



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME KONTRAST
MADDESİ GADOTERİK ASİT OTOTOKSİSİTESİNİN
RATLARDA ARAŞTIRILMASI**

Dr. Osman CERLET

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME KONTRAST
MADDESİ GADOTERİK ASİT OTOTOKSİSİTESİNİN
RATLARDA ARAŞTIRILMASI

Dr. Osman CERLET

Tez Danışmanı
Prof Dr. Güleser SAYLAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
RESİM LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KULAK EMBRİYOLOJİSİ	3
2.1.1. İç Kulak Embriyolojisi	3
2.1.2. Orta Kulak Embriyolojisi	3
2.1.3. Dış Kulak Embriyolojisi.....	4
2.2. KULAK ANATOMİSİ	4
2.2.1. Aurikula ve Dış Kulak Yolu.....	4
2.2.2. Orta Kulak Anatomisi	5
2.2.3. İç Kulak Anatomisi	8
2.2.3.4. Kemik (Osseöz) labirent	8
2.2.3.5. Koklea	8
2.2.3.6. Vestibulum	9
2.2.3.7. Akuaduktus vestibuli.....	9
2.2.3.8. Akuaduktus koklea.....	9
2.2.3.9. Kemik semisirküler kanallar	9
2.2.3.10. Membranöz (Zar) labirent	10
2.2.3.11. Utrikulus.....	10
2.2.3.12. Sakkulus	10
2.2.3.13. Duktus semisikülaris	10
2.2.3.14. Duktus Perilenfatikus	10
2.2.3.15. Duktus endolenfatikus.....	11

2.2.3.16. Duktus koklearis	11
2.2.3.17. Korti organi (Organum spirale).....	11
2.3. İŞİTME FİZYOLOJİSİ.....	13
2.4. RAT KULAĞI ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	16
2.5. OTOTOKSİSİTE	17
2.6. OTOTOKSİSİTENİN TANI VE TAKİBİ	17
2.7. İŞİTSEL BEYİN SAPI CEVABI (ABR)	17
2.8. GADOLİNYUM.....	19
3. MATERYAL VE METHOD	20
3.1. DENEY HAYVANLARI	20
3.2. GRUPLARIN OLUŞTURULMASI.....	21
3.3. İŞİTMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANESTEZİ UYGULAMASI	22
3.3.1. İşitsel Beyin Sapi Cevabı (ABR).....	23
3.3.2. Histopatolojik İnceleme.....	24
3.3.3. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR.....	26
4.1. ABR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRMESİ.....	26
4.1.1. Eşik Değerleri.....	26
4.1.1.1. 10 kHz ölçüm sonuçları	26
4.1.1.2. 16 kHz ölçüm sonuçları	27
4.1.1.3. 24 kHz ölçüm sonuçları	28
4.1.2. 70 dB III. Dalga Morfolojisi.....	30
4.1.2.1. III. Dalga latans ölçüm karşılaştırmaları	30
4.1.2.2. III. Dalga amplitüd ölçüm karşılaştırmaları	31
4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI	33
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR	44
8. ÖZGEÇMİŞ	49
9. EKLER.....	52
EK 1. ETİK KURUL KARARI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
ABR	: İşitsel Beyin Sapı Yanıtları
İT	: İntratimpanik
ELH	: Endolenfatik Hidrops
dB	: Desibell
DTH	: Dış Tüylü Hücreler
İTH	: İç Tüylü Hücreler
Hz	: Hertz
kHz	: Kilo Hertz
HL	: Hearing Level
ve ark	: Ve arkadaşları
FDA	: Food and Drug Administration
EP	: Endolenfatik Potansiyel
KM	: Koklear Mikrofonik
SM	: Sumasyon Potansiyeli
TSAP	: Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli
OAE	: Otoakustik Emisyon
kOhm	: Kilo Ohm
mm	: Milimetre
cc	: Cubic Centimeter



TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	10 kHz tüm grupların eşik değerleri ve p değeri	27
Tablo 2:	16 kHz tüm grupların eşik değerleri ve p değeri	28
Tablo 3:	24 kHz tüm grupların eşik değerleri ve p değeri	29
Tablo 4:	Grup içi günler arası eşik değerlerin karşılaştırması	29
Tablo 5:	10 kHz tüm grupların 70 dB III. dalga latans ölçümleri ve p değeri.....	30
Tablo 6:	16 kHz tüm grupların 70 dB III. dalga latans ölçümleri ve p değeri.....	31
Tablo 7:	24 kHz tüm grupların 70 dB III. dalga latans ölçümleri ve p değeri.....	31
Tablo 8:	10 kHz tüm grupların 70 dB III. dalga amplitüd ölçümleri ve p değeri...	32
Tablo 9:	16 kHz tüm grupların 70 dB III. dalga amplitüd ölçümleri ve p değeri...	32
Tablo 10:	24 kHz tüm grupların 70 dB III. dalga amplitüd ölçümleri ve p değeri...	33
Tablo 11:	Histopatolojik incelemelerde gruplardaki hasar değerlendirmesi ve p değeri	34

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Aurikula ve Dış kulak yolu. h: heliks, ah: antiheliks, t:tragus, at: antitragus, l:lobül, kk: kavum konka, ft: fossa triangularis, dky: dış kulak yolu 5
- Şekil 2:** Sağ timpanik membranın lateralden görünümü, mlp: malleusun lateral prosesi, mm: manubrium mallei, pf: pars flaksida, pt: pars tensa, u: umbo, ad: dış kulak yolu arka duvar, at: annulus timpanikus..... 7
- Şekil 3:** Orta kulağın endoskopik görüntüsü. i:inkus, m:malleus, s:stapes, pe: piramidal eminens, tö: tuba östaki, yp:yuvarlak pencere, siyah yıldız: korda timpani, ... 8
- Şekil 4:** Rat kokleasından alınan kesitte, koklear kanalın görüntüsü (Işık mikroskopisi. Hematoksilen& Eozin boyama, RM: Reissner membran, SV: Stria vaskülaris, KO: Korti organı, BM: Baziller membran)..... 13
- Şekil 5:** Wistar Albino rat kokleası (22)..... 16
- Şekil 6:** Overbeck GW, Church MW. Effects of tone burst frequency and intensity on the auditory brainstem response (ABR) from albino and pigmented rats. Hear Res. 1992 May;59(2):129-37. doi: 10.1016/0378-5955(92)90110-9. PMID: 1618705. 18

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Otomikroskop altında ratların dış kulak yolu ve timpan membran değerlendirilmesi ve intratimpanik enjeksiyon uygulaması	21
Resim 2: Ötenazi sonrası temporal kemik ve koklea diseksiyonu.....	22
Resim 3: IHS SmartEP System ABR cihazı ve ölçüm düzeneği.....	23
Resim 4: A: Grup A (kontrol grup) olağan morfolojide koklea vertikal kesiti (H&Ex4), B: Grup A üç odalı (scala timpani, scala vestibul ve koklear duktus) ünite (H&Ex10), C: Grup A düzenli sıralanan tüylü hücreler ile destek hücreleri içeren korti organı (H&Ex40), D: Grup A olağan morfolojide stria vaskülaris (H&Ex40).	34
Resim 5: Grup B’de bulunan bir ratın korti organı tüylü hücrelerinde hafif hasarın ışık mikroskopisindeki görüntüsü, (H&Ex100)	35
Resim 6: Grup B’de bulunan bir ratın tüylü hücrelerinde hafif derecede hücre bütünlüğü değişikliği (H&Ex40).....	35
Resim 7: A: Grup B’de bir ratta Spiral ganglionda boyut farklılığı gösteren ganglion hücreleri (H&E x200), B: Grup A’da olağan spiral ganglion (H&E x200)	36

ÖZET

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME KONTRAST MADDESİ GADOTERİK ASİT OTOTOKSİSİTESİNİN RATLARDA ARAŞTIRILMASI

Amaç: İntratimpanik uygulamalar son yıllarda daha çok tercih edilmeye başlanmıştır. Bunun bir örneği intratimpanik uygulanan kontrast madde ile yapılan görüntüleme yöntemleridir. Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme ile endolenfatik hidropsun semptomatik ve asemptomatik kulakta gösterildiği bilinmektedir. Meniere hastalığının tanısı anamnez, fizik muayene, odyolojik testler ve diğer muhtemel baş dönmesi ile seyreden hastalıkları dışladıktan sonra konulmaktadır. Hidropsun radyolojik olarak gösterilmesi yaşam kalitesini olumsuz etkileyen Meniere hastalığının tanısında oldukça önemli bir yöntem olacaktır. Bu çalışmada intratimpanik uygulanan farklı dozlardaki gadoterik asit ototoksitesinin işitsel beyin sapı yanıtları testi ve histopatolojik yöntemlerle araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 40 adet sağlıklı erkek Wistar Albino cinsi rat 4 gruba randomize olarak ayrıldı. Grup A kontrol grubu (n=10) olarak belirlendi ve serum fizyolojik tek taraflı olarak intratimpanik olarak enjekte edildi. Grup B (n=10) yine aynı şekilde tek taraflı olacak şekilde intratimpanik olarak dilüe edilmemiş Gadoterik asit enjekte edildi. Grup C (n=9) serum fizyolojik ile 1/8 oranında dilüe edilmiş gadoterik asit intratimpanik yolla yine tek taraflı enjekte edildi. Grup D (n=9) serum fizyolojik ile 1/16 oranında dilüe edilmiş gadoterik asit tek taraflı olacak şekilde intratimpanik olarak enjekte edildi. Bu enjeksiyonlar öncesi bütün ratların kulaklarında otomikroskopik olarak muayene edildi ve genel anestezi altında işitsel beyin sapı yanıtları ölçümleri yapıldı. Enjeksiyon öncesi yapılan işitsel beyin sapı yanıtları 0. gün olarak belirlendi ve ratların bazal işitme eşikleri belirlendi. 1. gün ve 14. gün olacak şekilde 2 kez daha her gruptaki ratların işitsel beyin sapı yanıtları ölçümleri yapıldı. 14. gün ölçümleri sonrası ratlara genel anestezi altında ötenazi uygulandı ve dekapitasyon sonrası temporal kemikleri formaldehit ile tespit edildi ve histopatolojik değerlendirme için hazırlandı.

Bulgular: İntratimpanik uygulama öncesi yapılan bazal eşik değer ölçümlerinde gruplar arasında herhangi bir anlamlı fark görülmedi. Grup B’de tüm frekanslarda işitme eşik değeri yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup B 10 kHz 0-14. gün, 16 kHz 0-1.gün ve 0-14. Gün, 24 kHz 0-14. gün ölçümlerinde eşik değerler anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplarda (Grup C ve D) yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı eşik değerlerinde yükselme görülmedi ($p>0,05$). Tüm gruplarda dalga morfolojisi açısından enjeksiyon sonrası gruplar içi III. dalga amplitüd değişiklikleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı amplitüd değişimi izlenmedi ($p>0,05$). III. dalga latans sonuçlarının karşılaştırılmasında 24 kHz ölçümlerinde Grup B’de 1. ve 14. gün ölçümleri arasında anlamlı değişim görüldü ($p<0,05$). Patolojik değerlendirme sonucunda Grup B’de sadece 2 ratın korti organında hafif derece morfolojik hasar, bu ratlar dışında bir ratta ise stria vaskularis ve spiral ganglionunda hafif derece morfolojik hasar görüldü. Grup C’de bir adet ratta korti organında hafif derece morfolojik hasar izlendi. Grup A ve Grup D’de hiçbir ratta morfolojik değişim izlenmedi. Tüm gruplar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde histopatolojik olarak anlamlı hasar görülmedi.

Sonuç: Dilüe edilmemiş Gadoterik asidin ratlara intratimpanik uygulama sonrası ototoksisitesi erken ve geç dönemde işitsel beyin sapı yanıtları testi ve ek olarak histopatolojik incelemeler ile gösterilmiştir. Bununla birlikte dilüe edilerek kullanılan gadoterik asit ototoksisite açısından daha güvenlidir. İşitsel beyin sapı yanıtları ölçümleri sonucunda saf gadoterik asit anlamlı işitme eşik değeri kayıplarına 10, 16 ve 24 kHz’de neden olmuştur. Dilüe preparatlarında bu eşik değeri kayıpları anlamlı olarak görülmedi. Histopatolojik olarak gösterilen hasarın sadece saf gadoterik asit ile ve hafif düzeyde olması bu preparatın dilüe formunun kullanılabilirliği ve hasarın geri dönüşümlü olabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışma ile 1/16 oranında dilüe gadoterik asit preparatının histopatolojik incelemeler ile iç kulak hasarına neden olmadığının gösterilmiş olması intratimpanik uygulanmasının güvenilirliğini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Meniere Hastalığı, gadoterik asit, intratimpanik, endolenfatik hidrops, MRG

ABSTRACT

INVESTIGATION OF GADOTERIC ACID OTOTOXICITY, A MAGNETIC RESONANCE IMAGING CONTRAST AGENT, IN RATS

Objective: In recent years, intratympanic applications have become more commonly preferred. An example of this is imaging methods performed with contrast agents administered intratympanically. It is known that, contrast-enhanced magnetic resonance imaging has demonstrated endolymphatic hydrops in both symptomatic and asymptomatic ears. The diagnosis of Meniere's disease is established after excluding other diseases with a history, physical examination, audiological tests, and other possible causes of dizziness. Radiologically demonstrating hydrops will be a crucial method in diagnosing Meniere's disease, which negatively affects the quality of life. In this study, the ototoxicity of gadoteric acid at different doses administered intratympanically was investigated through auditory brainstem response tests and histopathological methods.

Material and Methods: 40 healthy male Wistar Albino rats were randomly divided into 4 groups. Group A was designated as the control group (n=10) and received a unilateral intratympanic injection of physiological saline. Group B (n=10) received an intratympanic injection of undiluted gadoteric acid unilaterally. Group C (n=9) received a unilateral intratympanic injection of gadoteric acid diluted with physiological saline at a 1/8 ratio. Group D (n=9) received a unilateral intratympanic injection of gadoteric acid diluted with physiological saline at a 1/16 ratio. Prior to these injections, all rats underwent otomicroscopic examination of their ears, and auditory brainstem response measurements were taken under general anesthesia. Auditory brainstem responses taken before the injections were considered as day 0, and the baseline hearing thresholds of the rats were established. Subsequently, auditory brainstem response measurements were performed twice more on each group of rats on day 1 and day 14. After the day 14 measurements, euthanasia was performed on the rats under general anesthesia, and their temporal bones were fixed with formaldehyde after decapitation for histopathological evaluation.

Results: In the measurements of baseline threshold values taken before the intratympanic injection, there were no statistically significant differences observed between the groups. However, in Group B, a statistically values significant increase in threshold values was found in all frequencies. Specifically, in Group B, significant threshold elevations were observed at 10 kHz from day 0 to day 14, at 16 kHz from day 0 to day 1 and from day 0 to day 14, and at 24 kHz from day 0 to day 14 ($p < 0.05$). In the measurements conducted in the other groups (Group C and D), no statistically significant increase in threshold values was observed ($p > 0.05$). According to wave morphology, intra group 3rd wave amplitude changes were compared after injection and no statistical amplitude changes were observed ($p > 0.05$). When comparing the results of 3rd wave latencies, a significant change was observed in Group B between the measurements on the 1st and 14th day at 24 kHz ($p < 0.05$). In the pathological evaluation, only two rats in Group B showed mild morphological damage in the organ of Corti, and one rat in this group exhibited mild morphological damage in the stria vascularis and spiral ganglion, apart from these two rats. In Group C, one rat showed mild morphological damage in the organ of Corti. No morphological changes were observed in any of the rats in Group A and Group D. When evaluated statistically, no significant histopathological damage was observed in all groups.

Conclusion: The ototoxicity of undiluted gadoteric acid in rats following intratympanic application has been demonstrated through early and late stage auditory brainstem response tests, along with histopathological examinations. However, when diluted, gadoteric acid is considered to be safer in terms of ototoxicity. Auditory brainstem response measurements showed that pure gadoteric acid caused significant hearing threshold decreases at 10, 16, and 24 kHz. In contrast, these threshold losses were not statistically significant in the diluted preparations. The fact that the histopathological damage shown was only observed with pure gadoteric acid and was of mild severity suggests the usability of the diluted form of this preparation and the potential reversibility of the damage. With this study, demonstrating that a 1/16 dilution of gadoteric acid preparation does not cause inner ear damage through histopathological examinations, supports the reliability of its intratympanic application.

Keywords: Meniere's Disease, Gadoteric Acid, Intratympanic, Endolymphatic Hydrops, MRI



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ototoksisite toksik ajanların iç kulak dokularında neden olduğu hücresel dejenerasyon ve fonksiyon bozukluğuna verilen genel bir tanımlamadır. Fonksiyon bozukluğu koklea, vestibüler sistem ve/veya işitme siniri etkilenecek oluşur (1).

Ototoksisite nedeniyle etkilenen bölgelerin yerine göre hem işitsel hem de vestibüler semptomlar ortaya çıkabilir. Koklear ototoksisite belirtilerini işitme kaybı ve tinnitus ile gösterir iken vestibüler sistem ototoksisitesi belirtilerini baş dönmesi, dengesizlik ve nistagmus olarak gösteririr (2,3). Bu semptomlar hemen ortaya çıkabileceği gibi günler, haftalar sonrasında da meydana gelebilir. Ototoksisite geçici veya kalıcı olabilir, tek taraflı veya çift taraflı görülebilir (4).

Klinikte kullanılan bazı ilaçlar ototoksisiteye neden olmaktadır. Bu ilaçlar arasında antibiyotikler (aminoglikozid grubu, makrolid grubu, vankomisin), diüretikler (furosemid), antiinflamatuvar (salisilatlar), antimalaryal (kinin), antineoplastik (sisplatin, karboplatin) ajanlar gösterilebilir (4,5).

Klinik kullanımda gadolinyum içeren ajanlar manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) görüntü kontrastını arttırmak ve lezyonların görünübilirliği kolaylaştırmak amacıyla kullanılmaktadır. MRG incelemelerinde kullanılan kontrast maddelerin önemli bir bölümü gadolinyum içeren ajanlardır. Bu kontrast maddeler rutin incelemelerde genellikle neoplaziler, inflamasyon, enfeksiyon gibi patolojilerde ve anjiyografi tetkiklerinde kullanılırlar. Gadolinyum içeren kontrast maddelerin yan etkileri akut non-renal yan etkiler, akut renal yan etkiler ve geç yan etkiler olarak sınıflandırılabilir (6).

İntratimpanik uygulamalar ilk kez Meniere hastalığında orta kulağa lokal anestezi ve antibiyotik uygulanarak tedavi amaçlı yapılmıştır. Tedavi amaçlı intratimpanik uygulamaların artması ile ani işitme kaybı, otoimmün işitme kaybı, Meniere hastalığı, tinnitus gibi koklear hastalıklarda tedavi metodu haline almıştır. Anestezi ajanlar, ototoksik ajanlar, steroidler ve antioksidanlar gibi preparatlar kullanılmış ve halen tedavi amaçlı kullanılmaktadır (7,8). Tedavi amacının dışında diagnostik amaçlı kullanım MRG kontrast maddelerinin intratimpanik kullanılması ile popülerlik kazanmaktadır. Meniere hastalığı ile takipli kişilerde intratimpanik

uygulanan gadodiamid sonrası çekilen MRG ile endolenfatik hidrops (ELH) görüntülenmiştir (9). Uygulanan kontrast maddelerinin tanıya yararı gösterilmiştir ancak iç kulaktaki etkileri net bilinmemektedir. Kontrast madde için ülkemizde kullanılan gadolinyum içeren ajan gadoterik asittir ve henüz gadoterik asidin intratimpanik uygulama sonuçları ile çalışma mevcut değildir.

Meniere hastalığı, vertigo, ilerleyici işitme kaybı ve çınlama gibi belirgin semptomlara sahip kronik ve hayat kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Meniere Hastalığının tanısı anamnez, fizik muayene, odyolojik testler ve diğer muhtemel baş dönmesi ile seyreden hastalıkları dışladıktan sonra konulmaktadır. Hala kesin tanısı postmortem koklear patolojide ELH bulgularının gösterilmesi ile konulmaktadır. Son yıllarda kontrastlı MRG ile endolenfatik hidropsun semptomatik ve asemptomatik kulakta gösterildiği bilinmektedir (9). Bu çalışmada ülkemizde kullanılan kontrast maddesi gadoterik asidin farklı dozlarda intratimpanik uygulanmasının iç kulağa etkileri ABR testi ve histopatolojik yöntemlerle araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KULAK EMBRİYOLOJİSİ

2.1.1. İç Kulak Embriyolojisi

Omurgalı canlıların iç kulağı oldukça karmaşıktır ve çok çeşitli hücre yapılarına sahiptir. İç kulak yapıları ektodermden köken alır. İç kulak diğer kulak parçalarına göre gelişimini tamamlayan ilk bölgedir. Rhombensephalon'un her iki yanında üçüncü haftanın sonunda yüzey ektoderminin kalınlaşması sonucunda otik plakod oluşur. Otik plakod derin hücrelerin içine doğru çöker ve nöral oluk ortaya çıkar. Bu oluk içindeki hücreler yüzey epitelinden ayrılarak bir vezikül haline gelir. Dördüncü haftada oluşan otik vezikülden daha sonra koklea, semisirküler kanallar ve vestibül meydana gelir. Ektodermden gelişen membranöz labirentin etrafına ise yine mezodermden gelişen kıkırdak yapı çevreler daha sonra bu yapı ossifiye olarak kemik labirenti oluşturur (10).

2.1.2. Orta Kulak Embriyolojisi

İntrauterin üçüncü haftada birinci brankiyal yarık uzayarak tubotimpanik resesi oluşturur. Oluşan bu resesten orta kulak ve östaki tüpü meydana gelir. Kulak kemikçikleri timpanik kavite yakınındaki birinci ve ikinci brankial arkusların mezoderminden gelişir. Malleus ve inkus birinci brankial arkus mezoderminden, stapes ise ikinci brankial arkus mezoderminden gelişir. Orta kulak embriyolojik gelişimini timpanik kavite içerisinde otuzuncu haftaya kadar devam ettirir ve çevre mezenkim ortadan kalkar ve kemikçikler kavite tarafından çevrelenir. Timpanik membran en dışta ektoderm, içte endoderm ve ortada da nöral krest hücrelerinden köken alan fibröz tabakadan oluşan 3 katmanlı yapı olarak oluşur. Orta kulak boşluğu dokuz ay boyunca temporal kemik mastoid parçasına doğru genişler ve doğumda antrumla birlikte orta kulak kavitesi oluşur. Doğumdan sonra ise mastoid kemik içerisinde diğer mastoid hücreler oluşur (11).

2.1.3. Dış Kulak Embriyolojisi

İntrauterin altıncı haftasında birinci faringeal yarığın invajinasyonu ile oluşmaya başlar ve bu süreç yirmi altıncı haftaya kadar devam eder. Ektodermal tabakadanın medial kısmının proliferasyonu sonucu meatal tıkaç oluşur. Bu tıkaçın rekanalize olmasıyla birlikte dış kulak yolu iç 2/3 kısmı oluşur. Dış kulak yolunda kemikleşme ise 3 yaşında tamamlanır erişkin şeklini 9 yaşında alır. Timpanik membran üç tabakasının en dış kısmı dış kulak yolu ile ektodermal epitel tarafından oluşur. Timpanik membranın belirgin hale gelmesi ise 28 haftalık embriyoda olur (12).

2.2. KULAK ANATOMİSİ

2.2.1. Aurikula ve Dış Kulak Yolu

Aurikula (kulak kepçesi) başın iki yanında ince yağsız deri ve perikondriumla sarılmış fibroelastik kıkırdaktan oluşan, sesin dış kulak yoluna yönlendirilmesini sağlayan bir organdır. Temporomandibular eklem ve mastoid çıkıntı arasında yerleşmiştir. Aurikula lateral yüzünde en dıştaki çıkıntılı kıvrıma heliks adı verilir. Heliks inferiora doğru uzanarak kıkırdak içermeyen lobülde sonlanır. Helikse paralel seyreden ikinci kıvrıma ise antiheliks adı verilir. Heliks lobule doğru uzanırken, önde ise antiheliksten skafa olarak adlandırılan bir çukurla ayrılır. Antiheliks superior kısmı iki krusa ayrılır ve bu alanda oluşan üçgen bölgeye fossa triangularis adı verilir. Antiheliks önünde konkav ve düz alana kavum konka ismi verilir, bunun superiorundaki daha küçük alanda ise simba konka yer almaktadır. Kavum konka kıkırdağı anteriorda dış kulak yolu kıkırdak kısmına doğru uzanır. Dış kulak yolu başlangıç kısmı (Meatus Akustikus Eksternus) önünde belirgin bir çıkıntı olarak tragus bulunur. Antiheliks inferior kısmı ise tragusun altında daha aşağıda antitragusa katılmaktadır. Tragus ile antitragus arasında insisura antitragus çentiği bulunmaktadır. Aurikula timpanik kemiğe fibrokartilajinöz lifleri sayesinde sıkıca bağlıdır. 6 tane gevşek intrensek ve 3 tane de daha kuvvetli olan ekstrensek kasları mevcuttur. Süperior, posterior ve anterior olmak üzere ekstrensek kasları ile temporal kemiğe bağlantısı güçlenmiştir (Şekil 1).

Dış kulak yolu, kepçeden timpanik membrana kadar uzanan kıkırdak ve kemik parçadan meydana gelen yoldur. Dış kulak yolu arkadan öne ve süperiordan inferiora

oblik seyreden 1/3 dış kısmı kıkırdak, 2/3 iç kısmı kemikten oluşan bir kanaldır. Kıkırdak bölümün ön duvarında Santorini fissürleri adı verilen fibröz kanallar ile dış kulak yolundaki enfeksiyonların veya tümörün temporomandibular eklem veya parotis bezine yayılmasına neden olabilir. Medial kısmı timpanik membranda sonlanır. Kemik kısmı temporal kemiğin skuamöz ve timpanik parçaları tarafından oluşmaktadır. Erişkinde arka üst duvar 25 mm, ön alt duvar ise 30 mm uzunluğundadır. Erişkinlerde çocuklara göre kıkırdak bölüm daha kısadır.

Aurikulanın ve dış kulak yolunun duyusal innervasyonu 5., 7. ve 10 kranial sinir dalları ve 3. servikal sinir tarafından sağlanır. Aurikula ve dış kulak yolunu besleyen temel arterler eksternal karotis arter dalları olan posterior aurikular, süperfisiyal temporal ve oksipital arterlerdir. Venöz drenaj arterlere eşlik eden venler vasıta ile juguler vene drene olur. Lenfanik drenajı parotis, retroaurikular ve yüzeysel servikal lenf nodlarıdır (13).



Şekil 1: Aurikula ve Dış kulak yolu. h: heliks, ah: antiheliks, t:tragus, at: antitragus, l:lobül, kk: kavum konka, ft: fossa triangularis, dky: dış kulak yolu, sc:skafa

2.2.2. Orta Kulak Anatomisi

Orta kulak sagittal planda yerleşmiş 6 duvarı olan kulak zarı ile iç kulak arasındaki boşluktur. Lateral kısmında kulak zarı, medialinde promontoryum, süperiorda teğmen timpani, inferiorda juguler bulbus, anteriorda internal karotis arter ve posteriorda aditus aditus ad antrum ve mastoid hücreler bulunmaktadır. Nazofarenkse östaki borusu ile mastoid hücrelere ise aditus vasıtasıyla bağlantılıdır. Orta kulak boşluğunun hacmi yaklaşık 2 cc dir.

Dış duvarında bulunan timpanik membran vertikal uzunluğu 9-10 mm, horizontal uzunluğu ise 8-9 mm dir. Kalınlığı yaklaşık 0.1 mm kadardır. Timpan membran lateral yüzü hafif konkavdır ve merkezinde umbo olarak adlandırılır. Umbo manubrium mallei'nin membrana tutunduğu noktadır. Timpanik kemiğin sulcus timpanikus parçasına anulus fibrösus adı verilen halka ile tutunur. Anterior ve posterior malleolar ligamentler arasında kalan pars flaksida diğer kalan kısmına pars tensa denir. Anulus fibrösus pars flaksidanın olduğu alanda tam bir halka gibi devamlılık göstermez bu alanda açıklığı skutum kapatır ve bu alana Rivinus Çentigi adı verilir. Timpan membran pars tensa bölümünde içte dışa mukoza, sirküler ve radyal lifler, fibröz tabakadan oluşur ancak pars flaksida fibröz tabakayı içermez (Şekil 2) (14).

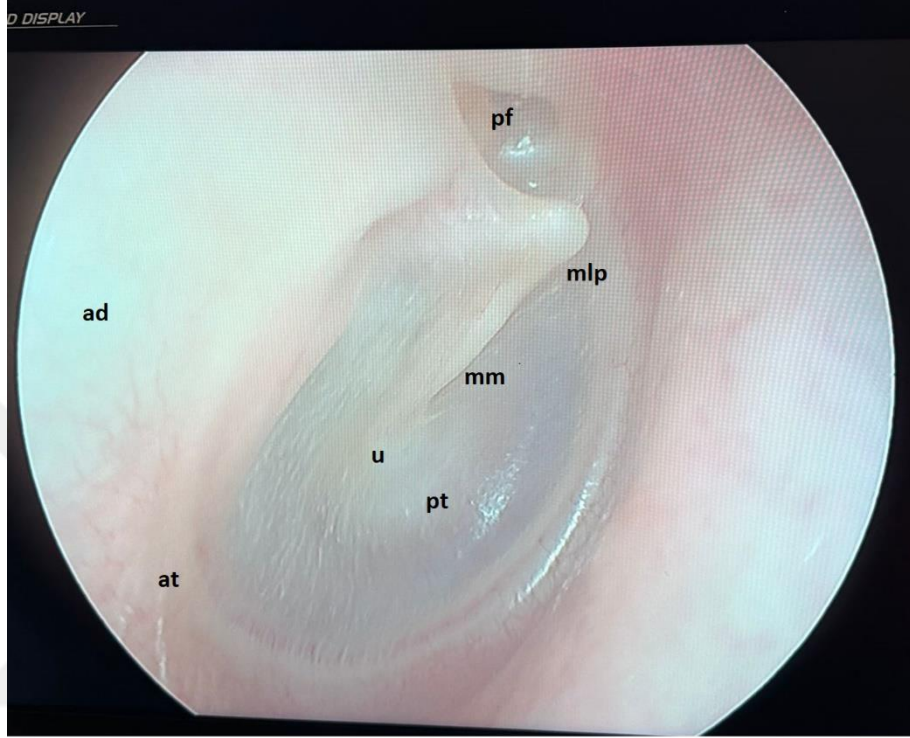
Topografik olarak timpan membran dört kadrana ayrılır. Manibrium malleiden geçen bir hayali çizgi ve bu çizgiye dik umbodan geçen diğer bir hayali çizgi ile timpan membran 4 kadrana ayrılır. Bu kadranslar ön-üst, ön-alt, arka-üst, arka-alt diye adlandırılır.

Orta kulak boşluğu TM kraniokaudal olarak üst ve alt kısmına teğet olarak hayali çizilen iki çizgi ile 3 parçaya ayrılır. Üstte epitimpanium, ortada mezotimpanium ve altta hipotimpaniumdur. Anteroposterior olarak TM'nin önünden geçen hayali hattın önünde kalan alana protimpanium ve TM'nin posterior sınırından geçen hayali hattın arkasından kalan alana posterior mezotimpanium adı verilir.

Orta kulakta malleus, inkus ve stapes olmak üzere üç adet kemikçik mevcuttur. Malleus en büyük olan kemikçiktir. Malleus, kaput, kollus, manibrium mallei, lateral ve anterior porsesten oluşmaktadır. Malleus kaputu inkusun korpusu ile sinoviyal eklem yapar. Tensör timpani kası tendonu ile malleusun kollusuna ve manibriumuna yapışır kas hareketiyle birlikte manibriumu ve TM'ı mediale çeker.

İnkus malleus ve stapes arasında corpus, crus brevis ve crus longustan oluşur. Korpus kısmı malleus ile eklem yapar crus longusu ise stapes kaputu ile eklem yapar. Crus longusun ucunda stapes ile eklem yaptığı kısma lentikuler process adı verilir. İnkus crus brevisi fossa inkudise yerleştirmiştir. İnkus posterior ligamen ile fossa inkudise, süperior ligament ile epitimpanik resese bağlantılıdır.

Stapes vücudtaki en küçük kemikçiktir. Kaput, collum, ön ve arka crus ve tabandan oluşur. Arka krusuna stapes tendonu yapışır. Ligamentum annulare ile oval pencereye tespitlenmiştir. Stapediovestibüler eklem olarak adlandırılır ve basit fibröz bir eklemdir (Şekil 3) (15).



Şekil 2: Sağ timpanik membranın lateralden görünümü, mlp: malleusun lateral prosesi, mm: manubrium mallei, pf: pars flaksida, pt: pars tensa, u: umbo, ad: dış kulak yolu arka duvar, at: anulus timpanikus



Şekil 3: Orta kulağın endoskopik görüntüsü. i: inkus, m:malleus, s:stapes, pe: piramidal eminens, tö: tuba östaki, yp:yuvarlak pencere, siyah yıldız: korda timpani,

2.2.3. İç Kulak Anatomisi

Temporal kemik petröz kısmına yerleşmiş olan iç kulak işitme ve denge görevlerini üstlenir. Kemik ve membranöz labirenti içeren otik kapsül orta kulağa yuvarlak Hombach ve oval pencere ile vestibüler akuaduktuslar ile intrakraniyel bağlantıları bulunur (16).

2.2.3.4. Kemik (Osseöz) labirent

Kemik labirent koklea, vestibül, semisirküler kanallar, akuaduktus vestibüli, akuaduktus kokleayı içerir.

2.2.3.5. Koklea

Vestibülün ön medial kısmında bulunan yaklaşık 30-35 mm uzunluğunda, 1-2 mm çapında kemik kanaldır. Modiolus olarak adlandırılan koni etrafında arkadan öne ve içten dışa doğru kıvrım yapan salyangoz kabuğuna benzeyen bir tüptür. Kokleada modiolus ile canalis spiralis koklea ve lamina spiralis ossea olmak üzere 3 kısım mevcuttur. Modiolus, koni şeklinde spongiöz kemiktir ve kemik içinde ince

kanallardan sekizinci kranial sinir lifleri ve koklear damarlar geçer. Ganglion spirale koklea modiolusta bulunur. Canalis spiralis koklea, modiolus etrafında 2.5 kez dolanır ve modiolusu ikiye ayırır Lamina spiralis ossea, canalis spiralis koklea içinde spiral şeklinde dolanır ve onu ikiye ayırır. Üst kısmına skala vestibuli, alt kısmına skala timpani denir. Skala vestibuli, vestibulum'a açılır, skala timpani ise fenestra koklea aracılığıyla orta kulağa temas komşudur. Skala vestibuli ve timpani helikotrema'da birleşir. Korti organı skala mediada baziler membran üzerinde bulunur. Baziler membran, lamina spiralis ossea ile canalis spiralis ossea arasında bulunur.

2.2.3.6. Vestibulum

Kemik labirentin ortasında labirentin yaklaşık erişkinlerde 4 mm çapa sahiptir en geniş parçasıdır. Lateral duvarı, fenestra vestibuli (oval pencere) ve fenestra koklea (yuvarlak pencere) aracılığıyla orta kulağa komşudur. Semisirküler kanal ampullaları, koklea skala vestibuli, sakkulus ve utrikulusa bağlantılıdır (16).

2.2.3.7. Akuaduktus vestibuli

Duktus endolenfatikus'u içerir. Vestibulumun iç duvarından başlayarak petröz kemik fossa subarcuataya kadar uzanır. Bu fossa içerisinde sakkus endolenfatikus bulunur.

2.2.3.8 Akuaduktus koklea

Bu kanal skala timpaniden başlayarak petröz kemik alt yüzünde subaraknoid boşluğa açılır, kanal içinde duktus perilenfatikus bulunur.

2.2.3.9. Kemik semisirküler kanallar

Süperior, posterior ve lateral olmak üzere her biri dairenin 2/3'ü kadar olan kanallardır. Aynı taraftaki üç kanal birbirlerine düzlemsel olarak diktir ancak her iki yarım daire kanalları aynı düzlemde değildir. Yarım daire kanalları vestibüle açılır. Süperior ve lateral semisirküler kanallar ampullası vestibül süperior kısmına, posterior semisirküler kanal ampullası vestibül posterior kısmına açılır (17).

2.2.3.10. Membranöz (Zar) labirent

Utrikulus, sakkilus, duktus semisirkularis, duktus endolenfatikus, duktus perilenfatikus, duktus koklearis, korti organından oluşur. Kemik labirentin içinde yaklaşık 1/3'ünü dolduran epitel ile döşeli, perilenf ile çevrelenmiş labirenttir. Membranöz labirentin içinde potasyum iyonundan zengin endolenf bulunur. Perilenf ise sodyum iyonundan zengindir. Membranöz ve kemik labirent arası boşluktur ve bu alana perilenfatik boşluk adı verilir.

2.2.3.11. Utrikulus

Horizontal hareketlerde dengeyi sağlayan otolit organdır. Posterioriorda membranöz semisiküler duktuslara bağlanır. Y şeklinde kanalikül ile sakkulusa bağlanır. Sakküler duktus ile utriküler duktus birleşir ve endolenfatik duktusu oluşturur. Makula utrikuli sensoryal hücreler içerir, nervus utrikularis buradan oluşur.

2.2.3.12. Sakkulus

Vertikal hareketlerde dengeyi sağlayan otolit organdır. Makula sakküli kısmında dengele ile ilgili nörosensoryal hücreler mevcuttur ve buradan nervus sakkularis başlar. Sakkul ile duktus koklearis ductus reuniense bağlantılıdır.

2.2.3.13. Duktus semisikularis

Kemik semisirküler kanalların kalınlık olarak yaklaşık 1/5'i kalınlığında olan rotasyonel dengeyi sağlayan kanaldır. Ampulla bölgelerinde krista galli olarak adlandırılan nörosensöriyal hücreler mevcuttur. Nervus ampullaris anterior/posterior/lateralis bu alandan çıkar, utriküler ve sakküler sinirler ile birleşerek vestibüler siniri oluşturur.

2.2.3.14. Duktus Perilenfatikus

Akuaduktus koklea içerisinde perilenf içeren skala timpani ile subaraknoid boşluğu birleştiren kanaldır.

2.2.3.15. Duktus endolenfatikus

Akuaduktus vestibüli içerisinde utrikulosakküler duktus ile başlayan sakkus endolenfatikus bağlanan kanaldır.

2.2.3.16. Duktus koklearis

Kemik kokleanın dış duvarı boyunca spiral seyirli, dar lümenli, membranöz tüptür. 2,5 tur yapar. Vestibülünden başlayarak kokleanın apeksinde cecum kupula adı verilen kör noktada sonlanır. Koklear kesitler üç duvarlı üçgen bir yapıdır. Skala vestibül alt duvarında reissner membran bulunur ve scala medianın üst duvarını oluşturur. Reissner membran ile perilenf kokleadaki endolenften ayrılmış olur. Dış duvarında spiral ligamentten oluşur bu ligaman kemik periostumunun kalınlaşması ile oluşur. Dış duvarda spiral prominens bulunur. Vestibüler membran ve spiral prominens arasında stria vasküleri bulunur. Skala mediada bulunun endolenf stria vaskülaris tarafından yapılır.

Skala media alt duvarında kompleks yapıda hücreler içeren korti organı bulunur. Korti organı, spiral kemik lamina periostunun devamı olan baziller membran üzerine oturmuştur. Baziller membran bağ dokusundan oluşur ve dış tarafında Claudius ve Boettcher hücreleri mevcuttur. Spiral laminanın korti organı yüzeyine uzanan periost uzantısı tektoriyal membran bulunur. Böylece koklear kanal kavitesi iki membran tarafından bölünen 3 boşluk haline gelir. Üstte skala vestibüli, ortada koklear duktus (skala media), altta skala timpani bulunur (18,19).

2.2.3.17. Korti organı (Organum spirale)

İşitme fonksiyonundan asıl sorumlu kokleanın asıl duyusal bölümüdür. Perilenfe iletilen mekanik titreşimlerin sinir liflerinin uyarılması sonucu elektiriksel aksiyon potansiyeli çevrildiği vücudun en korunaklı bölgelerinden biridir. Koklear sinir ile innerve olur ve yaklaşık 24000 silyalı hücre içerir. Vasküler beslenmesi vertebobaziler sistemden olur.

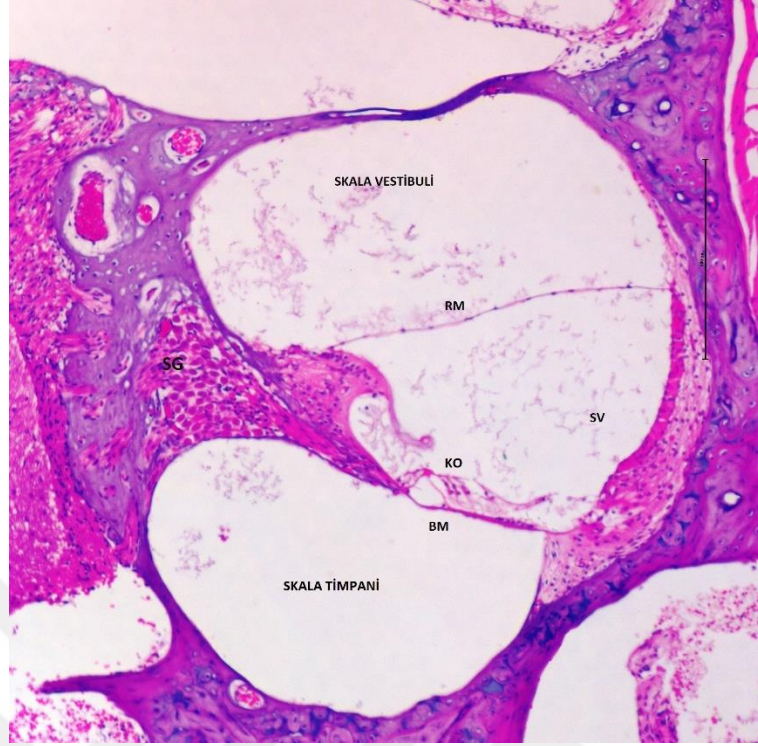
Korti organı önemli hücreler içerir bunlar; dış ve iç tüylü hücreler, destek hücreleridir. Destek hücreleri prizmatiktir bunlar Deiters (iç-dış falengeal hücreler), Hensen, Claudius olarak isimlendirilir. Korti organı için yapısal ve metabolik destek

sağlarlar. Deiters hücresi dış tüylü hücreleri (DTH) destekyici hücredir bu hücreleri sararak baziller membrana oturur. Deiters hücreleri ve DTH arasında sıvı dolu Nuel boşluğu bulunur. Hensen hücreleri korti organı yan sınırı oluşturur apekse doğru uzanım gösterir, endolenfe uzanım göstermez. Hensen hücreleri ile DTH arasında Korti tüneli bulunur. Cladius hücresi endolenfe temas eden kübik hücrelerdir. Boettcher hücreleride baziller membrana Cladius hücreleri ile oturmuştur. Kübik yapıda olan bu hücreler bazal membran yapısında bulunun bazı proteinleri sentezle ve iyon taşımada rol alırlar.

İç tüylü hücreler (İTH), basık-büllöz yapıda tek sıra yerleşmiş apikal kısımlarında stereosilya bulunan reseptörlerdir. Hareketli silyaları yoktur, koklear sinir ile sinaptik bağlantısı mevcuttur.

DTH daha farklı yapı ve fonksiyona sahiptir. Silindirik yapıdadır, silyaları “W” şeklindedir ve tektoryal membran ile temas halindedir. İnsanda yaklaşık 13400 adet olduğu kabul edilir. Bazal kısımları hem afferent hem de efferent sinir lifleri ile temastadır.

Hem DTH hem İTH işitsel nöronlar vasıtasıyla merkezi işitme merkezine bilgi sağlamaktan sorumludur. Tip 1 nöronlar tüm nöronların %95’ini oluşturur ve miyelinlidir bu hücreler iç tüylü hücrelere gider. Geri kalan %5’i ise Tip 2 nöronlardır miyelinsizdir DTHlere gider. Nöronlar spiral ganglionu oluşturur. İnsanlarda yaklaşık 30000 işitsel nöron mevcuttur (Şekil 4) (20).



Şekil 4: Rat kokleasından alınan kesitte, koklear kanalın görüntüsü (Işık mikroskopisi. Hematoksilen& Eozin boyama, RM: Reissner membran, SV: Stria vaskülaris, KO: Korti organı, BM: Baziller membran, SG: Spiral ganglion)

2.3. İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Ses herhangi bir kaynak tarafından oluşan katı, sıvı, gaz gibi uygun bir maddesel ortam içerisinde bir yerden başka bir yere, sıkışıp gevşeyerek yayılan nesnelerin titreşimi ile meydana gelen dalgasal enerjidir (21). Ses, fiziksel tanımıyla bir ortam içerisinde sıkıştırılmış ve hareket halindeki dalgalardır.

Sesin kulak tarafından duyulabilmesi için, iki özellikten bahsederiz. Ses dalgalarının amplitüdü sesin şiddetini oluşturur birimi ise Desibel'dir (dB). Frekans, ses dalgası gibi periyodik bir olayın 1 saniye içerisindeki tekrar sayısıdır. Frekans birimi Hertz'dir (Hz). Yüksek frekanslı seslere tiz, düşük frekanslı seslere pes sesler denir.

Normal insan kulağı 0-120 dB aralığındaki ve 20-20000 Hz. arasındaki sesleri duyabilmektedir. En iyi algılanan ses frekansı 1000 Hz'dir ve en rahat dinlenen ses şiddeti 50-70 dB aralığındaki seslerdir (22).

Sesin hızı havada, 20°C’ de, ortalama 340 m/sn’dir. 20°C’ de hava ortamından 37°C’ deniz suyuna çarpan ses dalgalarının %99,9’u geri yansır. Ses enerjisi hava ortamından sıvı ortama geçerken ortalama 30 dB kadar kayıp vermektedir.

Dış ortamdaki seslerin dış kulak yolundan geçerek orta kulağa ulaşması ve burada mekanik olarak güçlendirilmesini takiben iç kulağa iletilip iç kulaktaki sinir hücrelerini uyarması ve akustik bilginin beyne aksiyon potansiyellerine çevrilerek aktarılmasıyla dış ortamdaki seslerin algılanmasına ‘işitme’ denir. Dış, orta ve iç kulak ile santral işitsel yollar işitme sistemini oluşturmaktadır. Dış ve orta kulak yapıları ve iç kulak sıvıları iletme yardımcı olarak çalışarak dış ortamdan gelen ses dalgalarının iç kulakta elektriksel potansiyel enerjisine dönüşmesinde rol oynarlar. Ses kokleaya iki şekilde iletilir. Kulak zarı, orta kulaktaki kemikçikler yoluyla gerçekleşen hava yolu iletimi, Kokleayı çevreleyen kemik yapılar aracılığıyla gerçekleşen kemik yolu iletimi olarak adlandırılır. İşitme organı fonksiyonel açıdan iki kısımda incelenebilir. Dış kulak ile başlayıp oval pencerede sonlanan yola iletim yolu, Koklea, işitme siniri, santral bağlantılar ve işitme merkezinin oluşturduğu yola ise sensörinöral yol denilmektedir.

İşitme dört ayrı fazda gerçekleşir.

1. İletim (Conduction) fazı
2. Dönüşüm (Transduction) fazı
3. Kodlama (Neural Coding) fazı
4. Birleştirme-Algılama (Association-Cognition) fazı

İletim (Conduction) fazı: Sesin aurikulaya gelerek toplanması ve dış kulak yolundan iletilmesi ile işitmenin ilk fazı başlamış olur. Dış kulak yoluna ulaşan ses dalgaları timpan membrana iletilerek ilk faz devam eder. Orta kulak yapıları ile timpanik membrana gelen bu ses dalgaları oval pencere ile iç kulaktaki sıvı ortama geçer. Orta kulak sisteminin görevi, hava ile sıvı arasındaki empedans uyumsuzluğunu dengelemektir. Bu dengeleme üç mekanizma yer almaktadır. Timpanik membranın alanı ile stapes tabanı yüzey alanı arasındaki farkı (alan teorisi), orta kulak kemikçik sisteminde inkudomalleolar kompleksteki uzunluk farkı (Helmholtz’unuz Kaldıraç teorisi), kulak zarının tireşime katılan serbest alanı

ses enerjisinin sabit alanlardan şiddetlenerek tahtarevalli etkisi oluşturmaları (timpan membran katenary etkisi) ses dalgalarının hava ortamından sıvıya geçerken enerji azalmasını telafi edilir. Bunun yanında orta kulakta bulunan m. Stapedius ve m. Tensör timpani kasları iletilen enerjinin dengelenmesi üzerine önemli görevler üstlenir.

Dönüşüm (Transduction) fazı: Orta kulağa ulaşan ses dalgalarının elektiriksel enerjiye dönüştüğü ve frekanslara spesifik analiz edilerek santral yolağa aktarıldığı fazdır. Mekanik enerjinin elektiriksel enerjiye dönüştürülmesinde iç kulak tüylü hücreler görev almaktadır. Kokleanın bazal kıvrımına iletilen ses dalgaları apikal kısma ilerler. Perilenf sıvısında oluşan hareket baziller membranı hareketlendirir. Bazal membran hareketi, tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki dış tüylü hücreleri hareketlendirir. Tektorial membran ve retiküler lamina arasındaki endolenf hareketi ile iç tüylü hücreler hareket kazanır. Hareketler sonucu tüylü hücrelerinde elektiriksel potansiyel oluşur, transdüksiyon olayı kokleada, endolenfatik potansiyel (EP), koklear mikrofoni (KM), sumasyon potansiyeli (SM) ve tüm sinir aksiyon potansiyeli (TSAP) olarak isimlendirilir.

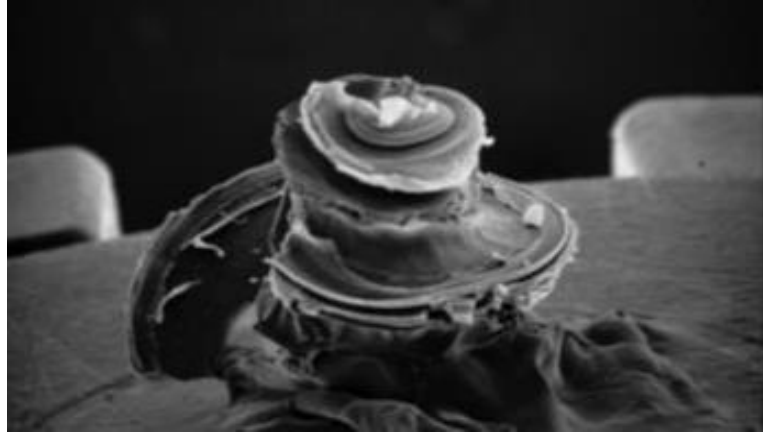
Sinirsel Kodlama (Neural Coding) fazı: Mekanik enerjinin dönüşüm fazı esnasında Korti oragnındaki tüylü hücrelerde oluşan elektiriksel yanıtı akustik sinire ulaşır. Kokleanın yapısındaki tonotropik organizasyon sayesinde yüksek frekans sesler kokleanın bazal bölgesinde, düşük frekans sesler ise kokleanın apeksine ulaşarak bu bölgelerde maksimum uyarıları sağlar. Farklı bölgelerdeki farklı uyarı alanları sesin frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerinde aksiyon potansiyeli oluşturur ve kodlama gerçekleşir (18).

Birleştirme-Algilama (Association-Cognition) fazı: Sinirsel kodlama ile çözümlenen veriler santral işitme sisteminde birleştirilir ve algılama gerçekleşir. Santral işitme yollarından geçen aksiyon potansiyelleri sırasıyla koklear nükleuslar, süperior olivas kompleks, lateral lemniskus ve inferior kollikulus, medial genikülat cisim boyunca ilerleyerek algılama-birleştirme fazı tamamlanmış olur. Çözümleme gerçekleştiğinde sesin karakteri ve anlamı da anlaşılır hale gelmiş olur.

2.4. RAT KULAĞI ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

İnsan iç kulağına anatomik olarak en çok benzeyen hayvanlardan biri rat kulağıdır. Pek çok deneysel çalışmada kullanılan ratlar 1989 yılında Oliveira'nın işitme ve vestibüler sistemlerinin incelenmesi için otolojik deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. 2005 yılında Santos ve ark rat kulağının anatomik ve patolojik olarak insana benzerliklerinden dolayı ratları kullanmıştır aynı zamanda pratik ve ekonomik olması nedeniyle ratlar deneysel çalışmalarda kullanımı yaygınlaşmıştır (23).

Rat temporal kemiği diğer memelilere benze şekilde; squamöz, petröz, timpanik ve mastoid parçalardan oluşur. Timpanik membran kemikçik zinciri insanlarda olduğu gibi sarmaz. Timpanik membranın alanı insanların yaklaşık altıda biridir ve pars flaksida insanlara göre daha geniş alanı kapsar. İnsan kulağı gibi 3 adet kemikçik bulunur. Orta kulak kavitesi bulla adı verilen ince bir kemik yapı içine yerleşmiştir (Şekil 5).



Şekil 5: Wistar Albino rat kokleası (22).

İç kulak timpanik bulla içerisinde en belirgin yapıdır. Koklea kendi etrafından 2,5 kez döner (25). İnsanda olduğu gibi membranöz labirent içerisinde skala vestibüli, skala timpani ve skala media bulunur. Tübüler bölümler arasında endolenf skala media içerisinde, perilenf ise skala vestibüli ve timpani içerisinde bulunur.

Ratların işitme duyusu insana göre daha gelişmiştir işitme aralığı 70dB'de 250-80.00 Hz aralığındadır. En duyarlı oldukları aralık 8.000-50.000 Hz'dir.

2.5. OTOTOKSİSİTE

Kimyasal veya farmakolojik ajanların vestibüler ve/veya işitsel fonksiyonlarda bozulmalara neden olacak şekilde hücrel ve yapısal hasar oluşturmaları durumuna ototoksisite denilir. Ototoksisiteden bahsedilebilmesi için odyolojik değerlendirme ile en az iki frekansda 10 dB veya daha fazla sensörinöral tipte işitme kaybı gelişmesi gerekir. Ototoksisiteye neden olduğu bilinen yaklaşık 600'den fazla ilaç mevcuttur.

Ototoksisiteye bağlı en çok tinnitus, işitme kaybı ve vestibüler disfonksiyonlar görülür. Tinnitus en fazla görülen ve diğer semptomların habercisi olabilecek haberci semptomdur. Genellikle her iki kulak etkilenir ancak tek taraflı olması ototoksisiteyi dışlamaz.

Ototoksisite tipik olarak insanlarda 8.000 Hz'nin üzerindeki yüksek frekanslarda başlar ve komşu frekanslarıda etkiler (26).

2.6. OTOTOKSİSİTENİN TANI VE TAKİBİ

İşitme değerlendirilmesi saf ses odyometri, akustik impedans ölçümleri (timpanometri ve akustik refleks ölçümü), konuşma odyometri ve elektrofizyolojik test yöntemleri ile yapılmaktadır. Elektrofizyolojik testler içerisinde elektrokokleografi, otoakustik emisyon (OAE), işitsel beyin sapı cevabı (ABR) gibi testler bulunmaktadır.

Ototoksisitenin geç tanılması klinik hayatta karşılaşılan en büyük sorunlardan biridir. Tanıda hikaye, semptomlar ve odyolojik tetkik sonuçları kullanılır. Ototoksisite takibi riskli ilaçları kullanan kişiler için önem arz etmektedir. Ototoksik ilaç uygulaması öncesi ve sonrası odyolojik olarak hastalar değerlendirilmelidir. Uzun süreli bu etkene maruz kalacak hastalar ise uygulama boyunca belirli aralıklarla odyolojik olarak taranmalıdır (27).

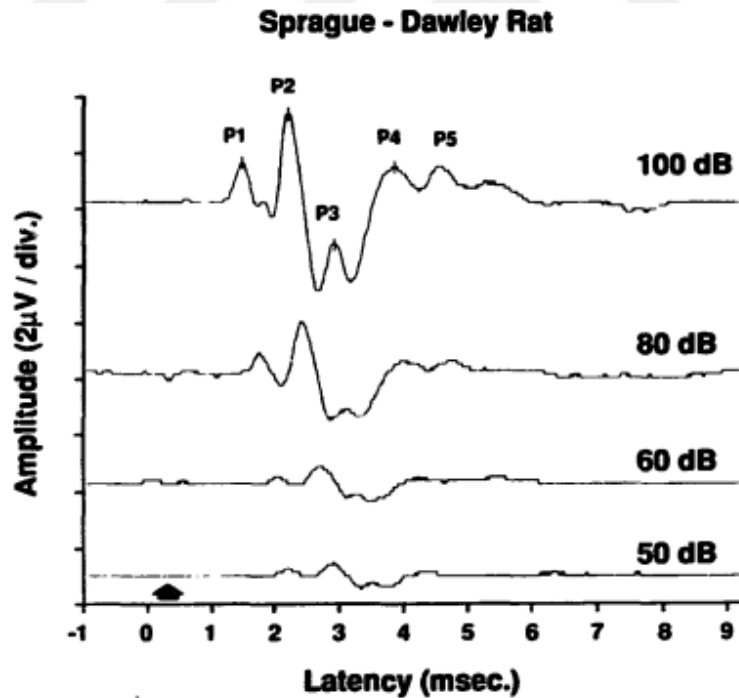
2.7. İŞİTSEL BEYİN SAPI CEVABI (ABR)

İşitsel Beyin Sapı Cevapları 'Auditory Brainstem Response' klinik uygulamalarda en çok kullanılan objektif olarak işitmenin değerlendirilmesini sağlayan elektrofizyolojik odyolojik testtir. İşitsel uyarıların elektriksel aktivitelerinin ölçülmesi ile işitme sinirinden beyin sapı yollarına iletilen aktivite ölçülür.

Klinikte konvansiyonel odyometriye uyum sağlayamayan hastalarda, bebeklerde ve yenidoğan işitme taramasında kullanılır. İnsanlarda özellikle ilk 5 dalga değerlendirmede önemlidir.

ABR kayıtlarına göre: insanlarda I. dalga işitme sinirinin distalinden; II. dalga ise koklear sinirinin proksimalinden, III. dalga koklear nükleuslardan, IV. dalga superior oliver kompleksten, V. dalga lateral lemniskustan, VI. ve VII. dalgalar inferior kollikulus'un yanıtlarını göstermektedir. Deney hayvanlarında bu dalgaların anatomik lokalizasyonları, dalga paternleri ve morfolojileri insanlar ile aynı değildir (28). Deneysel çalışmalarda ve ototoksisite monitörizasyonunda ABR erken ototoksik değişikliklerin tespitinde kullanılmaktadır (Şekil 6) (29). İnsanlarda eşik değer tespiti V. dalga ana dalga iken ratlarda II.- III. dalga kompleksi kullanılmaktadır (28).

ABR'nin fiziksel özelliklerini yorumlamada çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Mutlak latans, interpeak dalga latans, amplitüd, dalga formunun morfolojisi ve tekrarlanabilirliği kullanılan parametrelerdendir.



Şekil 6: Overbeck GW, Church MW. Effects of tone burst frequency and intensity on the auditory brainstem response (ABR) from albino and pigmented rats. *Hear Res.* 1992 May;59(2):129-37. doi: 10.1016/0378-5955(92)90110-9. PMID: 1618705.

2.8. GADOLİNYUM

Gadolinium (Gd) 64 atom numaralı manyetokalorik etkisi yüksek elementtir. MR incelemelerinde kullanılan kontrast ajanlarda iyon şelatları şeklinde bulunur. Bu kontrast maddeler rutin görüntüleme tetkiklerinde neplaziler, inflamasyon, enfeksiyon gibi patolojilerde ve anjiyografi gibi anatomik değerlendirilmelerin yapıldığı tetkiklerde kullanılmaktadır. Nonspesifik ajanlar içerisinde bulunan gadolinium içeren kontrast maddeleri ekstraselüler yayılım göstererek etkinlik gösterirler. İntravenöz olarak görüntüleme öncesi kullanılan gadolinium içeren ajanlar intravenöz veya intratimpanik uygulamalar ile endolenfatik hidropsun görüntülenmesi amacıyla kullanılmaktadır (30). MR görüntülemeleri ile ELH'nin intratimpanik enjeksiyon sonrası vizüalize edilebileceği gösterilmiştir (30).

FDA (US, Food and Drug Administration) tarafından 2017 yılına kadar gadobenat dimeglumin (MultiHance, Gürel), gadobutrol (Gadovist, Bayer), gadopentat dimeglumin (Magnevist, Bayer), gadodiamid (Omniscan, Opakim), gadoterik asit (Dotarem, Guerbet) gadoteridol (Prohance, Bracco), gadoterat meglumin gibi gadolinium içeren kontrast maddeleri onay verilmiştir (31).

Gadolinium içeren kontrast maddelerinin yan etkileri, akut non-renal etkiler (ürtiker, kusma, hipotansiyon, vagal reaksiyon, anafilaksi benzeri reaksiyon, larinks ödemi, bronkospazm), akut renal yan etkiler (kontrast nefropatisi) ve geç yan etkiler (nefrojenik sistemik fibrozis) olarak sınıflandırılır (32).

Gadolinium iyon şelatlarının iç kulağa toksisitesi iyi bilinmektedir (33). Bununla birlikte çoğu gadolinium içeren kontrast ajanlarının ototoksosite açısından test edilmemiştir. Tanaka ve ark yaptığı çalışmada gadodiamidin vestibüler tüylü hücrelere ototoksik olabileceği kurbağalar üzerinde gösterilmiştir (34). Gadoteridol dünyada yaygın kullanılan ve hafif derecede ototoksositeye neden olduğu Katahira ve ark yaptığı çalışmada gösterilmiştir (35). Gadodiamid ve gadopentetate dimeglumininin intratimpanik olarak uygulandığı Meniere tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda uzun ve kısa dönemde işitme üzerine etki görülmemiştir (36,37). Ancak güncel literatürde halen gadoterik asit ile yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

3. MATERYAL VE METHOD

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde başlamış, Etlik Şehir Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde devam edilmiştir. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından yapılan değerlendirmeler sonucunda 2022/11- Karar no: 715 ile etik kurul onayından geçmiş ve maddi destek olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) (30.06.2022-Karar no: 85/) tarafından desteklenmiştir.

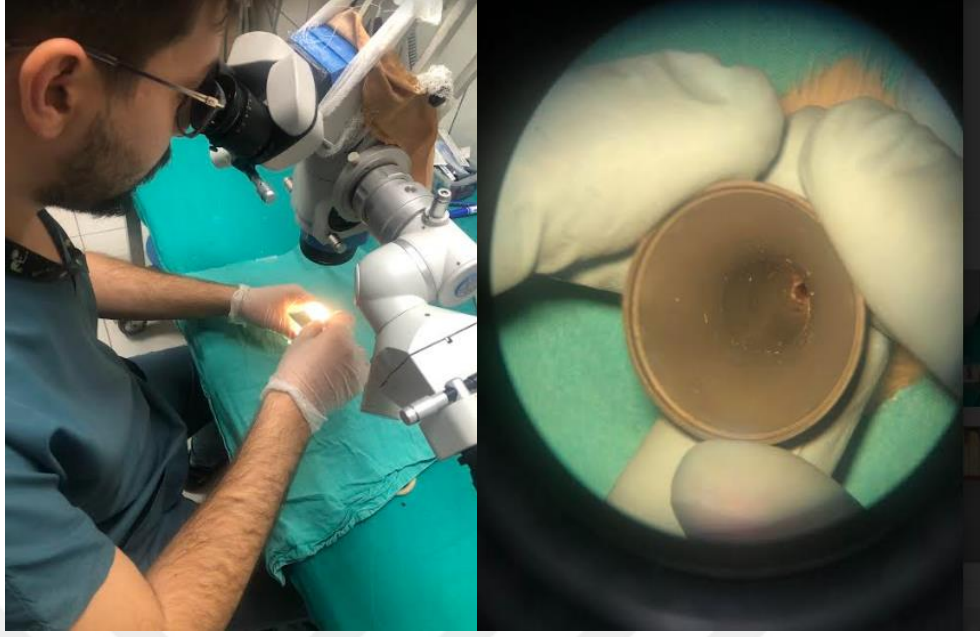
Çalışmada ratlara uygulanacak deney protokolü, 'Reporting Data on Auditory Brainstem Responses (ABR) in Rats: Recommendations Based on Review of Experimental Protocols and Literature-2021' klavuzuna uygun olarak yapılmıştır (38).

3.1. DENEY HAYVANLARI

Güç analizi G*Power yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır. 4 grup arasında immünohistokimyasal inceleme pozitifliği bakımından yüksek miktarda farklılığı (etki büyüklüğü= $w=0,5$) gösterebilmek için %5 tip I hata ve %80 güç düzeylerinde her bir gruba en az 11 olmak üzere toplam 44 rata ihtiyaç olduğu bulunmuştur.

Çalışmada 44 sağlıklı ağırlıkları 250-300 gr arasında olan erkek Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar standart laboratuvar koşullarında muhafaza edildi (12 saat ışık/karanlık siklusu, 24 ± 2 °C, 35-60% nem) ve çelik kafesler içinde barındırılarak herhangi bir besin kısıtlaması içermeyen taze yemle beslendi.

Çalışmada randomize deney prosedürü kullanıldı ve ratların seçilmesi için öncelikle 90 mg/kg ketamin (Ketalar flakon, Pfizer ilaç) ve 3 mg/ kg xylazine (Rompun flakon, Bayer, İstanbul) subkutan ile anestezi uygulanan ratların dış kulak yolları ve kulak zarları otoskop ile muayene edildi (Resim 1). Dış kulak ve timpan membran patolojisi saptanmayan ratların ABR testi ile bazal işitme eşikleri belirlendi. Dış kulak yolu ve timpan membran değerlendirilmesi için otomikroskop (Zeiss, Almanya) altında yapıldı, ABR yanıtları Intelligent Hearing Systems (IHS, Miami, FL, USA) cihazı ile yapıldı.



Resim 1: Otomikroskop altında ratların dış kulak yolu ve timpan membran değerlendirilmesi ve intratimpanik enjeksiyon uygulaması

3.2. GRUPLARIN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya 44 adet rat dahil edildi, on birer ratdan oluşan dört grup oluşturuldu. Her ratın sağ kulakları çalışma için kullanıldı. Çalışma esnasında Grup A ve Grup B 'den birer rat Grup C ve Grup D'den ikişer rat öldü ve çalışma dışı kabul edildi. Çalışma grupları şu şekilde belirlendi. (* intratimpanik uygulamada dilüsyon Gadoterik asit/ Gadoterik asit+Serum Fizyolojik şeklinde yapıldı, bu dilüsyon oranları gruplara göre yapılmıştır ve bunlar aşağıda hangi oranda yapılacağı belirtilmiştir.)

Grup A (n=10): Kontrol grup, tek doz 0,05 ml serum fizyolojik intratimpanik olarak uygulandı.

Grup B (n=10): Gadoterik asit (Dotarem, Guerbet) tek doz 0,05 ml intratimpanik olarak uygulandı.

Grup C (n=9): 1/8 oranında dilüe* Gadoterik asit (Dotarem, Guerbet) tek doz 0,05 ml intratimpanik olarak uygulandı.

Grup D (n=9): 1/16 oranında dilüe* Gadoterik asit (Dotarem, Guerbet) + Serum Fizyolojik tek doz 0,05 ml intratimpanik olarak uygulandı.

Gruplarda bulunan toplam ratların sayıları ABR testleri yapılan rat sayıları olarak yazılmıştır. Ötenazi öncesinde ratların ölçümleri yapılmıştır ancak Grup C ve Grup D’de birer rat son ölçüm anında veya ölçüm günü ölçüm yapılamadan ölmüştür. Bu ratların ABR sonuçları değerlendirmeye alınamadı. Ancak bu ratların histopatolojik değerlendirmeleri yapıldı. Bu ölen ve ABR ölçümü dışı kabul edilen ratlarda ilaç uygulama sonrası 14 gün yaşadılar.

3.3. İŞİTMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANESTEZİ UYGULAMASI

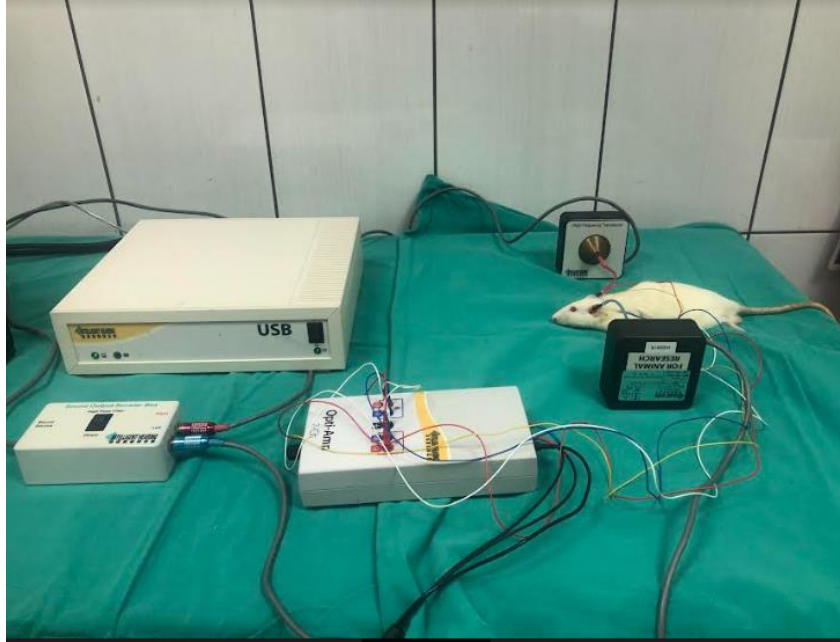
Çalışmaya katılan ratlara 90 mg/kg ketamin (Ketalar flakon, Pfizer ilaç) ve 3 mg/ kg xylazine (Rompun flakon, Bayer, İstanbul) subkutan olarak verilerek anestezi sağlandı. Daha sonra çalışma başlangıcı bazal ABR ile işitme değerlendirmeleri yapılan ratlara intratimpanik uygulamalar yapıldı. Ratların birinci gün ve on dördüncü gün tekrar ABR ile işitmeleri değerlendirildi. Son ölçümler sonrası ratlara ötenazi uygulandı. Ötenazi sonrası kadavralar dekapite edilerek temporal kemik diseke edildi ve koklealar çıkarıldı (Resim 2). Koklealar histopatolojik çalışmalarda kullanılmak üzere formaldehit içinde tespit edildi.



Resim 2: Ötenazi sonrası temporal kemik ve koklea diseksiyonu

3.3.1. İşitsel Beyin Sapı Cevabı (ABR)

İşitsel Beyin Sapı cevaplarının ölçümleri sırasında, IHS yüksek frekans yazılımı (v. 2.33) ve IHS yüksek frekans transdüserler (HFT9911-20-0035) ile çalışan IHS SmartEP System (Intelligent Hearing Systems, Miami, FL) kullanıldı (Resim 3). Sıçanın dış kulak kanallarına uygun prob, E-A-R Tone 3A ile alçak frekans ölçümü için ve yüksek frekans transdüserler ile de yüksek frekans ABR ölçümleri için insert kulaklık tüplerine bağlandı. Negatif iğne elektrotlar test edilen kulağın mastoidine, pozitif elektrot alına, toprak elektrot ise kontralateral ayak tarafına yerleştirildi (Resim 3). Elektrotların impedansları kontrol edildi. Elektrot impedansları 0-3 kOhm un aralığında olmasına dikkat edildi. Uyaranlar tone burst (10 kHz, 16 kHz, 24 kHz) uyaran şeklinde verildi. Tekrar oranı 21,1/sn, zaman penceresi 15 msn olarak ayarlandı ve sinyal averajlama için 2000 örnek alındı. Yüksek geçiren filtrelemede 100 Hz, alçak geçiren filtrelemede 1500 Hz kullanıldı. 70 dB'den başlanıp descending-ascending metodu ile işitme eşiği belirlendi. Eşik değerleri saptanabilen, tekrarlanabilirliği olan en düşük şiddet seviyesi olarak ayarlandı. ABR eşiği II.- III. dalga kompleksinin gözlenebildiği en düşük şiddet seviyesi olarak her bir rat için her ölçümde tanımlandı.



Resim 3: IHS SmartEP System ABR cihazı ve ölçüm düzeneği

Her ratın ilk ölçümlerinde eşik değerleri belirlendi ve her rata gruplarındaki ilaçlar intratimpanik olarak anestezi altında otomikroskop eşliğinde orta kulağa uygulandı. İlaç uygulamalarından sonra her ratın birinci ve on dördüncü günlerinde ikinci ve üçüncü ABR ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler sonucu her ratın eşik değerleri ve 70 dB’de III. dalga morfolojisi değişimi incelemek amacıyla amplitüd ve latansları belirlendi. Dalga morfolojisinin takibi ve değişiminin karşılaştırılabilmesi için her ratta ölçülebilen 70 dB, amplitüd ve latans karşılaştırması için ortak şiddet olarak belirlendi. Grup içi günler arası değişim ve frekanslara özel değişim istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.3.2. Histopatolojik İnceleme

Eksize edilen temporal kemik materyalleri %10 luk formaldehit solüsyonunda patoloji kliniğine gönderildi, 24 saat fiske edildikten sonra %10 luk formik asit solüsyonunda dekalsifikasyon amaçlı 2 gün bekletildi. Hergün solüsyon değiştirildi. 48 saat sonrasında gruplar kör olarak patolog tarafında dış kulak yoluna paralel olarak ikiye bölünerek total olarak örneklendi. Çeşme suyunda yıkanarak rutin parafin takip amaçlı Leica SP300 cihazında 18 saatlik parafin takip aşamalarından geçirildi. H&E boyası ile boyanarak Nikon eclipse marka binoküler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Kokleaya ait kesitler korti organı, stria vaskülaris ve spiral ganglion başlıklarında izlenen değişiklikler değerlendirildi.

Korti organında hair hücreler hücre bütünlüğü (integrity), düzenlenme (arrangement), nükleus ve sitoplazma özellikleri dikkate alınarak hasar yok (0), hafif (1), orta (2) ve ileri (3) kategorilerinde subjektif olarak skorlandı

Stria vaskülaris değişiklikleri ödem, sitoplazmik vakuolizasyon, intermediate hücre atrofisine göre yok (0), hafif (1), orta (2) ve ileri (3) olmak üzere skorlandı.

Spiral ganglion değişiklikleri vakuolizasyon ve nükleer hasar bulgularına göre aynı kategorilerde stria vaskülaris ile birlikte skorlandı (39).

3.3.3. İstatistiksel Analiz

Dört gruba ayrılan ratlar ABR ölçüm değişkenleri ve histopatolojik değişkenler grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde IBM SPSS Statistics 23

kullanıldı ve $p<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca [25-75.yüzdelik] ile kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile özetlendi. İlaç etkisinin araştırılması için grup içi karşılaştırmada Friedman iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Gruplar arasında histopatolojik incelemeleri karşılaştırmak için ki kare testi kullanıldı.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı değerli öğretim üyesi Sevilay Karahan hocamıza destekleri için teşekkür ederiz.



4. BULGULAR

Tüm ratların 0. gün yapılan ölçümleri homojen olarak dağıldığı istatistiki olarak gösterilmiştir. ABR sonuçları grup içi olarak her grupta günler arasında her frekansta olacak şekilde incelendi.

4.1. ABR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRMESİ

4.1.1. Eşik Değerleri

4.1.1.1. 10 kHz ölçüm sonuçları

Grup A: Bazal, 1. ve 14. gün eşik değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$).

Grup B: Bazal, 1. ve 14. gün eşik değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı yükselme görüldü ($p:0,005$). Eşik değerdeki yükselme bazal ölçüm ve 14. Gün ölçümleri arasında istatistiki olarak anlamlı saptandı ($p:0,022$). Bazal ölçüm eşik ortalaması $34\pm 8,43$ dB iken 14. gün eşik ortalaması $47\pm 10,59$ dB olarak sonuçlandı.

Grup C: Bazal, 1. ve 14. gün eşik değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı yükselme görüldü ($p:0,047$). Bazal eşik değere göre 14. gün ölçümünde eşik değerde yükselme göze çarpmaktadır.

Grup D: Bazal, 1. ve 14. gün eşik değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1: 10 kHz tüm grupların eşik değerleri ve p değeri

Grup	Eşik Değerleri (dB HL)							
	Frekans	Gün	Ortalama	SS	Ortanca	%25	%75	p Değer
A	10 kHz	0	37,00	9,487	30,00	30,00	50,00	>0,05
		1	36,00	10,750	30,00	30,00	50,00	
		14	41,00	13,703	35,00	30,00	50,00	
B	10 kHz	0	34,00	8,433	30,00	30,00	40,00	0,005
		1	41,50	8,835	40,00	37,50	46,25	
		14	47,00	10,593	40,00	40,00	52,50	
C	10 kHz	0	32,22	4,410	30,00	30,00	35,00	0,047
		1	35,00	7,906	30,00	30,00	40,00	
		14	41,11	15,161	40,00	30,00	47,50	
D	10 kHz	0	30,56	8,079	30,00	25,00	35,00	>0,05
		1	33,33	5,000	30,00	30,00	40,00	
		14	36,11	7,817	30,00	30,00	42,50	

4.1.1.2. 16 kHz ölçüm sonuçları

Grup A: Bazal, 1. ve 14. gün eşik değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$).

Grup B: Bazal, 1. ve 14. gün eşik değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı yükselme görüldü ($p:0,002$). Bazal ölçüm- 1. gün ve bazal ölçüm-14. gün ölçümleri arasında yapılan her iki karşılaştırmada bu anlamlı istatistiksel yükselme görüldü (0. gün – 1. gün, $p:0,04$) (0.gün-14.gün, $p:0,004$). Bazal ölçüm eşik ortalaması $39\pm9,94$ dB, 1. gün eşik ortalaması $49,5\pm7,97$ dB, 14. gün eşik ortalaması $51,1\pm12,44$ dB olarak sonuçlandı.

Grup C: Bazal, 1. ve 14. gün eşik değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$). Her gün için ortalama eşik değerlerinde yükselme görülsün bile günler arasında grup içi anlamlı yükselme saptanmadı.

Grup D: Bazal, 1. ve 14. gün eşik değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$). Her gün için ortalama eşik değerlerinde yükselme görülsün bile günler arasında grup içi anlamlı yükselme saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2: 16 kHz tüm grupların eşik değerleri ve p değeri

Grup	Eşik Değerleri (dB HL)							
	Frekans	Gün	Ortalama	SS	Ortanca	%25	%75	p Değer
A	16 kHz	0	42,50	10,35	50,00	30,00	50,00	>0,05
		1	40,00	12,247	50,00	30,00	50,00	
		14	43,33	10,000	50,00	30,00	50,00	
B	16 kHz	0	39,00	9,944	35,00	30,00	50,00	0,002
		1	49,50	7,976	50,00	40,00	55,00	
		14	51,11	12,444	55,00	40,00	60,00	
C	16 kHz	0	40,00	14,142	35,00	30,00	47,50	>0,05
		1	40,71	17,895	30,00	30,00	55,00	
		14	49,44	16,287	50,00	37,50	60,00	
D	16 kHz	0	30,00	10,690	30,00	20,00	37,50	>0,05
		1	41,11	13,642	40,00	30,00	50,00	
		14	45,00	12,247	45,00	35,00	50,00	

4.1.1.3. 24 kHz ölçüm sonuçları

Grup A: Bazal, 1. ve 14. gün eşik değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$).

Grup B: Bazal, 1. ve 14. gün eşik değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı yükselme görüldü ($p:0,002$). Bazal ölçüm-14. gün ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmada bu anlamlı istatistiksel yükselme görüldü (0.gün-14.gün, $p:0,004$). Bazal ölçüm eşik ortalaması $35\pm13,54$ dB, 1. gün eşik ortalaması $40,5\pm12,79$ dB, 14. gün eşik ortalaması $51,67\pm13,22$ dB olarak sonuçlandı. Bazal eşik değere göre 1. gün eşik değeri artmış olsa bile anlamlı istatistiksel fark görülmedi.

Grup C: Bazal, 1. ve 14. gün eşik değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$). Her gün için ortalama eşik değerlerinde yükselme görüle bile günler arasında grup içi anlamlı yükselme saptanmadı.

Grup D: Bazal, 1. ve 14. gün eşik değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$). Her gün için ortalama eşik değerlerinde yükselme görüle bile günler arasında grup içi anlamlı yükselme saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3: 24 kHz tüm grupların eşik değerleri ve p değeri

Grup	Eşik Değerleri (dB HL)							
	Frekans	Gün	Ortalama	SS	Ortanca	%25	%75	p Değer
A	24 kHz	0	42,50	10,351	50,00	30,00	50,00	>0,05
		1	40,00	12,247	50,00	30,00	50,00	
		14	42,50	10,351	50,00	30,00	50,00	
B	24 kHz	0	35,00	13,540	35,00	27,50	50,00	0,002
		1	40,50	12,791	40,00	30,00	50,00	
		14	51,67	13,229	50,00	40,00	62,50	
C	24 kHz	0	27,00	11,877	30,00	30,00	37,50	>0,05
		1	34,38	11,783	30,00	30,00	38,75	
		14	35,56	10,138	30,00	30,00	45,00	
D	24 kHz	0	28,33	12,748	25,00	20,00	30,00	>0,05
		1	32,22	19,221	30,00	20,00	35,00	
		14	38,33	18,708	30,00	25,00	47,50	

Tüm frekanslarda grup içi günler arası istatistiksel karşılaştırma ‘p’ değerleri Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4: Grup içi günler arası eşik değerlerin karşılaştırması

Grup İçi Günler Arası Eşik Değerler Karşılaştırma (p Değerleri)									
Grup	10 kHz			16 kHz			24 kHz		
	0.-1. Gün	0-14. Gün	1.-14. Gün	0.-1. Gün	0-14. Gün	1.-14. Gün	0.-1. Gün	0-14. Gün	1.-14. Gün
A	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
B	>0,05	0,022	>0,05	0,040	0,004	>0,05	>0,05	0,004	>0,05
C	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
D	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

4.1.2. 70 dB III. Dalga Morfolojisi

4.1.2.1. III. Dalga latans ölçüm karşılaştırmaları

Bütün frekanslarda yapılan ölçümler grup içi günler arasındaki değişim açısından değerlendirildi. Ölçüm sonuçları Tablo 5, Tablo 6, ve Tablo 7’de gösterilmiştir.

Grup A: Bazal, 1. ve 14. gün latans değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$).

Grup B: Bazal, 1. ve 14. gün latans değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim 24 kHz ölçümlerinde 1. ve 14. gün ölçümleri arasında latanslarda anlamlı değişim görüldü ($p: 0,045$).

Grup C: Bazal, 1. ve 14. gün latans değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$).

Grup D: Bazal, 1. ve 14. gün latans değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 5: 10 kHz tüm grupların 70 dB III. dalga latans ölçümleri ve p değeri

Grup	70 dB III. Dalga Latans							
	Frekans	Gün	Ortalama	SS	Ortanca	%25	%75	p Değer
A	10 kHz	0	0,6010	0,39000	0,5350	0,4500	0,6725	>0,05
		1	0,6220	0,29836	0,5850	0,4800	0,8125	
		14	0,4640	0,17915	0,5200	0,3100	0,5500	
B	10 kHz	0	0,5520	0,16818	0,5150	0,4075	0,7100	>0,05
		1	0,7770	0,20892	0,7900	0,6625	0,9700	
		14	0,6356	0,31181	0,5300	0,4250	0,8050	
C	10 kHz	0	0,3978	0,29668	0,3000	0,2000	0,5400	>0,05
		1	0,6789	0,39161	0,6700	0,3450	1,0300	
		14	0,5013	0,31854	0,4750	0,1975	0,7150	
D	10 kHz	0	0,8267	0,30381	0,7300	0,6550	1,0300	>0,05
		1	0,9544	0,49224	1,0600	0,4100	1,3950	
		14	0,5856	0,32447	0,4400	0,3050	0,9150	

Ancak tablo 5’teki latans değerlerine bakıldığında ilk günde belirgin yükselme olduğu ancak bu yükselmenin devam etmediği 14.gün ölçümlerinde azaldığı görülmektedir.

Tablo 6: 16 kHz tüm grupların 70 dB III. dalga latans ölçümleri ve p değeri

Grup	70 dB III. Dalga Latans							
	Frekans	Gün	Ortalama	SS	Ortanca	%25	%75	p Değer
A	16 kHz	0	0,4913	0,25335	0,4850	0,2600	0,7475	>0,05
		1	0,5488	0,23040	0,5200	0,3700	0,6550	
		14	0,3089	0,16128	0,2900	0,1750	0,4400	
B	16 kHz	0	0,4610	0,29042	0,3700	0,2375	0,6600	>0,05
		1	0,5053	0,31579	0,4950	0,2750	0,6625	
		14	0,4022	0,24139	0,3600	0,2450	0,5700	
C	16 kHz	0	0,3771	0,26107	0,2100	0,1600	0,6600	>0,05
		1	0,5416	0,24919	0,6100	0,2575	0,7350	
		14	0,4443	0,19865	0,4300	0,2000	0,6500	
D	16 kHz	0	0,5038	0,27203	0,4400	0,3025	0,7275	>0,05
		1	0,6700	0,35825	0,5750	0,4225	0,9800	
		14	0,5163	0,31108	0,4600	0,2450	0,8500	

Tablo 7: 24 kHz tüm grupların 70 dB III. dalga latans ölçümleri ve p değeri

Grup	70 dB III. Dalga Latans							
	Frekans	Gün	Ortalama	SS	Ortanca	%25	%75	p Değer
A	24 kHz	0	0,4463	0,24154	0,4200	0,2475	0,6575	>0,05
		1	0,5622	0,43425	0,4200	0,2600	0,7350	
		14	0,4513	0,20266	0,4600	0,2550	0,5850	
B	24 kHz	0	0,7220	0,45109	0,6550	0,3150	1,1950	0,045
		1	0,8770	0,31798	0,7850	0,5875	1,2175	
		14	0,5822	0,62444	0,3700	0,2050	0,8300	
C	24 kHz	0	0,6475	0,44966	0,4700	0,4375	1,0325	>0,05
		1	0,9838	0,45441	0,9900	0,5750	1,3625	
		14	0,7233	0,29138	0,7200	0,5000	0,9150	
D	24 kHz	0	0,9022	0,82796	0,6300	0,4100	1,4050	>0,05
		1	1,2138	0,56868	1,2350	0,8175	1,7300	
		14	1,0275	0,84751	0,8600	0,3000	1,4750	

4.1.2.2. III. Dalga amplitüd ölçüm karşılaştırmaları

Bütün frekanslarda yapılan ölçümler grup içi günler arasındaki değişim açısından değerlendirildi. Ölçüm sonuçları Tablo 8, Tablo 9 ve Tablo 10'da gösterilmiştir.

Grup A: Bazal, 1. ve 14. gün amplitüd değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$).

Grup B: Bazal, 1. ve 14. gün amplitüd değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$). Günler arasında önemli derecede amplitüd kaybı görülmedi.

Grup C: Bazal, 1. ve 14. gün amplitüd değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$). Günler arasında önemli derecede amplitüd kaybı görülmedi.

Grup D: Bazal, 1. ve 14. gün amplitüd değerleri grup içi karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmedi ($p>0,05$). Günler arasında önemli derecede amplitüd kaybı görülmedi.

Tablo 8: 10 kHz tüm grupların 70 dB III. dalga amplitüd ölçümleri ve p değeri

Grup	70 dB III. Dalga Amplitüd							
	Frekans	Gün	Ortalama	SS	Ortanca	%25	%75	p Değer
A	10 kHz	0	3,6510	0,38194	3,6400	3,3775	3,8950	>0,05
		1	3,6360	0,45829	3,5550	3,3325	3,9100	
		14	3,8180	0,27116	3,8100	3,5900	3,9950	
B	10 kHz	0	3,4290	0,29501	3,4850	3,2175	3,6675	>0,05
		1	3,3260	0,30555	3,3250	2,9850	3,5325	
		14	3,5433	0,35930	3,5600	3,2850	3,8300	
C	10 kHz	0	3,3300	0,13702	3,3200	3,2200	3,4600	>0,05
		1	3,4556	0,23179	3,4400	3,2650	3,6600	
		14	3,4663	0,38284	3,3800	3,1550	3,8925	
D	10 kHz	0	3,6089	0,38870	3,6300	3,2350	3,9850	>0,05
		1	3,5767	0,57609	3,4100	3,2050	3,9500	
		14	3,6811	0,45748	3,5300	3,2950	4,0950	

Tablo 9: 16 kHz tüm grupların 70 dB III. dalga amplitüd ölçümleri ve p değeri

Grup	70 dB III. Dalga Amplitüd							
	Frekans	Gün	Ortalama	SS	Ortanca	%25	%75	p Değer
A	16 kHz	0	3,8925	0,33100	4,0300	3,6000	4,1400	>0,05
		1	3,6267	0,42137	3,5900	3,2950	4,0150	
		14	4,0489	0,40986	4,1800	3,6300	4,4200	
B	16 kHz	0	3,7550	0,46765	3,8950	3,2575	3,9625	>0,05
		1	3,6010	0,46649	3,7200	3,1200	3,9325	
		14	3,6433	0,37752	3,4700	3,3100	4,0000	
C	16 kHz	0	3,6100	0,45092	3,4800	3,1900	4,0300	>0,05
		1	3,6517	0,54872	3,3750	3,2575	4,2825	
		14	3,5643	0,33461	3,5000	3,4100	3,8100	
D	16 kHz	0	3,6700	0,32231	3,6900	3,4025	3,9550	>0,05
		1	3,7663	0,38251	3,8900	3,3825	3,9700	
		14	3,9488	0,49720	3,9100	3,5075	4,2650	

Tablo 10: 24 kHz tüm grupların 70 dB III. dalga amplitüd ölçümleri ve p değeri

Grup	70 dB III. Dalga Amplitüd							
	Frekans	Gün	Ortalama	SS	Ortanca	%25	%75	p Değer
A	24 kHz	0	4,2125	0,66528	4,4100	3,6000	4,7425	>0,05
		1	3,8856	0,56123	4,0000	3,5600	4,3000	
		14	3,9125	0,38614	3,8300	3,6900	4,2850	
B	24 kHz	0	3,6070	0,62174	3,5800	3,2325	3,9175	>0,05
		1	3,6630	0,75637	3,5050	2,9250	4,4575	
		14	3,7089	0,77114	3,5600	2,9400	4,4700	
C	24 kHz	0	3,2613	0,39073	3,4000	2,7975	3,6125	>0,05
		1	3,3025	0,56459	3,3300	2,8050	3,7725	
		14	3,5200	0,64782	3,2500	3,0750	4,2350	
D	24 kHz	0	3,5711	0,57657	3,7200	2,9850	4,0500	>0,05
		1	3,2675	0,48237	3,3600	2,7375	3,7050	
		14	3,4038	0,46162	3,3950	2,9850	3,8325	

4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Kokleaya ait kesitler korti organı, stria vaskülaris ve spiral ganglion başlıklarında izlenen değişiklikler değerlendirildi.

Korti organında hair hücreler hücre bütünlüğü (integrity), düzenlenme(arrangement), nükleus ve sitoplazma özellikleri dikkate alınarak hasar yok (0), hafif (1), orta (2) ve ileri(3) kategorilerinde subjektif olarak skorlandı

Stria vaskülaris değişiklikleri ödem, sitoplazmik vakuolizasyon, intermediate hücre atrofisine göre yok (0), hafif (1), orta (2) ve ileri (3) olmak üzere skorlandı.

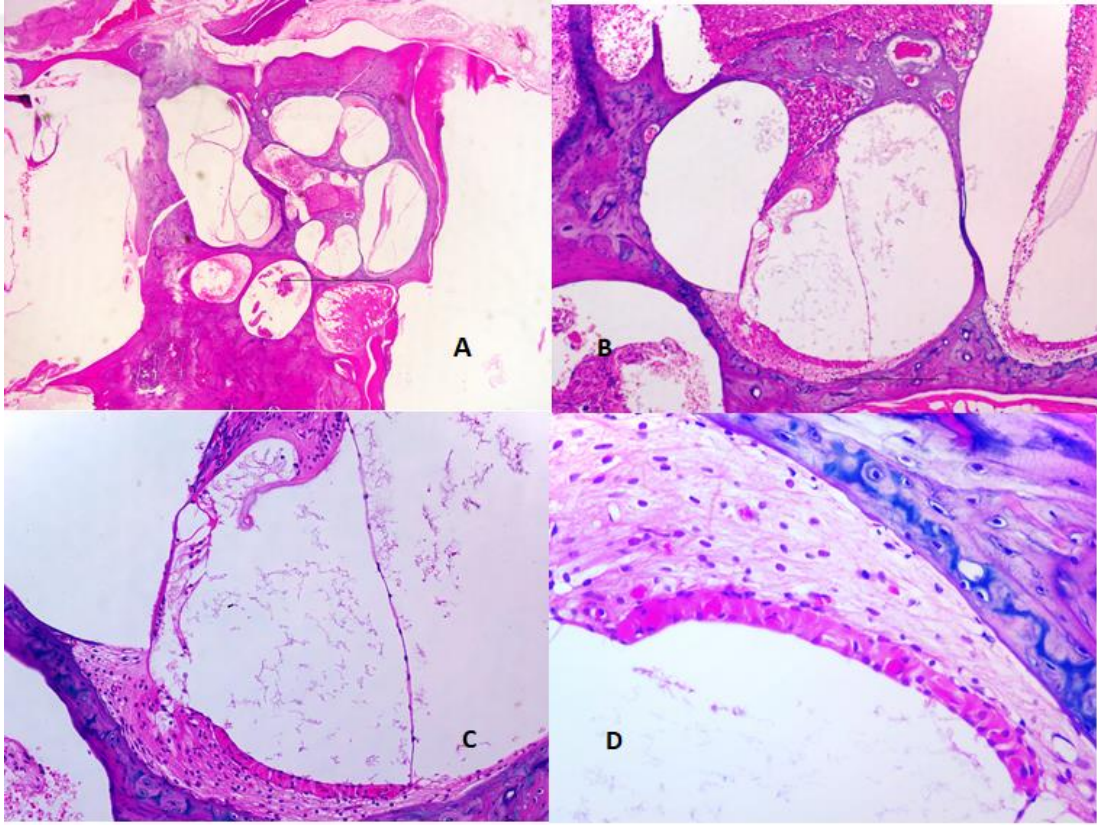
Spiral ganglion değişiklikleri vakuolizasyon ve nükleer hasar bulgularına göre aynı kategorilerde stria vaskülaris ile birlikte skorlandı (37).

Patolojik değerlendirme sonucunda Grup B’de sadece 2 ratın korti organında hafif derece morfolojik hasar, bu ratlar dışında bir ratta ise stria vaskülaris ve spiral ganglionunda hafif derece morfolojik hasar görüldü. Grup C’de bir adet ratta korti organında hafif derece morfolojik hasar izlendi. Grup A ve Grup D’de hiçbir ratta morfolojik değişim izlenmedi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde hisopatolojik olarak anlamlı hasar görülmedi.

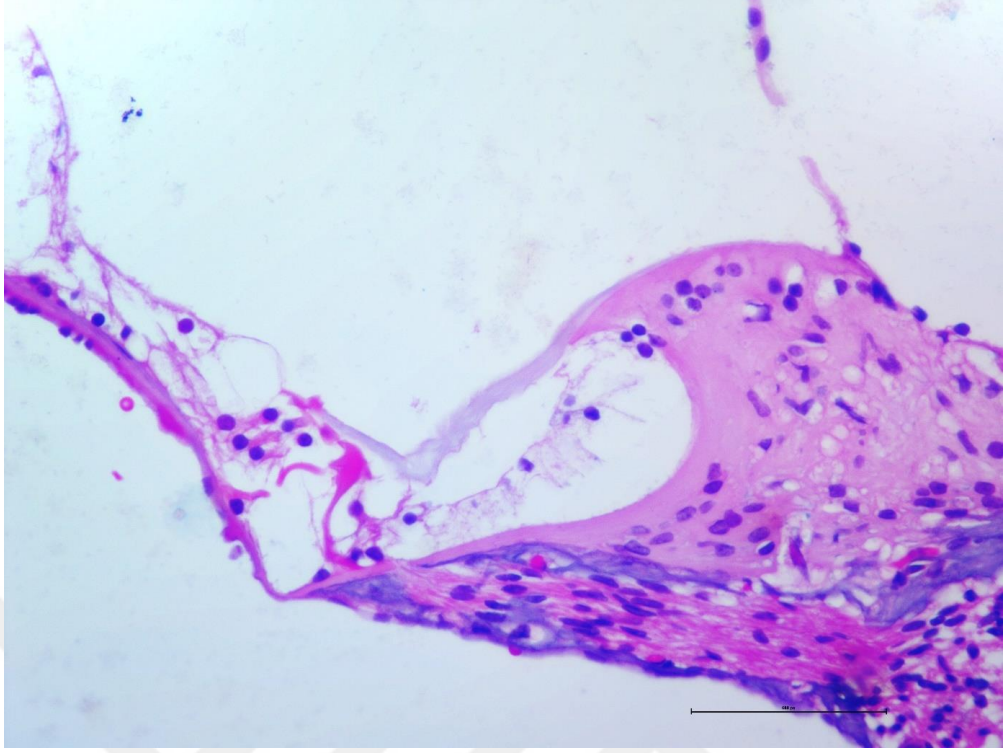
Diğer histopatolojik değerlendirme bilgileri materyal method bölümünde yazılmıştır.

Tablo 11: Histopatolojik incelemelerde gruptaki hasar değerlendirmesi ve p değeri

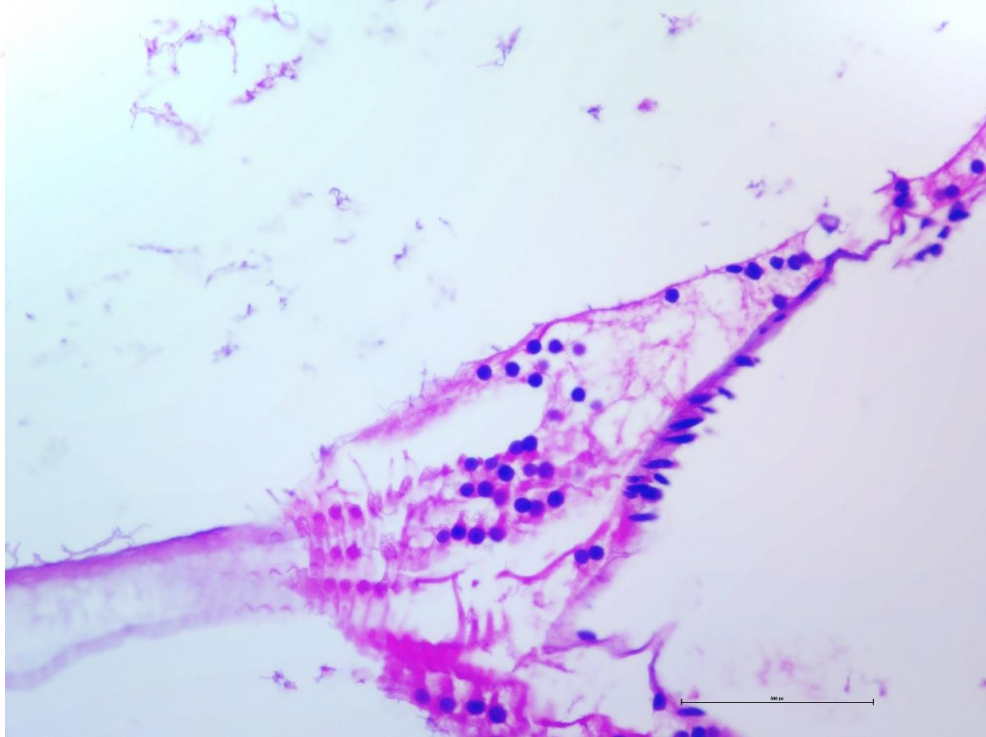
Grup	Korti Organı Değerlendirilmesi				Stria Vaskülaris ve Spiral Ganglion Değerlendirilmesi			
	Yok (0)	Hafif (1)	Orta (2)	İleri (3)	Yok (0)	Hafif (1)	Orta (2)	İleri (3)
A(n:10)	10 (%100)	X	X	X	10 (%100)	X	X	X
B(n:10)	8 (%80)	2 (%20)	X	X	9 (%90)	1 (%10)	X	X
C(n:10)	9 (%90)	1 (%10)	X	X	10 (%100)	X	X	X
D(n:10)	10 (%100)	X	X	X	10 (%100)	X	X	X
p:0,187				p:0,415				



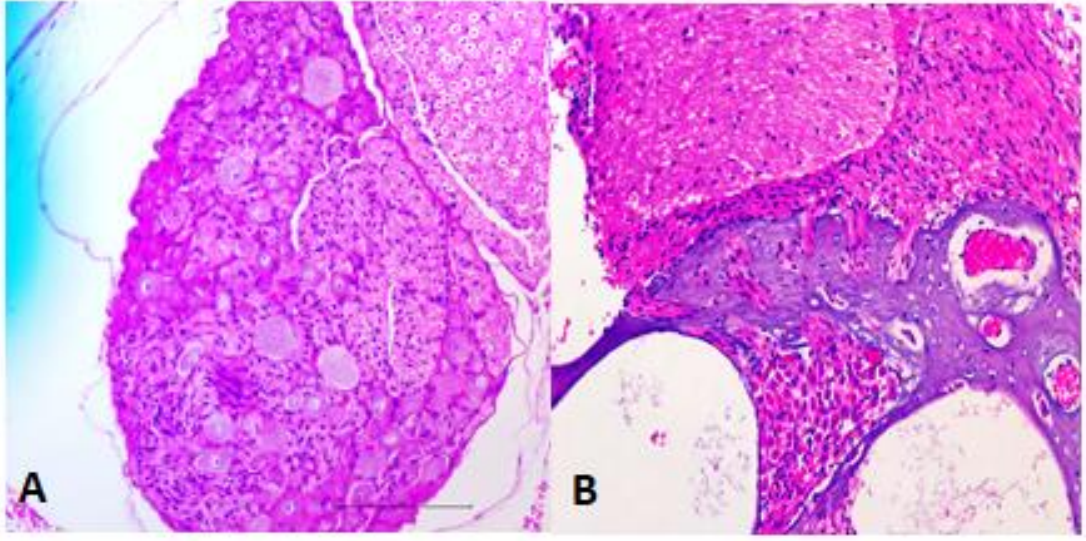
Resim 4: A: Grup A (kontrol grup) olağan morfolojide koklea vertikal kesiti (H&Ex4), B: Grup A üç odalı (scala tympani, scala vestibuli ve koklear duktus) ünite (H&Ex10), C: Grup A düzenli sıralanan tüylü hücreler ile destek hücreleri içeren korti organı (H&Ex40), D: Grup A olağan morfolojide stria vaskülaris (H&Ex40).



Resim 5: Grup B’de bulunan bir ratın korti organı tüylü hücrelerinde hafif hasarın ışık mikroskopisindeki görüntüsü, (H&Ex100)



Resim 6: Grup B’de bulunan bir ratın tüylü hücrelerinde hafif derecede hücre bütünlüğü değişikliği (H&Ex40)



Resim 7: A: Grup B’de bir ratta Spiral ganglionda boyut farklılığı gösteren ganglion hücreleri (H&E x200), B: Grup A’da olağan spiral ganglion (H&E x200)

5. TARTIŞMA

Kimyasal veya farmakolojik ajanların işitme ve/veya denge fonksiyonlarını olumsuz etkilemesine ototoksisite denilmektedir. Ototoksik ajanlar işitme kaybı, tinnitus, baş dönmesi, dengesizlik gibi semptomlara neden olabilmektedir. En sık görülen çoğunlukla ilk olan semptom ise tinnitusdur (40).

Ototoksisite çalışmaları deney hayvanlarında özellikle ratlarda yapılmaktadır. İnsan kulağına anatomik ve fizyolojik olarak benzerliği nedeniyle ratlar tercih edilmektedir. Ototoksisitenin monitarizasyonu için otoakustik emisyon ve ABR testleri tercih edilmektedir. Literatürdeki çoğu yayında bu testlerden biri tercih edilmiştir. ABR vestibülokoklear sinir ile birlikte santral işitsel yolların elektrofizyolojik ölçümleri değerlendirilebilmektedir. İnsan ve rat kulakları benzer olmasına rağmen dalga morfoloji, latans ve amplitüdları tamamen aynı değildir. İnsanlarda III. ve V. dalgalar en yüksek amplitüdlü dalgalardır ve insanlarda V. dalga eşik değeri belirlenebilmesinde kullanılmaktadır. Ratlarda intrakranial ve sinir trasesinin kısıdır II. ve III. dalga kompleksi yüksek amplitüdüdür (41). Bu yüzden bu dalga kompleksini takip edilmesi ve eşik değerlerinin II. ve III. Dalgalara göre belirlenmesi tercih edilmektedir. (42). Ratlarda işitme aralığı 250 Hz ve 80 kHz frekansları arasında ve en sensitif oldukları aralık 8 kHz ve 38 kHz aralığındadır. Buna bağlı olarak standart test aralığı 4 kHz, 32kHz olarak önerilmiştir (43). Bu nedenlerden ötürü çalışmamızda 10 kHz, 16 kHz ve 24 kHz frekanslarını ototoksisitenin ABR bulguları için seçtik.

Amplitüd ve latans ölçümleri işitme bozukluğunun saptanmasında kullanılır. Her iki parametre de vücut sıcaklığındaki elektrot yerleşimindeki ve ses yoğunluğundaki değişimlerden etkilenmektedir. ABR latanslarında uzama veya ABR amplitüdlarında azalma uyaran duyarlılığı azaldığında gözlemlenebilir. Amplitüd ve latans ölçümlerinde görülen bu değişimlerin kaydedilmesi ototoksisite bulgusu olarak kabul edilebilir ancak birçok değişkenden etkilenmesi net bir şekilde ototoksiste bulgusu olduğunu göstermesi için güçtür (44). Çalışmamızda amplitüd ve latans değişimlerinin kaydettik. Bütün ölçümlerde 70 dB ile uyarı kaydettiğimiz III. dalga amplitüd ve latans değerlerini günler arası karşılaştırdık.

Kimyasal ajanların veya ilaçların ototoksitesinin gösterildiği deneysel çalışmalarda elektrofizyolojik testlerin yanında histopatolojik incelemelerde yapılmaktadır. Rat çalışmalarında elektron mikroskopu kullanılmadan ışık mikroskopu ile histolojik değerlendirmelerin yapılması oluşan hasarı ortaya koymuştur. Freistas ve ark 2009 yılında ışık mikroskopu ile toksisite bulgularını histolojik yöntemler ile derecelendirmiştir (39). Stria vaskülaris, spiral ganglion ve dış tüylü hücrelerdeki hasarı 4'lü puanlama sistemi ile derecelendirmiştir. Bu sistem ile otoakustik emisyon testi ile karşılaştırmışlar ve uyumlu sonuçlar elde etmişler. Biz de çalışmamızda bu derecelendirmeyi kullandık.

Teknolojinin gelişmesi ile görüntüleme yöntemleri Meniere hastalığı gibi birçok hastalıkta tanıda önemli yer edinmiştir. Gadolinyum içeren kontrast maddelerinin görüntüleme öncesi kullanılması patolojinin tanınmasına katkı sağlamaktadır. Zou ve ark yaptığı havyan deneyinde gadodiamid içeren kontrast maddenin intratimpanik enjeksiyon sonrası iç kulağa geçişi gösterilmiştir (45). İntratimpanik veya intravenöz olarak verilen kontrast maddeleri ile MR görüntülemelerin yapılması ELH ve Meniere hastalığının tanısının koyulmasında önemli yer edinmeye başlamıştır (30,46). Meniere hastalığının tanısının koyulmasına yardımcı olması yanında hastalığının takibinde de önemli yeri mevcuttur (47). Hastaların takiplerinde tedavi sonuçlarının takibinde yine intratimpanik veya intravenöz gadolinyum içeren kontrast madde uygulamaları tercih edilmektedir (48,49).

İnatimpanik gadolinyum olarak uygulanan içeren kontrast maddelerinin iç kulağa geçişi çoğunlukla oval pencere yolu ile olmaktadır, bununla birlikte yuvarlak pencerede geçiş yardımcıdır (50,51). Kimyasal ajanın geçmesi ile görüntüleme gerçekleşmektedir, ancak vestibülokoklear fonksiyonlar üzerinde etkisinde araştırılması gereklidir. Gadolinyum doğada serbest iyonik formda (Gd^{3+}) bulunan ağır metaldir ve çoğu ağır metaller gibi insan vücuduna toksiktir. Toksisiteyi engellemek için birçok şelat maddesi ile konjuge edilerek paramanyetik kontrast ajanı olarak kullanılır (52).

Nakashima ve ark dört Meniere hastalığı tanısı almış ve beş ani işitme kayıplı hastalara intratimpanik gadodiamide hidratı serum fizyolojik ile 1/8 dilüe ederek

uygulamışlar. Enjeksiyon sonrası 3 Tesla MRG ile ELH görüntülemişlerdir. Endolenfatik hidropsun görüntülenebilir olması ile yeni sorular akla gelmiştir (30). Kullanılan kontrast maddelerinin ototoksitesitesi henüz net aydınlatılmamıştır.

Tanaka ve ark kurbağalarda yaptığı deneysel hayvan çalışmasında gadodiamidin 1/4 dilüe edilmiş formunun vestibüler uç organlarda hücre şekil bozukluklarına, hücre büzülmesine ve tüylü hücrelerde morfolojik bozukluklara neden olduğunu göstermiştir. Bunun yanında 1/8 ve 1/16 dilüe edilmiş gadodiamidin daha az buna neden olduğunu göstermiştir (34). Bizde çalışmamızda bu şekilde dilüe edilmiş formunun ABR test sonuçlarına göre daha az ototoksik olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Diğer bir hayvan çalışmasında Kakigi ve ark gadodiamid 1/8 dilüe halini 5 ginea pigin orta kulağına enjekte etmiş. Beş deney hayvanına dilüe edilmemiş gadodiamidi, üç deney hayvanına ise serum fizyolojik enjekte etmiş. Endokoklear potansiyel ölçümleri ve elektron mikroskopisinde stria vaskülaris morfolojilerini incelemiştir. Elektron mikroskopisinde 1/8 dilüe edilmiş grupta stria vaskülaris morfolojisinde belirgin toksisite bulguları izlenmemiş. Dilüe edilmemiş gadodiamidi stria vaskülarise belirgin toksisitesi gösterilmiştir. Endokoklear potansiyel düşüşü yine dilüe edilmemiş gadodiamid enjekte edilen hayvanlarda gözlemlenmiştir (53). Çalışmamızda endokoklear potansiyel yerine ABR testi uyguladık ve bu çalışmaya benzer şekilde ışık mikroskopisinde stria vaskülaris üzerine ototoksisite bulgularını inceledik.

Katahira ve ark yaptığı çalışmada her grupta 4 ginea pigi olacak şekilde üç grubu mevcuttu. Kontrol grubuna serum fizyolojik, ikinci gruba 1/8 oranında dilüe edilmiş gadoteridol, üçüncü gruba 1/16 oranında dilüe edilmiş gadoteridol intratimpanik enjekte edilmiş. Otoakustik emisyon ölçümleri ile dış tüylü hücrelerin morfolojik değerlendirmeleri yapılmış. Ölçümler ve mikroskopik incelemeler sonucunda 1/8 oranında enjekte edilen gadoteridolün yüksek frekans otoakustik emisyon ölçümlerinde hafif toksisitesi görülmüş. Morfolojik hasarların karşılaştırılmasında, 1/8 dilüe edilmiş gadoteridol 1/16 dilüe edilmiş gadoteridol grubuna göre belirgin olarak daha toksik izlenmiş (35). Kendi çalışmamızda bu çalışmada kullanılan gadolinyum içeren kontrast maddelerinin dışında, ülkemizde

kullanılan kontrast maddenin içinde bulunan ve literatürde benzer çalışması olmayan gadoterik asidi kullandık.

Nonoyama ve ark gadodiamid, gadoteridol, sisplatin ve serum fizyolojisi intratimpanik uygulayarak fareler üzerindeki ototoksitesini değerlendirmiş. Beşer fare olacak şekilde bu 4 grup deneklere enjeksiyon öncesi ve sonrası olacak şekilde ABR ile eşik değerleri karşılaştırması yapmış. Koklealarını histopatolojik olarak incelemiş koklear tüylü hücrelerin morfolojik olarak değişimlerini karşılaştırmış. Gadoteridol iki hafta sonra ABR ölçümlerinde değişime neden olmamış ve patolojik kokleada tüylü hücrelerde morfolojik hasarı anlamlı bulunmamış. Gadodiamid ise sadece ikinci hafta ABR ölçümlerinde 8kHz'de istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiş. Gadodiamid için yapılan diğer ölçümlerde ve analizlerde anlamlı artış veya hasar görülmemiş. Bu çalışma sonucu gadodiamid hafif ototoksik olarak görülmüş (54). Bu sonuca benzer olarak ABR bulgularına göre toksisite saf olarak yapılmış gadoterik asit uygulanan grupta saptandı. Hafif ototoksite bulguları histopatolojik olarakta görülmesine rağmen sayının az olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Koklea tüylü hücrelerde ve stria vasküleristeki hasarın en fazla dilüe edilmemiş gadoterik asit grubunda görülmesi dilüe formlarının daha güvenli olabileceğini göstermiştir. Hasarın hafif düzeyde olması geri dönüşümlü olduğunu da düşündürülebilir.

Kesin unilateral Meniere hastalığı tanısı ile takipli 21 hastaya 1/8 dilüe edilmiş gadodiamid hasta kulağa intratimpanik olarak uygulanmış. Hastaların enjeksiyon öncesi ve 24 saat sonra olacak şekilde saf ses odyometrilere ve konuşma odyometri sonuçları karşılaştırılmış. Çalışma kısa dönemde hastalarda odyometrik olarak değişim olmadığını göstermiş (37). Yine aynı çalışma ekibi tarafından 17 olası Meniere hastalığı nedeniyle takipli hastaya intratimpanik olarak gadopentetate dimeglumine 1/8 dilüe edilmiş dozu hasta kulağa uygulanmış. Enjeksiyon yapılan kulakların saf ses ortalamalarını enjeksiyon öncesi ve sonrası olacak şekilde karşılaştırmışlar. Enjeksiyon sonrası için en az 6 ay beklemiş hastalar ve saf ses odyometri sonuçlarını uzun dönem karşılaştırmışlar. Sonuç olarak uzun dönem ototoksite bulgusu saptanmamış (36). Gadoterik asidin insan kokleası üzerine etkisini gösteren çalışma bulunmaması deneysel hayvan çalışmasını gerektirmektedir.

Bu çalışmaların ışığında Meniere hastalığı tanısına katkı sağlayan MRG için intratimpanik uygulanabilecek farklı bir gadolinyum içeren kontrast ajanının ototoksisitesini değerlendirdik. Biz ülkemizde kullanılan kontrast madde içindeki gadolinyum bileşeni gadoterik asidin (DOTAREM 0,5 mmol/mL) ototoksik olup olmadığını deneysel hayvan çalışması yaparak araştırdık. Benzer amaçlar için kullanılabileceğinden gadoterik asidin vestibülokoklear fonksiyonlar üzerine etkisinin bilinmesi önemlidir. Yaptığımız çalışmada kullanılan gadoterik asidin daha önce ototoksisite üzerine araştırılmadığını gördük.

Çalışmamızda gadoterik asit dışı kullanılan diğer kontrast maddelerinin uygulamaları benzer tasarladık. Çalışmamızın en önemli farklılığı gadoterik asidin elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak ototoksisitesinin araştırıldığı ilk deneysel hayvan çalışmasıdır. Bu özelliğinden dolayı tartışma için diğer çalışmaları aynı amaçla kullanılan diğer kontrast ajan çalışmalarından derledik.

Dilüe edilmemiş gadoterik asit enjeksiyonun (Grup B) özellikle 16 kHz ABR ölçümlerinde hem 1. gün hem de 14. günde eşik değerlerinde bazal ölçüme göre yükselme olduğunu saptadık. Yine aynı doz 10 kHz ve 24 kHz ölçümlerinde 14. gün ölçümlerinin bazal ölçüme göre anlamlı yüksekliği görüldü. Grup içi denek sayıları düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlı yükselmeler bize saf gadoterik asit uygulamalarının ototoksik olduğunu gösterdi. III. dalga amplitüd değişimi her frekansta görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı değişim saptanmadı. III. dalga latans değişimide benzer şekilde görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı uzama görülmedi. Özellikle her frekans birinci gün erken ölçümlerde latans uzaması görüldü ancak anlamlı bir yükselme değildi. Bu grupta histopatolojik incelemelerde, iki rat kokleası tüylü hücrelerinde hafif derece bu iki rattan farklı bir ratın spiral ganglion ve stria vaskularis morfolojisinde hafif derece olacak şekilde değişim mikroskopik olarak saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanamadı. Bu sonuçlarla gadoterik asit dilüe edilmemiş formunun ototoksisitesi elektrofizyolojik testlerle saptanmıştır.

Grup C’de uyguladığımız 1/8 dilüe edilmiş gadoterik asit sadece 10 kHz’ de yapılan bazal eşik değerler ile 1 ve 14. gün eşik değerleri arasında anlamlı yükselme görüldü. Diğer frekanslarda yapılan testlerde eşik değerleri ortalamasında yükselme

görülmesine rağmen istatistiksel anlam görülmedi. Latans ve amplitüd değişimi Grup B’de görülen değişim ile benzerdi, anlamlı istatistiksel değişim saptanmadı. Bu grupta sadece bir rat koklea tüylü hücrelerinde hafif derece değişim görüldü. Sprial ganglion ve stria vaskularis histopatolojik incelemelerinde ototoksisite bulguları saptanmadı. Histopatolojik olarak ototoksisite bir rat dışında saptanmadı bu sonuç bize diğer kontrast ajanlarındaki uygulama dozları gibi gadoterik asidinde bu şekilde dilüe formunda ototoksisite kanıtlarını göstermedi.

Grup D en dilüe formunu uyguladığımız 1/16 dilüe edilmiş gadoterik asit uygulanan gruptu. Bu grupta eşik değer karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. Amplitüd ölçümlerimde sadece 24 kHz bazal ve 1. gün ölçümleri arasında anlamlı azalma saptandı. Bu amplitüd kaybı 14. gün ölçümleride görülmedi ve bazal ölçüme benzer amplitüd değeri ölçüldü. Latans ölçümlerinde istatistiksel anlamlı değişim bu grupta görülmedi. Histopatolojik incelemelerde kokleada, stria vaskulariste ve spiral ganglionda morfolojik toksisite bulguları görülmedi.

Çalışma sonucunda en güvenilir gadoterik asit uygulama dozu 1/16 oranında serum fizyolojik ile dilüe edilmiş formu görüldü. Ancak bu sonuç iç kulağa bu doz oranının geçişinin yeterli olup olmadığı incelenmediğinden beraberinde ek çalışmalara ihtiyaç duymaktadır. Bu düzeyde dilüe edilmiş gadoterik asidin MRG için yeterli mi sorusunun yanıtlanması gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı uygulanan gadoterik ototoksisitesini varsa saptamak ve dozlar arasındaki sonuçların karşılaştırmaktır. Diğer benzer ajanlarla yapılan ototoksisite çalışmaları gibi bu çalışmada aslında Meniere hastalığı tanısına katkı sağlamak için tasarlanmıştır. Gadoterik asidin saf preparatının hafif derece kokleada morfolojik değişime neden olması geri dönüşümlü hasar olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca oluşan hasarın geri dönüşümlü olmadığına hangi ilaçlar ve/veya ajanlarla düzeltilebileceğide başka çalışmalar ile aydınlatılmalıdır. Gelecek çalışmalarda uzun dönem gadoterik asit etkilerinin, bu hasarın tedavi edilebilir olduğunun gösterilmesi gerekmektedir. Yapılacak insan çalışmalarında hidropsun intratimpanik verilen kontrast madde ile gösterilmesi ve tedavi cevabının görülmesi bilimsel olarak çok katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

‘Manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddesi gadoterik asidin ratlarda ototoksisitesinin araştırılması’ isimli çalışmamızda ABR ve histopatolojik inceleme sonuçlarına göre;

1. Saf gadoterik asit intratimpanik uygulamasının ABR sonuçlarında tüm frekans ölçümlerinde eşik değerleri yükselterek ototoksisitesi gözlemlendi. Tüm frekanslarda geç ölçüm olarak 14. günde istatistiksel olarak anlamlı eşik değerlerinde yükselme saptandı. Dilüe gadoterik asit preparatlarında ABR ölçümlerinde eşik değer yükselmeleri daha az olması ototoksik olmadığını gösterdi.
2. Amplitüd azalması ve latans uzaması tüm frekanslarda 1. günde gözlemlenmiş olup, 14. günde gözlenmemiştir. Bu istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ancak erken dönemde dalga morfolojisinde olan değişiklik oluşan ototoksisitenin geri dönüşümlü olabileceğini düşündürmüştür.
3. Saf gadoterik asidin iç kulaktaki histopatolojik bulguları 14. gün sonunda hafif derece hasara neden olduğu görüldü. Bu ototoksik hasar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmadı. Bu hafif hasarın dilüe formlarda görülmemesi yine dilüe preparatların daha güvenli olduğunu göstermiştir.
4. Bu konuda daha önce deneysel hayvan çalışması ve insan çalışmasının olmaması ilerleyen dönemlerde daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Scott P, Griffiths M. A clinical review of ototoxicity. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 1994, 19(1), 3-8.
2. Riggs LC, Matz GJ, Rybak RP. Ototoxicity. Bailey BJ, Calhoun KH (eds). *Head and Neck Surgery- Otolaryngology* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998, 2165-2170.
3. Wackym PA, Storper IS, Newman AN. Cochlear and vestibular ototoxicity. Canalis RP, Lampert PR, (eds). *The Ear Comprehensive Otology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 571-85.
4. Chiodo AA, Alberti PW. Experimental, clinical and preventive aspect of ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1994, 251 (7),375-92.
5. Ballenger's Otorhinolaryngology_ Head and Neck Surgery - John Jacob Ballenger, James Byron Snow.
6. ESMRMB Recommendation on adverse reactions to gadolinium based contrast agents (Gd-CA), June 2008; Available at: (http://www.esmrm.org/html/img/pool/ESMRMB__recommendation_on_NSF.pdf) Accessed on: 06.06.2008
7. Ersner MS, Spiegel EA, Alexander M. Transtympanic injection of anesthetics for the treatment of Ménière's syndrome. *AMA Arch Otolaryngol* 1951; 54: 43–52
8. Schuknecht HF. Ablation therapy for the relief of Ménière's disease. *Laryngoscope* 1956; 66: 859–870.
9. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 2007;117: 41520
10. Akyıldız N. Kulak Embriyolojisi. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Cilt 1. Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998, s 3-21
11. P. A. Development of anatomy of the ear. In: E G, editor. *Otolaryngology*. Philadelphia: Harper and Row Publishers; 1984. p. 1-68

12. N A. İç Kulak Anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. In: N. A, editor. İç Kulak Anatomisi Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. p. 49-61.
13. DF A. Anatomy of the Ear. In: DF. A, editor. Ballenger JJ Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck: Lea&Febiger; 1991. p. 922-7.
14. Aslan A, Kulak Anatomisi, In: Koç, C. (ed). Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. 2004, Ankara, Güneş Kitabevi.
15. Brell JF, Groves J, Scott Brown. Disease of the Nose, Throat and Ear. Bristol 1982.
16. Fleischer G. Evolutionary Principles of the Mammalian middle ear. Adv Anat Embryol Cell Biol 1978; 55: 1-70.
17. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 3.Baskı. 2.Cilt. Ankara:Öncü Basımevi, 2001.
18. Mills JH, Adkins WY. Anatomy and Physiology of Hearing Ed: Bailey BJ, Head & Neck Surgery-Otolaryngology. Lippincott Company, Piladelphia, 1993; 1. Edition, Vol. 2: 1441-146
19. Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK; Coats AC. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In Ballenger JJ. Diseases of theNose, Throat, Ear, Head &Neck .Lea&Febiger, 1991: 948-1005
20. Christina L. Runge DRF. Neuroanatomy of the Auditory System. In: Paul Flint, editor. Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 7th ed. 2021. p. 1938–44.
21. Karabulut İ, Korkmaz F, Karabulut H. İşitme Sisteminin Reseptör ve Nöromediatörleri.Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics. 2015;8(2):107-10.).
22. Guinan Jr JJ. Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. Ear and hearing. 2006;27(6):589-607)
23. Albuquerque AAS, Rossato M, de Oliveira JAA, Hyppolito MA. Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research. Braz J Otorhinolaryngol. 2009;75(1):43–9.
24. Wysocki J. Topographical anatomy and measurements of selected parameters of the rat temporal bone. Folia Morphol (Warsz). 2008; 67(2):111-
25. Li P, Gao K, Ding D, Salvi R. Characteristic anatomical structures of rat temporal bone. Journal of otology. 2015;10(3):118-24.

26. American Academy of Audiology position statement and clinical practice guidelines: ototoxicity monitoring 2009 [cited 2016 Jan 5]. [Internet]. [cited 2022 Nov 28]. Available from: <http://www.audiology.org/publicationsresources/document-library/ototoxicity-monitoring>
27. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: a challenge in diagnosis and treatment. *Journal of Audiology & Otology*. 2018;22(2):59
28. Domarecka E, Kalcioğlu MT, Mutlu A, Özgür A, Smit J, Olze H, Szczepek AJ. Reporting Data on Auditory Brainstem Responses (ABR) in Rats: Recommendations Based on Review of Experimental Protocols and Literature. *Brain Sci*. 2021 Nov 30;11(12):1596. doi: 10.3390/brainsci11121596. PMID: 34942898; PMCID: PMC8699229.
29. Mutlu C. Ototoksisi. In: Çelik O, editör. *Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. s. 257-70.
30. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 2007;117: 41520
31. Rinck PA. Some future perspectives of contrast agent development. *Clinical MRI* 1995; 5: 129-39
32. ESMRMB Recommendation on adverse reactions to gadolinium based contrast agents (Gd-CA), June 2008; Available at: (http://www.esmrbm.org/html/img/pool/ESMRMB_recommendation_on_NSF.pdf) Accessed on: 06.06.2008
33. Kimitsuki T, Nakagawa T, Hisashi K, Komune S, Komiyama S. Gadolinium blocks mechano-electric transducer current in chick cochlear hair cells. *Hear Res* 1996;101:75–80.
34. Tanaka H, Tanigawa T, Suzuki M, Otsuka K, Inafuku S. Effects of MRI contrast agents (Omniscan) on vestibular end organs. *Acta Otolaryngol* 2010;130:17–24.
35. Katahira N, Tanigawa T, Tanaka H, Nonoyama H, Ueda H. Diluted gadoteridol (ProHanceVR) causes mild ototoxicity in cochlear outer hair cells. *Acta Otolaryngol* 2013;133:788–95.
36. Louza J, Krause E, e R. Hearing function after intratympanic application of gadolinium-based contrast agent: a longterm evaluation. *Laryngoscope* 2015;125:2366–70.
37. Louza JP, Flatz W, Krause E, Gurkov R. Short-term audiologic effect of intratympanic gadolinium contrast agent application in patients with Meniere's disease. *Am J Otolaryngol* 2012; 33:533–7.

38. Domarecka E, Kalciglu MT, Mutlu A, Özgür A, Smit J, Olze H, Szczepek AJ. Reporting Data on Auditory Brainstem Responses (ABR) in Rats: Recommendations Based on Review of Experimental Protocols and Literature. *Brain Sci.* 2021 Nov 30;11(12):1596. doi: 10.3390/brainsci11121596. PMID: 34942898; PMCID: PMC8699229.
39. de Freitas MR, de Castro Brito GA, de Carvalho J v., Gomes RM, Barreto Martins MJ, de Albuquerque Ribeiro R. Light microscopy study of cisplatininduced ototoxicity in rats. *Journal of Laryngology and Otology.* 2009 Jun;123(6):590–7.
40. Scott PMJ, Griffiths MV. A clinicalreview of ototoxicity. *Clin Otolaryngol* 1994; 19:38.
41. Chen T-J, Chen S-S. Generator study of brainstem auditory evoked potentials by a radiofrequency lesion method in rats. *Experimental brain research.* 1991;85(3):537-42.
42. Backoff P.M., Caspary D.M. Age-related changes in auditory brainstem responses in Fischer 344 rats: Effects of rate and intensity. *Hear. Res.* 1994;73:163–172. doi: 10.1016/0378-5955(94)90231-3.
43. Brudzynski S.M. Communication of adult rats by ultrasonic vocalization: Biological, sociobiological, and neuroscience approaches. *ILAR J.* 2009;50:43–50. doi: 10.1093/ilar.50.1.43.
44. Church M.W. Williams H.L. Holloway J.A. Brain-stem auditory evoked potentials in the rat: Effects of gender, stimulus characteristics and ethanol sedation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1984;59:328–339. doi: 10.1016/0168-5597(84)90050-9.
45. Zou J, Pyykk[ddot]o I, Bjelke B, et al. Communication between the perilymphatic scalae and spiral ligament visualized by in vivo MRI. *Audiol Neurotol* 2005;10:145–52
46. Pyykko I, Zou J, Poe D, et al. Magnetic resonance imaging of the inner ear in Menie`re’s disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;15:353–363.
47. Jerin C, Krause E, Ertl-Wagner B, et al. Longitudinal assessment of endolymphatic hydrops with contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the labyrinth. *Otol Neurotol* 2014;35:880–883.
48. Gurkov R, Flatz W, Keeser D, et al. Effect of standard-dose Betahistine on endolymphatic hydrops: an MRI pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270:1231–1235
49. Gurkov R, Berman A, Dietrich O, et al. MR volumetric assessment of endolymphatic hydrops. *Eur Radiol* 2015;25:585–595

50. King EB, Salt AN, Eastwood HT, et al. Direct entry of gadolinium into the vestibule following intratympanic applications in Guinea pigs and the influence of cochlear implantation. *J Assoc Res Otolaryngol* 2011;12: 741–751.
51. Zou, J, Pyykko I. Enhanced oval window and block round window passages for middle-inner ear transportation of gadolinium in guinea pigs with a perforated round window membrane. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272:303–309.
52. Rogosnitzky, M., & Branch, S. (2016). Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *Biomaterials*, 29, 365–376.
53. Kakigi A, Nishimura M, Takeda T, et al. Effects of gadolinium injected into the middle ear on the stria vascularis. *Acta Otolaryngol* 2008;128:841–845.
54. Nonoyama H, Tanigawa T, Shibata R, Tanaka H, Katahira N, Horibe Y, Takemura K, Murotani K, Ozeki N, Ueda H. Investigation of the ototoxicity of gadoteridol (ProHance) and gadodiamide (Omniscan) in mice. *Acta Otolaryngol*. 2016 Nov;136(11):1091-1096. doi: 10.1080/00016489.2016.1193892. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27315460.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Osman Cerlet

Yabancı dili: İngilizce, Almanca

II- Eğitimi

Gazi Paşa İlköğretim Okulu- Beypazarı- Ankara 1998-2006

Nafi Güral Fen Lisesi- Kütahya 2006-2010

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2010-2017

III- Unvanları

2017-2018 Pratisyen Hekim

2018-Halen Asistan Hekim

IV- Mesleki Deneyimi

2017-2018 Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi-Pratisyen Hekim

Mart 2018-Ekim 2022 SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma

Hastanesi- KBB Kliniği Asistan Hekim

Ekim 2022- Halen Ankara Etlik Şehir Hastanesi- KBB Kliniği Asistan Hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

- Poster: Nadir Görülen Parotis Gland Malign Tümörü; Ektopik Timik Karsinom Olgu Sunumu
8. Multidisipliner Baş Boyun Kanseri Kongresi
- Poster: Nadir Görülen Klival Kitle; Olgu Sunumu
43. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 2022
- Poster: Baş boyun bölgesinin nadir görülen soliter fibröz tümörü: Olgu serisi
43. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 2022
- Poster: Malign periferik sinir kılıfı tümörleri: Nadir bir baş boyun kanseri

- 42. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 2021
- Sözel Bildiri: SARS Covid -19 Pandemisinde Bell Paralizi Hastalarında Klinik Düzeltme Oranları Sözel Bildiri
- 42. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 2021
- Poster: İşitsel implantlarda geç dönem cihaz ekstrüzyonlarında cerrahi tedavi: Olgu Sunumu
- 14. Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi
- Poster: Frontal sinüs kaynaklı Schwannoma: Olgu Sunumu
- 15. Türk Rinoloji Kongresi, 7.Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi ve 3.Ulusal Baş Boyun Cerrahisi
- Poster: Görme azlığı ile seyreden sfenoetmoid yerleşimli mukosel: Olgu Sunumu
- 15. Türk Rinoloji Kongresi ve 7. Ulusal Otoloji Nörootoloji ve 3. Ulusal Baş Boyun Cerrahisi Kongresi
- Sözel Bildiri: Surgical success of transnasal endoscopic repair in cerebrospinal fluid rhinorrhea: experience of tertiary referral center
6th Congress of European ORL-HNS Co-Authors of Abstract

VII- Bilimsel Etkinlikleri

- 15. Türk Rinoloji Kongresi, 7.Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi ve 3.Ulusal Baş Boyun Cerrahisi (2019)
- 14. Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (2020)
- 42. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (2021)
- 43. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (2022)
- Hava Yolu ve Hastalıkları Anestezisi ve Cerrahisi Derneği Taze Donmuş Kadvra Diseksiyonu Rinoloji Kursu (2022)
- Hava Yolu ve Hastalıkları Anestezisi ve Cerrahisi Derneği Baş Boyun Cerrahisi Kursu (2022)
- Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği 19. Asistan Okulu (2022)
- 8. Multidisipliner Baş Boyun Kanseri Kongresi (2023)

VIII- Diğer Bilgiler

Diğer üyelikleri



9. EKLER

