral bazal ABR ve DPOAE ölçümleri yapıldı. Sıçanların 2 tanesinde işitme kaybı olduğu gözlemlendi için çalışma dışı bırakıldı ve çalışmaya başka deney hayvanları eklendi. Değerlendirme sonucunda normal olan 14 deney hayvanı çalışmaya dahil edildi.

### İşitsel Uyarılmış Potansiyeller ve Kayıt

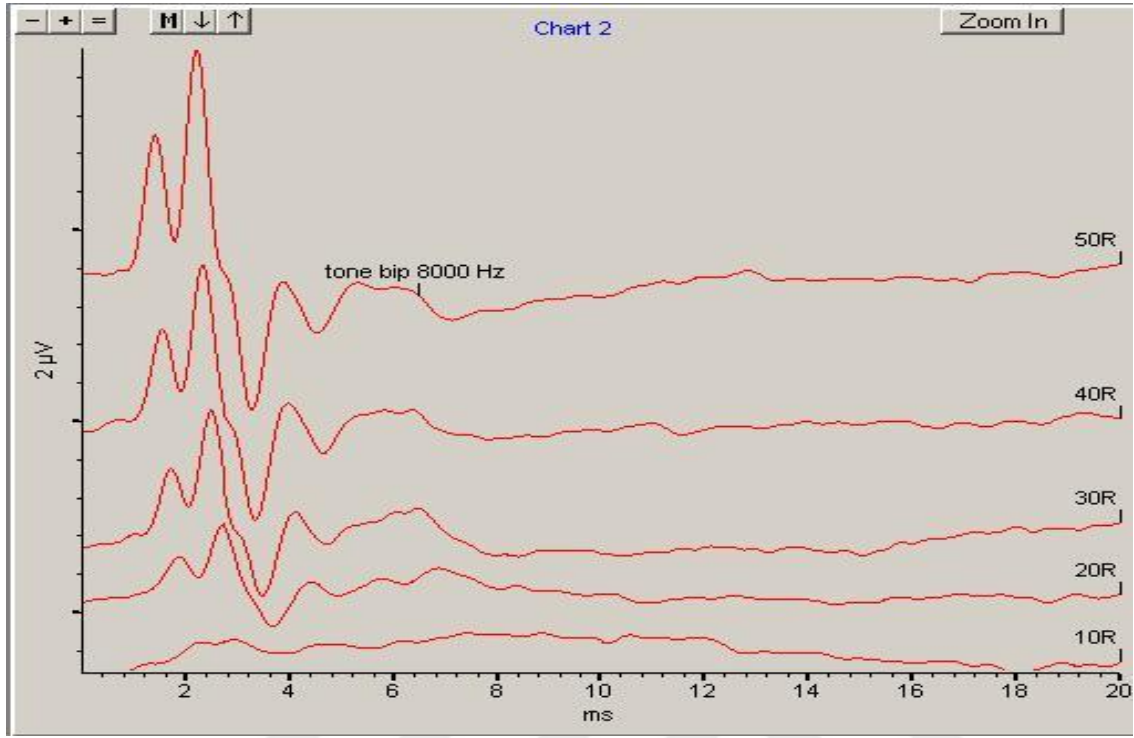
Anestezi uygulanan sıçanların bilateral kulaklarından ABR ve DPOAE ölçümleri yapılmıştır. Ölçüm CSI AUDERA® (2007,USA) marka cihaz kullanılarak sessiz bir odada yapıldı. DPOAE prematüreler için üretilmiş dış kulak yolu probu ile ABR ise EMG subdermal iğne elektrotu ile yapıldı. Elektrot yerleşimi, aktif elektrot vertex'te, topraklama elektrodu kontralateral mastoid üzerinde ve referans elektrot ipsilateral mastoid üzerinde olacak şekilde yapıldı. (Resim 14) Uyarıcılar THD39 kulaklıkla verildi. Kulaklık sağ pinna üzerine kulak kanalının pinna ile kapanmasına yol açmayacak şekilde yerleştirildi. DPOAE de 2000, 4000, 6000, 8000, 12000 Hz de (2f1-f2 frekansta L1:70dB, L2:70dB değerleri ile) S/N (signal to noise ratio) değerleri kaydedildi . (resim 15) ABR de ise 4000-8000 Hz arasında click uyarı ile eşik değerler bakılmıştır. (resim 16)



**Resim 14:** Sıçanlara iğne elektrot uygulanması.



**Resim 15:** DPOAE ölçümü



**Resim 16:** ABR ölçümü

Eşik düzeyi, gözle saptanabilen, tekrarlanabilirliği olan en düşük şiddet seviyesindeki davranım olarak tanımlanmıştır. Uyarıcı, 70 dB nHL düzeyinde verilmeye başlanmış ve şiddet düzeyi eşiğe yaklaşıncaya kadar 20 dB’lik adımlarla azaltılmıştır. Eşiğe yaklaşıncaya 10 dB’lik şiddet adımları tercih edilerek, eşik saptanmıştır. Her ölçüm için en az iki trase oluşturularak davranım tekrarlanabilirliği sınanmış ve eşik saptaması için sağlama yapılmıştır. 70 dB nHL düzeyinde davranım elde edilmediği durumlarda 90 dB nHL uyarıcı seviyesi kullanılmıştır. ABR eşiği, ABR’nin II. dalgasının gözlenebildiği en düşük şiddet seviyesi olarak tanımlanmıştır. (14)

### Operasyon

Ketamin hidroklorid (40mg/kg - Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve Ksilazin hidroklorid (5mg/kg- Rompun, Bayer, Almanya) intraperitoneal uygulanarak anestezi sağlandı. Tüm deneklerin bilateral timpanik membranları ameliyat mikroskobu (Zeiss, S1, Almanya) ve kulak spekulumu kullanılarak görüntülendi. Sivri bir pik yardımı ile timpanik membranlar bilateral subtotal olarak perforate edildi.



**Resim 17:** Mikroskop altında sıçan kulak muayenesi ve miringotomi uygulanması.

Operasyon yapılan 14 adet sıçan rastgele 2 gruba ayrıldı. Her bir grupta da 2 adet subgrup oluşturuldu. 7 sıçanın sağ kulakları Ia , sol kulakları Ib ve diğer 7 sıçanın sağ kulakları Iia, sol kulakları Iib grubu olarak belirlendi. Her iki gruptaki sıçanlara operasyon sonrasında, topikal ilaç uygulaması öncesinde genel anestezi altında ABR ve DPOAE ölçümleri tekrarlandı. Aynı ölçümler 10 gün topikal ilaç uygulaması sonrasında tekrar yapıldı.

#### **Deney hayvanları grupları**

**Grup I (n:7) :** Sıçanların sağ kulaklarına hidrojen peroksit ve gümüş bileşimi (havuz suyunda denenmiş ve rutin olarak kullanılan optimal etkin derişimde 30mg/L , Teknobim®) 10 gün boyunca uygulandı (**Grup Ia**). Sol kulaklarına ise serum fizyolojik 10 gün boyunca uygulandı (**Grup Ib**)

**Grup II (n:7) :** Sıçanların sağ kulaklarına hidrojen peroksit ve gümüş bileşimi (havuz suyunda denenmiş ve maksimum kullanımı uygun olan derişimde 70mg/L , Teknobim®) 10 gün boyunca uygulandı (**Grup Iia**). Sol kulaklarına ise serum fizyolojik 10 gün boyunca uygulandı (**Grup Iib**).

| Günler                      | GRUP I(n:7)                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                               | GRUP II(n:7)                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | Grup Ia<br>(Sağ kulak)                                                                                                                                                                                                                    | Grup Ib<br>(Sol kulak)                                                                                                                                                                        | Grup IIa<br>(Sağ kulak)                                                                                                                                                                                                                   | Grup IIb<br>(Sol kulak)                                                                                                                                                                       |
| <b>1.gün</b>                | 1-Anestezi altında otomikroskopik bakı<br>2-Operasyon öncesi işitme testleri (ABR-DPOAE)                                                                                                                                                  | 1-Anestezi altında otomikroskopik bakı<br>2-Operasyon öncesi işitme testleri (ABR-DPOAE)                                                                                                      | 1-Anestezi altında otomikroskopik bakı<br>2-Operasyon öncesi işitme testleri (ABR-DPOAE)                                                                                                                                                  | 1-Anestezi altında perforasyon<br>2-Perforasyon sonrası işitme testleri (ABR-DPOAE)                                                                                                           |
| <b>2.gün</b>                | 1-Anestezi altında perforasyon<br>2-Perforasyon sonrası işitme testleri (ABR-DPOAE)<br>3-Topikal uygulama: <b>Sağ kulaklarına</b> kulağı dolduracak şekilde <b>30 mg/L</b> derişimde <b>hidrojen peroksit ve gümüş</b> bileşimi uygulandı | 1-Anestezi altında perforasyon<br>2-Perforasyon sonrası işitme testleri (ABR-DPOAE)<br>3-Topikal uygulama: <b>Sol kulaklarına</b> kulağı dolduracak şekilde <b>serum fizyolojik</b> uygulandı | 1-Anestezi altında perforasyon<br>2-Perforasyon sonrası işitme testleri (ABR-DPOAE)<br>3-Topikal uygulama: <b>Sağ kulaklarına</b> kulağı dolduracak şekilde <b>70 mg/L</b> derişimde <b>hidrojen peroksit ve gümüş</b> bileşimi uygulandı | 1-Anestezi altında perforasyon<br>2-Perforasyon sonrası işitme testleri (ABR-DPOAE)<br>3-Topikal uygulama: <b>Sol kulaklarına</b> kulağı dolduracak şekilde <b>serum fizyolojik</b> uygulandı |
| <b>3-11.gün<br/>(9 gün)</b> | 1-Hafif eter anestezisi altında topikal uygulama: <b>Sağ kulaklarına</b> kulağı dolduracak şekilde <b>30 mg/L</b> derişimde <b>hidrojen peroksit ve gümüş</b> bileşimi uygulandı                                                          | 1-Hafif eter anestezisi altında topikal uygulama: <b>Sol kulaklarına</b> kulağı dolduracak şekilde <b>serum fizyolojik</b> uygulandı                                                          | 1-Hafif eter anestezisi altında topikal uygulama: <b>Sağ kulaklarına</b> kulağı dolduracak şekilde <b>70 mg/L</b> derişimde <b>hidrojen peroksit ve gümüş</b> bileşimi uygulandı                                                          | 1-Hafif eter anestezisi altında topikal uygulama: <b>Sol kulaklarına</b> kulağı dolduracak şekilde <b>serum fizyolojik</b> uygulandı                                                          |
| <b>12.gün</b>               | 1-Anestezi altında işitme testleri (ABR-DPOAE)<br>2- Sakrifikasyon                                                                                                                                                                        | 1-Anestezi altında işitme testleri (ABR-DPOAE)<br>2- Sakrifikasyon                                                                                                                            | 1-Anestezi altında işitme testleri (ABR-DPOAE)<br>2- Sakrifikasyon                                                                                                                                                                        | 1-Anestezi altında işitme testleri (ABR-DPOAE)<br>2- Sakrifikasyon                                                                                                                            |

**Tablo 1:** Yapılan işlemlerin zamanlamasının ayrıntılı listesi

Topikal uygulamaları yapmak için hafif eter anestezisi (Eter, Galenik, Türkiye ) altında sıçanlar immobilize edildi. Hergün uygulama öncesi otomikroskopik bakı yapılarak perforasyon tekrar gözlemlendi. Sıçan timpan membranlarının ortalama 72 saatte kapandığı gözlemlendi. Perforasyon kapanan sıçanların timpanik membranları tekrar perfore edildi. 10 gün boyunca hergün kulaklara kulağı dolduracak şekilde uygulanacak topikal maddeler dental enjektör (28gauge) yardımıyla yapıldı. 30 dakika kulakta kalması sağlandı.



**Resim 18:** Sedatize edilen sıçanlara intratimpanik ilaç uygulananımı.

Başlangıç gününden 12 gün sonra (son topikal uygulamadan 1 gün sonra- 1 gün süre ile orta kulaktaki enjeksiyonların temizlenmesi açısından beklenildikten sonra) çalışmada kullanılan bütün sıçanlara intraperitoneal yolla verilen 50 mg/kg Ketaminhidroklorür ve Xylazine 7,5 mg/kg kombinasyonu ile yeniden anestezi sağlandı. Sıçanların kulakları mikroskop altında tekrar muayene edildi. Tüm gruplarda ki sıçanların tedavi sonrası işitme eşikleri (ABR-DPOAE) tespit edildi.

İşitme eşikleri alınan sıçanlar sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen sıçanların bilateral temporal kemikleri, 8. kranial sinirleri ve beyin dokuları çıkarıldı, mikroskopik bakı ve histopatolojik inceleme için ayrıldı.



**Resim 19:** Sakrifikasyon, diseke edilen temporal kemikler

### Histopatolojik değerlendirme

Çıkarılan temporal kemikler, 8. kranial sinirler ve beyin dokuları hacimlerinin 10 katı miktarda % 10 formalin solüsyonu içine konuldu. Oda ısısında 48 saat tespit edildi. Doku örnekleri, 3 gün %5 glacial asetik asit solüsyonunda dekalsifikasyon işlemine alındı. Dekalsifikasyon kesit yaparak kontrol edilip çeşme suyunda bir saat yıkandıktan sonra kasetlenip rutin parafin doku takibine alındı. Hazırlanan parafin bloklardan alınan 5 mikronluk kesitler Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanarak, ışık mikroskobu altında histopatolojik olarak değerlendirildi. Koklea örneklerinde korti organını oluşturan hücrelerin yapı ve dizilimleri, spiral gangliyon hücrelerinde sayı, nukleuslarında piknotik değişiklikler, kromatolizis ve stria vasküleriste vakuolizasyon olup olmadığı çalışma ve kontrol grubu karşılaştırılarak değerlendirildi.

### İstatistik

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde tablo ve grafik olarak sunuldu. Araştırma sonuçlarının istatistik analizi, SPSS için Windows istatistik programının 16.0 versiyonu kullanılarak  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyinde incelendi. Kruskal-Wallis testi ile (nonparametrik bir test) değerlendirilme yapılarak 'p' değerinin 0,05 in altında olması anlamlı kabul edildi. Operasyonun hemen ardından (postoperatif) ve 10. gün ölçülen değerler açısından tüm gruplar karşılaştırmalı olarak Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Anlamlı sonuç saptanan gruplar Mann Whitney U testi ile karşılaştırılarak bakıldı. Ayrıca her grup kendi içinde postoperatif ve 10. gün ölçülen değerler açısından Mann Whitney U testi ile karşılaştırılarak bakıldı.

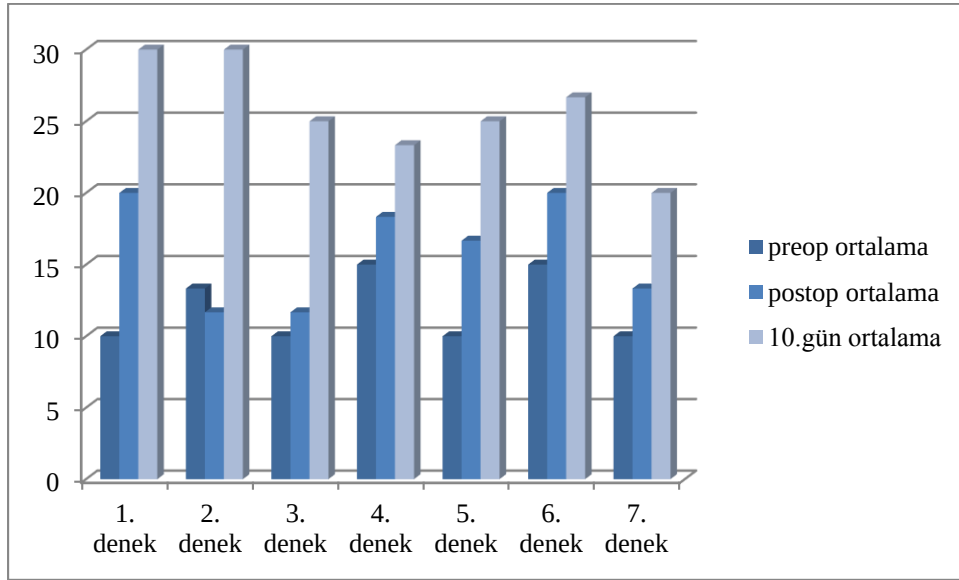
## ODYOLOJİK BULGULAR VE İSTATİSTİKİ ANALİZ

Tüm hayvanlara preop, postop ve 10 gün topikal uygulama sonrası ABR ölçümleri 4, 6, 8 kHz tone burst uyarıcılar kullanılarak yapılmış ve ortalama değerler hesaplanmıştır. Aşağıdaki tablolarda grup Ia , grup Ib, grup IIa ve grup IIb için ABR eşik değerleri özetlenmiştir.

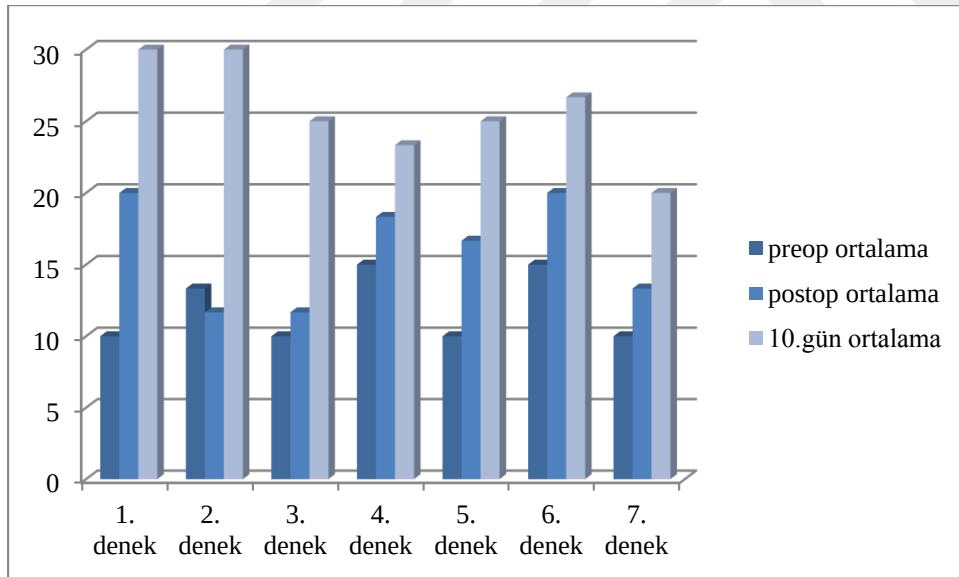
Tüm gruplarda preop eşik değerler her denek için 20 dB düzeyi üst sınır belirlenerek normal işitme eşiği kabul edilmiştir. Eşik üstünde kalan 2 denek çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya işitme düzeyi normal olan 2 denek daha eklenmiştir. Çalışmaya dahil tüm sıçanların işitme değerleri normal olarak değerlendirildi.

| grup Ia  | preop<br>4000Hz | preop<br>6000Hz | preop<br>8000Hz | preop<br>ortalama | postop<br>4000Hz | postop<br>6000Hz | postop<br>8000Hz | postop<br>ortalama | 10. gün<br>4000Hz | 10. gün<br>6000Hz | 10. gün<br>8000Hz | 10.gün<br>ortalama |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 1. denek | 10              | 10              | 10              | 10                | 25               | 25               | 10               | 20                 | 30                | 30                | 30                | 30                 |
| 2. denek | 10              | 10              | 20              | 13,33             | 10               | 15               | 10               | 11,67              | 30                | 30                | 30                | 30                 |
| 3. denek | 10              | 10              | 10              | 10                | 10               | 10               | 15               | 11,67              | 25                | 20                | 30                | 25                 |
| 4. denek | 15              | 15              | 15              | 15                | 20               | 20               | 15               | 18,33              | 30                | 20                | 20                | 23,33              |
| 5. denek | 10              | 10              | 10              | 10                | 15               | 15               | 20               | 16,67              | 25                | 25                | 25                | 25                 |
| 6. denek | 15              | 10              | 20              | 15                | 20               | 20               | 20               | 20                 | 30                | 25                | 25                | 26,67              |
| 7. denek | 10              | 10              | 10              | 10                | 20               | 10               | 10               | 13,33              | 20                | 20                | 20                | 20                 |

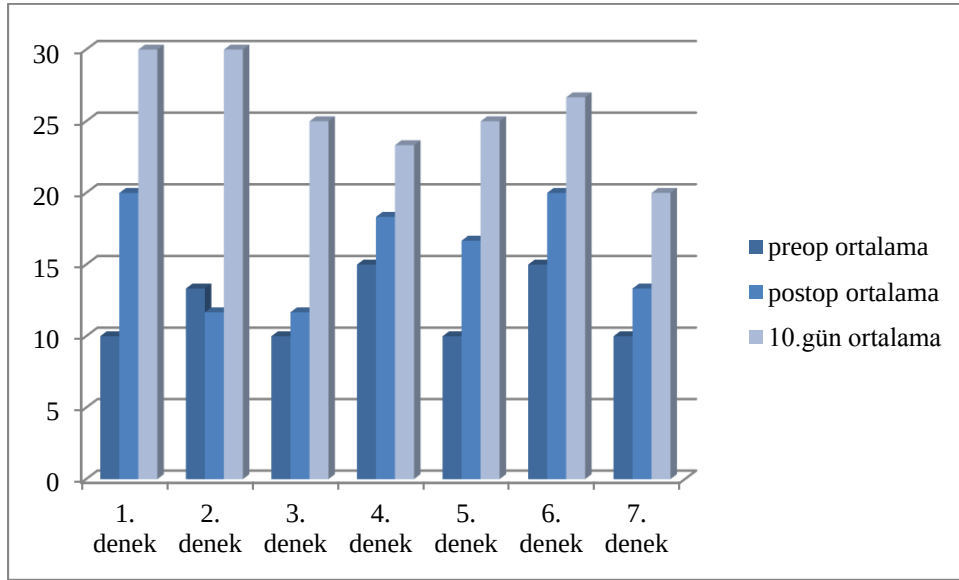
**Tablo 2:** Grup Ia işitsel beyinsapı davranım eşikleri (ABR) (dB)



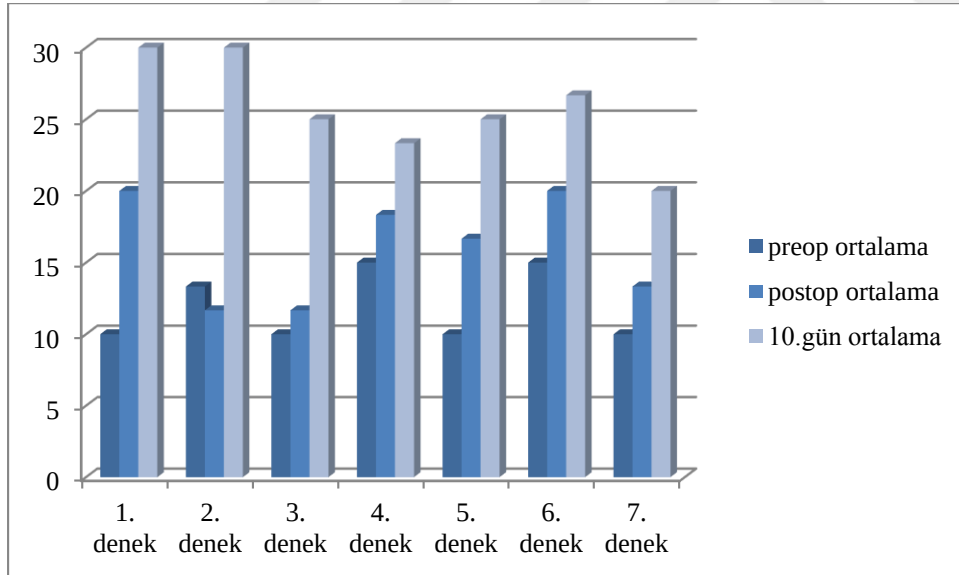
**Grafik 1:** grup I a 4000 Hz preop, postop ve 10. gün karşılaştırmalı ABR değerleri



**Grafik 2:** grup I a 6000 Hz preop, postop ve 10. gün karşılaştırmalı ABR değerleri



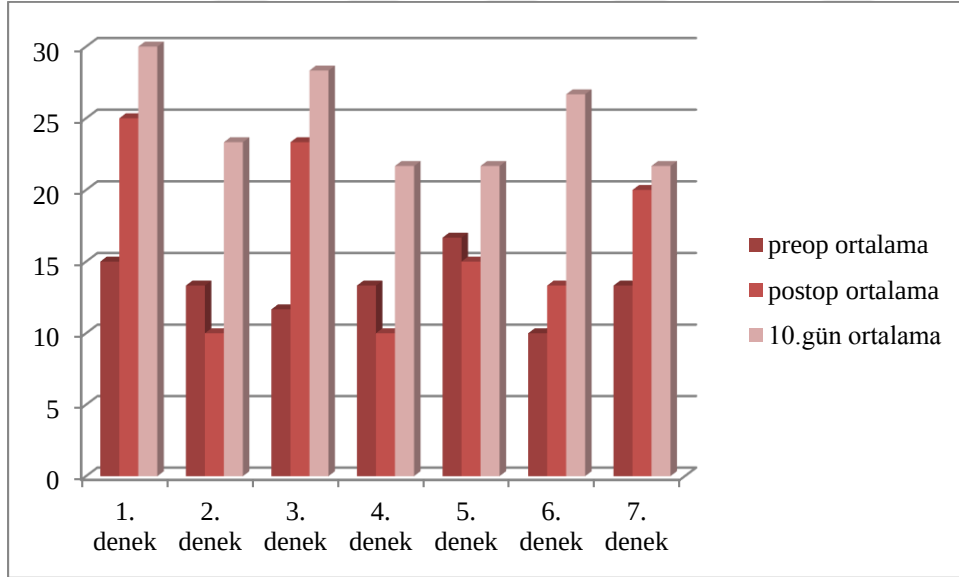
**Grafik 3:** grup I a 8000 Hz preop, postop ve 10. gün karşılaştırmalı ABR değerleri



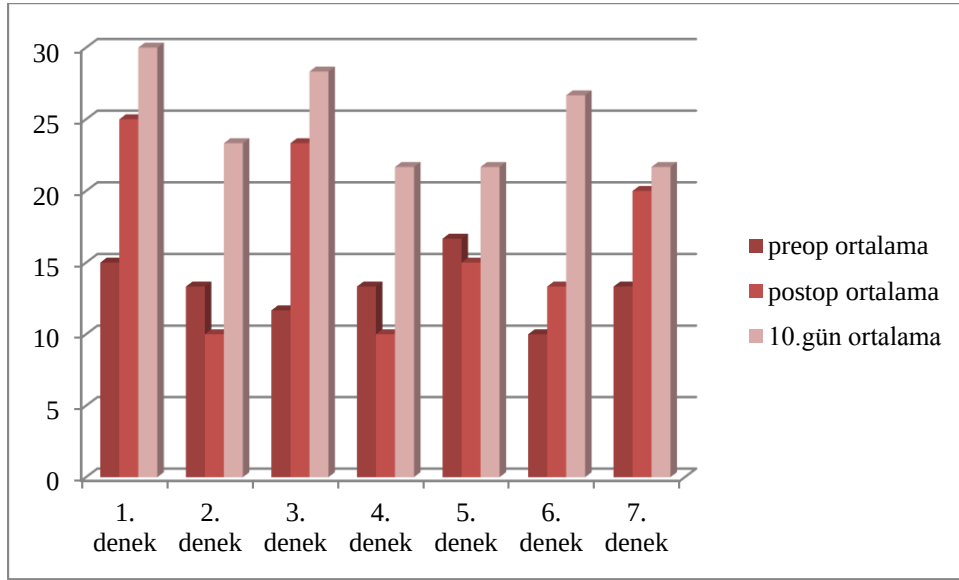
**Grafik 4:** grup I a preop ortalama, postop ortalama ve 10. gün ortalama karşılaştırmalı ABR değerleri

| Grup Ib  | preop<br>4000Hz | preop<br>6000Hz | preop<br>8000Hz | preop<br>ortalama | postop<br>4000Hz | postop<br>6000Hz | postop<br>8000Hz | postop<br>ortalama | 10.gün<br>4000Hz | 10.gün<br>6000Hz | 10.gün<br>8000Hz | 10.gün<br>ortalama |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|
| 1. denek | 15              | 15              | 15              | 15                | 25               | 25               | 25               | 25                 | 30               | 30               | 30               | 30                 |
| 2. denek | 10              | 10              | 20              | 13,33             | 10               | 10               | 10               | 10                 | 20               | 20               | 30               | 23,33              |
| 3. denek | 10              | 10              | 15              | 11,67             | 20               | 20               | 30               | 23,33              | 30               | 30               | 25               | 28,33              |
| 4. denek | 20              | 10              | 10              | 13,33             | 10               | 10               | 10               | 10                 | 20               | 20               | 25               | 21,67              |
| 5. denek | 20              | 20              | 10              | 16,67             | 20               | 15               | 10               | 15                 | 20               | 15               | 30               | 21,67              |
| 6. denek | 10              | 10              | 10              | 10                | 10               | 10               | 20               | 13,33              | 25               | 25               | 30               | 26,67              |
| 7. denek | 15              | 10              | 15              | 13,33             | 25               | 10               | 25               | 20                 | 20               | 20               | 25               | 21,67              |

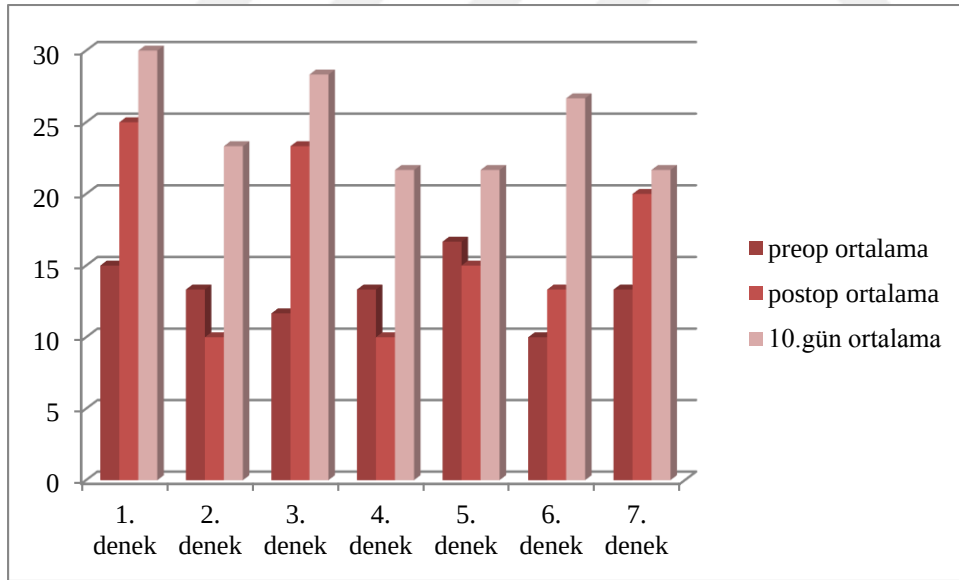
**Tablo 3:** Grup Ib işitsel beyinsapı davranım eşikleri (ABR) (dB)



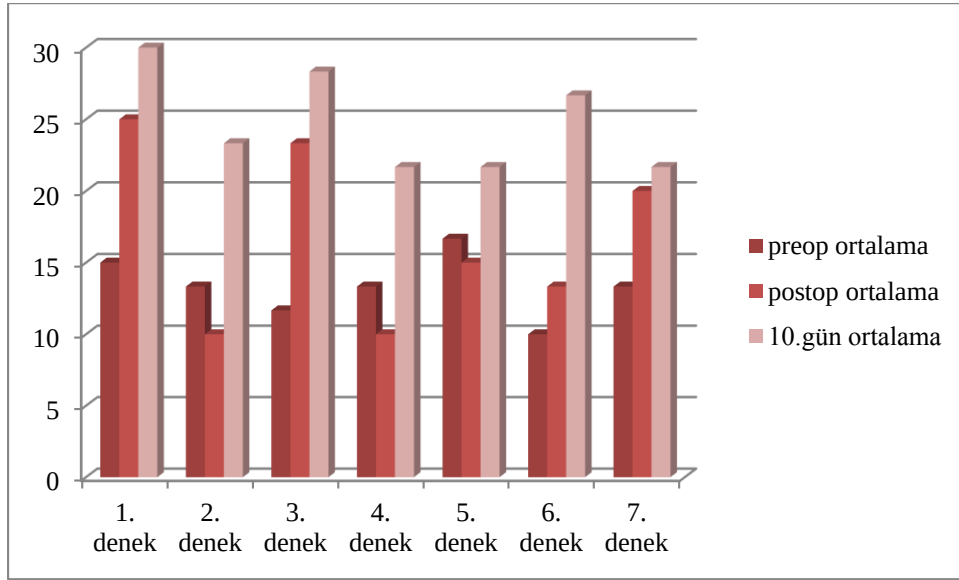
**Grafik 5:** grup I b 4000 Hz preop, postop ve 10. gün karşılaştırmalı ABR değerleri



**Grafik 6:** grup I b 6000 Hz preop, postop ve 10. gün karşılaştırmalı ABR değerleri



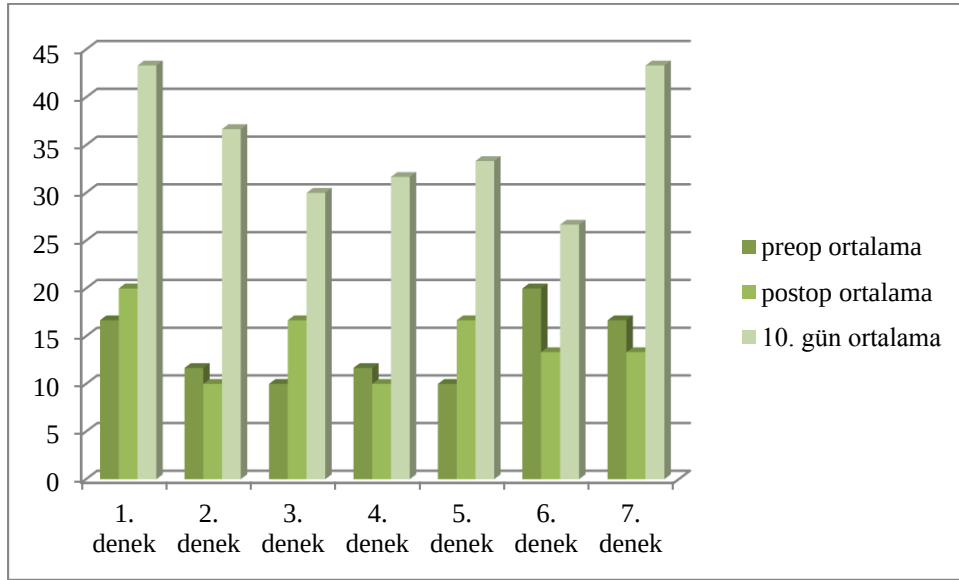
**Grafik 7:** grup I b 8000 Hz preop, postop ve 10. gün karşılaştırmalı ABR değerleri



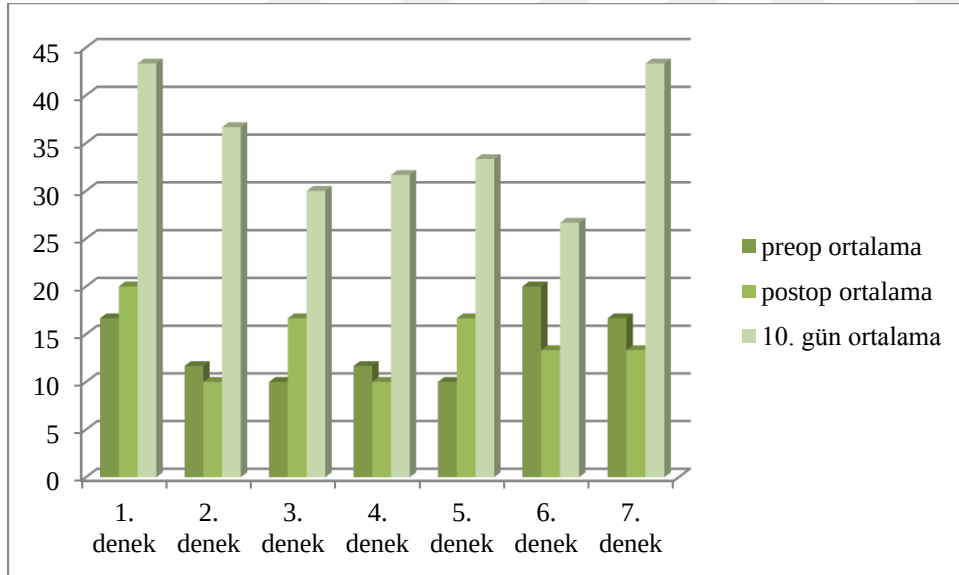
**Grafik 8:** grup I b preop ortalama, postop ortalama ve 10. gün ortalama karşılaştırmalı ABR değerleri

| grup II a | preop 4000Hz | preop 6000Hz | preop 8000Hz | preop ortalama | postop 4000Hz | postop 6000Hz | postop 8000Hz | postop ortalama | 10. gün 4000Hz | 10. gün 6000Hz | 10. gün 8000Hz | 10. gün ortalama |
|-----------|--------------|--------------|--------------|----------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| 1. denek  | 15           | 15           | 20           | 16,67          | 20            | 20            | 20            | 20              | 45             | 40             | 45             | 43,33            |
| 2. denek  | 10           | 10           | 15           | 11,67          | 10            | 10            | 10            | 10              | 35             | 35             | 40             | 36,67            |
| 3. denek  | 10           | 10           | 10           | 10             | 15            | 20            | 20            | 16,67           | 30             | 30             | 30             | 30               |
| 4. denek  | 10           | 15           | 10           | 11,67          | 10            | 10            | 10            | 10              | 30             | 35             | 30             | 31,67            |
| 5. denek  | 10           | 10           | 10           | 10             | 15            | 15            | 20            | 16,67           | 30             | 30             | 40             | 33,33            |
| 6. denek  | 20           | 20           | 20           | 20             | 10            | 10            | 20            | 13,33           | 20             | 30             | 30             | 26,67            |
| 7. denek  | 10           | 20           | 20           | 16,67          | 15            | 10            | 15            | 13,33           | 40             | 45             | 45             | 43,33            |

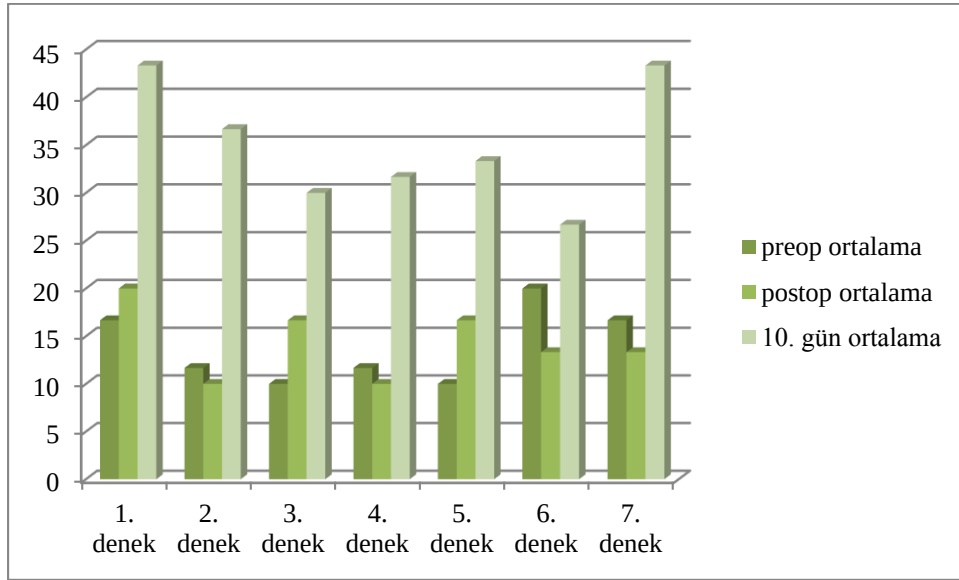
**Tablo 4:** Grup IIa işitsel beyinsapı davranımları eşikleri (ABR) (dB)



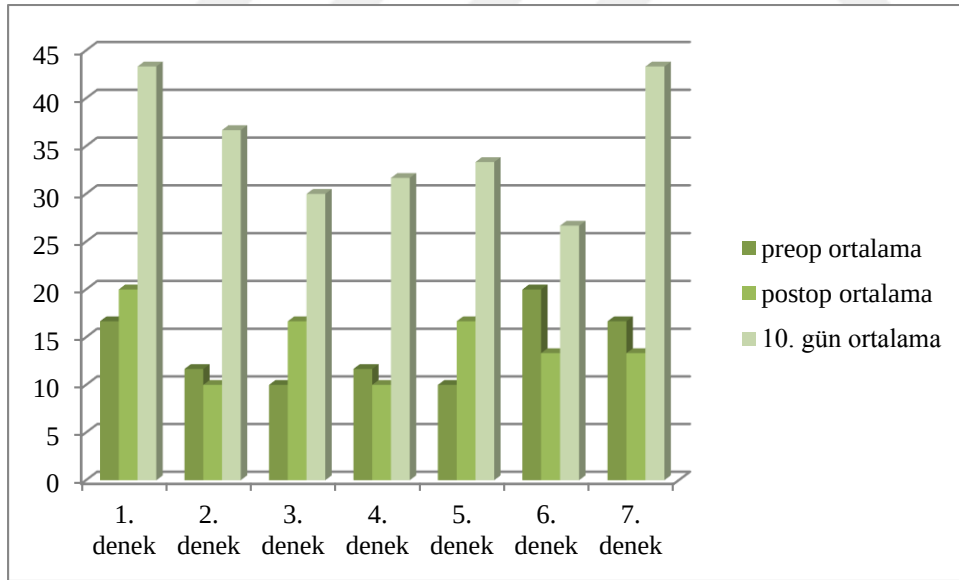
**Grafik 9:** grup II a 4000 Hz preop, postop ve 10. gün karşılaştırmalı ABR değerleri



**Grafik 10:** grup II a 6000 Hz preop, postop ve 10. gün karşılaştırmalı ABR değerleri



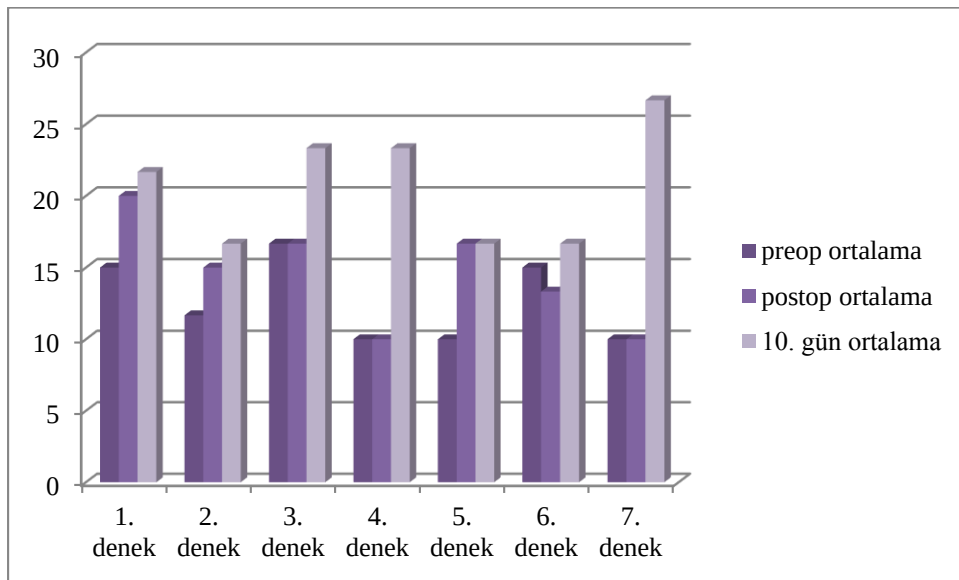
**Grafik 11:** grup II a 8000 Hz preop, postop ve 10. gün karşılaştırmalı ABR değerleri



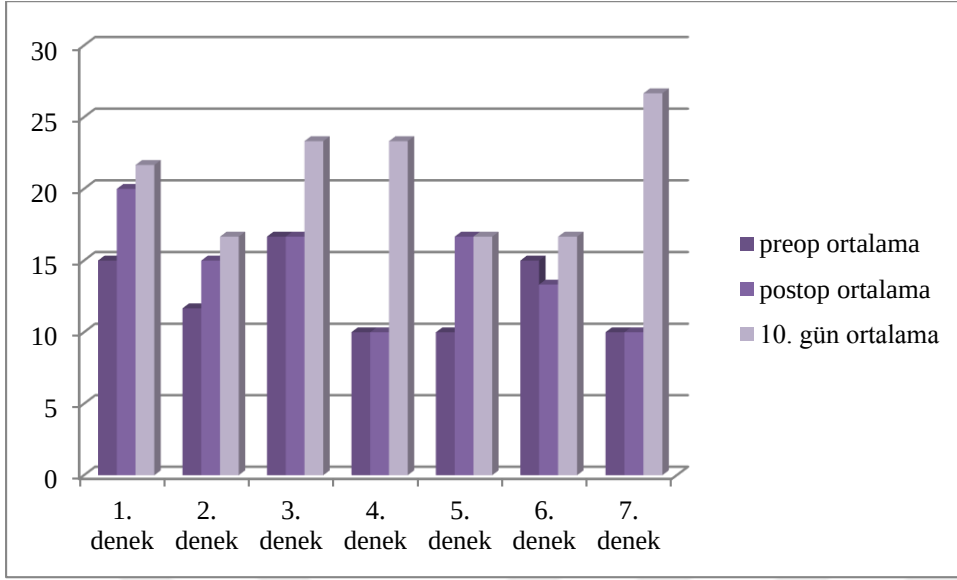
**Grafik 12:** grup II a preop ortalama, postop ortalama ve 10. gün ortalama karşılaştırmalı ABR değerleri

| grup II b | preop<br>4000Hz | preop<br>6000Hz | preop<br>8000Hz | preop<br>ortalama | postop<br>4000Hz | postop<br>6000Hz | postop<br>8000Hz | postop<br>ortalama | 10. gün<br>4000Hz | 10. gün<br>6000Hz | 10. gün<br>8000Hz | 10. gün<br>ortalama |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| 1. denek  | 15              | 15              | 15              | 15                | 20               | 20               | 20               | 20                 | 20                | 20                | 25                | 21,67               |
| 2. denek  | 10              | 10              | 15              | 11,67             | 15               | 15               | 15               | 15                 | 20                | 20                | 10                | 16,67               |
| 3. denek  | 10              | 20              | 20              | 16,67             | 20               | 20               | 10               | 16,67              | 25                | 25                | 20                | 23,33               |
| 4. denek  | 10              | 10              | 10              | 10                | 10               | 10               | 10               | 10                 | 20                | 20                | 30                | 23,33               |
| 5. denek  | 10              | 10              | 10              | 10                | 20               | 10               | 20               | 16,67              | 20                | 10                | 20                | 16,67               |
| 6. denek  | 15              | 10              | 20              | 15                | 10               | 10               | 20               | 13,33              | 10                | 20                | 20                | 16,67               |
| 7. denek  | 10              | 10              | 10              | 10                | 10               | 10               | 10               | 10                 | 20                | 30                | 30                | 26,67               |

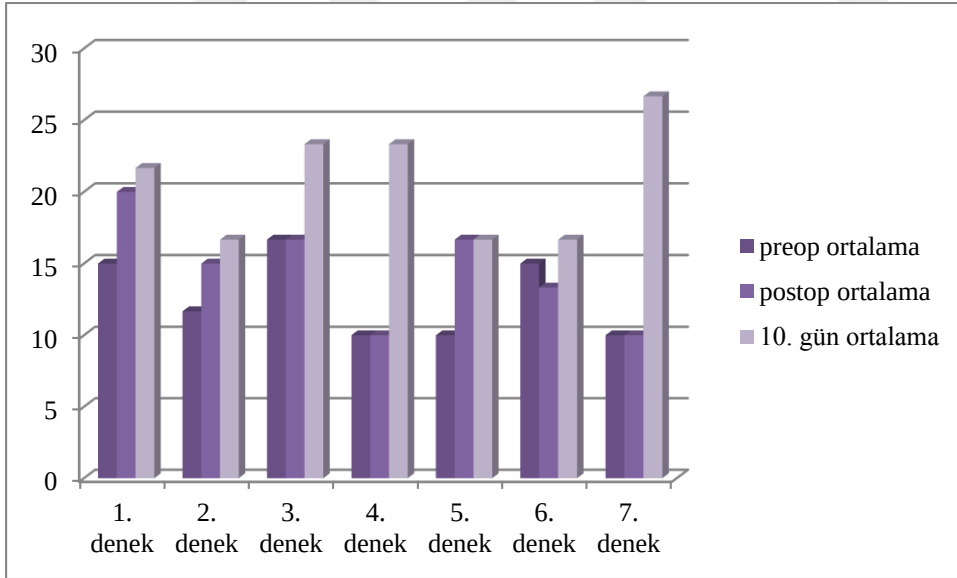
**Tablo 5:** grup II b işitsel beyinsapı davranımları eşikleri (ABR) (dB)



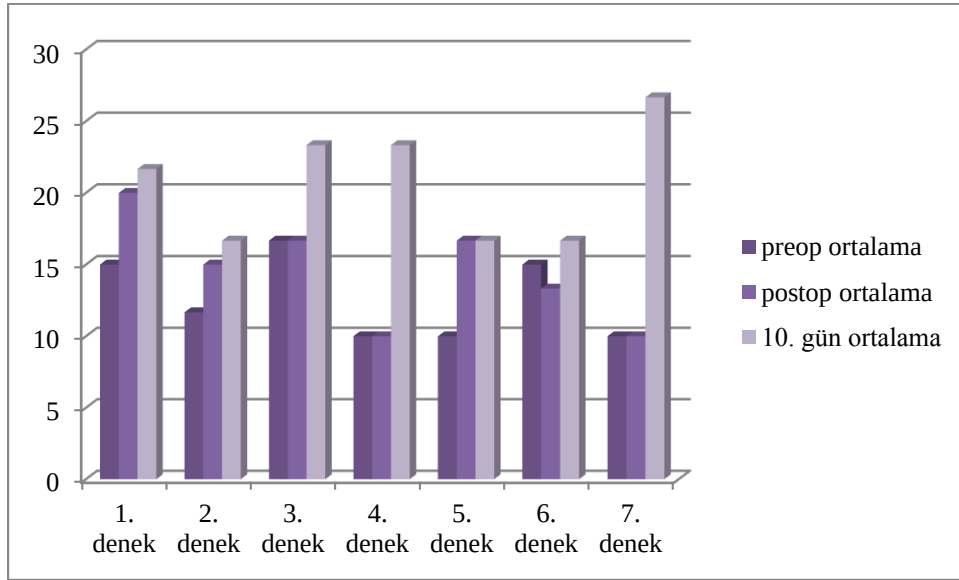
**Grafik 13:** grup II b 4000 Hz preop, postop ve 10. gün karşılaştırmalı ABR değerleri



**Grafik 14:** grup II b 6000 Hz preop, postop ve 10. gün karşılaştırmalı ABR değerleri

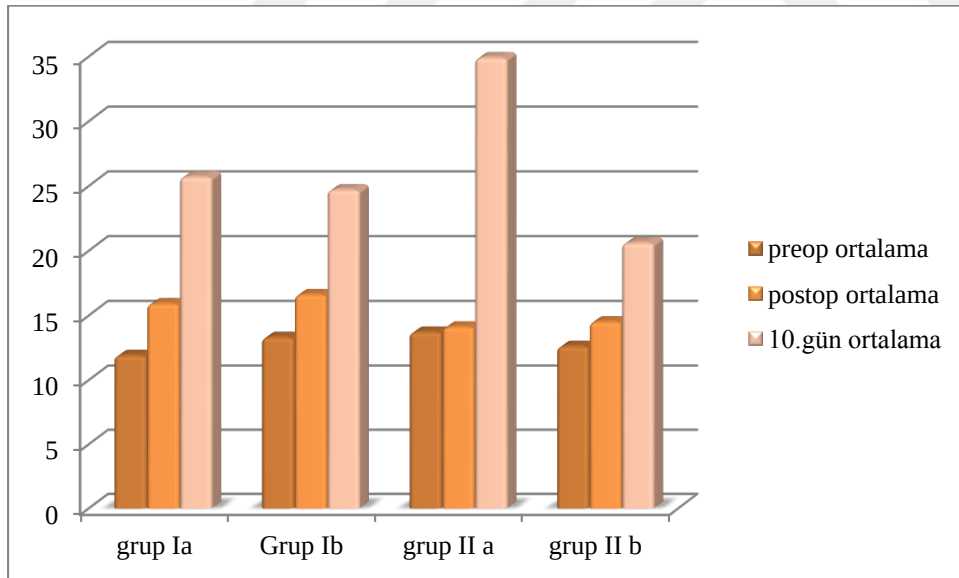


**Grafik 15:** grup II b 8000 Hz preop, postop ve 10. gün karşılaştırmalı ABR değerleri

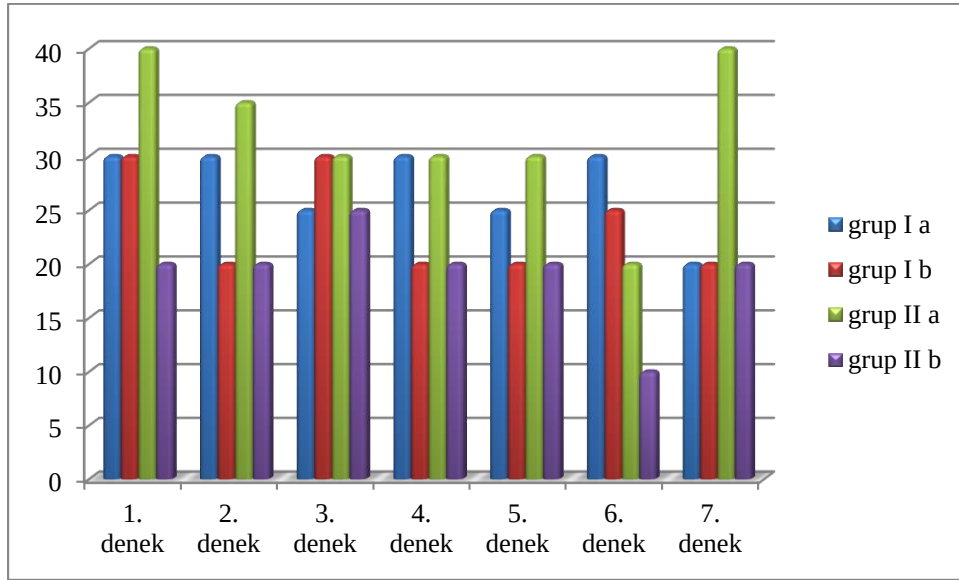


**Grafik 16:** grup II b preop ortalama, postop ortalama ve 10. gün ortalama karşılaştırmalı ABR değerleri

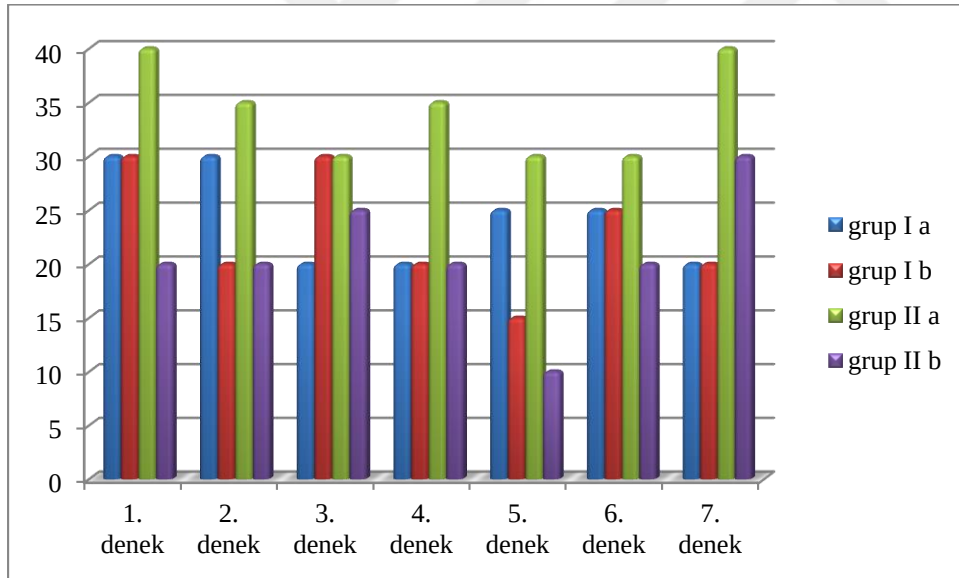
Her grupta bulunan 7 sıçanın preop ortalama, postop ortalama ve 10. gün ortalama değerleri grupların kendi içinde ortalaması alınarak karşılaştırılmıştır.



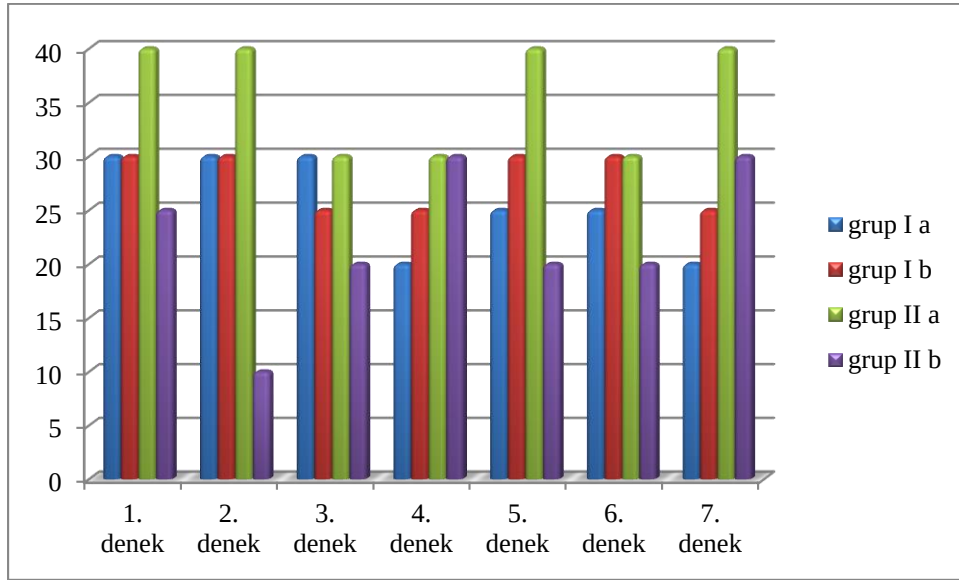
**Grafik17:** Karşılaştırmalı ortalama değerler



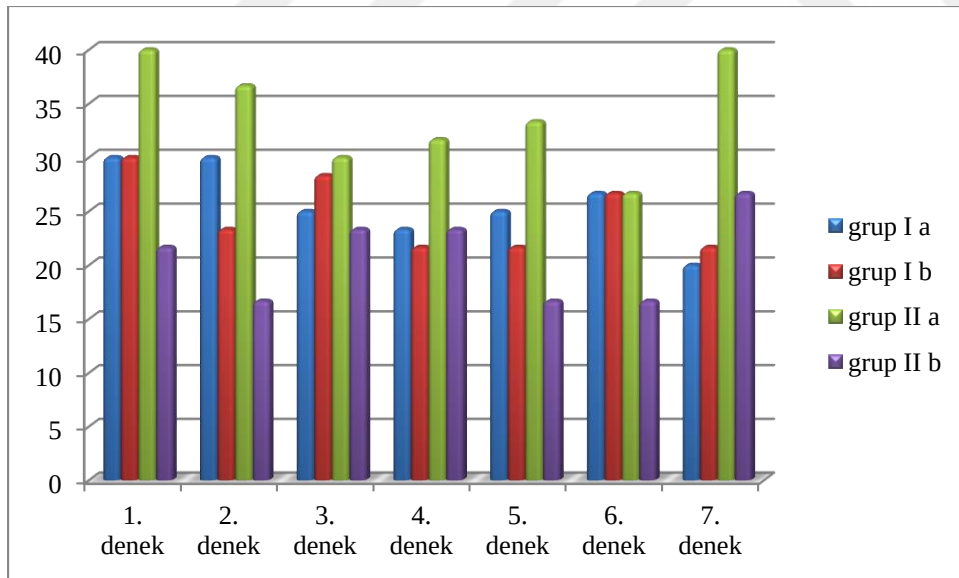
**Grafik 18:** Gruplardaki her deneğin 10.gün 4000Hz ABR değerleri



**Grafik 19:** Gruplardaki her deneğin 10.gün 6000Hz ABR değerleri



**Grafik 20:** Gruplardaki her deneçin 10.gün 8000Hz ABR değerleri



**Grafik 21:** Gruplardaki her deneçin 10.gün ortalama ABR değerleri

Tüm deneklerde preop, postop ve 10 gün topikal uygulama sonrası DPOAE ölçümleri 2, 4, 6, 8, 12 kHz de S/N (signal to noise ratio) değerleri kaydedildi. (tablo 7-10)

| grup I a    | preop<br>2000Hz | preop<br>4000Hz | preop<br>6000Hz | preop<br>8000Hz | preop<br>12000Hz | preop<br>ortalama | postop<br>2000Hz | postop<br>4000Hz | postop<br>6000Hz | postop<br>8000Hz | postop<br>12000Hz | postop<br>ortalama | 10.gün<br>2000Hz | 10.gün<br>4000Hz | 10.gün<br>6000Hz | 10.gün<br>8000Hz | 10.gün<br>12000Hz | 10.gün<br>ortalama |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 1.<br>denek | 9,70            | 11,3            | 8,60            | 12,3            | 10,8             | 10,5              | 4,20             | 6,80             | 5,70             | 2,30             | 3,00              | 4,40               | 3,90             | 5,50             | 1,50             | 6,80             | 1,30              | 3,80               |
| 2.<br>denek | 19,1            | 13,3            | 25,6            | 9,10            | 14,0             | 16,2              | 5,30             | 13,4             | 6,00             | 5,20             | 3,50              | 6,68               | 2,50             | 11,2             | 4,60             | 1,20             | 2,00              | 4,30               |
| 3.<br>denek | 14,4            | 11,3            | 26,3            | 8,60            | 10,4             | 14,2              | 5,60             | 17,2             | 3,10             | 5,60             | 7,30              | 7,76               | 4,60             | 2,80             | 8,60             | 6,60             | 1,70              | 4,86               |
| 4.<br>denek | 15,0            | 20,4            | 11,8            | 30,1            | 8,20             | 17,1              | 3,10             | 1,00             | 4,00             | 1,30             | 2,00              | 2,28               | 3,50             | 4,30             | 7,20             | 5,70             | 4,40              | 5,02               |
| 5.<br>denek | 17,9            | 14,8            | 28,9            | 25,0            | 15,6             | 20,4              | 2,50             | 8,60             | 2,70             | 5,40             | 4,60              | 4,76               | 10,6             | 6,00             | 5,90             | 4,40             | 4,70              | 6,32               |
| 6.<br>denek | 15,7            | 17,2            | 21,4            | 12,7            | 18,5             | 17,1              | 2,60             | 1,00             | 3,20             | 2,10             | 5,20              | 2,82               | 2,20             | 2,30             | 1,10             | 4,90             | 2,50              | 2,60               |
| 7.<br>denek | 6,20            | 15,4            | 12,6            | 17,5            | 28,7             | 16,0              | 7,50             | 2,50             | 1,70             | 3,00             | 4,80              | 3,90               | 8,60             | 9,60             | 1,10             | 2,30             | 7,50              | 5,82               |

**Tablo 6:** grup I a preop, postop ve 10 gün topikal uygulama sonrası DPOAE ölçümleri 2, 4, 6, 8, 12 kHz ve ortalama S/N (signal to noise ratio)

| grup I b | preop<br>2000Hz | preop<br>4000Hz | preop<br>6000Hz | preop<br>8000Hz | preop<br>12000Hz | preop<br>ortalama | postop<br>2000Hz | postop<br>4000Hz | postop<br>6000Hz | postop<br>8000Hz | postop<br>12000Hz | postop<br>ortalama | 10.gün<br>2000Hz | 10.gün<br>4000Hz | 10.gün<br>6000Hz | 10.gün<br>8000Hz | 10.gün<br>12000Hz | 10.gün<br>ortalama |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 1. denek | 11,4            | 16,0            | 25,6            | 7,60            | 15,3             | 15,1              | 2,40             | 4,60             | 11,4             | 7,80             | 2,30              | 5,70               | 12,6             | 3,80             | 5,30             | 6,00             | 1,60              | 3,80               |
| 2. denek | 24,3            | 17,2            | 24,6            | 10,0            | 7,80             | 16,7              | 10,2             | 1,30             | 4,20             | 5,60             | 1,70              | 4,60               | 7,00             | 6,40             | 2,50             | 1,00             | 3,10              | 4,30               |
| 3. denek | 11,2            | 6,80            | 25,4            | 14,6            | 10,7             | 13,7              | 2,50             | 17,8             | 2,10             | 1,80             | 5,60              | 5,96               | 4,10             | 7,00             | 4,60             | 7,90             | 1,00              | 4,86               |
| 4. denek | 21,4            | 20,1            | 11,0            | 25,8            | 17,4             | 19,1              | 4,40             | 5,40             | 6,00             | 5,10             | 1,20              | 4,42               | 3,20             | 4,50             | 4,40             | 7,60             | 2,00              | 5,02               |
| 5. denek | 14,2            | 11,2            | 15,0            | 7,90            | 12,0             | 12,0              | 3,70             | 18,9             | 1,50             | 2,40             | 4,60              | 6,22               | 1,00             | 1,20             | 2,00             | 6,20             | 5,20              | 6,32               |
| 6. denek | 8,60            | 14,5            | 12,0            | 13,3            | 18,9             | 13,4              | 7,60             | 2,50             | 4,20             | 1,70             | 3,50              | 3,90               | 5,60             | 2,20             | 6,20             | 4,30             | 7,40              | 2,60               |
| 7. denek | 25,6            | 12,4            | 8,90            | 12,4            | 7,60             | 13,3              | 1,20             | 7,30             | 4,60             | 1,00             | 7,90              | 4,40               | 4,20             | 7,00             | 4,90             | 1,10             | 2,30              | 5,82               |

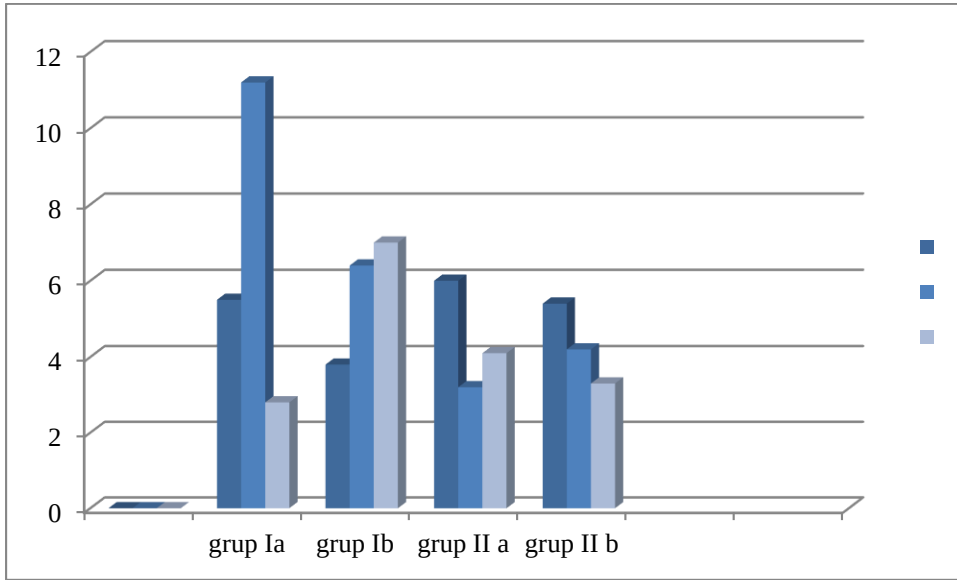
**Tablo 7:** grup Ib preop, postop ve 10 gün topikal uygulama sonrası DPOAE ölçümleri 2, 4, 6, 8, 12 kHz ve ortalama S/N (signal to noise ratio)

| grup II a | preop<br>2000Hz | preop<br>4000Hz | preop<br>6000Hz | preop<br>8000Hz | preop<br>12000Hz | preop<br>ortalama | postop<br>2000Hz | postop<br>4000Hz | postop<br>6000Hz | postop<br>8000Hz | postop<br>12000Hz | postop<br>ortalama | 10.gün<br>2000Hz | 10.gün<br>4000Hz | 10.gün<br>6000Hz | 10.gün<br>8000Hz | 10.gün<br>12000Hz | 10.gün<br>ortalama |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 1. denek  | 19,1            | 25,6            | 21,0            | 11,7            | 25,0             | 20,4              | 4,80             | 7,20             | 8,60             | 4,50             | 1,90              | 5,40               | 4,70             | 6,00             | 1,00             | 3,70             | 2,00              | 3,48               |
| 2. denek  | 15,4            | 7,80            | 21,5            | 25,0            | 14,7             | 16,8              | 3,50             | 4,90             | 2,80             | 4,50             | 6,70              | 4,48               | 1,60             | 3,20             | 4,40             | 1,50             | 3,00              | 2,74               |
| 3. denek  | 21,0            | 11,1            | 6,80            | 12,0            | 15,8             | 13,3              | 2,50             | 1,30             | 1,90             | 2,80             | 14,6              | 4,62               | 11,6             | 4,10             | 3,00             | 4,50             | 2,40              | 5,12               |
| 4. denek  | 19,2            | 18,0            | 17,2            | 11,4            | 12,0             | 15,5              | 12,4             | 4,10             | 3,80             | 4,00             | 2,50              | 5,36               | 7,80             | 4,20             | 8,60             | 2,00             | 3,90              | 5,30               |
| 5. denek  | 21,0            | 21,7            | 25,7            | 11,4            | 20,0             | 19,9              | 4,60             | 11,9             | 1,50             | 9,00             | 1,30              | 5,66               | 5,00             | 4,70             | 1,10             | 4,00             | 8,90              | 4,74               |
| 6. denek  | 25,6            | 30,5            | 10,5            | 12,7            | 30,5             | 21,9              | 1,50             | 4,50             | 3,20             | 1,00             | 11,5              | 4,34               | 6,70             | 3,80             | 17,5             | 5,70             | 5,40              | 7,82               |
| 7. denek  | 25,6            | 21,7            | 12,0            | 6,40            | 10,5             | 15,2              | 4,90             | 10,0             | 2,70             | 6,20             | 3,70              | 5,50               | 2,50             | 6,40             | 1,20             | 3,40             | 4,30              | 3,56               |

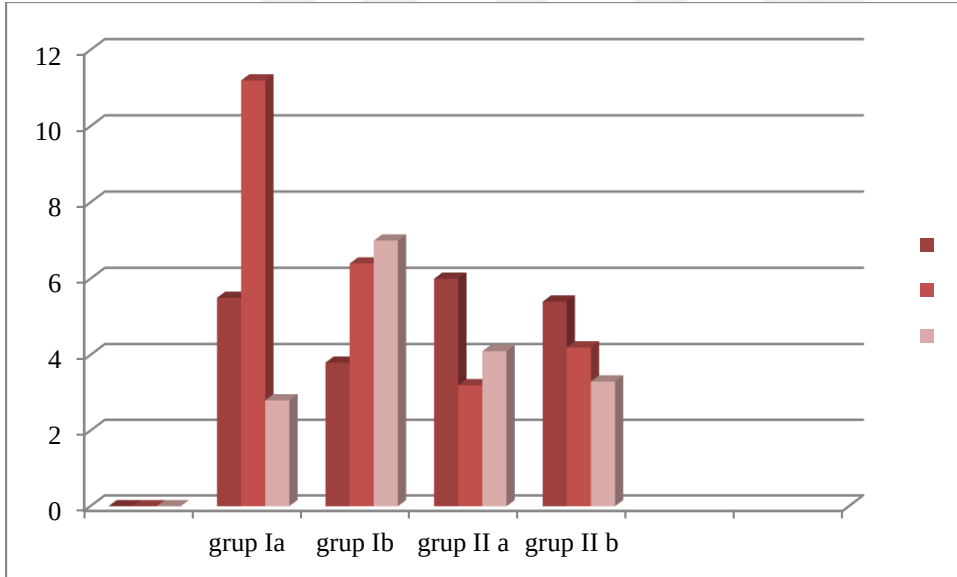
**Tablo 8:** grup IIa preop, postop ve 10 gün topikal uygulama sonrası DPOAE ölçümleri 2, 4, 6, 8, 12 kHz ve ortalama S/N (signal to noise ratio)

| grup II b | preop<br>2000Hz | preop<br>4000Hz | preop<br>6000Hz | preop<br>8000Hz | preop<br>12000Hz | preop<br>ortalama | postop<br>2000Hz | postop<br>4000Hz | postop<br>6000Hz | postop<br>8000Hz | postop<br>12000Hz | postop<br>ortalama | 10.gün<br>2000Hz | 10.gün<br>4000Hz | 10.gün<br>6000Hz | 10.gün<br>8000Hz | 10.gün<br>12000Hz | 10.gün<br>ortalama |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 1. denek  | 24,7            | 12,2            | 24,0            | 19,0            | 7,20             | 17,4              | 10,0             | 4,30             | 1,20             | 6,20             | 4,30              | 5,20               | 8,00             | 5,40             | 2,60             | 2,00             | 4,10              | 4,42               |
| 2. denek  | 20,2            | 28,0            | 16,2            | 12,4            | 22,0             | 19,7              | 12,0             | 5,10             | 2,80             | 5,00             | 1,50              | 5,28               | 7,80             | 4,20             | 8,60             | 2,00             | 2,30              | 4,98               |
| 3. denek  | 15,9            | 13,2            | 21,4            | 22,7            | 18,0             | 18,2              | 2,70             | 2,00             | 4,20             | 2,00             | 6,20              | 3,42               | 1,20             | 3,30             | 2,20             | 9,90             | 5,50              | 4,42               |
| 4. denek  | 23,0            | 11,2            | 25,0            | 10,4            | 20,0             | 17,9              | 4,90             | 11,5             | 3,50             | 8,00             | 2,30              | 6,04               | 6,00             | 4,70             | 1,00             | 5,00             | 3,90              | 4,12               |
| 5. denek  | 17,0            | 14,5            | 28,0            | 25,9            | 16,6             | 20,4              | 2,00             | 8,90             | 3,70             | 5,80             | 5,60              | 5,20               | 10,8             | 7,10             | 5,00             | 4,60             | 5,50              | 6,60               |
| 6. denek  | 7,70            | 17,8            | 21,0            | 12,0            | 15,5             | 14,8              | 2,60             | 1,40             | 3,00             | 2,50             | 5,00              | 2,90               | 2,30             | 2,70             | 1,00             | 8,90             | 2,50              | 3,48               |
| 7. denek  | 11,2            | 6,80            | 15,4            | 14,6            | 10,0             | 11,6              | 7,50             | 17,8             | 3,10             | 4,80             | 5,60              | 7,76               | 3,40             | 2,00             | 4,50             | 7,90             | 3,00              | 4,16               |

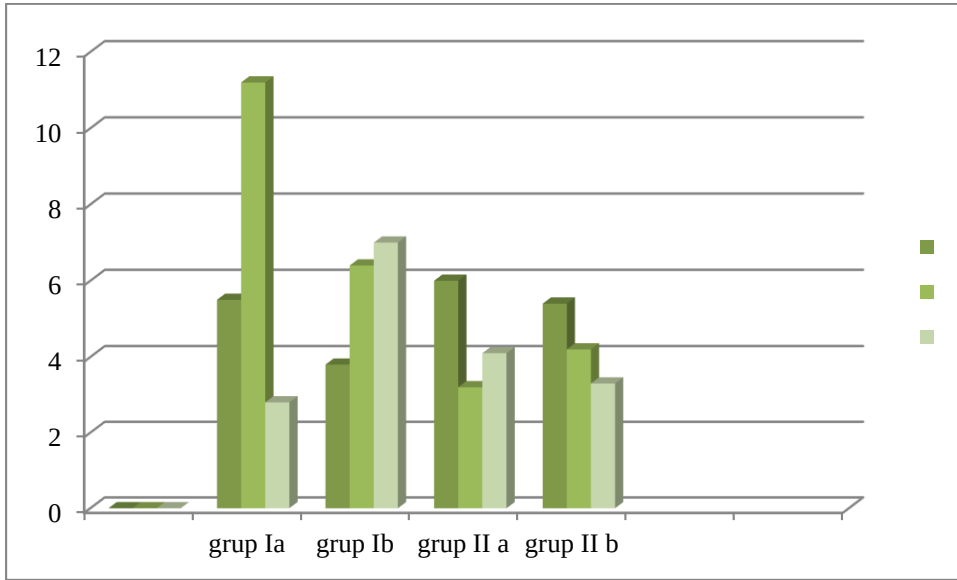
**Tablo 9:** grup IIb preop, postop ve 10 gün topikal uygulama sonrası DPOAE ölçümleri 2, 4, 6, 8, 12 kHz ve ortalama S/N (signal to noise ratio)



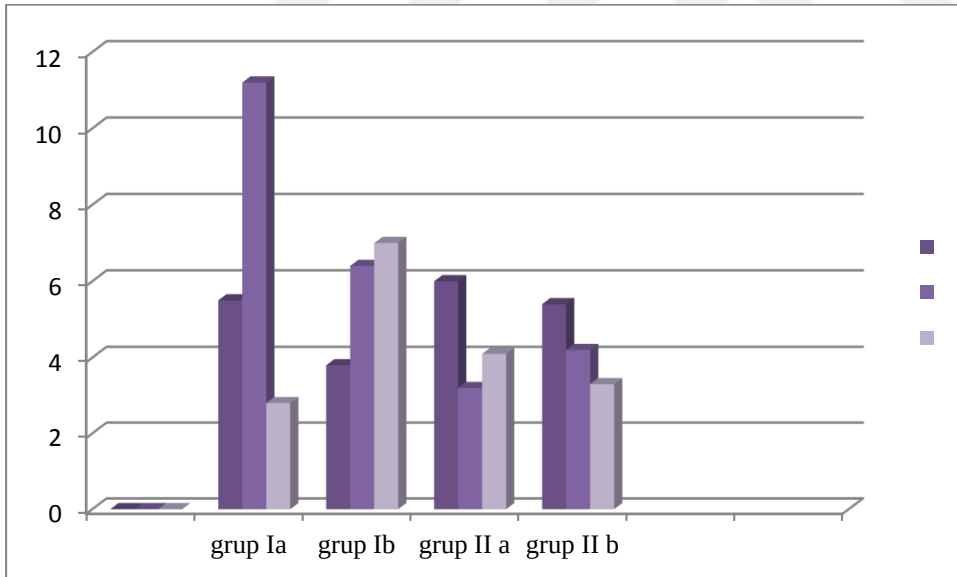
**Grafik 22:** Grup Ia preop ortalama, postop ortalama ve 10. gün ortalama karşılaştırmalı DPOAE değerleri



**Grafik 23:** Grup Ib preop ortalama, postop ortalama ve 10. gün ortalama karşılaştırmalı DPOAE değerleri



**Grafik 24:** Grup IIa preop ortalama, postop ortalama ve 10. gün ortalama karşılaştırmalı DPOAE değerleri



**Grafik 25:** Grup IIb preop ortalama, postop ortalama ve 10. gün ortalama karşılaştırmalı DPOAE değerleri

## İŞİTSEL VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

### ABR Değerlerinin İstatistiksel Analizi

Çalışma grupları (Ia,IIa) ve kontrol grubu (Ib ve IIb gruplarının her ikisine de aynı işlemler uygulanmış olup odyometri değerleri arasında belirgin farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubu olarak Ib grubu alınmıştır.) arasındaki fark, gruplar ikiyeşerli olarak Mann Whitney U testi ile karşılaştırılarak bakıldı.

Postoperatif değerler açısından grupların (Ia,Ib,IIa,IIb) benzer olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile (nonparametrik bir test) araştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. (4000Hz  $p=0.584$ , 6000Hz  $p=0.601$ , 8000Hz  $p=0.661$ , ortalama  $p=0.797$ )

| Test Statistics <sup>a,b</sup> |              |              |              |            |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------|
|                                | postop4000Hz | postop6000Hz | postop8000Hz | postop.ort |
| Chi-Square                     | 1,944        | 1,864        | 1,592        | 1,018      |
| df                             | 3            | 3            | 3            | 3          |
| Asymp. Sig.                    | ,584         | ,601         | ,661         | ,797       |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: denekler

**Tablo 10:** Kruskal-Wallis ile grupların dörtlü karşılaştırılması

10 gün topikal uygulama sonrası değerler açısından grupların (Ia,Ib,IIa,IIb) benzer olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile (nonparametrik bir test) araştırıldığında gruplar arasında 4000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz ve ortalama değerlerde anlamlı farklılık olduğu saptandı. (4000Hz  $p=0.004$ , 6000Hz  $p=0.003$ , 8000Hz  $p=0.004$ , ortalama  $p=0.001$ )

| Test Statistics <sup>a,b</sup> |             |             |             |           |
|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
|                                | ongün4000Hz | ongün6000Hz | ongün8000Hz | ongün.ort |
| Chi-Square                     | 13,268      | 14,000      | 13,341      | 15,576    |
| df                             | 3           | 3           | 3           | 3         |
| Asymp. Sig.                    | ,004        | ,003        | ,004        | ,001      |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: denekler

**Tablo 11:** Kruskal-Wallis ile grupların dörtlü karşılaştırılması

Grup Ia'da bulunan deneklerin postoperatif ve 10. gün değerleri arasında farklılık olup olmadığı Mann Whitney U ile karşılaştırıldı. Deneklerin postoperatif ve 10 gün topikal uygulama sonrası değerleri arasında 4000Hz, 8000Hz ve ortalama değerler arasında anlamlı farklılık bulundu. 6000Hz'de anlamlı farklılık yoktu. (4000Hz  $p=0.004$ , 6000Hz  $p=0.026$ , 8000Hz  $p=0.002$ , ortalama  $p=0.001$ )

| Test Statistics <sup>b</sup>   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                | grup1a4000Hz      | grup1a6000Hz      | grup1a8000Hz      | grup1a.ort        |
| Mann-Whitney U                 | 3,500             | 7,000             | 2,000             | 1,000             |
| Wilcoxon W                     | 31,500            | 35,000            | 30,000            | 29,000            |
| Z                              | -2,760            | -2,306            | -2,940            | -3,026            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,006              | ,021              | ,003              | ,002              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,004 <sup>a</sup> | ,026 <sup>a</sup> | ,002 <sup>a</sup> | ,001 <sup>a</sup> |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: denekler

**Tablo 12:** grup I a'da bulunan deneklerin postoperatif ve 10. gün değerlerinin ikili karşılaştırılması

Grup Ib'de bulunan deneklerin postoperatif ve 10. gün değerleri arasında farklılık olup olmadığı Mann Whitney U ile karşılaştırıldı. Deneklerin postoperatif ve 10. gün değerleri arasında 4000Hz, 6000Hz, 8000Hz ve ortalama değerler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (4000Hz  $p=0.165$ , 6000Hz  $p=0.026$ , 8000Hz  $p=0.038$ , ortalama  $p=0.026$ )

| Test Statistics <sup>b</sup>   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                | grup1b4000Hz      | grup1b6000Hz      | grup1b8000Hz      | grup1b.ort        |
| Mann-Whitney U                 | 13,000            | 7,500             | 8,000             | 7,500             |
| Wilcoxon W                     | 41,000            | 35,500            | 36,000            | 35,500            |
| Z                              | -1,546            | -2,229            | -2,218            | -2,187            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,122              | ,026              | ,027              | ,029              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,165 <sup>a</sup> | ,026 <sup>a</sup> | ,038 <sup>a</sup> | ,026 <sup>a</sup> |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: denekler

**Tablo 13:** grup I b'de bulunan deneklerin postoperatif ve 10. gün değerlerinin ikili karşılaştırılması

Grup IIa'da bulunan deneklerin postoperatif ve 10. gün değerleri arasında farklılık olup olmadığı Mann Whitney U ile karşılaştırıldı. Deneklerin postoperatif ve 10. gün değerleri arasında 4000Hz, 6000Hz, 8000Hz ve ortalama değerler arasında belirgin anlamlı farklılık bulundu. (4000Hz  $p=0,001$ , 6000Hz  $p=0,001$ , 8000Hz  $p=0,001$ , ortalama  $p=0,001$ )

| Test Statistics <sup>b</sup>   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                | grup2a4000Hz      | grup2a6000Hz      | grup2a8000Hz      | grup2a.ort        |
| Mann-Whitney U                 | ,500              | ,000              | ,000              | ,000              |
| Wilcoxon W                     | 28,500            | 28,000            | 28,000            | 28,000            |
| Z                              | -3,111            | -3,187            | -3,191            | -3,144            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,002              | ,001              | ,001              | ,002              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,001 <sup>a</sup> | ,001 <sup>a</sup> | ,001 <sup>a</sup> | ,001 <sup>a</sup> |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: denekler

**Tablo 14:** grup II a'da bulunan deneklerin postoperatif ve 10. gün değerlerinin ikili karşılaştırılması

Grup IIb'de bulunan deneklerin postoperatif ve 10. gün değerleri arasında farklılık olup olmadığı Mann Whitney U ile karşılaştırıldı. Deneklerin postoperatif ve 10. gün değerleri arasında 4000Hz, 6000Hz, 8000Hz ve ortalama değerler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (4000Hz  $p=0,165$ , 6000Hz  $p=0,053$ , 8000Hz  $p=0,073$ , ortalama  $p=0,017$ )

| Test Statistics <sup>b</sup>   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                | grup2b4000Hz      | grup2b6000Hz      | grup2b8000Hz      | grup2b.ort        |
| Mann-Whitney U                 | 13,000            | 9,000             | 10,000            | 6,000             |
| Wilcoxon W                     | 41,000            | 37,000            | 38,000            | 34,000            |
| Z                              | -1,650            | -2,112            | -1,954            | -2,423            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,099              | ,035              | ,051              | ,015              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,165 <sup>a</sup> | ,053 <sup>a</sup> | ,073 <sup>a</sup> | ,017 <sup>a</sup> |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: denekler

**Tablo 15:** grup II b'de bulunan deneklerin postoperatif ve 10. gün değerlerinin ikili karşılaştırılması

Farkın hangi gruplar arasında olduğu (çalışma grupları (Ia,IIa) ve kontrol grubu (Ib)) gruplar ikişerli olarak Mann Whitney U testi ile karşılaştırılarak araştırıldı. Bunun için üç test (grup Ia-Ib, grup IIa-Ib, grup Ia-IIa) yapılması gerekti, bu yüzden anlamlılık sınırı  $p=0.017$  olarak alındı.

Grup Ia ve Ib arasında on gün topikal uygulama sonrası sonuçlarında 4000 Hz, 6000 Hz, 8000Hz ve ortalama değerler arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. (4000Hz  $p=0,209$ , 6000Hz  $p=0,620$ , 8000Hz  $p=0,456$ , ortalama  $p=0,620$ )

| Test Statistics <sup>b</sup>   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                | ongün4000Hz       | ongün6000Hz       | ongün8000Hz       | ongün.ort         |
| Mann-Whitney U                 | 14,000            | 20,500            | 18,000            | 20,000            |
| Wilcoxon W                     | 42,000            | 48,500            | 46,000            | 48,000            |
| Z                              | -1,438            | -,541             | -,911             | -,582             |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,150              | ,588              | ,362              | ,561              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,209 <sup>a</sup> | ,620 <sup>a</sup> | ,456 <sup>a</sup> | ,620 <sup>a</sup> |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: denekler

**Tablo 16:** Benzer olmayan grupların Mann-Whitney U ile ikili karşılaştırılması

Grup IIa ve Ib arasında on gün topikal uygulama sonrası sonuçlarında 4000 Hz, 6000 Hz, 8000Hz ve ortalama değerler arasında 4000Hz de anlamlı farklılık olmadığı ancak 6000Hz, 8000Hz ve ortalama değerlerde anlamlı farklılık olduğu saptandı. (4000Hz  $p=0,038$ , 6000Hz  $p=0,004$ , 8000Hz  $p=0,017$ , ortalama  $p=0,004$ )

| Test Statistics <sup>b</sup>   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                | ongün4000Hz       | ongün6000Hz       | ongün8000Hz       | ongün.ort         |
| Mann-Whitney U                 | 8,000             | 3,000             | 6,000             | 3,000             |
| Wilcoxon W                     | 36,000            | 31,000            | 34,000            | 31,000            |
| Z                              | -2,208            | -2,826            | -2,543            | -2,769            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,027              | ,005              | ,011              | ,006              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,038 <sup>a</sup> | ,004 <sup>a</sup> | ,017 <sup>a</sup> | ,004 <sup>a</sup> |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: denekler

**Tablo 17:** Benzer olmayan grupların Mann-Whitney U ile ikili karşılaştırılması

Grup Ia ve IIa arasında on gün topikal uygulama sonrası sonuçlarında 4000 Hz, 6000 Hz, 8000Hz ve ortalama değerler arasında 4000Hz de anlamlı farklılık olmadığı ancak 6000Hz, 8000Hz ve ortalama değerlerde anlamlı farklılık olduğu saptandı. (4000Hz  $p=0,128$ , 6000Hz  $p=0,004$ , 8000Hz  $p=0,007$ , ortalama  $p=0,004$ )

| Test Statistics <sup>b</sup>   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                | ongün4000Hz       | ongün6000Hz       | ongün8000Hz       | ongün.ort         |
| Mann-Whitney U                 | 12,500            | 3,000             | 4,500             | 3,500             |
| Wilcoxon W                     | 40,500            | 31,000            | 32,500            | 31,500            |
| Z                              | -1,641            | -2,829            | -2,673            | -2,704            |
| Asymp. Sig. (2-tailed)         | ,101              | ,005              | ,008              | ,007              |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | ,128 <sup>a</sup> | ,004 <sup>a</sup> | ,007 <sup>a</sup> | ,004 <sup>a</sup> |

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: denekler

**Tablo 18:** Benzer olmayan grupların Mann-Whitney U ile ikili karşılaştırılması

### DPOAE Değerlerinin İstatistiksel Analizi

Postoperatif değerler açısından grupların (Ia,Ib,IIa,IIb) benzer olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile (nonparametrik bir test) araştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. (4000Hz  $p=0,957$  , 8000Hz  $p=0,590$  , ortalama  $p=0,843$ )

| Test Statistics <sup>a,b</sup> |              |              |                |
|--------------------------------|--------------|--------------|----------------|
|                                | postop4000Hz | postop8000Hz | postoportalama |
| Chi-Square                     | ,317         | 1,918        | ,825           |
| df                             | 3            | 3            | 3              |
| Asymp. Sig.                    | ,957         | ,590         | ,843           |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: denekler

**Tablo 19:** Kruskal-Wallis ile grupların dörtlü karşılaştırılması

10. gün değerler açısından grupların (Ia,Ib,IIa,IIb) benzer olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile (nonparametrik bir test) araştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı. (4000Hz  $p=0,799$  , 8000Hz  $p=0,401$  , ortalama  $p=0,985$ )

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

|             | ongün4000Hz | ongün8000Hz | ongünortalama |
|-------------|-------------|-------------|---------------|
| Chi-Square  | 1,010       | 2,939       | ,152          |
| df          | 3           | 3           | 3             |
| Asymp. Sig. | ,799        | ,401        | ,985          |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: denekler

**Tablo 20:** Kruskal-Wallis ile grupların dörtlü karşılaştırılması

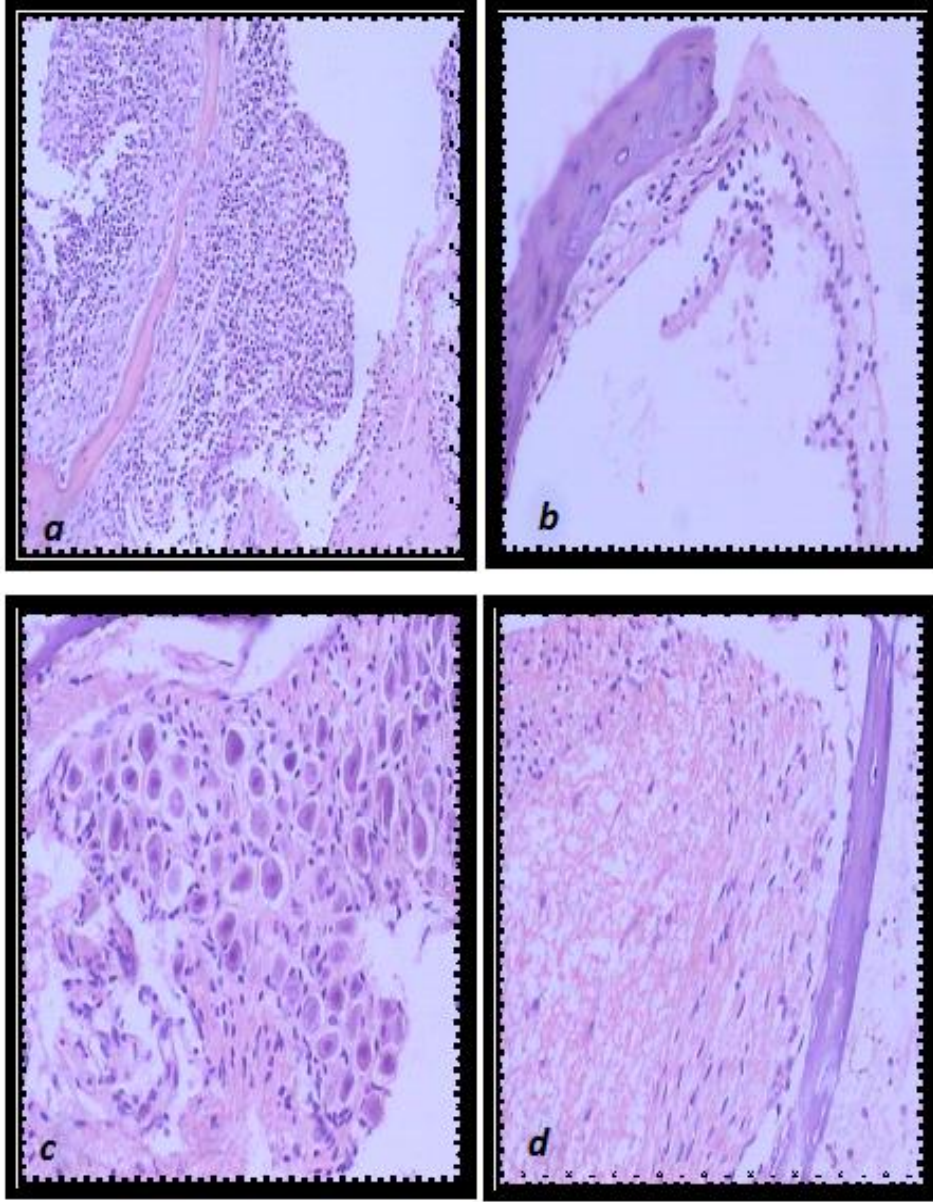
## HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Grup Ia' ya (topikal 30 mg/L derişimde hidrojen peroksit ve gümüş bileşimi uygulanan sağ kulak) ait sıçan temporal kemik örnekleri incelendiğinde orta kulakta pürülan enfeksiyon olduğu; iç kulak yapılarının, korti organını oluşturan hücrelerin yapı ve dizilimlerinin, spiral gangliyon hücrelerinin ve stria vaskülarisin normal histolojik yapıda olduğu izlendi. 8. Kraniyal sinir ve temporal lob normal görünümdeydi.

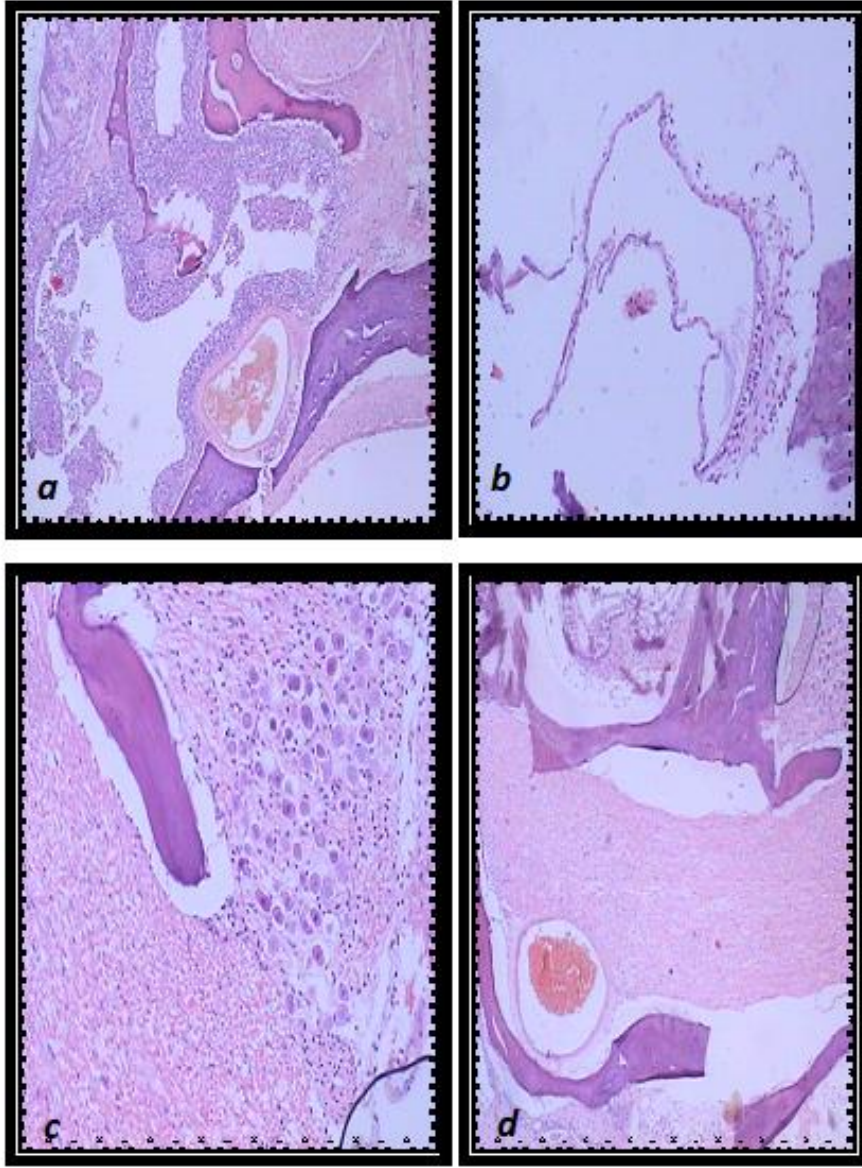
Grup Ib ' ye (topikal serum fizyolojik uygulanan sol kulak) ait sıçan temporal kemik örnekleri incelendiğinde orta kulakta pürülan enfeksiyon olduğu; iç kulak yapılarının, korti organını oluşturan hücrelerin yapı ve dizilimlerinin, spiral gangliyon hücrelerinin ve stria vaskülarisin normal histolojik yapıda olduğu izlendi. 8. Kraniyal sinir ve temporal lob normal görünümdeydi.

Grup IIa' ya (topikal 70 mg/L derişimde hidrojen peroksit ve gümüş bileşimi uygulanan sağ kulak) ait sıçan temporal kemik örnekleri incelendiğinde orta kulakta şiddetli pürülan enfeksiyon olduğu ve bu enfeksiyonun iç kulak yapılarına kadar ilerlediği gözlenmekte. Enfeksiyon kolesteatomsu bir görünüm kazanmış. Korti organı normal izlenmekte ancak spiral ganglion nucleusunda apoptozis ve karyoreksis mevcut. 8. kraniyal sinirde miyelin kaybı ve apoptozis gözlenmekteydi.

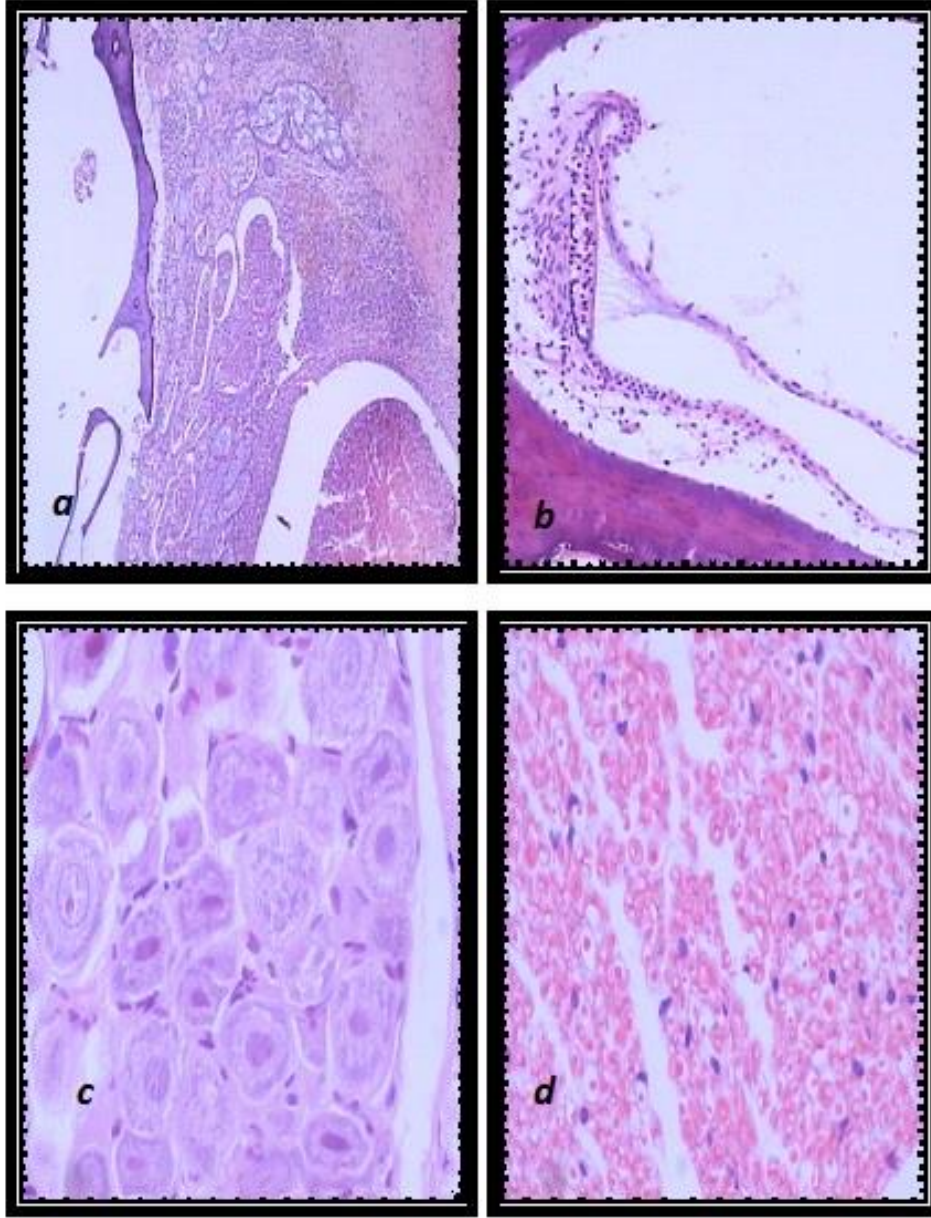
Grup IIb ' ye (topikal serum fizyolojik uygulanan sol kulak) ait sıçan temporal kemik örnekleri incelendiğinde orta kulakta pürülan enfeksiyon olduğu; iç kulak yapılarının, korti organını oluşturan hücrelerin yapı ve dizilimlerinin, spiral gangliyon hücrelerinin ve stria vaskülarisin normal histolojik yapıda olduğu izlendi. 8. Kraniyal sinir ve temporal lob normal görünümdeydi.



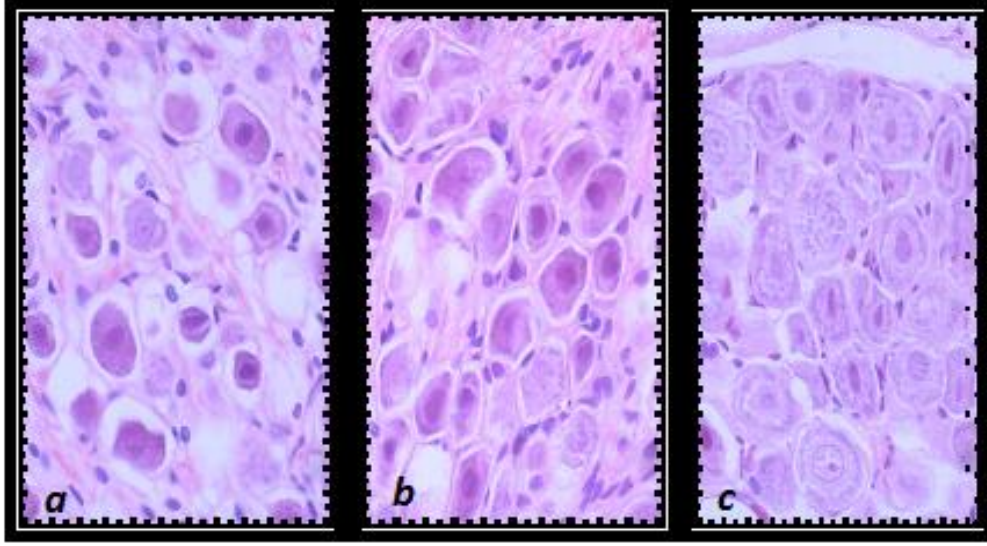
**Resim 20:** Grup Ia'ya (30 mg/L hidrojen peroksit- gümüş bileşim grubu) ait histopatoloji kesitleri. Kesitlerde a)orta kulaktaki enfeksiyon, b) korti organı, c) spiral gangliyon ve d) 8.kraniyal sinir normal histolojik yapısında görülmekte.



**Resim 21:** Grup Ib'ye (serum fizyolojik grubu) ait histopatoloji kesitleri. Kesitlerde a)orta kulaktaki enfeksiyon, b) korti organı, c) spiral gangliyon ve d) 8.kraniyal sinir normal histolojik yapısında görülmekte.



**Resim 22:** Grup IIa'ya (70 mg/L hidrojen peroksit- gümüş bileşim grubu) ait histopatoloji kesitleri. Kesitlerde a)orta kulaktaki yoğun enfeksiyon, b) normal korti organı, c) spiral gangliyon nukleusta apoptozis ve karyoreksis ve d) 8.kraniyal sinirde miyelin kaybı ve apoptozis histolojik yapısında görülmekte.



**Resim 23:** a) serum fizyolojik uygulanan grup , b) 30 mg/L derişimde hidrojen peroksit ve gümüş bileşimi uygulanan grup ve c)70 mg/L derişimde hidrojen peroksit ve gümüş bileşimi uygulanan grupların spiral gangliyonlarının yakından görünüşü

## TARTIŞMA

Havuzlar ve su bazlı eğlence ortamları çeşitli mikroorganizmalarla enfekte kullanıcılar tarafından kontamine olabilir. Bu mikroorganizmalar sağlıklı kullanıcılara bulaşp hastalık yapabilir, hatta bu durum salgınlara neden olabilir. (1) Çevrede nesneler üzerinde bulunan muhtemel patojen mikroorganizmaları yok etme işlemine dezenfeksiyon denir. (5) Klor ve diğer klor bazlı ürünlerin yüksek etkinlik ve düşük maliyeti nedeniyle yaygın olarak yüzme havuzları, içme suyu ve çevre için kullanıldığı bilinmektedir. Ancak kullanımı sonrası ortamda trihalometan gibi sağlığa zararlı bir takım kalıntı maddeler oluşturması, inhalasyonunun akciğerlerde ciddi hasara neden olmasına ve ciltte alerjik reaksiyonlar görülmesine neden olmaktadır. Renk ve kokusu nedeniyle de rahatsız edici olmasından dolayı alternatif dezenfektanlar araştırılmaktadır. (1,4) Bir çözüm olarak hidrojen peroksit gibi, yan ürün oluşumu olmaksızın yüzme havuzu suları ve çevreyi dezenfekte eden alternatif kimyasallara ilgi artmaktadır. (1)

Yüzme havuzlarında hidrojen peroksit ve gümüş bileşimi ile mikroorganizmaların elimine edilip uygun dezenfeksiyon sağlanması için etkin dozu belirlemek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Sonuçta % 50 hidrojen peroksit ve % 0.05 gümüş içeren bileşim 20 mg/L ile 70 mg / L arasında değişen dozlarda etkin bulunmuştur. Bu oranlar yüzme havuzu suyunda da denenmiş optimal etkin dozun 30mg/L olduğu görülmüştür. (1,6)

Sağlam bir kulak zarı orta kulak ve iç kulak yapılarını topikal ajanların toksik etkilerinden korumada önemli bir bariyer oluşturur. Ancak kulak zarının perfore olduğu durumlarda bu koruyucu etki ortadan kalktığı için ototoksisite riski doğabilir. (64) Timpanik membran perforasyonu olan hastalarda kullanılan damlaların ya da kimyasal maddelerin orta kulaktan geçerek yuvarlak pencere aracılığı ile kokleayı etkiledikleri ve ototoksisiteye neden olabilecekleri düşünülmektedir. (7,8,9,63) Havuz suyu dezenfeksiyonunda kullanılan hidrojen peroksit ve gümüş bileşiminin timpanik membran perforasyonu olan kişilerde ototoksisiteye neden olup olmadığı konusunda bilgi yoktur.

Ototoksisiteyle ilgili in vitro çalışmalar daha çok kobay ve sıçanlar üzerinde yapılmaktadır. Ototoksisite çalışmalarında sıklıkla otoakustik emisyon (OAE) ve İşitsel Uyarılmış Beyin sapı Potansiyel Testi (Auditory Brainstem Response-ABR) kullanılmaktadır (10,11,13,14).

Çalışmayı planlarken timpanik membran perforasyonu olanlarda havuz suyu dezenfeksiyonunda kullanılan hidrojen peroksit ve gümüş bileşiminin ototoksik olup olmadığının değerlendirilmesini amaçladık. Bu amaçla % 50 hidrojen peroksit ve % 0.05 gümüş içeren bileşimin havuzu suyunda da denenmiş optimal etkin dozu olan 30mg/L ve cilt, kornea ve mukozalara zararı olmayan maksimum doz olan 70mg/L çalışma gruplarında uygulanmak üzere seçildi. Kulak zarında perforasyon oluşturulmak suretiyle orta kulağa girmesi sağlanan ayrı iki dozdaki hidrojen peroksit ve gümüş bileşimlerinin ototoksik etkisi hem serum fizyolojik hem de ayrı iki doz için uygulanan gruplar kendi aralarında karşılaştırılarak araştırıldı.

Değişik kimyasal maddelerin ototoksik etkilerini araştıran pek çok araştırma bulunmaktadır. Sugamura ve arkadaşları kobaylar üzerinde burow solüsyonu kullanarak çalışma yapmışlar. Burow solüsyonunun 30 dakika ve daha uzun süre orta kulak kavitesinde kalmasının ototoksik etki yaratabileceğini göstermişler. (68) Higuchi ve arkadaşlarının

kobaylar üzerinde yaptıkları çalışmada, gention violetin ototoksik etkili olduğu belirtilmiştir. (69) Öztürkcan ve arkadaşları tarafından kobaylarda % 70 alkol ile % 4 borik asit karışımı kullanılarak yapılan bir çalışmada, borik asitin ototoksik etkisinin olduğu fakat distile su ile karışımının ototoksik etki oluşturmadığı belirtilmiştir. (70) Pitaro ve arkadaşları çinçillalar üzerinde alüminyum asetat (0.5%) ile benzetonyum klorid (0.03%) karışımı kullanarak çalışma yapmışlar ve ototoksik etkisinin olabileceğini belirtmişlerdir. (71) Baggio ve arkadaşlarının yeni doğmuş kobaylar üzerinde yaptıkları çalışmada gentamisine bağlı ototoksisite gösterilmiştir. (72) Çalışmada kullandığımız bileşim % 50 hidrojen peroksit ve % 0.05 gümüş içermektedir. Hidrojen peroksit ile Marc-Elie Nader ve ark. tarafından ototoksisite çalışması yapılmıştır. Çalışmalarında çinçilya timpan membranlarına ventilasyon tüpü takıp 2ml %3 lük hidrojen peroksiti lokal olarak uygulamışlar. Sonuçları ABR ve histopatolojik olarak incelemişler ve ototoksik etki saptamamışlardır. (12) Ancak havuz suyu dezenfeksiyonunda kullanılan hidrojen peroksit ve gümüş bileşiminin ototoksik etkisine dair çalışma yoktur.

Çalışmamızda, testler öncesinde yapılan otomikroskopik bakıda, ratların hiçbirinde TM perforasyonu ve otitis media bulguları gözlenmedi. Muayenesi yapılan ratlara preoperatif bilateral İşitsel Uyarılmış Beyin Sapı Potansiyel Testi (ABR) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) yapıldı. ABR(şik değer 20 dB olarak belirlenmiştir) ve DPOAE değerlendirmelerinde işitme kaybı varlığı saptanan 2 rat çalışma dışı bırakılarak işitmesi normal iki rat eklendi. Sivri bir pik yardımı ile timpanik membranlar bilateral subtotal olarak perfore edildi. Perforasyon sonrası ABR ve DPOAE değerleri tekrar alınarak işitme değerleri kaydedildi.

Çalışmamızda yapılan DPOAE ölçümlerinde preop değerler ile işitmelerin normal olduğu görüldü. Ancak preop, postop ve 10. gün yapılan ölçümlerin istatistiksel analizinde anlamlı farklılık saptanmadı. Orta kulak işitme mekaniği bozulduğu için perfore edilen kulakların DPOAE ölçümleri yeterince güvenilir değildir. ABR ölçümlerinin preop, postop ve 10. gün değerleri ile istatistiksel analiz sonuçları ve histopatoloji bulguları birbirlerini desteklemektedir. ABR ölçümü daha güvenilir sonuç verdiği için çalışmamızda işitme testi olarak ABR değerleri alındı. Ancak sıçanlarda işitme aralığı 80.000 Hz e kadar çıkmaktadır. (65) Tiz frekansları tam olarak elde mevcut cihazlarla ölçmek mümkün değildir. Yüksek frekans ABR olanağı olmaması çalışmamızı kısıtlayan bir özellik olarak düşünülebilir.

Grup Ia da postoperatif ve 10 gün topikal uygulama sonrasında alınan ABR değerleri Mann Whitney U testi ile yapılan karşılaştırmalı sonuçlarında 4000Hz, 8000Hz ve ortalama sonuçlar arasında anlamlı farklılık varken 6000Hz de anlamlı farklılık saptanmadı. Grup IIa da tüm frekanslarda belirgin anlamlı farklılık saptandı. Grup Ib ve IIb de ise anlamlı farklılık saptanmadı ve her iki grup karşılaştırmalı değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark olmadığı için diğer gruplarla olan karşılaştırmada kontrol grubu olarak grup Ib alındı.

Grup Ia, IIa ve Ib (kontrol grubu) 10 gün topikal uygulama sonrasında aralarında yapılan istatistiksel analizde grup Ia da kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Grup IIa da ise 4000Hz de anlamlı farklılık olmadığı ancak 6000Hz, 8000Hz ve ortalama değerlerde belirgin anlamlı farklılık olduğu saptandı. Bu durum hidrojen peroksit ve gümüş bileşiminin 30mg/L dozda işitme sonuçlarına cerrahi işlem ve enfeksiyona bağlı olası kayıp dışında ek bir zarar oluşturmadığı, ancak 70mg/L dozda kullanılmasının işitme kaybı üzerine anlamlı derecede olumsuz etki oluşturduğunu düşündürmektedir.

Yapılan histopatolojik incelemede serum fizyolojik gruplarında(grup Ib ve grup IIb) korti organı, spiral gangliyon, striya vaskülaris ve 8. kraniyal sinirde histolojik yapılar

normal bulundu ancak orta kulakta pürülan enfeksiyon izlendi. Orta kulak enfeksiyonunun 10 gün boyunca yapılan topikal serum fizyolojik uygulanımı ile oluşan irritasyona bağlandı. İşitsel ve histopatolojik bulgular neticesinde ototoksiste gelişmediği sonucuna varıldı.

Grup Ia ya ait histopatolojik incelemede korti organı, spiral gangliyon, striya vaskülaris ve 8. kraniyal sinirde histolojik yapıların normal olduğu saptandı ancak orta kulakta pürülan enfeksiyon izlendi. Enfeksiyonun 10 gün boyunca yapılan topikal serum fizyolojik uygulanımı ile oluşan irritasyona bağlandı. Postop ve 10 gün topikal uygulama sonrası ABR sonuçları arasında anlamlı farklılık varken serum fizyolojik(SF) uygulanan grup ile arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İşitme sonucu bulgularının SF uygulanan grupta oluşan orta kulak enfeksiyonundan kaynaklandığı düşünüldü. Daha önce de belirtildiği gibi elde olan imkanlarla rat kulağı işitmesine dair kısıtlı veriler elde edilmekte ancak histopatolojik bulgularla ototoksiste gelişmediği sonucuna varıldı.

Grup IIa ya ait histopatolojik incelemede korti organı normal izlenmekte ancak spiral ganglion nucleusunda apoptozis ve karyoreksis mevcuttu. 8. kraniyal sinirde miyelin kaybı ve apoptozis gözlenmekteydi. Orta kulakta şiddetli pürülan enfeksiyon olduğu ve bu enfeksiyonun iç kulak yapılarına kadar ilerlediği gözlenmekteydi. Enfeksiyon kolesteatomsu bir görünüm kazanmıştı. İşitsel sonuçlar da belirgin anlamlı farklılık vardı ve histopatolojik bulgular da kuvvetle ototoksiste desteklenmekteydi. Ayrıca kuvvetli enfeksiyon bulguları ve bu bulguların kolesteatomsu görünüm kazanmış olmasının da işitme sonuçlarına etkisinin olabileceği düşünüldü.

Literatürde daha önce Hidrojen Peroksit ve gümüş bileşimiyle ilgili ototoksiste deneysel çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz gerek odyolojik gerek histopatolojik veriler Hidrojen Peroksit ve gümüş bileşiminin güvenli maksimum doz olarak belirlenen 70mg/L dozda ototoksik özelliği olabileceğini göstermektedir.

Hidrojen Peroksit ve gümüş bileşiminin havuzlarda dezenfeksiyon amacıyla uygulanması iç kulak için derişime bağlı toksiste riski taşıması nedeniyle sınırlamaktadır. Bu durumda iç kulakta geri dönüşü olmayan toksik reaksiyonlara yol açmamak açısından Hidrojen Peroksit ve gümüş dezenfeksiyon amacıyla kullanılacaksa yüksek derişimden kaçınılması uygun olacaktır.

## SONUÇ

Bu çalışmada ratlarda oluşturulan kulak zarı perforasyonu ve değişik derişimlerde havuz suyu dezenfeksiyonuna maruz kalma modeli oluşturularak topikal hidrojen peroksit ve gümüş bileşiklerinin ototoksiste riski taşıyıp taşımadığı araştırılmıştır.

İşitme değerlendirilmesi ve histopatolojik bulgularımız, bu modelde hidrojen peroksit ve gümüş bileşiklerinin 30mg/L derişimde uygulanmasının yalnızca orta kulakta enflamasyona yol açtığını ancak iç kulak yapılarında herhangi bir toksik etki yapmadığı göstermiştir. Buna karşılık derişim 70mg/L olduğunda orta kulaktaki enflamasyonun daha da şiddetlendiğini, bunun yanı sıra iç kulakta hem ABR hem histopatolojik sonuçlar ile ortaya konan toksik reaksiyonların olduğunu göstermiştir. İç kulaktaki toksik etkilerin özellikle spiral ganglion hücrelerinde olması bunun yanı sıra 8. Kranial sinirde miyelin kaybı ve apoptozis olması, işitme kaybı ve histopatolojik bulguların daha çok nörotoksik etki sonucunda ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Elde ettiğimiz verilerin değerlendirilmesi hidrojen peroksit ve gümüş bileşiklerinin kulak zarının perfore olduğu durumlarda orta kulak enfeksiyonuna neden olabileceğini, optimal derişimin 30mg/L olması halinde iç kulak yapılarında toksik etkinin ortaya çıkmayacağını, ancak 70mg/L derişimde kullanıldığında ototoksistenin gelişebileceğini göstermektedir. Bu durum özellikle yoğun dezenfeksiyon gerektiren durumlarda bu bileşimin kullanılması yerine alternatif dezenfektanların seçilmesinin daha uygun olacağını ortaya koymuştur.

## KAYNAKLAR

- 1) R. Nabizadeh, N. Samadi, Z. Sadeghpour, M. Beikzadeh: Feasibility study of using complex of hydrogen peroxide and silver for disinfecting swimming pool water and its environment. *Iran. J. Environ. Health. Sci. Eng.*, 2008, Vol. 5, No. 4, pp. 235-242
- 2) Simon Silver: Bacterial silver resistance:molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiology Reviews* 27 (2003) 341-353
- 3) Stuart Batterman,Lianzhong Zhang, Shuqin Wang: Quenching of chlorination disinfection by-product formation in drinking water by hydrogen peroxide. *Water Research* Volume 34, Issue 5, April 2000, Pages 1652–1658
- 4) Zeev Ronen,Adriana Guerrero, Amit Gross: Greywater disinfection with the environmentally friendly Hydrogen Peroxide Plus (HPP). *Chemosphere* Volume 78, Issue 1, January 2010, Pages 61–65
- 5) W.A. Rutala, D.J. Weber:Infection control: the role of disinfection and sterilization. *Journal of Hospital Infection*.Volume 43, Supplement 1, December 1999, Pages S43–S55
- 6) Angeline Gopal,John Coventry,Jason Wan,Hubert Roginski,Said Ajlouni: Alternative disinfection techniques to extend the shelf life of minimally processed iceberg lettuce. *Food Microbiology* Volume 27, Issue 2, April 2010, Pages 210–219
- 7) Haynes DS, Rutka J, Hawke M, Roland PS: Ototoxicity of ototopical drops--an update. *Otolaryngol Clin North Am.* 2007 Jun;40(3):669-83
- 8) Tom LW.: Ototoxicity of common topical antimycotic preparations. *Laryngoscope.* 2000 Apr;110(4):509-16.
- 9) Kalinec GM, Webster P, Lim DJ, Kalinec F.: A cochlear cell line as an in vitro system for drug ototoxicity screening. *Audiol Neurotol.* 2003 Jul-Aug;8(4):177-89.
- 10) Dr. A. Şafak DAĞLI: Distortion product otoakustik emisyonlar (+) (Uyarı/Cevap eğrileri). *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1996, 4 : 2-140-142
- 11) Polak M, Eshraghi AA, Nehme O, Ahsan S, Guzman J, Delgado RE, He J, Telischi FF, Balkany TJ, Van De Water TR.:Evaluation of hearing and auditory nerve function by combining ABR, DPOAE and eABR tests into a single recording session.*Neurosci Methods.* 2004 Apr 30;134(2):141-9.
- 12) Marc-Elie Nader, Maria Kourelis, and Sam Joseph Daniel, MD, Montreal,Quebec: Hydrogen peroxide ototoxicity in unblocking ventilation tubes: A chinchilla pilot study. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (2007) 136, 216-220
- 13) Seilesh C. Babu, Jack M. Kartush, Aftab Patni: Otologic Effects of Topical Mitomycin C: Phase I—Evaluation of Ototoxicity. *Otology & Neurotology* 26:140–144 \_ 2005, Otology & Neurotology, Inc.

- 14) Olgun Y, Kırkım G, Kolatan E, Kıray M, Bağrıyanık A, Olgun A, Kızmazoglu DC, Ellidokuz H, Serbetcioglu B, Altun Z, Aktas S, Yılmaz O, Güneri EA.: Friend or foe? Effect of oral resveratrol on cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope*. 2013 Jul 30. doi: 10.1002/lary.24323
- 15) Akyıldız N. Kulak Embriyolojisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998, s 3-21
- 16) Netter FH. İnsan Anatomisi Atlası, : Nobel Tıp Kitabevi 5. Baskı ,2011
- 17) Aslan A, Belgin E. Kulak anatomisi ve işitme fizyolojisi. Koç C, editör. Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisinde. Ankara: Günes Tıp Kitabevi; 2004. p. 45–71
- 18) Allen MS, Thomas AT, Robin TC, Miles LP, Jack G. Otolaringoloji Temel Bilgiler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003
- 19) Çakır N. Otolaringoloji, Bas ve Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999
- 20) Shambaugh EG, Glasscock EM. Surgery of The Ear. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co; 1990
- 21) Akyıldız N. Orta kulak anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998, s 35-49
- 22) Akyıldız N. İç Kulak Anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1998; 1.cilt
- 23) Santi PA, Mancini P. Cochlear Anatomy and Central Auditory Pathways. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. Otolaryngology Head&Neck Surgery. Mosby-Year Book, 1998; 4: 2803-2826
- 24) Procter B. Bollobas B. Niparko JK: Anatomy of the round window niche. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 95:444-446. 1986
- 25) Nomura Y round window niche and round window membrane. Pfaltz C. R [ed]: *Advances in otorhinolaryngology*, vol 33. Karger, PP27-37. 1984
- 26) Austin DF. Kulak anatomisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Hafız G. çev ed. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000. p. 838–57
- 27) Donaldson JA. The ear: adult anatomy. In: *Surgical Anatomy of the Temporal Bone*. Donaldson JA, Duckert LG, Lambert PM, Rubel EW, editors. New York: Raven Pres;1992. p. 143–75
- 28) Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi.1.cilt. İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi; 1996
- 29) Lee KJ. Anatomy of the ear. *Essential Otolaryngology*. Connecticut: Appleton&Lange Company; 1999
- 30) Donaldson JA, Duckert L. Anatomy of the Ear. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editors. *Otolaryngology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p. 23–58

- 31) Santi PA, Mancini P. Cochlear anatomy and central auditory pathways. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998. p. 2803–26
- 32) Fleischer G. Evolutionary Principles of the Mammalian middle ear. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1978; 55: 1-70
- 33) Hellström S, Stenfors LE. The pressure equilibrating function of pars flaccida in middle ear mechanics. *Acta Physiol Scand* 1983; 118:337-41
- 34) Albiin N, Hellström S, Stenfors L-E, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 126:2-15
- 35) Daniels HJ, Fulgham RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of Eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91:82-9
- 36) Hebel R, Stromberg MW. *Anatomy of the laboratory rat*. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1976.
- 37) Hellström S, Salén B, Stenfors LE. Anatomy of the rat middle ear. A study under the dissection microscope. *Acta Anat* 1982; 112:346-52.
- 38) Surgical anatomy of the ear of the fat sand rat Jean-Yves Sichel; Meir Plotnik; Lily Cherny; Haim Sohmer; Josef Elidan *The Journal of Otolaryngology*; Aug 1999; 28, 4; ProQuest Health and Medical Complete pg. 217
- 39) Dirckx JJ, Daemers K, Somers T, Offeciers FE, Govaerts PJ. Numerical assessment of TOAE screening results: currently used criteria and their effect on TOAE prevalence figures. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 672–79
- 40) Lawrence M. Introduction to inner ear (Fluid) physiology. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhof WL, editors. *Otolaryngology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p. 199–217
- 41) Abbas PJ, Miller CA, Physiology of the auditory system. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998. p. 2831–74
- 42) Bluestone CD. Physiology of the Middle Ear and Eustachian Tube. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhof WL, editors. *Otolaryngology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. p. 163–97
- 43) Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK, Luebke AE. İşitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. In Ballenger JJ, Snow JB, editors. Senocak D, çev ed. *Otolaringoloji Bas Boyun cerrahisi*. 15. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. p. 879–929
- 44) PJ. A. Physiology of the auditory system., 2. ed. St. Louis Missouri: Mosby Year Book Inc; 1993. p. 2566-603
- 45) Wright A, Forge A, Kotecha B. Ototoxicity. In: Kerr AG, Gleeson M, editors. *Scott-Brown's Otolaryngology*. Vol:3 6th edit. London: Butterworth-Heinemann, Reed Educational and Professional Publishing; 1997. P 1-36
- 46) Riggs LC, Matz GJ, Rybak RP. Ototoxicity. In: Bailey BJ, Calhoun KH, editors. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 2nd edit. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p 2165-70

- 47) Wackym PA, Storper IS, Newman AN. Cochlear and vestibular ototoxicity. In: Canalis RF, Lambert PR, eds. The Ear Comprehensive Otolaryngology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:571-85
- 48) Roland JT, Cohen NL. Vestibular and auditory ototoxicity. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2nd ed. St. Louis: Mosby Year Book, Inc, 1998:3186-97
- 49) Mutlu C. Ototoxisite. In: Çelik O, editör. Burun Boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. s. 257-70
- 50) Kim S FD, Frisina RD. Effects of age on Contralateral suppression of Distortion Product Otoacoustic Emissions in Human listeners With Normal Hearing. Audiology Neurotol 2002;7:348357
- 51) Kemp DT. Exploring cochlear status with otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Gattke TJ, editors. Otoacoustic emissions. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2002. p. 1-47
- 52) Hall JW 3rd, 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: 22-38
- 53) Johnson KC. Audiologic assessment of children with suspected hearing loss. Otolaryngol Clin North Am 2002;35: 711-32
- 54) Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions and audiometric outcomes. In: Robinette MS, Gattke TJ, editors. Otoacoustic emissions. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2002. p. 213-42.
- 55) 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: 216-33.
- 56) Özbayır S. 0-9 Yaş Çocuklarında Normal ABR Bulgularının Standardizasyonu. Doktora tezi, 1995
- 57) Chiappa K. Evoked Potentials in Clinical Medicine. Raven Press, New York, 1994
- 58) Katz J. Handbook of Clinical Audiology. Williams & Wilkins, Baltimore, 1994; 317-386
- 59) Moller AR. Hearing Impairment. In: Hearing: anatomy, physiology and disorders of the auditory system. 2nd ed, Elsevier Inc, 2006, pp 227-229.
- 60) Akyıldız AN. Ototosik ilaçlar. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi II. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2002:415-445.

- 63) Haynes DS, Rutka J, Hawke M, Roland PS. Ototoxicity of topical drugs—an update. *Otolaryngol Clin North Am* 2007;40:669–683,xi.
- 64) Rutka J. Topical aminoglycosides? No. The case against using these agents in chronic ear disease. *Ear Nose Throat J* 2003;82(suppl 1):9–12.
- 65) Kelly JB Masterton B. Auditory sensitivity of the albino rat. *J Comp Physiol Psychol* 1977;91 : 930-6.
- 66) Smetana, A.B., Klabunde, K.J., Marchin, G.R., Sorensen, C.M. (2008). Biocidal activity of nanocrystalline silver powders and particles. *Langmuir* 24 (4), 7457-7467.
- 67) Hardy, K.J., Gossain, S., Henderson, N., et al. (2007). Rapid recontamination with MRSA of the environment of an intensive care unit after decontamination with hydrogen peroxide vapour. *Journal of Hospital Infection* 66, 360-368.
- 68) Sugamura M<sup>1</sup>, Yamano T, Higuchi H, Takase H, Yoshimura H, Nakagawa T, Morizono T. Ototoxicity of Burow solution on the guinea pig cochlea. *Am J Otolaryngol*. 2012 Sep-Oct;33(5):595-9. doi: 10.1016/j.amjoto.2012.03.007. Epub 2012 May 4.
- 69) Higuchi H<sup>1</sup>, Yamano T, Takase H, Yoshimura H, Nakagawa T, Morizono T. Ototoxicity of gentian violet on the guinea pig cochlea. *Otol Neurotol*. 2014 Apr;35(4):743-7. doi: 10.1097/MAO. 251.
- 70) Ozturkcan S, Dundar R, Katilmis H, Ilknur AE, et al. The ototoxic effect of boric acid solutions applied into the middle ear of guinea pigs. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:663-667.
- 71) Pitaro J<sup>1</sup>, Mood ZA, Daniel SJ. Ototoxicity of aluminum acetate/benzethonium chloride otic solution in the chinchilla animal model. *Laryngoscope*. 2013 Oct;123(10):2521-5. doi: 10.1002/lary.23904. Epub 2013 Aug 5.
- 72) Baggio CL<sup>1</sup>, Silveira AF, Hyppolito MA, Salata FF, Rossato M. A functional study on gentamicin-related cochleotoxicity in its conventional dose in newborns. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010 Jan-Feb;76(1):91-5.

