

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

KRONİK SÜPÜRATİF OTİTİS MEDİANIN TEDAVİSİNDE
KULLANILAN TOPIKAL KULAK DAMLALARININ İÇ KULAĞA
ETKİSİ: DENEYSEL HAYVAN ÇALIŞMASI

Dr. Zeliha KAPUSUZ
Uzmanlık Tezi

Danışman
Yrd.Doç. Dr. Erol KELEŞ

Bu Çalışma Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
Tarafından FÜBAP-1134 Nolu Proje Olarak Desteklenmiştir.

ELAZIĞ-2006

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU _____

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. İrfan KAYGUSUZ _____

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden

Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Erol KELEŞ _____

Danışman

Uzmanlık Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Burada geçirdiğim süre boyunca iyi bir uzmanlık eğitimi almam için büyük çaba gösteren, benden hiçbir yardımı esirgemeyen, bana bir ağabey gibi yaklaşan ve benim de öyle gördüğüm başta tez hocam Yrd. Doç. Dr. Erol Keleş olmak üzere,

Kulak Burun Boğaz ve hayat adına öğrendiklerim de her birinin ayrı ayrı emeği olan hocalarım Prof. Dr. Şinasi Yalçın'a, Doç. Dr. Üzeyir Gök'e, Doç. Dr. İrfan Kaygusuz'a, Doç. Dr. Turgut Karlıdağ'a ve Uzm. Dr. Hayrettin Cengiz Alpay'a,

Çalışmaktan zevk aldığım ve her zaman eksikliklerini hissedeceğim asistan arkadaşlarımdan Dr. Hakan Dabak'a, Dr. Emrah Sapmaz'a, Dr. Muhammed Yanılmaz'a, Dr. Sertaç Düzer'e, Dr. İsrail Orhan'a, Dr. Özgür Işık'a, Dr. Mehmet Kaplama'ya ve Dr. Emin Kaskalan'a,

Nihal ablama ve diğer personel arkadaşlara,

Tabii ki anneme ve babama...

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	3
3.1 İşitme Sistemi	4
3.1.1. Kulak	4
3.1.1.a. Dış Kulak	4
3.1.1.b. Orta Kulak	5
3.1.1.c. İç Kulak	6
3.1.2 İşitme Siniri	10
3.1.3.Koklear Nükleuslar	10
3.1.3.a. Süperior Oliver Kompleks	11
3.1.3.b. Lateral Lemnisküs	12
3.1.3.c. İnferiyor Kollikus	12
3.1.3.d. Medial Genikulat Cisim	12
3.1.4. İşitme Korteksi	13
3.1.5. Efferent İşitme Yolları	13
3.2. Kobay Kulak Morfolojisi	14
3.2.1. Timpanik Bulla	14
3.2.2. Kemikçikler	14
3.2.3. Koklea	15
3.3. İşitmenin Odyolojik Değerlendirilmesi	18
3.3.1. Konvesyonel Odyometri	18
3.3.2. Yüksek Frekans Odyometri	18
3.3.3.İşitsel Uyarılmış Potansiyeller	19
3.3.3.a.Beyin Sapı Uyarılmış Cevap Odyometrisi (BERA)	20
3.3.3.b.Elektrokokleografi (ECOG)	24
3.3.3.c. Otoakustikemiyon (OAE)	24
3.4. Kronik Süpüratüf Otitis Media	30
3.4.1. Kronik Süpüratif Otitis Mediada Histopatoloji	30
3.4.2. Kronik Süpüratif Otitis Mediada Mikrobiyoloji	30

3.4.3. Kronik Süpüratif Otitis Mediada Teşhis	31
3.4.4. Kronik Süpüratif Otitis Mediada Tedavi	32
3.4.5. Kronik Süpüratif Otitis Mediada Kullanılan Lokal İlaçlar Ve Etkileri	33
3.4.5. a. Siprofloksasin	34
3.4.5. b. Prednisolon	35
3.4.5. c. Oxiconazole	36
4. GEREÇ VE YÖNTEM	38
4.1. Denekler	38
4.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması	38
4.3. Deneklere BERA Ve DPOAE Testi Uygulanması	39
4.4. Histopatolojik Değerlendirme	43
4.4.1. Işık Mikroskobu İncelemesi İçin Doku Preparasyonu	44
4.4.2. Elektron Mikroskobu İncelemesi İçin Doku Preparasyonu	44
4.4.3. İmmunhistokimya	45
4.5. İstatiksel Analiz	45
5. BULGULAR	46
5.1. BERA Ve DPOAE Testi Sonuçları	46
5.2. Elektron Mikroskopisi Bulguları	56
6. TARTIŞMA	66
7. KAYNAKLAR	76
8. ÖZGEÇMİŞ	85

TABLO LİSTESİ

		SAYFA
Tablo 1.	Çalışmada kullanılan uyaranın özellikleri	42
Tablo 2.	Çalışmada kullanılan kayıt Parametreleri	42
Tablo 3.	İntratimpanik siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlamadan, ilaç uygulaması sonrası yedinci gün ve 21 gün sonra yapılan BERA testinde tespit edilen işitme seviyeleri	47
Tablo 4.	İntratimpanik siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlamadan, ilaç uygulaması sonrası yedinci gün ve 21 gün sonra yapılan DPOAE testinde elde edilen DP1 ve DP2 değerleri.	48
Tablo 5.	İntratimpanik kortikosteroid uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlamadan, ilaç uygulaması sonrası yedinci gün ve 21 gün sonra yapılan BERA testinde tespit edilen işitme seviyeleri	50
Tablo 6.	İntratimpanik kortikosteroid uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlamadan, ilaç uygulaması sonrası yedinci gün ve 21 gün sonra yapılan DPOAE testinde elde edilen DP1 ve DP2 değerleri.	51
Tablo 7.	İntratimpanik oksikonazol uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlamadan, ilaç uygulaması sonrası yedinci gün ve 21 gün sonra yapılan BERA testinde tespit edilen işitme seviyeleri.	53
Tablo 8.	İntratimpanik oksikonazol uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlamadan, ilaç uygulaması sonrası yedinci gün ve 21 gün sonra yapılan DPOAE testinde elde edilen DP1 ve DP2 değerleri.	54
Tablo 9.	İntratimpanik disitile su uygulanan kontrol grubu deneklerin disitile su uygulamasına başlamadan, disitile su uygulaması sonrası yedinci gün ve 21 gün sonra yapılan BERA testinde tespit edilen işitme seviyeleri.	55
Tablo 10.	İntratimpanik disitile su uygulanan deneklerin disitile su uygulamasına başlamadan, disitile su uygulaması sonrası yedinci gün ve 21 gün sonra yapılan DPOAE testinde elde edilen DP1 ve DP2 değerleri.	56

ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 1.	Dış ve orta kulak 6
Şekil 2.	İç kulak yapılarının şematik görünümü 9
Şekil 3.	Afferent işitme yolları 13
Şekil 4.	A)Kobay orta kulak boşluğunun medial duvarında yer alan oluşumlar ve kemikçiklerin görünümü, B) Yuvarlak pencere ve oval pencerenin şematik görünümü 15
Şekil 5.	Koklea kompartmanlarının şematik görünümü 16
Şekil 6.	Korti organının radyal diseksiyonunun şematik görünümü 17
Şekil 7.	İşitsel beyin sapı potansiyellerinin sinirsel kökenleri 22
Şekil 8.	Deneğe BERA testi uygulaması 40
Şekil 9.	Deneğe DPOAE testi uygulanması 41
Şekil 10.	Çalışmada kullanılan BERA test sistemi 41
Şekil 11.	Normal bir BERA testi trasesi 43
Şekil 12.	Kobay timpanik bullası ve kokleası 44
Şekil 13.	İnsanda kilogram başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulaması sonrası yedinci günde koklear hücrelerindeki değişiklikler. 57
Şekil 14.	İnsanda kilogram başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulaması sonrası yedinci günde koklear sinir hücrelerindeki elektron mikroskopik değişiklikler. 58
Şekil 15.	İnsanda kilogram başına verilen eşdeğer dozun on

	katı dozda siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulaması sonrası 21. günde koklear hücrelerindeki değişiklikler	59
Şekil 16.	İnsanda kilogram başına verilen eşdeğer dozda Siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulaması sonrası yedinci günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.	60
Şekil 17.	İnsanda kilogram başına verilen eşdeğer dozda siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulaması sonrası 21. günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.	61
Şekil 18.	İnsanda kilogram başına verilen eşdeğer dozun üçte biri dozda siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulaması sonrası 21.günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.	62
Şekil 19.	İnsanda kilogram başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda oksikonazol uygulanan deneklerin ilaç uygulaması sonrası yedinci günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.	63
Şekil 20.	İnsanda kilogram başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda oksikonazol uygulanan deneklerin ilaç uygulaması sonrası 21. günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.	64
Şekil 21.	İnsanda kilogram başına verilen eşdeğer dozda Oksikonazol uygulanan deneklerin ilaç uygulaması sonu 21. günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.	65

KISALTMALAR LİSTESİ

µm	: Mikrometre
AEP	: Auditory evoked potentials (İşitsel uyarılmış potansiyeller)
BERA	: Brainstem evoked response audiometry (Beyinsapı uyarılmış cevap odyometrisi)
dB	: Desibel
DKY	: Dış kulak yolu
DPOAE	: Distorsiyon prodakts (bozuk ürünler) otoakustik emisyon
DSH	: Dış saçlı hücre
ECOG	: Elektrokokeleografi
EOAE	: Evoked (uyarılmış) otoakustik emisyon
HRP	: Horse radish peroxidase solüsyon
Hz	: Hertz
İSH	: İç saçlı hücre
Kg	: Kilogram
KSOM	: Kronik süpüratif otitis media
KZ	: Kulak zarı
MBK	: Minimum bakterisid konsantrasyon
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
OAE	: Otoakustik emisyon
PBS	: Phosphate buferred saline solüsyon
SFOAE	: Stimulus frekansı otoakustik emisyon
SOAE	: Spontan otoakustik emisyon
SPL	: Ses basınç seviyesi
TEOAE	: Transient evoked (geçici uyarılmış) otoakustik emisyon

1.ÖZET

Kronik süpuratif otitis media(KSOM) kulak zarı perforasyonu, dış kulak yolunda süpuratif akıntı ve genellikle iletim tipi işitme kaybı ile karakterizedir. KSOM'nın akut alevlenmelerinin tedavisinde topikal tedavi, yan etkisi az etkinliği fazla olduğu için ilk tercihtir. Topikal damlaların en önemli yan etkileri ise ototoksitedir. Bu çalışmanın amacı KSOM'nın medikal tedavisinde kullanılan siprofloksasin, prednisolon ve oksikonazol içeren damlalarının sağlıklı deneklerde işitme eşiklerine, koklear rezerve ve koklea morfolojisine olan etkilerini değerlendirmektir ve uygun ilaç dozunu belirlemektir.

Bu çalışma işitmeleri normal 98 guinapig üzerinde yapıldı. İlk gruba (n=30) günde üç kez siprofloksasin, ikinci gruba (n=30) günde üç kez prednisolon, üçüncü gruba (n=30) günde iki kez oksikonazol, dördüncü gruba (n=8) ise günde üç kez steril disitile su, yedi gün boyunca intratimpanik olarak uygulandı. İlk üç grup onar denekten oluşan üç alt gruba ayrıldı. Birinci alt gruba (n=10) insanda kilogram başına eşdeğer dozda, ikinci alt gruba (n=10) eşdeğer dozun üçte biri dozda, üçüncü alt gruba (n=10) ise eşdeğer dozun on katı dozda gruplarına uygun ilaçlar verildi. Tüm deneklere ilaç uygulamaya başlamadan önce, ilaç uygulamaya başladıktan yedi ve 21 gün sonra BERA ve DPOAE testleri yapıldı. Yedi ve 21. gündeki testler yapıldıktan sonra her gruptan ikişer denek dekapite edilerek kokleaları elektron mikroskopik olarak incelendi.

Topikal olarak siprofloksasin, prednisolon ve oksikonazol preperatlarından insanda kg başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda uygulanan gruplarda BERA ve DPOAE test sonuçları hem kontrol grubundan hem de diğer gruplardan anlamlı olarak farklıydı. Oksikonazol, insanda kg başına eşdeğer dozda ilaç uygulanan grupta ilaç uygulamaya başladıktan yedi gün sonraki BERA ve DPOAE değerlerinde anlamlı farklılık varken 21. günde yapılan BERA ve DPOAE sonuçlarında anlamlı farklılık yoktu. Kokleaların elektron mikroskopik incelemede ise en çok eşdeğer dozun on katı dozda intratimpanik siprofloksasin verilen grupta belirgin olmak üzere, doz artması ile doğru orantılı hücrelerde atrofi ve silyalarda dejenerasyon vardı.

Sonuçta siprofloksasin, prednisolone ve oksikonazolun insanda kg başına uygulanan eşdeğer dozda intratimpanik olarak uygulandığında deneklerin işitmelerini ve koklear histolojiyi olumsuz etkilemediğini tespit ettik.

Anahtar Kelime: Siprofloksasin, Prednisolon, Oksikonazol, Ototoksite.

2. ABSTRACT

The Effects of topical drops used for cronic suppurative otitis media to in ear: An experimental animal study

Chronic otitis media is characterized by perforation of the ear drum, suppurative steram from the external ear and generally conductive hearing loss. Topical therapy is the first choice due to have less side effect and its effectivity in the treatment acute attacks of the chronic suppurative otitis media (CSOM). The most important side effect of the topical drops is ototoxicity. The aim of this study is to evaluate the effects of ear drops which contain ciprofloxacin, prednisolon and oxiconazole that used in the treatment of the CSOM on hearing levels, cochlear reserve and cochlear morphology.

This study was performed on 98 normal guinapigs with normal hearing. Ciprofloxacin three times in a day in first group (n=30), prednisolone three times in a day second group (n=30), oxiconazole twice in a day in third group (n=30) and sterile distilled water three times in a day were applied intratimpanically. First three groups were divided into 3 subgroup 10 subjects in each one. The appropriate drugs were delivered to first subgroup with equal dose of each kg in human (n=10), to second subgroup with 1/3 of equal dose (n=10) and to third subgroup with 10 times of equal dose. BERA and DPOAE tests were performed before delivering of the drugs, 7 and 21 days after delivering the drugs in all subjects. After the tests which performed on 7nd and 21nd days, two subjects from the each groups were decapitated and examined with electron microscopy.

BERA and DPOAE results of the group which used three drugs (ciprofloxacin, prednisolone and oxiconazole) applied with 10 times of equal dose were significantly different from the control group and the other groups. While BERA and DPOAE results of the equal dose of oxiconazole were significantly different on 7 days after drug application, no significant difference on 21 days after drug application. In electron microscopic examination, cellular atrophy and ciliary degeneration were the most clear in the group which applied 10 times of equal dose of ciprofloxacin and well-proportioned with increase of the dose.

In conclusion, we determined that if the equal dose in human of ciprofloxacin, prednisolone and oxiconazole were applied intratimpanically, no negative effect occur on the hearing levels and cochlear histology of the subjects.

Key words: Ciprofloxacin, Prednisolon, Oxiconazole, Ototoxicity

3. GİRİŞ

Kronik süpüratif otitis media (KSOM) kulak zarı perforasyonu, dış kulak yolunda (DKY) süpüratif akıntı ve genellikle iletim tipi işitme kaybı ile karakterize bir hastalıktır (1).

Kronik süpüratif otitis medialis hastalarda, hastayı hekime getiren en önemli sebep işitme kaybı ya da östaki tüpü yoluyla orta kulağa ulaşan mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyon sonucu ortaya çıkan kulak akıntısıdır (1).

Kronik süpüratif otitis media'nın akut alevlenmelerinin kontrol altına alınmasında, öncelikle medikal tedavi tercih edilmektedir. KSOM'da hastalığın süresi ile doğru orantılı olarak, orta kulak mukozasında subepitelyal bağ dokusunda artış, vaskülarizasyon da ise azalma gözlenmektedir. Bu faktörler kullanılacak sistemik antibiyotiklerin orta kulak mukozasına geçişini azaltmaktadır. Bu nedenle birçok kulak burun boğaz hekimi, KSOM'nın akut alevlenmelerinin tedavisinde antibiyotikli kulak damlalarını tercih etmektedir (1). Yakın zamana kadar bu amaçla en sık aminoglikozid içeren kulak damlaları kullanılmıştır. Ancak aminoglikozidlerin deneysel olarak ototoksiteye neden oldukları ve klinik kullanımlarında olgu sunumu şeklinde ototoksik yan etkilerin bildirilmiş olması nedeniyle daha güvenilir alternatifler araştırılmaktadır (1). Son yıllarda KSOM'nın akut alevlenmelerinin medikal tedavisinde topikal olarak kullanılan preparatlardan biri de siprofloksasinli damlalardır. Siprofloksasin tedavisine steroidli damlaların eklenmesi tedavi etkililiğini artırdığı bildirilmiştir (2).

Kronik süpüratif otitis medialis hastalarda primer olarak mantar enfeksiyonları ortaya çıkabilir (3). Özellikle uzun dönem lokal antibiyotik tedavisi sonrası mantar enfeksiyonları ile sık olarak karşılaşılır. Mantarların timpanik kaviteye inokulasyonu çeşitli sekillere neden olabilir. KSOM'da cerrahi öncesi DKY'den mantarların eradikasyonu önemlidir. Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antimikotik damlalar timpanik membran perforasyonu olan hastaların iç kulaklarında ototoksik etkiye sebep olabilirler (4).

Biz çalışmamızda intratimpanik siprofloksasin, prednisolone ve oksikonazol uygulanan sağlıklı deneklerin işitme eşiklerini BERA testi, koklear rezervlerini DPOAE testi ile koklea morfolojilerini ise elektron mikroskopik olarak değerlendirdik. KOSM da sık kullanılan damlaların sağlıklı deneklerde işitme ve

koklear morfolojideki doza bağılı hasarı incelenerek zarar vermeden kullanılabilecek normal dozları tespit etmeyi amaçladık.

3.1. İŞİTME SİSTEMİ

İşitme uzayda oluşan ses dalgalarının kulak tarafından toplanması, beyindeki işitme merkezinde karakter ve anlam olarak yorumlanmasına kadar olan karmaşık süreçleri ifade etmektedir. İşitme ve denge organı olan kulak, kafatasının yan ve alt duvarlarını oluşturan temporal kemik içinde yerleşmiştir.

3.1.1. Kulak

Anatomik ve fizyolojik olarak işitmenin periferik organı olan kulak, yapı ve fonksiyonları bakımından birbirinden farklı üç temel bölümden oluşur.

1.Dış kulak

2.Orta kulak

3.İç kulak

3.1.1.a Dış Kulak

Dış kulak, aurikula (kulak kepçesi) ve DKY'den oluşur. Aurikula irregüler elastik fibrokartilaj ve bunu kaplayan perikondrium ile ciltten oluşmaktadır. Timpanik kemiğe, fibrokartilajinöz kanalla ve daha zayıf olarak anterior, superior, posterior auriküler ligamentlerle bağlanmıştır (5). Aurikulanın işitsel uyarı alıcı ve artırıcı fonksiyonu vardır. Ayrıca aurikula, atmosferdeki ses dalgalarının uzaklığının ve lokalizasyonunun belirlenmesine katkıda bulunur (6).

Dış kulak yolu ön kısmında bulunan çıkıntıya 'tragus' denir (7). DKY, kavum konkadan timpanik zara kadar olan bölümdür. Lateralde kartilaj meatus (DKY'nin 1/3 dış kısmı), medialde ise kemik meatustan (DKY'nin 2/3 iç kısmı) ibaret olan S şeklinde rezonatör bir kanaldır. DKY'nin arka duvarının uzunluğu 25 mm, ön alt duvarının uzunluğu ise 31 mm dir. Bu fark kulak zarının arkadan öne doğru oblik yerleşmesinden kaynaklanmaktadır. DKY ses dalgalarını sadece yönlendirmez, aynı zamanda şiddetlendirir. 3500 Hz frekansında bir ses dalgası DKY'de yaklaşık olarak 15-20 dB kuvvetlenmektedir (5,7).

Kulak kepçesi ve DKY' nin sensoriyal inervasyonu V, VII, X kranial sinirler ve 2-3. servikal sinirden sağlanır (5, 8).

Kulak zarı (KZ), orta kulak boşluğunu DKY'den ayıran elips şeklinde bir perdedir. Kalınlığı 0.1 mm, uzunluğu 10-11 mm, genişliği ise 8-9 mm dir. KZ, orta kulağın dış duvarının büyük bir kısmını yapar. KZ'nin timpanik kemikte yerleştiği

yer olan sulkus timpanikusa “timpanik halka” denir. KZ, anulus fibrosus ile timpanik halkaya, santral bir yapışıklıkla da malleusun kısa koluna ve manibrium malleiye bağlıdır (7).

Kulak zarı, pars tensa ve pars flaksidadan oluşur. Pars tensa KZ'nin timpanik kemik içindeki parçasıdır. KZ'nin büyük bir kısmını oluşturur ve ses dalgaları ile titreşen kısımdır. Pars flaksida (Sharpnell zarı) ise timpanik kemiğin iki uzantısı arasındaki açıklık olan rivinius çentiğini doldurur. Bu iki parça arasında gerginlik ve histolojik farklar söz konusudur. Pars tensada bulunan fibröz doku, pars flaksidada yoktur. Ayrıca pars tensa damar ve sinir yönünden daha zengindir. KZ dışta skuamöz epitel, içte mukoza ve ikisi arasında yerleşmiş olan fibröz tabaka olmak üzere üç tabakadan oluşmuştur (9).

3.1.1.b. Orta Kulak

Orta kulak, KZ ile kemik labirent arasında müköz membran ile kaplanmış kemik mesafedir. Vertikal ve ön arka çapı 15 mm dir. İç derinliği ise yukarı kısımlarda 6 mm, umbo çevresinde ise 2 mm kadardır. Orta kulak boşluğunda dış kulaktan iç kulağa ses dalgalarının iletimini sağlayan malleus, inkus ve stapes denilen üç adet kemikçik vardır. Bu kemikçikler orta kulak boşluğunda kulak zarı ile iç kulağın fonksiyonel girişi olan oval pencere arasında bir köprü oluşturur. Kemikçikleri orta kulak duvarlarına bağlayan iki kas (m. tensor timpani, m. stapedius) ve dört ligament (arka, ön, üst ve dış malleolar ligament) bulunur (7,9).

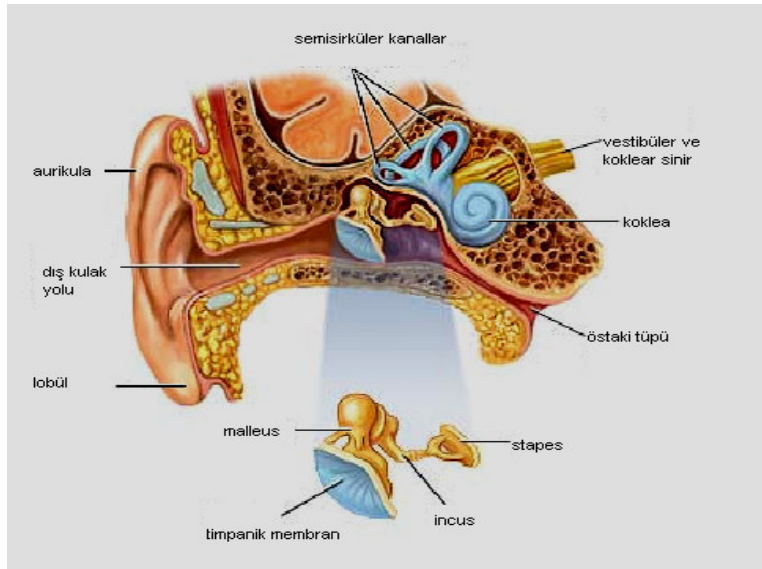
Tensor timpani kası, malleusun manibriumuna yapışırken, stapes kası ise stapesin boynuna yapışır. Bu kaslar kemikçik sisteminin hareketini kısıtlayarak şiddetli seslere karşı iç kulak yapılarının korunmasında da rol oynar (7,10).

Orta kulak boşluğunun altı adet duvarı bulunur. Tavanı tegmen timpani oluşturur ve orta kulak boşluğunu orta kafa çukurundan ayırır. Tabanı ise hipotimpanik resesi meydana getirir ve alt ön kısımda arteria karotis interna ile alt arka kısımda juguler bulbusla yakın komşuluktadır (7,10).

Orta kulak boşluğunun arka duvarı aditus ad antrum vasıtasıyla mastoid antrum ve hava hücreleri ile devamlılık gösterir. Önde orta kulak boşluğu östaki tüpü aracılığıyla nazofarenks ile ilişkilidir. Orta kulak boşluğunun lateral duvarı kulak zarı ile epitimpanik resesin yan duvarı tarafından oluşturulmuştur. Medial duvarın en önemli yapılarından biri kokleanın bazal turunun yan duvarının yaptığı

kabarıklık nedeni ile dışa doğru bombeliği ile oluşan promontoryumdur. Orta kulak boşluğunun medial duvarındaki diğer önemli yapılar stapes tabanının oluşturduğu oval pencere ile koklear kapsülün orta kulak boşluğuna diğer açılım yeri olan yuvarlak penceredir (7,9,10).

Orta kulağın fonksiyonu, timpanik membrana ulaşan ses dalgalarını koklear sıvıları titreştirecek biçime dönüştürmektir. Kokleaya direkt olarak gelen ses dalgaları kokleadaki sıvıları titreştirmek için çok etkisizdir. Orta kulak, hava ile koklea içi sıvı arasındaki akustik impedans farkını azaltır. Bu mekanizmada başlıca kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki oran farkı ve orta kulak kemikçiklerinin kaldıraç fonksiyonu rol oynar (11,12). Şekil 1’de dış ve orta kulak şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. Dış ve orta kulak

3.1.1.c. İç Kulak

İç kulak petröz kemikte, kemik labirent içinde yerleşmiş nöromembranöz bir yapıdır. Anatomik olarak labirent terimi posterosüperior yerleşimli semisirküler kanalları, anteroinferior yerleşimli koklea ve vestibülü ifade etmektedir. Her biri yaklaşık 1 mm çapında olan üç kemik semisirküler kanalı (lateral, süperior, inferior) perilenf denen sıvı doldurur. Perilenf vestibül, kokleanın skala vestibülisi ve skala timpanisini de doldurmaktadır. Skala timpanideki perilenf yuvarlak pencere yakınlarından başlayan akuaduktus koklearis denilen ve çoğunlukla ağısı

bir fibröz doku ile dolu olan kanal aracılığıyla subaraknoid boşluktaki serebrospinal sıvı ile ilişkidir (9,10,12).

Vestibül yaklaşık olarak 4 mm çapında oval şekilli bir kavitedir. Timpanik kavitenin medialinde lokalize olmuştur. Timpanik kavite fenestra koklea ve vestibüli ile ilişkilidir (9,10).

Otik kapsül içinde iç kulağın esas yapısı olan otik labirenti çevreleyen periotik labirent vardır. Otik labirent, endolenf içeren ve birbirleriyle devamlılık halinde olan epitel ile döşeli bir takım tüpler ve boşluklar sisteminden oluşmuştur. Otik labirent ayrı fonksiyonlara sahip birbirleriyle bağlantılı süperior parça (vestibüler labirent), inferior parça (koklea), endolenfatik duktus ve kese olmak üzere üç parçadan oluşmuştur: (9,10).

Vestibüler otik labirent sakkulus, utrikulus ve semisirküler duktuslardan oluşur (9,10). Utriküler duktus, utrikulusun ön yüzünden ayrılır ve ön duvarın çevresinde arkaya doğru kıvrılır. Utriküler duktus, sakkulustan gelen benzeri bir kanal (sakkuler duktus) ile birleşerek endolenfatik duktusu oluşturur. Endolenfatik duktus, vestibüler akuaduktus denilen kemik kanal içinde yerleşmiştir. Vestibüler akuaduktusun terminal parçasında endolenfatik duktus genişler ve endolenfatik keseyi oluşturur. Endolenfatik kese kemik akuaduktusun içinde yerleşmiştir. Endolenfatik duktusun distal eksternal parçası dereceli olarak düz hale gelir ve petröz kemiğin arka yüzünde, sigmoid sinüse çok yakın olarak durada sonlanır (9,10,13).

Sakkulus, utrikulusa benzer ama utrikulusdan daha küçüktür. Küçük bir duktus, sakkulusun duvarından ayrılarak vestibülün tabanında seyrederek koklear duktusa girer ve duktus reuniens olarak adlandırılır. Duktus reuniens koklea ile labirentin diğer kısımları arasındaki tek bağlantı yeridir (9,10,13).

Koklea iç kulağın işitme sistemi ile ilgili olan spiral şekilli, yaklaşık olarak 35 mm uzunluğunda, 5 mm yüksekliğinde, en geniş tabanında 9 mm çapında koni şeklinde, iki tam $\frac{3}{4}$ kıvrım yapmış yapıdır. Koklea skala vestibüli, skala media (duktus koklearis) ve skala timpani olarak üç bölümden oluşur (9,10,13).

Koklea, koklear kıvrımları ayırmaya yarayan modiulus denilen bir yapı ile desteklenir. Sekizinci sinirin işitsel parçasının fibrilleri modiulus içinde ve kemik spiral lamina içindeki küçük kanallar boyunca ilerleyerek tüylü hücrelerde

sonlanırlar. Bu nöronların hücre görevleri spiral lamina tabanında modiolus boyunca gruplanarak spiral ganglionu oluşturur (9,10).

Koklear duktus (skala media) üçgen şeklindedir. Skala media ile skala timpani arasındaki sınırı kemik spiral laminanın radial fibröz uzanımı olan baziller membran yapar. Baziller membranın yüzeyinde işitmenin end organı olan korti organı bulunur. Duktus koklearis ve skala vestibüli arasındaki sınırı ise iki hücre tabakasından oluşmuş reissner membranı yapar (8-10).

Skala timpani, yuvarlak pencere vasıtasıyla orta kulakla bağlantılıdır. Skala timpaninin sonu ile subaraknoid mesafe arasını bağlayan kemik pasaja “koklear akuaduktus” adı verilir. Bu akuaduktus, spinal sıvı ile perilenf arasındaki değişime izin verir. Skala vestibüli ise direkt olarak vestibüle açılır. Skala vestibuli ile skala timpani arasındaki ilişkiyi sağlayan yapıya ise “helikotrema” adı verilir (8-10).

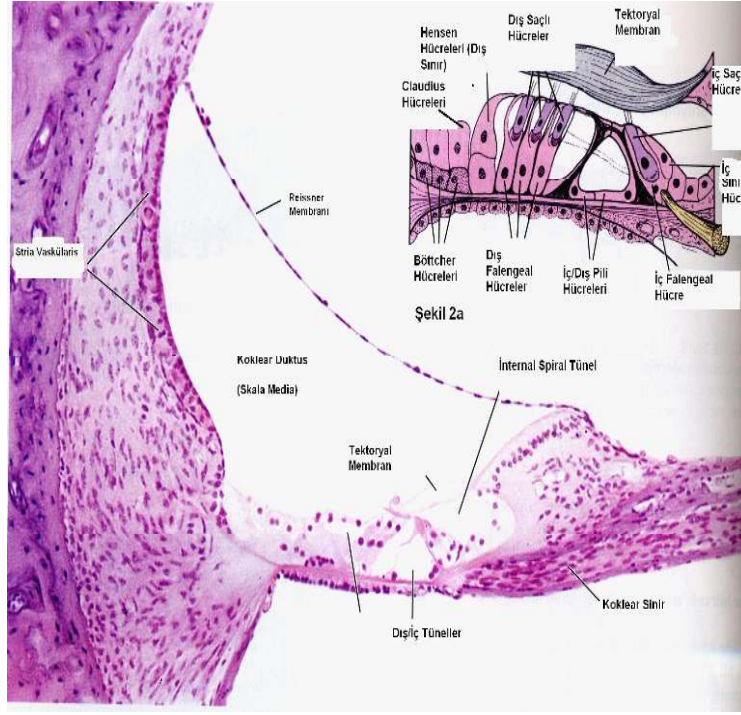
Korti organı destek hücreleri, tüylü hücreler ve tektoryal membran denilen jelatinöz bir yapıyı ihtiva eden kompleks bir yapıdır. Şekil 2’de iç kulak yapıları şematik olarak gösterilmiştir (9,10).

Tüylü hücreler, tek sıra iç tüylü hücreler ve 3-5 sıra dış tüylü hücreler şeklinde yerleşmişlerdir. İç ve dış tüylü hücreleri iç ve dış pillar hücreleri tonofibrilleri ile oluşturulan ters “V” şeklinde yapı ile ayrılmışlardır. Pillar hücreleri arasındaki mesafe korti tüneli olarak adlandırılır ve burada endolenften farklı bir sıvı olan kortilenf bulunur (8-10).

Tüylü hücreler falengeal hücreler tarafından desteklenmektedir. Diğer destek hücreleri henssen hücreleri, klaudius hücreleri ve sınır hücreleridir. Tektoryal membran santral olarak limbus tarafından desteklenmektedir. Limbus kemik spiral lamina üzerine yaslanan kalın bir hücre tabakasıdır ve aynı zamanda reissner membranında tutunmasına yardımcı olur. Tektoryal membran serbest kenarında henssen hücrelerine sıkıca tutunarak tüylü hücrelerin silyalarını ihtiva eden tüylü hücreler ile tektoryal membran arasındaki bir mesafe oluşumunu sağlar (8-10).

Tüylü hücreler birkaç nöron tarafından innerve edilirler. Tüylü hücrelerde biri afferent, diğeri efferent fonksiyonundan sorumlu iki tip sinir sonlanması vardır. Bazende tek nöron birkaç tüylü hücreyi innerve etmek üzere bölünebilir (9,10). İç kulak içindeki alıcı organlar esas olarak aynı yapılardan oluşmuştur. Fakat her biri

özel mekanik stimuluslara cevap verecek tarzda organize olmuşlardır (10). Membranöz koklea, korti organını içerir. Utrikulus, semisirküler kanallar ve sakkulus ise durum ve hareket hissi reseptörlerini içermektedir. Duktus ve sakkus endolenfatikusun iç kulaktaki hidrolik basıncın düzenlenmesi ile ilgili oldukları düşünülmektedir (12,14).



Şekil 2 . İç kulak yapılarının şematik görünümü

Nöronlar kemik spiral laminanın kanalcıklarında ilerleyerek laminanın tabanında spiral ganglion hücreleri ile buluşurlar. Daha sonra aksonlar modiolusun merkezindeki kanallar içinde ilerleyerek sekizinci sinirin işitsel parçasını oluştururlar. Bu fibrillerde iki koklear nükleus (dorsal ve ventral) bölgesinde, ponsa girerler (8,9,10).

Perilenfatik sıvı kimyasal ekstrasellüler sıvılarda olduğu gibi düşük potasyum ve yüksek sodyum konsantrasyonuna sahiptir. Endolenfatik sıvı ise hücre içi sıvı niteliğinde elektrolit yoğunluğuna sahiptir ve yüksek potasyum, düşük sodyum içerir (13).

Lawrence (14), insanda toplam 78.3 mm³ perilenf, 2.76 mm³ endolenf olduğunu bildirmiş ve iç kulak sıvılarının fonksiyonlarını şöyle sıralamıştır:

1. İç kulaktaki hücrelerin kanla ilişkisini sağlayarak hücrelere besin temin etmek ve onların katabolik ürünlerini uzaklaştırmak,
2. Enerji değişimi için uygun ortam sağlamak,
3. Titreşimleri stapes tabanından enerji değişimi yapan elemanlara iletmek,
4. Basıncın, sistem içinde dağılmasını sağlamak.

İç kulak sıvılarının kaynağı kesin belli değildir. Ancak büyük olasılıkla perilenf, beyin omurilik sıvısı filtrasyonu ile endolenf ise stria vaskularis ve vestibüler labirentinde bulunan dark hücrelerinden salgılanma ile oluşur. Baziller membran üzerindeki kan damarları kortilenfin kaynağı olarak kabul edilmektedir. Kortilenf ve perilenf yüksek sodyum içermeleri nedeniyle birbirlerine benzemekle beraber, hem kaynaklarının farklı oluşu hemde perilenfin tüylü hücreleri için toksik oluşu bakımından birbirlerinden farklıdır (9,10,14).

3.1.2. İşitme Siniri (8. Sinir)

İşitme siniri koklea ile beyin sapını, koklear nükleuslar seviyesinde birbirine bağlar. Vestibuler ve koklear sinir olmak üzere iki bölümü vardır. İnsan koklear sinirindeki myelin liflerin sayısı yaklaşık 35.000 civarındadır. İki tip koklear afferent sinir bulunur. Toplamın %95' ini oluşturan Tip I sinirler, geniş hücre gövdelidirler ve yalnızca iç tüylü hücrelerle ilişki kurarlar. Geri kalan %5'i oluşturan Tip II sinirler, myelin kılıftan yoksundur ve dış tüylü hücrelerle ilişki içindedirler. Sinir hücreleri spiral ganglionda bulunur. Aksonları modiulus ve meatus akustikus internustan geçerek serebellopontin köşeden beyin sapına girer. Bu sırada kokleanın bazal kıvrımından kaynaklanan lifler, sinir gövdesinin periferinde ve aşağısında, apikalden gelen lifler ise merkezinde yer alır (11).

3.1.3. Koklear Nükleuslar

Pontobulber olukta beyin sapına giren akustik sinir, ponsun alt yarısında posterolateral olarak yerleşen dorsal, anteroventral ve posteroventral koklear nükleuslarda sonlanır. Bu nükleuslardaki hücreler tonotopikal dağılım gösterirler. Dorsal bölüm hücreleri kokleanın alçak frekans alanlarından, ventral bölüm hücreleri ise yüksek frekans alanlarından gelen lifleri alır (15).

Akustik sinir ile koklear nükleuslar arasındaki bağlantı sadece ipsilateral iken, bu nükleuslar ile daha üst seviyelerdeki nöral yapılar arasındaki bağlantı ise ipsi ve kontralateral olarak kurulmuştur. Koklear nükleuslardan başlayan ipsilateral

yol, önce superior oliver komplekse oradan da lateral lemniskus yolu ile inferior kollikulusa gider. Bu arada inferior kollikulus ile üç koklear nükleus arasında direkt ipsilateral bağlantı da vardır. Kontralateral yol ise dorsal, intermedier ve ventral olmak üzere üç ayrı bant oluşturur. Dorsal stria, dorsal koklear nükleus ile karşı tarafın superior oliver kompleks, lateral lemniskus ve inferior kollikulus nükleusları arasında; intermedier stria ise posteroventral nukleus ile superior oliver kompleks ve inferior kollikulus arasında ayrı ayrıdır. Ventral stria, anteroventral nükleus ile sadece superior oliver kompleks arasındadır (15). Uyarı ile meydana gelen akımın kodlanması olayı, koklear nükleuslardan başlayarak daha yukarı seviyelerdeki tüm merkezlerde devam eder. Bu kodlama olayı en kompleks biçimde koklear nükleuslarda meydana gelmektedir. Anteroventral ve posteroventral nükleusta bulunan sferik hücrelerin her biri diğerinden farklı kodlama yaparlar (15).

3.1.3.a. Superior Oliver Kompleks

Superior oliver komplekste beş ayrı nükleus vardır. Bunların en büyüğü “S” şeklindeki lateral superior oliver çekirdektir. İç ve arka tarafında medial superior oliver çekirdek, önünde trapezoid cisim nükleusu bulunur. Ayrıca tüm bunların da medialinde iki adet preoliver çekirdek yer almaktadır. Lateral superior oliver nükleusun ipsilateral girişi trapezoid cisim yolu ile anteroventral koklear nükleustandır. Kontralateral giriş ise antero ve posteroventral nükleuslardandır. Medial superior oliver çekirdek sadece dorsal stria vasıtasıyla kontralateral lif alır. Trapezoid cisim ve preoliver çekirdeklere ipsilateral yol anteroventral koklear nükleustan, kontralateral yol ise dorsal stria ile dorsal koklear nükleustandır. Tüm komplekste alçak frekanslara duyarlı hücreler lateral, yüksek frekanslara duyarlı hücreler medial planda yerleşmişlerdir. Sayısız ipsi ve kontralateral bağlantı nedeniyle superior oliver kompleks uyarı monaural olarak gelse bile iki taraflı olarak etkilenir. Bu sayede kompleks her bir kulaktan gelen uyarının varış zamanını hesaplayarak sesin lokalizasyonunu belirler. Bu kompleksin bir diğer fonksiyonu da, çaprazlaşan olivokoklear bant ile kendisine gelen tüm sinir ve tek fibril akımlarını inhibe etmektir. Böylelikle uyarının voltajını yani şiddetini düşürerek gürültüye karşı toleransı sağlar (9,11,15).

3.1.3.b. Lateral Lemniskus

Asendan ve desendan odituar liflerin meydana getirdiği bir demettir. Ventral ve dorsal olmak üzere iki nükleusu vardır. Nükleuslar ponsun üst yarısında

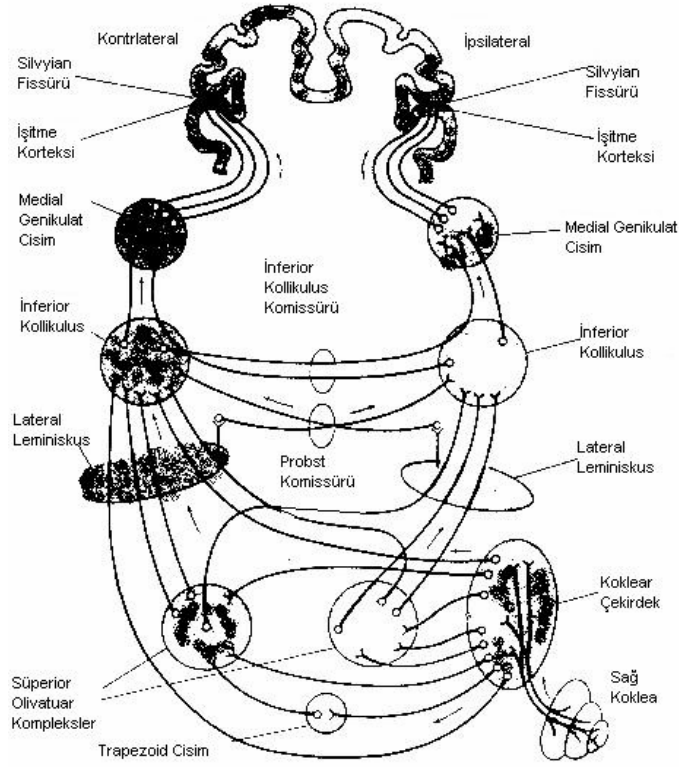
ve posterolateral yerleşimlidir. Asendan lifleri, koklear nükleustan superior oliver kompleks yolu ile yine bu nükleustan direkt olarak gelen lifler oluşturur. Desendan lifler ise lateral lemniskustan retiküler formasyona giden fibriller oluşturur. Bu arada iki taraf dorsal nükleusları arasında “Probst komissürü” denilen ve henüz görevi bilinmeyen bir traktus yer almaktadır. Alçak frekans hücreleri dorsal, yüksek frekans hücreleri ventral planda yerleşmiştir. Diğer odituar nükleuslar gibi ancak daha az düzeyde olmak üzere işitme kodlaması yapar. Ayrıca retiküler formasyonla olan bağlantısı nedeniyle odituar uyanıklık ve alışkanlıkta rolü bulunmaktadır (9,15,16).

3.1.3.c. Inferior Kollikulus

Superior oliver kompleks ve lateral lemniskusta bir şekilde değişikliğe uğramış olan akustik bilgi, orta beyinde inferior kollikulus tarafından alınır. Yukarıya doğru çıkan tüm işitsel lifler burada sinaps yapar. Afferent lifler inferior kollikulusun ventrolateral kısmına gelir. Koklear çekirdek kaynaklı liflerin çoğu karşı taraf koklear çekirdeğe geçip inferior kollikulusa doğru çıkar. Az bir kısım lif de ipsilateral medial ve lateral superior oliver nükleustan gelir (7,15,16).

3.1.3.d. Medial Genikulat Cisim

Talamusun işitsel kısmı olan medial genikulat cisim, inferior kollikulus ve korteksten uyarımlar alır. Medial genikulat cismin, pars pirinsipalis ve ventral nükleus olmak üzere iki esas kısmı vardır. Inferior kollikulustan gelen lifler primer olarak pars pirinsipaliste sonlanırlar. Bu seviyede sadece ipsilateral etkileşim olur. Tonotopikal bilgi, primer işitme korteksine doğru kaydedilmeden iletilir (11,15). Afferent işitme yolları şekil 3 ‘de gösterilmiştir.



Şekil 3. Afferent işitme yolları

3.1.4. İşitme Korteksi

Medial genikulat cisimden çıkan işitsel radyasyonlar aynı taraf temporal korteksten transvers temporal girusa uzanır. Heschl girusu da denilen bu kortikal bölge Brodmann sınıflama sisteminde 41-42. alanlara uymaktadır. Bu merkezi işlem alanı, yukarıya doğru çıkan çekirdeklerde tonotopikal olarak düzenlenmiş, diğer duysal sistemlerle de etkileşen verileri alır. Bu alan, hem refleks hem de entelektüel cevaplar için karmaşık bir bütünleştirici sistemdir (15).

3.1.5. Efferent İşitme Yolları

İki farklı efferent sistem vardır.

1. Süperior oliver kompleks nükleusundan kaynaklanan olivokoklear sistem
2. Yüksek merkezlerden kaynaklanan santrifugal sistem

Olivokoklear lifler çaprazlaşan ve çaprazlaşmayan parçalar içerir ve beyin sapından iç kulak yolunun derininde distal lokalizasyona kadar 8. kranial sinirin vestibüler parçasını takip eder ve koklear sinir ile birleşerek sonunda korti

organına ulaşır. Bunun fibrilleri tüylü hücrelerde sonlanır. Efferent fibriller 1800 civarında olduğuna inanılmaktadır ve çoğu dış tüylü hücrelerde sonlanır (11).

Santrifugal yollar kortikal nukleuslar veya daha yüksek merkezlere ulaşan efferent fibrillerin ses ile oluşan nöral aktivite üzerinde genellikle süpresif etkisi olduğu görülmektedir. Fakat bu sistemin gerçek fonksiyonu hakkında az şey bilinmektedir (11).

3.2. Kobay Kulağı Morfolojisi

Kobay temporal kemiği; mastoid benzeri çıkıntı, timpanik bulla (orta kulak boşluğu), timpanik halka, petroz parça ve az gelişmiş skuamoz parçalardan oluşur. Bullanın posteriorunda ve mastoid benzeri çıkıntının inferiorunda oksipital kemiğin kabanklığı yer alır (17).

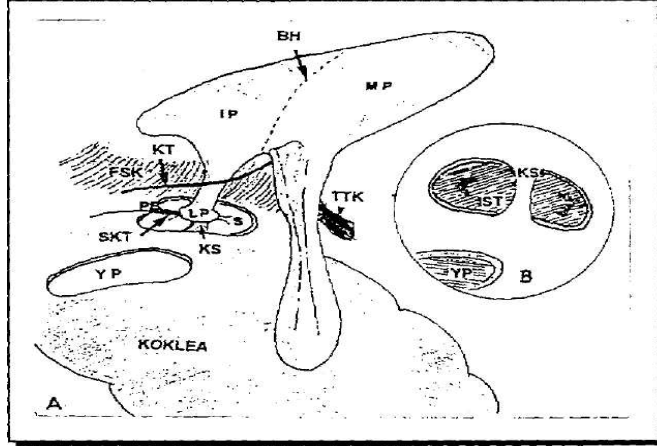
3.2.1. Timpanik Bulla

Lateralde timpanik halka, posterolateralde mastoid benzeri çıkıntı ve süperiorda epitimpanik kavite ile komşu, yarım küre şeklinde bir boşluktur. Bullanın lateral duvarında fibröz tabakası olmayan çok ince kulak zarı yer alır. İçindeki en belirgin yapı olan koklea mediolateral, posteroanterior ve çok az da süperoinferior olarak uzanır. Kokleanın apikal kıvrımı, bullanın anteromedial duvarındaki östaki tüpü ağzının tam olarak görünmesini engeller. Medial duvarın üst bölümünde stapesle kapalı oval pencere, yuvarlak pencere, piramidal eminens, stapes ve tensor timpani kaslarının tendonları, sinüs timpani ve yarım daire kanalları yer alır (17).

3.2.2. Kemikçikler

Kobayda malleus başı ile inkus gövdesi birleşmiş olup, malleoinkudal kompleks adını alır. Stapes, ek olarak krista stapedisin bulunması dışında insan stapesi ile aynı görünümündedir. Malleoinkudal kompleksin lentiküler çıkıntısı stapes başı ile eklem oluşturur. Oval pencere horizontal düzlemde, yuvarlak pencere ise oval pencereye dik olarak uzanır (17,18).

Kobay orta kulak boşluğunun medial duvarında yer alan oluşumlar ve kemikçiklerin şematik görünümü şekil 4'de gösterilmiştir.

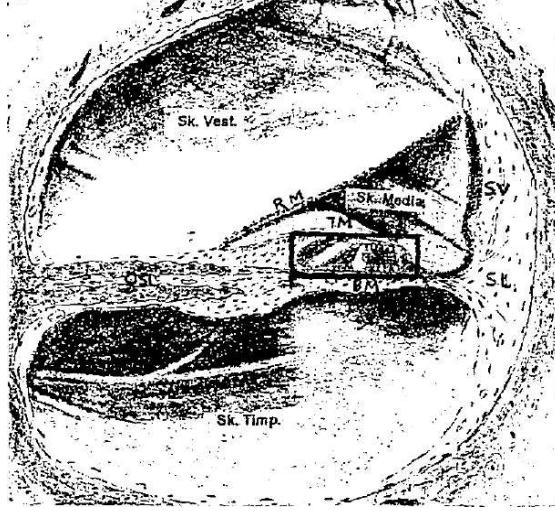


Şekil 4. A) Kobay orta kulak boşluğunun medial duvarında yer alan oluşumlar ve kemikçiklerin görünümü, B) Yuvarlak pencere ve oval pencerenin şematik görünümü (17).

(BH: Birleşme Hattı, KT: Korda Timpani, PE: Piramidal Eminens, SKT: Stapes Kasi Tendonu, ST: Stapes Tabanı, MP: Malleus Parçası, FSK: Fasiyal Sinir Kanalı, LP: Lentiküler Proçes, KS: Kista Stapedis, İP: İnkus Parçası, TTK: Tensor Timpani Kasi, S: Stapes, YP: Yuvarlak Pencere)

3.2.3. Koklea

Kobayda koklea kendi etrafında 3.25 kez döner (17). Koklea insandaki gibi skala vestibuli, skala media (koklear duktus) ve skala timpani olmak üzere üç tübüler kompartmandan oluşur. Oval pencerenin açıldığı skala vestibuli, yuvarlak pencerenin açıldığı skala timpani ile apikalde birleşir ve perilenf sıvısını taşır. Skala media ise, endolenf içeren kapalı bir kanal olarak apikalde sonlanır. Osseöz spiral lamina ve bazal membran skala timpaniyi, skala vestibuli ve mediadan ayırır. Skala media ve skala vestibuli arasındaki sınırı ise reissner membranı yapar. Skala media üçgen şeklinde bir kanal olup, tabanındaki bazal membranın üzerine korti organı yerleşmiştir (11,17) (Şekil 5).

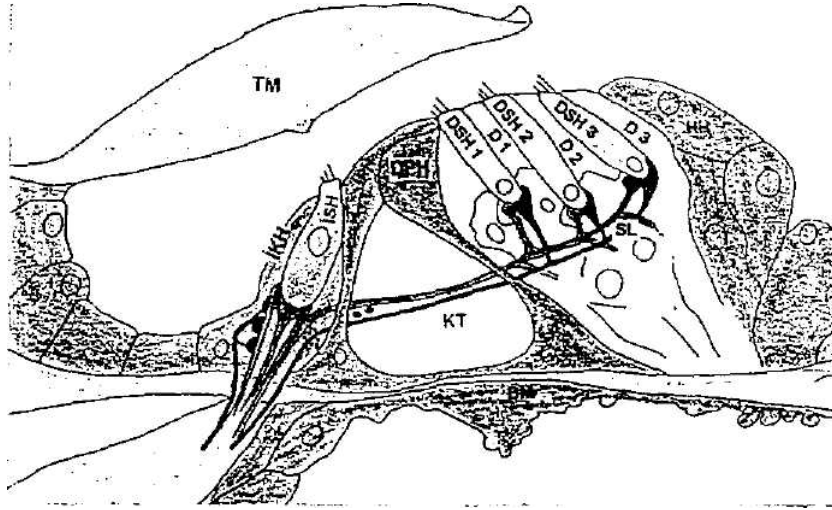


Şekil 5. Koklea kompartmanlarının şematik görünümü.

(RM: Reissner Membran, TM: Tektoryal Membran, SV: Stria Vaskularis, OSL: Osseöz Spiral Ligament, SL: Spiral Ligament, BM: Bazal Membran, KO: Korti Organı)

Korti organı; destek hücreler, saçlı hücreler ve tektoryal membran olmak üzere üç ana bölümden oluşur. Bazal membran ve korti organı, koklea bazalinde daha dar ve hareketsizken, apikale doğru genişler ve hareketlilik kazanır. Bu nedenle yüksek frekanslı ses enerjisi koklea bazalinde alınır, ses frekansı azaldıkça sesi algılama yeri apikale doğru kayar (13).

Primer duyu elemanları, lateralde yan yana üç sıra halinde dizilen dış saçlı hücreler (DSH) ve daha medialde tek sıra halinde izlenen iç saçlı hücrelerdir (İSH). İSH'ler bazal membranın spiral osseöz laminaya bağlandığı hareketsiz kısmında, DSH'ler daha lateralde ve bazal membranın en hareketli kısmında yer alırlar (9,13). İnsan kokleasındaki 16 000 kadar duyu hücresinin 3 500'ü İSH, 12 500 kadarı da DSH'dir. Üç sıra halinde dizilen DSH'leri lateralde hensen hücreleri, medialde aynı zamanda korti tünelinin tavanını oluşturan iç ve dış pillar hücreler destekler. DSH sıralarının aralarında, bu sıralara paralel üç sıra halinde seyreden Dieter hücreleri bulunur. Korti organının medial sınırını ise İSH'leri destekleyen iç kenar hücreler yaparlar (11,13) (Şekil 6).



Şekil 6. Korti organının radyal diseksiyonunun şematik görünümü

TM: Tektoryal Membran, KH: İç Kenar Hücre, İSH: İç Saçlı Hücre, İPH: İç Pillar Hücre, DPH: Dış Pillar Hücre, DSH: Dış Saçlı Hücre, DH: Dieter Hücresi, HH: Hensen Hücresi, KT:Korti Tüneli, SL: Sinir Lifi, BM: Bazal Membran

Kobay ve insan kulak morfolojisi birçok yönden benzerlik göstermesine rağmen, bazı farklar mevcuttur. Bu farklar şöyle sıralanabilir (9,11):

1. Kulak zarı ve timpanik halkanın boyutları temporal kemiğin büyüklüğüne oranla insandakinden daha büyüktür. Kulak zarında pars flaksida yoktur.
2. Havalı hücre sistemi daha basit olup dört büyük hücreden oluşur ve insanda ki trabekülasyon yoktur.
3. Bulla olarak isimlendirilen çok geniş ve muntazam bir orta kulak boşluğuna sahiptir. Kemikçikler iki tanedir (Malleoinkudal kompleks ve stapes).
4. İnsan embriyosunda bulunan krista stapedis kobayda kalıcı olarak bulunur.
5. Östaki tüpü tamamen kıkırdak yapıdadır.
6. Koklea, bullada daha belirgin olarak görülür.
7. Koklea kendi etrafında 3.25 tur dönüş yapar. İnsanda ise dönüş sayısı 2.5-2.75'dir (9).

3.3. İŞİTMENİN ODYOLOJİK TAKİBİ

İnsanlar, normalde yaklaşık 20000 Hz'e kadar olan frekanstaki sesleri işitebilirler. Ancak klinik odyometrelerin çoğunda 10000 Hz'e kadar olan sesler ölçülebilir (19). Ototoksik ajanlar, bazalden apikale doğru ilerleyen koklear dejenerasyon oluşturmaları nedeniyle öncelikle yüksek frekanslarda başlayan progresif işitme kaybına yol açarlar (19-21). Hastaların işitme kayıplarını 3000-4000 Hz'de ancak 30 dB'den sonra fark edebilmeleri ototoksisitenin erken tespitini daha zorlaştırmaktadır (19). Günümüzde ototoksisite takibinde şu testlerden faydalanılmaktadır:

1. Konvansiyonel odyometri
2. Yüksek frekans odyometri
3. İşitsel uyarılmış potansiyeller (Auditory evoked potentials, AEP)
 - a. Beyinsapı uyarılmış cevap odyometrisi (Brainstem evoked response audiometry, BERA)
 - b. Elektrokokleografi (ECOG)
4. Otoakustik emisyon (OAE)
 - a. Spontan otoakustik emisyon (SOAE)
 - b. Evoked (uyarılmış) otoakustik emisyon (EOAE)
 1. Transient evoked (geçici uyarılmış) otoakustik emisyon (TEOAE)
 2. Stimulus frekansı otoakustik emisyon (SFOAE)
 3. Distorsiyon prodakts (bozuk ürünler) otoakustik emisyon (DPOAE)

3.3.1. Konvansiyonel Odyometri

Bu testle 250 Hz ile 10000 Hz arasında ki saf ses işitme eşikleri tespit edilir. İlaç tatbikinden önce ve sonra yapılan iki test arasında, tüm frekanslarda ortalama 5 dB'in üzerinde, iki frekansta 15 dB veya bir frekansta 20 dB'lik işitme kaybı, ototoksisite için anlamlı olarak kabul edilir (22).

3.3.2. Yüksek Frekans Odyometri

Yüksek frekans odyometri 8000 Hz üzerinde ki eşik değişikliklerini tespit edebilmesi nedeniyle ototoksisite takibinde konvansiyonel odyometriden üstündür (22). Valente ve arkadaşları (23), 8000-14000 Hz aralığında 10 dB veya

16000-18000 Hz aralığın da 15'dB lik işitme kaybını anlamlı ototoksik değişiklik olarak bildirmişlerdir.

3.3.3. İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (Auditory Evoked Potentials, AEP)

İşitsel uyarılmış potansiyeller, odyolojik testlerin bir parçasıdır ve işitme sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan elektriksel potansiyel cevapların izlenmesi ve kaydedilmesi işlemidir. Beyinsapı uyarılmış cevap odyometri (Brainstem Evoked Response Audiometry, BERA) en yaygın olarak kullanılan uyarılmış işitsel potansiyeldir (24).

Ruth ve Lambert'in (24), 1991'de primer komponentlere göre yaptıkları sınıflandırma şu şekildedir:

1. Erken Latensi Komponentleri (ilk 10-15 msn)
 - 1-BERA
 - 2- ECOG
2. Orta Latensi Komponentleri (10-80 msn)
 - 1- Auditory Middle Latency Response
 - 2- 40 Hz Response
3. Geç Latensi Komponentleri (80-750 msn)
 - 1- Late Latency Response
 - 2- P 300 Response

Erken komponentler, klik stimulusu takiben 10-15 msn'de ortaya çıkarlar. Bunlar beyin sapı işitsel yollarının aktivasyonu sonucu oluşurlar (24,25).

Orta latensi komponentleri, klik stimulusu takiben 10-80 msn içinde görülürler. Bunların talamus ve işitsel korteksin aktivasyonu sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Fakat kısmen refleks kas potansiyellerini de yansıtabilirler. Bunlar işitme fonksiyonunu değerlendirmede kullanılabilir fakat nörolojik lezyonları değerlendirmede yetersizdirler (24,25).

Geç latensi komponentleri, klik stimulusu takiben 80 msn'den sonra ortaya çıkarlar. Bunlar işitme fonksiyonunu değerlendirmede kullanılabilir.

P 300 komponenti ise kognitive kavrama fonksiyonunu değerlendirmede kullanılır. P 300 komponenti eğer sinyal kişi ile ilgiliyse ortaya çıkar (24,25).

Erken komponentler, primer olarak geniş kullanım alanı bulmuşlardır. Çünkü erken komponentler stabildir ve subjektif olaylardan çok az etkilenirler. Bununla birlikte orta ve geç komponentler işitme sisteminin daha yüksek

seviyelerinin durumu hakkında bilgi sağlar ve bu nedenle AEP'in önemli bir parçasıdır (24).

Bütün AEPs'ler, ECOG hariç baş çevresinde çeşitli lokalizasyonlara yerleştirilmiş yüzeysel elektrotlardan kaydedilir. Bu yüzeysel elektrotlara ulaşan elektriksel potansiyeller sıklıkla çok küçük amplitüdüldürler. Örneğin beyin sapı yollarından kaynaklanan potansiyeller birkaç yüz nanovolttur. Bu küçük elektriksel potansiyeller amplitüdü birkaç yüz ya da bin kez daha büyük olabilen elektriksel seslerin geri yansımasından oluşur (24).

3.3.3.a. Beyinsapı Uyarılmış Cevap Odyometrisi (Brainstem Evoked Response Audiometry, BERA)

Beyinsapı uyarılmış cevap odyometrisinin ilk tanımlanmasından bu yana 20 yıl geçmiştir ve tahmini olarak kökeni Jewet'in yaptığı bir çalışmaya dayanmaktadır (26). BERA, kulaktan gelen uygun işitsel stimulusu takiben ilk 10-15 ms içinde gözlenen, sekizinci kranial sinir ve beyin sapının afferent işitsel yollarının nöroelektrik aktivitesinin kaydedilmesi işlemidir. Kafa üzerindeki kaydedici elektrotlar ile beyin sapındaki cevabın gerçek kaynağı rölatif olarak uzak bir mesafede olduğundan "uzak alan potansiyelleri" olarak da isimlendirilirler. Bu potansiyeller işitsel sinir sistemi bozukluklarının tanısında ve intraoperatif nörofizyolojik izlemede önemli rol oynamaktadır (24,25).

Beyinsapı uyarılmış cevap odyometrisi komponentlerinin dalga piklerini tanımlamak için bir takım yöntemler vardır. Ancak en çok kabul gören yöntem 1971 yılında Jewett ve Williston (27) tarafından önerilen yöntemdir. Bu isimlendirmede oluşan dalga pikleri I'den VII'ye kadar romen rakamlarıyla belirtilir.

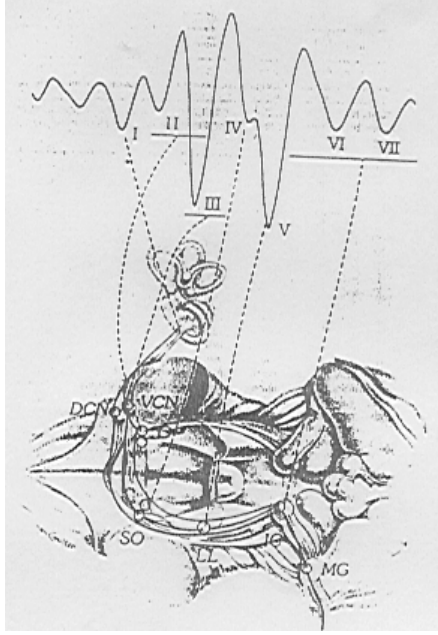
Beyinsapı uyarılmış cevap odyometrisi baş çevresine yerleştirilen üç elektrot ile kaydedilir. Genellikle bir elektrot başın tepesine (verteks ya da yüksek alın), diğer iki elektrot mastoid üzerine, kulak memesi üzerine ya da kulak kanalına yerleştirilebilir. Ek olarak toprak elektrot genellikle alına yerleştirilir. Aynı anda iki kanaldan kayıt (bir tanesi stimulusun ipsilateralinde diğeri ise kontralateralinde) yapılması yararlıdır. Çünkü cevabın bazı özellikleri kanalın birinde ya da diğeri daha belirgin olabilir. Mümkünse cevap filtreleri yaklaşık olarak 30-3000 Hz olmalıdır. Daha dar bandpas filtreleri test ortamında aşırı derecede artefakt olduğunda kullanılabilir. Özellikle eşik tayini yapılacağına, BERA'nın yavaş komponentlerini korumak, V. dalga ve takip eden negatif

dalgaları daha iyi belirleyebilmek için bandpas filtresinin düşük frekansı nadiren 50 Hz'in üzerine çıkarılmalıdır. 10-12 msn analiz zamanı genellikle nörodiagnostik uygulama için yeterlidir. Fakat 20-25 msn'ye daha yakın bir analiz zamanı infantlarda eşik tayini için gereklidir (24).

Beyinsapı uyarılmış cevap odyometri sisteminin iki temel komponenti vardır 1. Uyarı (stimulus) kaynağı, 2. Kayıt cihazı. Uyarı, klik, tone pip veya tone burst gibi isimlerle anılan çok kısa süreli bir akustik impulstur. BERA'da en sık klik uyarı kullanılır. Bu işitsel uyarı, işitme sisteminde senkronize deşarjı yol açar. Uyarı kaynağında üretilen uyarı, bir iletim sisteminden geçer ve kulaklık aracılığı ile denneğin test edilen kulağına verilir. Elektrot, denek ile kayıt sistemi arasında konulan metalik iletken bir ara yüzeydir. Bipolar kayıtlarda denneğin kafa derisinde, kullanılan tekniğe göre seçilen belirli yerlere üç elektrot yerleştirilir (aktif, referans ve toprak). Verilen uyarının oluşturduğu çok küçük elektriksel cevaplar, bu elektrotlar aracılığı ile alınıp bir preamplifikatör ve bir amplifikatörden oluşan amplifikasyon sistemine iletilir. Bu sistemde potansiyeller büyütülerek ortalama için gerekli olan seviyeye getirilir ve daha sonra ortalama işlemini yapan bilgisayara iletilir. Bu bilgisayarı, her birinde çeşitli hesaplamalar yapabilen bir seri hafıza birimi olarak algılayabiliriz. Bilgisayar, kulağı her uyarı verilişinde bir sonraki analiz işlemini başlatır. Yani zamana bağlı olarak çalışır. Diğer bir deyişle cevaplar belli zaman aralıkları ile aynı hafıza birimlerine gider. Bu sayede zaman bağı olmayan EEG, nonfizyolojik sinyaller ve kas hareketleri gibi aktiviteler uyarılmış potansiyellerden ayıklanır. Bu ortalama olmaya rağmen elektrofizyolojik sinyallere karışabilecek büyük voltajların temizlenmesi amacı ile bilgisayarların içine bir otomatik artefakt engelleyici sistem de yerleştirilmiştir. BERA sistemi denekten algıladığı dalga latensileri ve pik amplitüdüleri gibi veri parametrelerini ortalama sırasında monitöre yansıtabilir (28).

Normal popülasyonda BERA, işitsel uyarıyı takiben ilk 10-15 ms'de görülen 5-7 verteks pozitif pik ile karakterizedir ve bunlar romen rakamlarıyla gösterilir. Dalga I, II, III, IV ve V tutarlı dalgalardır ve bütün normal kişilerde ortaya çıkar. Dalga VI, VII değişkendir ve stümile edilen kulakların sadece %43-84'ünde ortaya çıkarlar. Bu pikler işitme yolları boyunca çeşitli yerlerde lokalize olmuş senkronize nöral boşalmaları yansıtır (24). Hayvan çalışmaları ile insanlarda yapılan çalışmalarda BERA komponentlerinden I. dalga işitme sinirinden, II.

dalganın koklear nükleustan, III. dalganın süperior oliver kompleksten, IV. dalganın lateral leminiskus ve onun çekirdeğinden, V. dalganın ise inferior kollikulustan kaynaklandığı görülmüştür. Dalga VI ve VII hayvanlarda yoktur. Dalga VI'nın medial genikulat nükleusundan kaynaklandığı ve dalga VII'nin de işitsel radyasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (29,30)(Şekil 7).



Şekil 7. İşitsel beyin sapı potansiyellerinin sinirsel kökenleri

(IC: İnferior Kollikulus, MG: medial Genikulat, LL: Lateral Lemniskus, SO: Süperior Oliver Kompleksi, DCV: Dorsal Koklear Nükleus, VCN: Ventral Koklear Nükleus)

İşitsel beyin sapı potansiyellerinin sinirsel kökenleri şekil 7'de gösterilmiştir. Dalga IV ve V BERA'nın en belirgin komponentleridir. Dalga V'i genellikle belirgin bir negativite takip eder. Belirgin negativite bazen dalga V'den ziyade dalga IV'ü takip edebilir. Normal kişilerin 1/4'ünde CZ-A1 derivasyonunda ayrı ayrı IV, V gibi görülmez kombine dalga "IV/V kompleksi" olarak ortaya çıkabilir. Dalga V'in çıkan kolunda küçük dalga IV veya dalga IV'ün inen kolunda küçük dalga V şeklinde varyasyonlar da olabilir (25). Akustik sinir ve beyin sapı lezyonları gibi patolojik durumların yanı sıra elektrot yerleşimi, uyaran polaritesi, uyaranın hızı, filtreleme özellikleri ve uyaran özellikleri gibi teknik faktörler beyin sapı cevaplarının morfolojisini, amplitüdünü ve latensisini etkiler (31,32). Fakat BERA, uyku durumu, genel anestezikler gibi patolojik olmayan bazı durumlara dirençlidir. BERA'nın hipotermiden etkilendiği bilinmektedir. Markand ve

arkadaşları (33), hipoterminin I., III. ve V. dalga latensilerini artırdığını, geç dalgalarındaki latensi artışının daha fazla olması nedeni ile I-III, III-V ve I-V intermik latensilerinin de (IPL) aynı zamanda uzadığını bildirmişlerdir. I.,III. ve V. dalga latensilerinin ve I-V IPL'nin ısının her 1 derece düşüşte kabaca %7 oranında arttığını ve 26 derece civarında bu latensilerin ikiye katlandığını, 20 derece altında BERA komponentlerin kaybolduğunu tekrar ısıtma ile değişikliklerin geri döndüğü bildirilmiştir (33, 34).

İnsanlarda ve laboratuvar hayvanlarında BERA komponentlerinin latensilerinin ve amplitüdlerinin barbitürat ve diğer anestezi ajanlara karşı dirençli olduğu gösterilmiştir (35, 36).

Beyinsapı uyarılmış cevap odyometrisi otoneurolojik hastalıkların tanısı ve konvansiyonel odiyolojinin yapılamadığı hastalarda işitme eşiği tayini için kullanılır (24).

İşitme eşiği tayininde genellikle V. dalga kayboluncaya kadar azalan ses şiddeti ile izlenir. Klik uyararı ile oluşturulmuş BERA eşiği 1000-4000 Hz frekanslarında normal odiyolojik testten elde edilen 10-20 dB daha kötüdür (24). Bununla birlikte klik uyararı ile elde edilen BERA, bazı özel frekanslarda odiyometrik konfigürasyon yada sensitivite konusunda az bilgi sağlar. Orta kulaktaki iletim patolojileri BERA eşiklerini etkiler (24).

BERA, sekizinci kranial sinir ve beyin sapı yollarının lezyonlarının değerlendirilmesinde oldukça duyarlı bir yöntemdir. Bu test yönteminde aşağıdaki cevap karakteristikleri değerlendirilmeli ve beklenen değerler ile karşılaştırılmalıdır (24,37).

- a. Dalgalar arası latensi (I-V, I-III, III-V)
- b. İki kulak arası latens farkı
- c. Absolü latensiler
- d. Dalga komponentlerinin varlığı ya da yokluğu
- e. Amplitüd oranı (V/I)
- f. Dalga morfolojileri

Beyinsapı uyarılmış cevap odyometrisinin anormallik kriterleri şunlardır (24,25):

1. Dalgaların olmayışı
2. I, II, III'den sonraki dalgaların olmayışı
3. I-III, III-V ve I-V IPL'lerinde anormal uzama

4. V/I ampütüd oranının anormal küçülmesi

5. I-III, III-V ve I-V İPL'lerinde anormal artmış interaural farklılıklar

Beyinsapı uyarılmış cevap odyometrisinde en değerli bulgu dalgalar arası latensi ölçümleri ve dalga V'in iki kulak arası latensi farklılığıdır. Dalgalar arası latensiler bir merkezden diğer merkeze ilerleyen nöral bilgi için gerekli zamanı yansıtır. Bu nöral akışı bozacak herhangi bir bozukluk, İPL'lerde uzamaya sebep olur (24).

Dalga IV ya da V'in dalga I amplütüdüne oranı amplütüd anormalliklerini belirlemede kullanılır. V/I dalga amplütüd oranı, stimulus şiddeti ve odiyogramın şekline göre değişebilir. Bundan dolayı bu parametreler klik ile oluşan işitme eşliğinin normal olduğu durumlarda kullanılabilir (25).

Beyinsapı uyarılmış cevap odyometrisi akustik tümör, serebellopontin köşenin diğer tümörleri gibi sekizinci sinirin cerrahi olarak manipule edildiği ameliyatlarda işitme fonksiyonunu intraoperatif olarak izlemek amacıyla kullanılabilir. Sekizinci sinirin açıkta olan intrakranial parçasından direkt olarak kaydedilebilir (29).

3.3.3.b. Elektrokokleografi

Sağlı hücrelerin silya yüzeyinden doğan koklear potansiyeller, promontoryuma yerleştirilen elektrodlarla kaydedilir. Ototoksitede, yüksek frekans tipi senörinöral işitme kaybı bulgusu olan disosiye ECOG yanıtı alınır. Disosiye yanıtın özelliği, eşik değerinde iken latent sürenin çok uzun olmasıdır. Bunun sebebi koklea bazal kıvrımındaki DSH'lerin kaybolmasıdır (38).

3.3.3.c. Otoakustikemiyon

Otoakustikemiyonlar spontan veya akustik uyarı sonrası kulakta meydana gelen sinyallerdir (22). Bu emisyonların muhtemelen dış saçlı hücrelerde oluştuğuna inanılmaktadır (22,39-41). İlk olarak 1978 yılında Kemp tarafından keşfedilen bu tetkik, dış kulak yoluna yerleştirilen hassas mikrofonlarla emisyonların toplanması esasına dayanır (42). Zurek (43) OAE'ların kokleadaki DSH'lerin, aktif mekanik süreci sonucu ortaya çıktığı fikrini öne sürmüştür, Plinkert ve arkadaşları (44) ise DSH'lerin motilite özellikleriyle ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Otoakustikemiyon testinin özelliklerini şöyle sıralayabiliriz:

1. Üretim yeri dış saçlı hücrelerdir. Ototoksik ilaçlar, hipoksi ve akustik

- travma ile DSH'ler tahrip edilerek OAE üretimi engellenebilir (45).
2. Elde edilebilmeleri için sağlıklı bir orta kulak yapısı gereklidir. Sağlıklı bir orta kulak yapısı varlığında bile kokleadan yansıyan akustik enerjinin yaklaşık 12 dB kayba uğradığı bilinmektedir (41). Orta kulaktaki negatif ve pozitif basınç değişikliklerinde OAE amplitüdlerinde ve reprodüktibilite oranlarında belirgin değişiklikler meydana gelir (46). Kulak patolojileri kontrol edildikten sonra OAE ile ototoksitenin tespiti yapılmalıdır (21).
 3. Afferent nöral sistemden bağımsızdır. OAE'ler koklear mikrofoni potansiyellere benzerler ve nöral cevapla bağlantıları yoktur. Sekizinci kraniyal sinirin kesilerek iletimin iptal edildiği deneysel çalışmalarda, işitsel beyin sapı uyarılı cevaplar ortadan kalktığı halde saçlı hücrelerden sağlıklı OAE kayıtları elde edilmiştir (47,48).
 4. Efferent nöral sistem uyarılarak OAE'ler de değişiklik oluşturmak mümkündür (49-51). Ancak OAE'lerin üretilebilmeleri için efferent nöral sistemin varlığı şart değildir.

Otoakustik emisyonların koklear dolaşan dalgaların güçlü yan ürünü olması sebebiyle, periferik işitme sisteminin büyük bir kısmının normal fonksiyonunu doğrulamakta bize yardım eder. OAE'ler kulak zarı hareketi ile birlikte tüm orta kulak kemikçik zincirinin normal hareketini, oval pencere ve stapes hareketini gerektirir. Fakat OAE'ler orta kulak fonksiyonunun bir ölçümü değildir. OAE'ler koklea içindeki aktivite seviyesinin bir ölçümüdür. OAE'lerin varlığı normal şekilde çalışabilen iç kulağın genel anatomik ve fizyolojik yapısını doğrular. OAE'nin normal olması baziller membran, korti organı, stria vaskularis hareketine bağlı endolenfin ve dış saç hücre sisteminin sağlıklı olduğunu gösterir. OAE'ler bu sistemler kötüleştiğinde baskılanır. Bununla birlikte OAE kullanılarak koklear disfonksiyon veya patolojilerin tipleri arasındaki farklılaşma belirlenemez. OAE'lerin varlığı, dış saç hücreleri ve daha fazlasını da içeren koklear sistemin ve tüm orta kulağın fonksiyonel bütünlüğü için kanıt olarak görülmelidir (52-54).

Dış saçlı hücreler, kokleanın frekans seçiciliğinde aktif rol oynarlar ve kokleadaki ilerleyen dalga hareketine katkıda bulunarak amplifikatör görevi yaparlar. Amplifikasyonun miktarı lineer değildir ve gelen sinyalin düzeyine bağlıdır. DSH kontraktür fonksiyonları, aktin ve myozin filamentleri içerir. Aktin ve myozin tarafından sağlanan hücre motilitesi korti organının aktif mekanik yanıtını oluşturur.

DSH'lerin aktif mekanik hareketlerinin kaybı, eşik sensitivitesi ve frekans seçiciliğindeki düşme ile sonuçlanır. DSH'ler tahrip edilirse; koklea, spesifik bölgelerinde frekans özelliğini kaybeder. 30 dB'i geçmeyen koklear işitme kayıplarında OAE'lar elde edilebilmektedir (52,55). OAE'lar koklear tepki hakkında yüksek derecede frekansa spesifik bilgi sağlarlar. Laboratuvar çalışmaları, OAE tepkisinin, kokleanın frekansa spesifik bölgesinde meydana geldiğini göstermiştir. OAE'lar kullanılarak koklear fonksiyonu iyi ve kötü olarak değerlendirilebiliriz. Bir frekanstaki OAE cevabı, diğer frekanslarda normal koklear fonksiyonun ispatı olarak alınmamalıdır (56). Normal odyometrik eşik frekans bölgeleri ve OAE' nun frekans bölgeleri arasında bağlantıya izin veren OAE' nun yararlı bir yer özelliği olduğu gösterilmiştir. Fakat bu durum OAE seviyeleri ve duyma eşiği arasında yoktur. OAE'ları kullanarak odyogramları yeniden düzenleyemeyiz fakat koklear durumdaki oldukça küçük değişiklikleri tespit edebiliriz (57).

Otoakustik Emisyon Sınıfları :

A - Spontan otoakustik emisyon (SOAE): Eksternal stimulus olmaksızın koklear kaynaklı seslerin kaydedilmesidir. Bu sesler düşük şiddette dar-band sinyallerdir. SOAE' ler odyometrisi normal olan populasyonun % 40'ında vardır. SOAE bebek, çocuk ve genç erişkinlerde aynı oranda bulunur. SOAE ototoksik ilaçlardan ve gürültüden etkilenir, yaş ilerledikçe görülme sıklığı ve amplitüdü düşer. Normal toplumda SOAE belirli bir oranda saptanabildiği için koklear fonksiyonun göstergesi olamamaktadır. Ancak SOAE' un varlığı, emisyonun görüldüğü frekans bölgesinde işitmenin normal sınırlarda olduğunu destekler. SOAE, dış kulak yoluna konan bir mikrofon ile elde edilen kanaldaki ses ortalamasıdır (39,53,58).

Spontan otoakustik emisyonlar kişinin bir veya her iki kulağında görülebildiği gibi aynı kulakta birden fazla frekansta da saptanabilir. Her iki kulakta saptanırsa aynı frekansta olması şart değildir. Saptanan SOAE' lerin çoğunun şiddeti 10 dB ses basınç seviyesinden (SPL) düşüktür. Nedeni bilinmemekle birlikte SOAE' ler sağ kulakta daha sık saptanmaktadır. Ayrıca kadınlarda görülme sıklığı erkeklerin iki katıdır (53).

B - Evoked Otoakustik Emisyon (EOAE): Emisyonun oluşabilmesi için değişik şekillerde akustik stimuluslar verilmektedir. Günümüzde üç tipte olduğu kabul edilmektedir (39,59).

1. Transient Evoked Otoakustik Emisyon (TEOAE): İlk olarak 1978 yılında Kemp tarafından ortaya konmuştur ve uyarılmış akustik emisyonlar olarak adlandırmıştır (42). Kemp sonraki çalışmalarında uyarılmış koklear mekanik yanıtlar (1979), ekolar (1980-1982) deyimlerini kullanmıştır (60). Bu emisyonları Wit (1981) Kemp'in ekoları, Zwieler (1983) ise gecikmiş uyarılmış otoakustik emisyonlar olarak adlandırmışlardır (60). Günümüzde yaygın olarak, diğer uyarılmış OAE'lerden ayırt etmek için uyarının tipine dayanarak TEOAE deyimini kullanılmaktadır (60).

Transient evoked otoakustik emisyon, akustik stimulusa cevaben kokleanın dış saçlı hücrelerinin elektro motilite aktivitesinin göstergeleridir (55,61). TEOAE'ler klik şeklindeki kısa akustik stimulus ile belirli bir latens süresi sonrası ortaya çıkmaktadır. Bu stimuluslar zayıftır (30 dB altında) ve stimulus şiddetindeki artışla non-lineer olarak değişir (61).

Transient evoked otoakustik emisyonları saptamak için kullanılan prosedür beyin sapı cevaplı odyometriye (ABR) benzer. ABR' de ölçülen sinyal elektriksel iken, TEOAE' de ölçülen sinyal akustiktir. Yapılan çalışmalarda, TEOAE sonuçları ile ABR eşikleri arasında korelasyon saptanmıştır (62).

Transient evoked otoakustik emisyonlar normal işiten kulakların % 98-100'ünde vardır. TEOAE, işitme kaybı 25-30 dB'i geçerse saptanamaz. Ayrıca işitmesi normal yeni doğan ve çocuklarda da pozitifdir. Spesifik olarak infant TEOAE'lerinde amplitüdlere daha büyüktür. İnfantlarda elde edilen emisyonlar erişkinlerdekenden ortalama 10 dB daha şiddetlidir (60,61).

İşitme kayıplarını değerlendirmede 1000 Hz'de TEOAE'ler daha hassastır. 2000 ve 3000 Hz için TEOAE ve DPOAE eşit hassasiyettedir. 4000 - 6000 Hz' de ise DPOAE'ler daha hassastır. TEOAE 35 dB ya da daha az işitme kayıpları olan hastaları tespit etmede daha başarılıdır (57,59).

Saf ses eşiklerini, TEOAE bilgilerinden değerlendirmek uygun değildir. TEOAE'ler normal, normale yakın orta kulak ve koklear fonksiyonun ispatını gösterir. Ancak işitme eşiklerini yansıtmaz (57). TEOAE'ler geniş band klik stimuluslarla yapıldığında, 500 ile 5000 Hz arasında yayılan spektral enerji ortaya çıkar. Ancak sıklıkla 5000 Hz'de yanıt alınamamaktadır. Bu da 5000 Hz'de stimulusun yeterince güçlü olamamasına bağlıdır (60,61).

Transient evoked otoakustik emisyonunda latens direk olarak stimulus frekansı ile ilgilidir. Yüksek frekanslarda sesin kat ettiği yol kısa olduğu için

latensler düşük frekanslara göre daha kısadır. TEOAE latansları 5000 Hz'de 4 msn, 500 Hz'de 20 msn civarındadır (60).

2. Stimulus Frekansı Otoakustik Emisyon (SFOAE): Kokleada, düşük seviyedeki ve sabit ton akustik stimulasyon ile uyaran frekansında elde edilen akustik enerjileri tanımlar. Cevaplar stimulus şiddeti ile non-lineer olarak artmaktadır. SOAE'nun teknik zorluklardan dolayı klinik kullanımı kısıtlı iken TEOAE kullanımı daha sıktır (60).

3. Distorsiyon Prodakts Otoakustik Emisyon (DPOAE): Distorsiyon ürünlerinin varlığı aslında Helmholtz ve Bekesy gibi eski araştırmacılar tarafından da bilinmekte idi. Ancak bu araştırmacılar DPOAE'nin orta kulak kaynaklı olduğunu düşünmüşlerdir. 1967 yılında bu emisyonların non-lineer özelliklerinden dolayı koklear kaynaklı olduğunu ortaya bulunmuştur (60). DPOAE' lar iki ayrı frekanstaki saf seslerin simültane olarak verilmesi ile elde edilir (63).

Sağlıklı koklea, bitonal stimulasyonlar ile intermodülasyon ürünleri denen ek frekansların ortaya çıkmasıyla sonuçlanan pek çok farklı distorsiyon ürünlerine yol açar. Bu emisyonlar pek çok frekansta ortaya çıkmakla beraber en belirgin emisyon $2f_1-f_2$ frekansında ortaya çıkmaktadır. $2f_1-f_2$ frekansı, DPOAE' lerin bazal membranda oluşma yerinden kaynaklanmaktadır. Değerlendirmede kullanılan DP1 ve DP2 değerleri $2f_1-f_2$ ve f_2-f_1 değerlerinden oluşmaktadır. Bu ölçümler sonucu bulunan değerler kişiden kişiye sabittir, zamanla değişmez. Bu ölçümle kokleanın durumu izlenebilir (60,63-67) .

Oluşan DPOAE' nin amplitüdü, stimulasyonda kullanılan tonların şiddetleri ile yakın ilişki gösterir. DPOAE' nün teknik prosedürleri TEOAE' den çok daha komplekstir (63). Kulak yoluna iki ayrı frekansta ses vermek için iki minyatür speaker ve bir minyatür mikrofona konması gerekir (63). Uyarıların frekans ve şiddet oranları, ölçümlerin sonuçlarını etkilemektedir. Tüm bu zorluklara rağmen DPOAE' ler periferik işitme sistemi ile ilgili çok ayrıntılı bilgiler verebilir. 1000 Hz üzerindeki frekanslarda; saf ses ölçümü ile DPOAE arasında frekansa spesifik bir ilişki olduğu gösterilmiştir (63). Stimulator tonların f_2 şiddetleri düşürülerek DPOAE amplitüdündeki değişiklikler kaydedilir. Bu durum bize cevapların non-lineer olduğunu yani kokleadan kaynaklandığını, enstrumantasyon artefaktı olmadığını kanıtlar (60,63).

Distorsiyon prodakts otoakustikemisyon ile kulağı test etmek için kısa bir geçici ses verilir, verilen uyarıdan kokleanın kendi sesinden ayırt etmek için geçen

aradaki sessiz periyod ölçülür. DPOAE, potansiyel olarak TEOAE ile aynı klinik değere sahiptir. 60 dB SPL seviyesinde ve daha üzerinde DPOAE testinin yüksek spesifitesi ve düşük sensivitesi, TEOAE testinin ise düşük spesifitesi ve yüksek sensivitesi vardır. 1000 Hz altındaki frekanslarda kokleanın cevaplarını kaydetmede TEOAE daha başarılıdır. DPOAE sinyal çıkarma özelliği 4000-5000 Hz üzerindeki frekanslarda, TEOAE'den daha üstündür. Bundan dolayı DPOAE konuşma frekansı üzerinde işitme kaybı değerlendirmesi yapılırken önemlidir (57).

Distorsiyon prodakts otoakustik emisyonların yüksek hassasiyeti ve iyi frekans özelliği normal duyma fonksiyonu olanları, DSH' nin ciddi lezyonu olan olgulardan ayırt etmeye imkan verir. DPOAE özellikle düşük frekanslarda 50 dB ve üzerinde kayba neden olan DSH lezyonu değerlendirmede önemlidir (65).

Bununla birlikte, DPOAE' ler saf ses işitme eşiklerini değerlendirmek için uygun değildir. DPAOE' ler normal ve normale yakın orta kulak ve koklear fonksiyonun ispatını gösterir, fakat işitme eşiklerini yansıtmaz (59).

Otoakustik Emisyon Ölçümünün Yararları (60,66-70) :

1. Noninvaziv, anestezi gerektirmeyen ağrısız bir yöntemdir.
2. Pasif kooperasyon gereksinimi nedeniyle çocuk ve mental retarde hastalarda rahatlıkla uygulanabilir.
3. Objektif ve güvenilirliği yüksektir.
4. Duyarlı bir testtir. Hassas bir ölçüm sağlar, sonuç kesindir.
5. Koklea için spesifiktir. Dış saçlı hücreleri değerlendirir.
6. Test süresi kısa olduğundan geniş hasta grupları taranabilir.

Kullanıldığı Yerler (59,66-70) ;

1. İşitme kaybının belirlenmesi için;
 - a. Yeni doğan, süt çocuğu ve çocuklar (tarama amacı ile)
 - b. Davranış odyometrisinde zor karar verilen olgularda, psikojenik işitme kayıplarında
 - c. Erişkinlerde
2. Koklea fonksiyonunun monitörizasyonu;
 - a. Ototoksite (Ör: aminoglikozidler, sisplatin, diüretikler)
 - b. Gürültüye bağlı işitme kaybı, presbiakuzi de erken tanı
 - c. Dejeneratif olaylar
 - d. İntraoperatif uyanma
 - e. Ani işitme kaybı

3.Odyolojik ayırıcı tanı;
Koklear ve retrokoklear lezyonların ayırıcı tanısında

3.4. KRONİK SÜPÜRATİF OTİTİS MEDİA

Kronik süpüratif otitis media (KSOM), orta kulağın tekrarlayan, ağrısız, mukopürülan akıntılı, genellikle timpanik membranın kalıcı perforasyonu ve iletim tipi işitme kaybı ile karakterize enflamatuvar bir hastalığıdır.

3.4.1. Kronik Süpüratif Otitis Mediada Histopatoloji

Histopatolojik olarak KSOM’lerde kalıcı doku patolojisi vardır. İlk olarak mukozada yer yer ülserasyonlar ortaya çıkar. Bunu granülasyon dokusu izler ve burjonlar meydana gelebilir. Mukoza, yuvarlak hücre infiltrasyonu sonucu ödemlenir. Bazal membrandaki ödeme bağlı olarak polipler gelişebilir.

Kronik süpüratif otitis mediada, mukozada goblet hücrelerinin artışı daha fazla mukus oluşumuna ve enflamasyonun artmasına neden olur. Silyalı kolumnar hücrelerin artışıyla mukozal metaplazi gelişebilir (71,72).

Granülasyon dokusu, iltihabi mediyatörler ve tahrip edici enzimler yapmaya başlar ve mekanik olarak mastoid ile orta kulak arasındaki geçişi engeller. KSOM’da olay mukoperiosteumda sınırlıdır. Bunun dışına taşması, osteit ve kemik erimesi komplikasyon olarak kabul edilir.

Mukozal ödem, fibrozis ve subepitelial dokunun kalınlaşıp skarlaşması kullanılan sistemik antibiyotiklerin penetrasyonuna engel teşkil edebilir. Bu nedenle oral veya parenteral kullanılan ajanların doku konsantrasyonu tedavi için yetersiz kalabilir (73).

Kronik süpüratif otitis mediada diğer bir sorun da orta kulak mukozasında skarlaşma ve küçük kan damarlarındaki trombozis nedeniyle damarsız alanlar oluşmasıdır. Bunun sonucu başta inkusun uzun kolu olmak üzere kemikçik nekrozu meydana gelir. Buna bağlı olarak inkus ile stapes arasındaki bağlantı kaybolup iletim tipi işitme kaybı ortaya çıkar (71,73).

3.4.2. Kronik Süpüratif Otitis Mediada Mikrobiyoloji

Kronik süpüratif otitis mediada antibiyotik tedavisi için izole edilen bakteriler önemlidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda KSOM’de sıklıkla izole edilen bakteriler; gram (+) ve gram (-) bakteriler, pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus, proteus mirabilis ve enterobakterilerdir (74).

Kronik süpüratif otitis medianın patogeneğinde anaerob bakterilerin rolü tam olarak tanımlanmamıştır. Ancak KSOM'ye bağı intrakranial enfeksiyonlarda sıklıkla anaerobik bakteriler sorumlu tutulmaktadır. Anaerobik bakterilere az rastlanılmasının nedeni, bu bakterilerin izole edilmesindeki teknik güçlük olduğı düşünölmektedir (75). KSOM'li kulaklarda gram pozitif ve gram negatif aerobik bakteriler, kolesteatomlu ve polipli KSOM'lerde ise anaerobik bakteriler rol oynar (76).

Erkan ve arkadaşları (77), KSOM'li 183 hastada yaptıkları çalışmada %39 oranında aerobik bakteri, %11 oranında anaerobik bakteri ve %50 oranında ise miks bakteri izole etmişlerdir. Bu çalışmada Aerobik kültürlerde en sık pseudomonas aeruginosa (%26), staphylococcus aureus (%17) ve klebsiella pneumonia (%15), anaerobik kültürlerde ise en sık peptostreptokok (%41) izole edilmiştir.

Espasito ve arkadaşları (78), KSOM'da %44 oranında pseudomonas aeruginosa izole ettiklerini bildirmişlerdir.

3.4.3. Kronik Süpüratif Otitis Mediada Teşhis

Orta kulağın kronik enfeksiyonları genellikle çocukluk yaşlarında başlar. Bu çocuklarda sık sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme hikayesi vardır (79). Sık tekrarlayan akut otitis media (AOM), KSOM'nin nedeni olabilir. Fakat her AOM, KSOM'ya dönüşmez. KSOM genelde kalabalık ortamlarda yaşayan ve sosyo-kültürel seviyesi düşük kişilerde görülür (80).

Kronik süpüratif otitis medianın en önemli semptomları işitme kaybı ve otoredir. Ağrı, bu hastalıkta görülmez. Ancak kulak kanalındaki iritasyon, kaşıntı ve rahatsızlık hissine neden olabilir. Buna bağı otitis eksterna gelişebilir. İşitme kaybı iletim tipinde ve orta derecededir. Kemik zincir hasarında işitme kaybı 60 dB'e kadar artabilir. Uzun süre tedavi edilmeyen vakalarda toksinlerin yuvarlak pencere aracılığı ile labirentin sisteme geçişinden dolayı sinirsel tip işitme kaybına rastlanabilir (80,81).

Kulak zarındaki perforasyon iğne deliğı kadar olabileceğı gibi, subtotal veya total olabilir. Perforasyonun yeri, marjinal veya santraldir. Perfore zar kenarları kalınlaşır. Zarın geri kalan kısmı ise kollabe olur, incilir ve timpanoskleroz gelişebilir (82). Bazı kulaklarda, orta kulak mukozasında düzleşme, incelme, skuamoz metaplazi ve subepitelyal timpanoskleroz görölebilir. Bazen de mukoza kalın bir mukusla kaplanır. Granölasyon dokusu sık görülmez.

Akıntı genellikle yeşilimsi, mukopürülan ve kötü kokuludur (80). Fazla sık olmamakla birlikte orta kulakta granülasyon dokusu varsa akıntı kanlı vasıfta olabilir. Akıntı araklıklı zamanlarda olur, kulak genellikle aylarca kuru kalır. Akıntının başlaması tipik olarak bir üst solunum yolu enfeksiyonu takiben olur. Yüzme veya banyo yapma sonucu orta kulağın su ile teması da akıntının nedeni olabilir (80).

Komplike vakalarda ve cerrahi müdahale düşünülen vakalarda radyolojiden yararlanılabilir. Mastoid kemik ve intrakranial komplikasyonların değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografi oldukça yararlıdır (83).

3.4.4. Kronik Süpüratif Otitis Mediada Tedavi

Kronik süpüratif otitis medianın tedavisi medikal ve tıbbi tedavi olarak iki bölümden oluşur. Her iki durumda da öncelikle enfeksiyonun eradikasyonu amaçlanır. Cerrahi tedavide amaç orta kulak ve mastoiddeki enfeksiyonun eradikasyonu ile birlikte timpanik membran onarılmasıdır. Enfeksiyonun medikal tedavisinde lokal temizlik, antibiyotikli veya antiseptik solüsyonlar ve oral yada parenteral antibiyotikler kullanılır. KSOM'nin aktif süpürasyonunda cerrahi tedavi öncesi uygulanan medikal tedavi operasyon esnasında kanamayı azaltır, orta kulaktaki anatomik yapıların zarar görmesini ve postoperatif enfeksiyonu önler (80).

Kronik süpüratif otitis medianın medikal tedavisinde enfekte mukozal yüzeylerin temizlenmesi gerekir. Temizlendikten sonra topikal veya sistemik antibiyotiklerin başlanması ameliyat sonrası başarı oranını artırır (82). Başlangıçta kulak mümkün olduğu kadar ölü ve nekroze dokulardan temizlenir. Bu temizleme işlemi tedavinin etkinliğini artırır. Debritman sırasında, çok sıcak ve soğuk solüsyonlar kullanılması labirent iritasyonu ile kalorik stimülasyonu uyarır ve baş dönmesine neden olabilir (80).

Kronik süpüratif otitis medianın medikal tedavisinde çok çeşitli topikal damlalar kullanılmaktadır. Genelde antibiyotikli ve steroidli damlalar tercih edilir(84). Sistemik olarak uygulanan ve ototoksik etkileri olduğu bilinen polimiksin, neomisin gibi ajanların lokal uygulama ile toksitelerinin azalacağı düşünülmüştür. Siprofloksasin içeren damlalar pseudomonas aeruginosaya etkili olup yan etkisi az olduğu için ilk tercihler arasındadır. Mukozal yüzeylerin aşırı enfeksiyonu ve ödemi olduğu durumlarda topikal tedaviye steroidli damlalarda eklenmelidir (80).

Genelde topikal tedavinin başarısızlık nedeni kullanılan ajanların yetersiz kullanımına bağlıdır. Bu damlalar yeterli tedavi konsantrasyonu için en az günde üç kez yedi gün kullanılmalıdır. Damlalar damlatıldıktan sonra tragusa basınç uygulanması orta kulağa geçişi artırır (80).

Otolojistler eskiden KSOM tedavisinde toz şeklindeki ilaçları tercih etmişlerdir. Bu şekildeki ilaçların subtotal perforasyonlu vakalarda ve mastoidektomi sonrası yararlı olduğu bildirilmiştir (85).

Sistemik antibiyotikler oral veya parenteral olarak kullanılır. Genellikle kültürde üreme olduğunda topikal tedaviye eklenirler. Beta-laktamaz dirençli penisilin analogları topikal tedaviye eklenmesi iyi bir seçenektir. Oral siprofloksasin pseudomonaslara etkili ilk seçenek antibiyotiktir. Siprofloksasin grubu ilaçlar kartilaj gelişimini olumsuz yönde etkilediği için ancak 17 yaşın altında verilmemelidir. Rezistansı önlemek için antibiyotikler dikkatli seçilmeli ve en az 10 gün kullanılmalıdır (80).

3.4.5. Kronik Süpüratif Otitis Mediada Kullanılan Lokal İlaçlar ve Etkileri

Kronik otitis medianın akut alevlenmeleri ve efüzyonlu otitis media nedeni ile ventilasyon tüpü takılan kişilerde gelişen kulak akıntıları, kulak burun boğaz ve baş boyun cerrahlarının sık karşılaştıkları sorunlardandır. Bu tip kulak akıntılarının kontrol altına alınmasında topikal ve/veya sistemik antibiyotikler kullanılmaktadır.

Kronik süpüratif otitis mediada kullanılan topikal preperatlar dış kulak yoluna uygulandıklarında, kulak zarı perforasyonundan geçerek orta kulağa buradan da yuvarlak pencere membranı yoluyla, membranöz labirente geçebilir ve sensörinöral işitme kaybına neden olabilirler (86-88). Bu bulgular araştırmacıları yuvarlak pencere membranının yapısını incelemeye yöneltmiştir (86). Stecker ve Cody (89), orta kulak boşluğuna uygulandıkları işaretlenmiş sodyum (Na) ve iyod (I)'un labirentin sisteme pasif difüzyonla geçtiğini bildirmişlerdir. Yuvarlak pencere membranının ultrastrüktürel yapısı incelendiğinde, aktif bir transport mekanizmasını sağlayacak organel yapısına rastlanılmamıştır. Yuvarlak pencere membranı bazı maddelerin geçişine izin veren yarı geçirgen bir membran olarak nitelendirilmiştir. Preperatlar yuvarlak pencere membranından geçerek skala timpani perilenfine ulaşarak saçlı hücreleri etkileyebilir. Ototoksik ilaçların ototoksik etkileri en belirgin olarak kokleanın bazal kıvrımındaki DTH'de görülür. İlaç dozu ve süresi arttıkça hasar apektse doğru ilerler (90).

Deney hayvanları ve insanlarda oluşabilecek ototoksitede farklılıklar söz konusudur. Bunun nedenleri şunlardır (91,92):

1. Ototoksisite çalışmalarında, deney hayvanlarında yuvarlak pencerenin insanlardaki gibi derin bir nişte yer almaması nedeniyle orta kulaktan gelebilecek toksik ajanlara karşı daha korumasız ve açıkta olması (92,93).
2. İnsan yuvarlak pencere membranının, kobaydakine göre daha kalın olması ve intermedier tabakasında bulunan, yüksek kollejen dansitesi nedeni ile daha efektif bir bariyer teşkil etmesi (92,93).
3. İnsanlarda, topikal preperatların kullanılmasını gerektiren durumlarda, orta kulakta süpürasyon varlığı, orta kulak mukozasında var olan enflamatuvar değişikliklerin bir bariyer görevi yapması ve yuvarlak pencerenin kalınlaşmasıdır. Kollejen birikimi nedeniyle permeabilitenin daha da azalması nedeniyle koklear hasarın azalması (93,94).
4. Yuvarlak pencere membranı normalde negatif yüklüdür. Pozitif yüklü moleküllerin varlığında, nötrofil lizozomları ortamı nötralize etmeye çalışır ve yuvarlak pencere membranının geçirgenliği bu maddelere karşı azalır (19).

Kronik süpüratif otitis mediada tedavisinde kullanılan sistemik ve topikal antibiyotiklerin, alerjik reaksiyonlara sebep olacağı ya da sekonder mantar enfeksiyonlarına yol açabileceği görülmüştür (95). Mantar enfeksiyonlarının eradikasyonunda kullanılan ilaçlarında iç kulağa etkisi önem kazanmaktadır.

3.4.5.a. Siprofloksasin

Siprofloksasin hidroklorid, flor bağlanmış 4 kinolon grubuna sahip sentetik bir antibiyotiktir (95,96). Sistemik enfeksiyonlarda en fazla denenmiş olan fluorokinolondur. Aynı zamanda etki gücü en yüksek minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK) değerleri en küçük olan fluorokinolon türevidir (97). Siprofloksasin, kromozom heliksinin çevrilmesi ve ayrılması için gerekli olan bakteriyel DNA-giraz enzimini inhibe eder. Bu durumda, genlerdeki bilgiler okunamayacağından, protein sentezi bloke edilmiş olur (98). Siprofloksasine ekli metal grupları siproflaksasinin etkinliğini daha da artırmaktadır. Siprofloksasin lipofilik özelliği fazla, geniş spektrumlu ve hızlı bakterisid etkiye sahip bir ilaçtır (97).

Siproflaksasin kolesteatomlu veya kolesteatomsuz KSOM'de izole edilen patojenlere etkili bir antimikrobial spektruma sahiptir. Yapısal olarak nalidiksik aside benzerlik gösteren bu antibiyotik, P.aureus, P.aureus (metisiline dirençli), S. epidermidis, enterobakterler, H. influenza, M. catarrhalis ve neisseria'lara belirgin etki gösterir (98). Siprofloksasin, streptokok türleri ve enterokoklara orta derecede, B.fragilis ve diğer anaerobik bakterilere zayıf derecede etkilidir (98). Siprofloksasin bu bakteriyel spektrumu ile KSOM tedavisinde en etkili antibiyotiklerden biridir (96,98-100).

Siproflaksasin deney hayvanlarında konrotoksik oldukları gösterilmiştir. İnsanlardaki artropatilerin görülmesinin de kondrotoksik etkiden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Bu nedenle bebek, çocuk ve adölesanlarda kullanılması tavsiye edilmez. Gebelerde ve emziren kadınlarda da kontrendikedir (97). Günümüzde siprofloksasin oral tablet, İntravenöz ve oftalmik topikal solüsyon formlarıyla kullanılır. En sık görülen yan etkileri, gastrointestinal tahrişe bağlı bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ve iştahsızlıktır. Cildin ışığa olan duyarlılığını artırır (97).

Siprofloksasinin, KSOM'deki aerobik bakteriyolojik spektruma spesifik olması nedeniyle, topikal antibiyoterapide faydalı olacağı düşünülmekle beraber, ototoksisite yönünden güvenilirliğiyle ilgili araştırmalar halen devam etmektedir (101).

3.4.5. b. Prednisolon (Prednisolone sodium phosphate -- % 0.125)

Prednisolon kimyaca delta-1 hidrokortizondur. Bütün kortikosteroidler gibi 21 karbon atomlu pregnan iskeleti içerir. C-17 karbonunda iskelete bağlanmış iki karbonlu bir radikal vardır. 3 ve 4 numaralı karbonlar arasında da bir çift bağ bulunur (97).

Kortikosteroidler KSOM'de dış kulak ve orta kulak enflamasyonunda antienflamatuar etkisinden faydalanmak için kullanılırlar. Antienflamatuar etkiyi enflamasyon oluşmasına neden olan bazı faktörlerin sentezini önleyerek sağlarlar. Akut enflamasyon oluşmasında nötröfiller tarafından salgılanan kemotaktik faktörler diğer nötrofil, monosit ve makrofajların iltahap alanına migrasyonunda önemli rol oynar. Enflamasyon olayı sırasında aktive edilen nötröfiller ve diğer hücrelerin kandan dokuya geçmesi için önce post kapiller venüllerin yüzeyine yapışması gerekir. Bunun için lökosit yüzeyindeki integrin moleküllerinin ve endotel hücre yüzeyindeki endotelial lökosit adezyon molekülü-1(ELAM-1) ve intrasellüler adezyon molekülü-1(İCAM-1) sayılarının artması gereklidir.

Kortikosteroidler bu moleküllerin sentezini inhibe eder. Araşidonik asit metabolitlerinin oluşumunu azaltır. Akut faz reaktanları ve sitokinlerin sentez ve salınmasını inhibe eder. Lizozim membranını stabilize ederek antienflamatuar etki gösterirler (97).

KSOM ve eksternal otitte antienflamatuar etkilerinden faydalanılmak için kullanılan prednisolonlu damlalar antibiyotikli damlalarla beraber kullanılabilir. KSOM ve eksternal otitte kullanım şekli günde iki ya da üç defa, üç ya da dört damladır. Ikeda ve Morizono (102) Prednisolon koklear fonksiyonlara olan etkilerini araştırmış, ancak anlamlı değişiklik tespit edememişlerdir. Kortikosteroidlerin timpanik membran perforasyonlarında uygulanarak iyileşmenin değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise timpanik membran perforasyonlarını geciktirici etkisi de olduğu tespit edilmiştir (103). Sistemik yada lokal kortikosteroid tedavisi altındaki kişilerde virütik ve fungal fırsatçı enfeksiyonlar kolayca gelişebilir. KSOM deki kullanımı sırasında da mantar enfeksiyonlarını artırdığı için dikkatli olunmalıdır. Lokal olarak uygulanmasında yan etkisi fazla değildir, ciltte atrofi gelişebilir ve uygulanan bölge dermis dokusunda kollojen azalır (97).

3.4.5.c. Oksikonazol

Antimikotik etkili, geniş spektrumlu bir imidazol derivativesidir (97). İn vivo ve in vitro şekilde etki gösterirler (97). İmidazol türevi antifungal ilaçlar mantar hücrelerinin sitoplazmasında ki ana sterol bileşiği olan ergosterol'un sentezini, 14-metillanosterol'un desmetildihidrolanosterola dönüşümü basamağında inhibe ederler. Bu dönüşümü yapan 14 alfa-demetilaz enzimi, bir mikrozomal sitokrom P-450 türüdür. İmidazol ve triazol türevi ilaçlar bu sitokrom P-450 yi selektif olarak inhibe eder. Mantarların P-450 si imidazol türevine memelilerin aynı enzimine kıyasla 1000 kez daha duyarlıdır. Sonuçta mantar hücrelerinin büyümeleri inhibe edilir. Hücre membran permabilitesi bozulur (97).

Tüm fungal enfeksiyonlarda etkilidir. Etki spektrumunda bulunan patojenler; *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* ve *Microsporum* gibi dermatofitler, *Candida albicans* gibi maya mantarları, pityriasis versicolor etkeni *Malassezia furfur*'dur. Mantar ve gram (+) bakterilere bağlı mikst enfeksiyonların tedavisinde de endikedir. Otomikozda günde bir iki defa uygulanır. Tedavi süresi en az üç haftadır. Cilt reaksiyonlarından başka tespit edilmiş önemli bir yan etkisi yoktur (97).

Oksikonazolle KSOM ve DKY de kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Oksikonazol'un fungal enfeksiyonları tedavideki etkinliğini araştıran ve tartışan çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda da oksikonazol etkili ve yeterli olarak tespit edilmiştir (104,105).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Denekler

Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Laboratuvar'ından temin edilen 250-300 gr ağırlığında 20-30 haftalık 98 adet guinapig üzerinde, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alınarak gerçekleştirildi. Kullanılan sarf malzemeleri, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) birimi tarafından sağlandı. Tüm deneklerin kulakları otoskopik olarak değerlendirildi. Dış kulak yolları ve kulak zarı normal olan denekler çalışmaya alındı.

Tüm çalışma boyunca “Deney hayvanlarında cerrahi teknik” prensiplerine uyuldu.

Deneklerin bakımı Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde (FÜTDAM) özel bir odada yapıldı ve denekler özel yemlerle beslendi.

4.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Çalışmaya alınan toplam 98 denek 30, 30, 30 ve 8 olmak üzere 4 gruba ayrıldı. 30' aralı ilk 3 gruptaki denekler, grup içinde 10'aralı 3 alt gruba daha ayrıldı. Çalışmaya tüm deneklerin sol kulağı alındı.

Grup 1 Siprofloksasin Grubu (n=30): Bu grup içinde 1. alt gruba (n=10) insanda kg başına uygulanan doza eşdeğer dozda, 2. alt gruba (n=10) insanda kg başına uygulanan doza eşdeğer dozun üçte biri oranında, 3. alt gruba (n=10) ise insanda kg başına uygulanan doza eşdeğer dozun 10 katı siprofloksasin intratimpanik olarak verildi. İlaç dozları deneklere günde üç kez yedi gün boyunca uygulandı.

Grup 2 Prednisolon Grubu (n=30): Bu grup içinde 1. alt gruba (n=10) insanda kg başına uygulanan doza eşdeğer dozda, 2. alt gruba (n=10) insanda kg başına uygulanan doza eşdeğer dozun üçte biri oranında, 3. alt gruba (n=10) ise insanda kg başına uygulanan doza eşdeğer dozun 10 katı prednisolon intratimpanik olarak verildi. İlaç dozları deneklere günde üç kez yedi gün boyunca uygulandı.

Grup 3 Oksikonazol Grubu (n=30): Bu grup içinde 1. alt gruba (n=10) insanda kg başına uygulanan doza eşdeğer dozda, 2. alt gruba (n=10) insanda kg başına uygulanan doza eşdeğer dozun üçte biri oranında, 3. alt gruba (n=10) ise insanda kg başına uygulanan doza eşdeğer dozun 10 katı oksikonazol

intratimpanik olarak verildi. İlaç dozları deneklere günde iki kez yedi gün boyunca uygulandı.

Grup 4 Kontrol Grubu (n=8): Bu gruptaki denekler kontrol grubu olarak alındı. Bu gruptaki deneklere günde üç defa intratimpanik olarak yedi gün boyunca steril distile su uygulandı.

Tüm deneklere 65 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı ilaç, Türkiye) ve 12.5 mg/kg Xylazin hidroklorid (Rompun, Bayer ilaç, Türkiye) intramuskuler olarak enjekte edilerek anestezi sağlandı. Deneklerin sol kulakları %70'lik etil alkol ile yıkandı ve temizlendi. Steril şartlarda kulak kanalına uygun bir spekulum yerleştirildi. Operasyon mikroskobu (Zeiss, Germany) kullanılarak 22 cc'lik lakrimal prob yardımıyla timpanik membran anterior inferior bölümünden orta kulağa ulaşıldı. İlaç dozu bu şekilde yedi gün boyunca gruplara uygun olarak verildi. İlaç dozları insanlara kg başına verilen doz standart kabul edilerek ayarlandı.

Tüm deneklere gruplarına göre ayarlanan dozda, yedi gün boyunca intratimpanik olarak siprofloksasin ve prednisolon günde üç kez, Oksikonazol ise günde iki kez verildi. Yedinci gün sonunda tüm gruplara BERA ve DPOAE testi yapıldı ve deneklerin ortalama işitme eşikleri yeniden değerlendirildi.

Birinci hafta sonunda BERA ve DPOAE testi yapılan denekler iki hafta takip edildi. Bu süre boyunca deneklere intratimpanik ilaç uygulaması yapılmadı. Her gruptan iki adet denek yedinci günde BERA ve DPOAE testi yapıldıktan sonra immunhistokimyasal araştırma için dekapite edildiğinden 21. günde her grupta geri kalan sekiz adet kobaya üçüncü kez BERA ve DPOAE testi yapıldı. Çalışmaya başlamadan, intratimpanik ilaç uygulamaya başladıktan sonra yedinci günde ve 21. günde tekrarlanan BERA ve DPOAE testleri ile deneklerin işitme eşikleri koklear rezervleri değerlendirildi.

4.4. Deneklere BERA ve DPOAE testi uygulanması

Tüm deneklerin, intratimpanik ilaç enjeksiyonundan önce işitme eşikleri saptandı. Bunun için 65 mg/kg ketamin ve 12.5 mg/kg xylazin intramusküler yoldan verilerek anestezi sağlandı. Daha sonra 24-26⁰ C' de sabit tutulan ses izolasyonlu bir odada, Homoth BERA-System 4000 marka BERA cihazı ile tüm deneklerin işitme eşikleri tayin edildi ve DPOAE testi ile iç kulak fonksiyonları incelendi. Bu işlemler intratimpanik ilaç enjeksiyonundan önce, ilaç uygulaması başlangıcından yedi gün sonra ve 21 gün sonra olmak üzere her bir kobaya toplam

üç kez tekrarlandı. Deneğe BERA ve DPOAE testi uygulaması şekil 8, 9 da gösterilmiştir.

Deneklere Beyerdynamic DT48 numaralı kulaklık vasıtasıyla 110-40 dB SPL arasında 0.1 msn süreli rarefaksiyon kliği verilerek BERA testi yapıldı. Şekil 10'da kullanılan BERA test sistemi gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan uyarının özellikleri tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 8. Deneğe BERA testi uygulaması



Şekil 9. Deneğe DPOAE testi uygulanması



Şekil 10. Çalışmada kullanılan BERA test sistemi

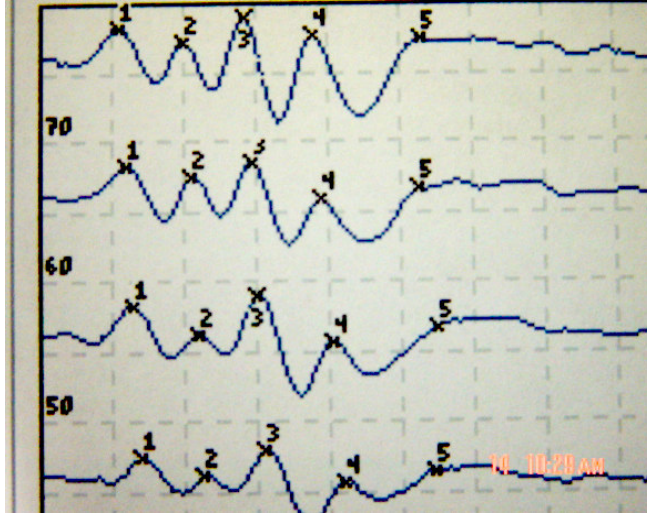
Tablo 1. Çalışmada Kullanılan Uyaranın Özellikleri

Uyaranın Parametresi	Kliğin Durumu
Tipi	Monoaural klik
Süresi	0.1 msn
Hızı	10 / sn
Polaritesi	Rarefaksiyon

Beyinsapı uyarılmış cevap odyometrisi testi kaydı için 1024 uyaranla elde edilen cevaplar averajlandı. Elde edilen cevaplarda, III ve V. dalgalar işaretlendi. Dalgalar pozitif ve negatif dalgalar halinde monitorize edildi. Tüm ölçümler sağ ve sol kulak için ayrı ayrı yapıldı ve her bir kayıt iki kez tekrarlanarak dalga formlarından emin olunmaya çalışıldı. İlaçlar yalnızca sol kulağa yapıldığı için sağ kulaklar değerlendirmeye alınmadı. Çalışmada kullanılan kayıt parametreleri tablo 2’de gösterilmektedir. Elde edilen normal bir BERA testi trasesi şekil 11’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmada Kullanılan Kayıt Parametreleri

Frekans alt sınırı	200 Hz
Frekans üst sınırı	3000 Hz
Amplifikatör duyarlılığı	20 mikrovolt/div
Averajlanan uyaran sayısı	1024
Analiz süresi	10 msn
Gösterme duyarlılığı	200 nv



Şekil 11. Normal bir BERA testi trasesi

Beyinsapı uyarılmış cevap odyometrisi sonrası tüm kobaylara DPOAE testi uygulandı ve elde edilen f1 ve f2 değerleri karşılaştırıldı.

4.5. Histopatolojik Değerlendirme

Deneklere yedi ve 21. günlerde BERA ve DPOAE testi yapıldıktan sonra her gruptan ikişer adet denek verilen anestezi sonrası, giyotin sistemi yardımıyla tek hamlede dekapite edildi. Ardından her bir denek prone pozisyonunda yatırıldı ve deneklerin baş kısımlarının arkasından öne doğru, buruna kadar insizyon yapılarak kafa cildi ikiye ayrıldı. Her iki yanda künt diseksiyon yapılarak, kafatası ortaya konuldu. Kafatası kemiği ortadan dikkatle kesilerek her iki tarafta timpanik bullalar görüldü. Timpanik bullada kabarıklık yapan koklea, etraf kemik dokuya zarar verilmeksizin özenle disseke edildi ve en blok olarak çıkarıldı. Çıkarılan kokleanın makroskobik resmi şekil 12 de gösterilmektedir.



Şekil 12. Guinapig timpanik bullası ve kokleası

Her bir denegin çıkarılan kokleaları %2 fosfat tamponlayıcı gluteraldehit içinde saklandı. Elde edilen spesmenlerin ışık ve elektron mikroskopik incelemeleri için histopatoloji labaratuvarına hızla transportu sağlandı.

4.5.1 Işık Mikroskopisi İncelemesi İçin Doku Hazırlanışı

Disseke edilmiş koklea spesmenleri %10 EDTA solusyonunda üç hafta boyunca dekalsifikasyona tabi tutuldu. Takiben dokular %10 formaldehit solusyonunda 24 saat tespit edildi. Tespit işleminden sonra dokular 24 saat musluk suyunda yıkandı ve dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrasyon sağlandı. Dokular xylolde şeffaflaştırıldı ve parafin infiltrasyonu yapıldıktan sonra bloklandı. Parafin bloklardan polilizinli lam üzerine 5 µm'lik kesitler alındı.

4.5.2. Elektron Mikroskopisi İncelemesi İçin Doku Preparasyonu

Alınan doku örnekleri EDTA (10 cc gluteraldehit %25, 70cc fosfat tampon, 6 gr EDTA) ve gluteraldehit çözeltisi içinde dört hafta dekalsifiye edildi. Örnekler yeterince dekalsifiye olduktan sonra %2'lik osmiyum tetroksit ile postfiksasyon yapıldı. Dereceli alkollerden geçirilerek dehidrate edildi ve rutin elektron mikroskobu doku takibi sonrasında araldite CY212 epoxy resin kit içine gömüldü. 60°C de 48 saat etüv içinde polimerize edildi. Elde edilen blokların hepsinden 2 µm kalınlığında kesitler alındı. Korti organına ait kısım dilimlendi ve 70-90 nm kalınlığında kesitler bakır gridler üzerine alındı. Uranil asetat-kurşun sitrat ile kontrastlandıktan sonra Jeol JEM 1010 /Japon elektron mikroskobunda incelenip fotoğraflandı.

4.5.3. İmmunohistokimya

Kesitler ksilol ile deparafinize edildi. Alkol serilerinden geçirildikten sonra distile su ile yıkandı. Oda ısısında %0.1-1 H₂O₂ ile inkübasyon sonrası fosfat tamponlu salin (Phosphate Buferred Saline, PBS) ile yıkandı ve avidin biyotin boyama yöntemine geçildi. Kesitler %10 normal bovin serum ile muamele edildi. Daha sonra caspase-3 goat polyclonal IgG primer antikoru 1:400 oranında normal bovine serum ile dilue edildi. Kesitler +4⁰ C'de bir gece boyunca kaspaz ile inkübe edildi. Negatif kontrol kesitlerine sadece PBS damlatıldı. Ertesi gün kesitler PBS ile yıkayıp sekonder antikor (biotinli bovin antigoat), takiben HRP (Horse Radish Peroxidase) ile inkübe edildi. PBS ile yıkandıktan sonra DAB kromojeni uygulandı. Distile su ile yıkanan kesitlere hemotoksilen ile zıt boyama yapıldı. Çeşme suyunda mavilik gidinceye kadar yıkanan kesitler distile su ile yıkayıp alkol ve ksilol serilerinden geçirildikten sonra kapatıldı.

4.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Deneyisel çalışma sonucunda BERA testi ile elde edilen işitme eşikleri kaydedildi. İlaç uygulanmadan önceki BERA testi eşik sonuçları ile ilaç uygulanmasına başladıktan yedi gün sonra ve 21. gün sonra elde edilen BERA testi işitme eşikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Aynı şekilde elde edilen DPOAE testi sonuçları istatistiksel anlamlılık bakımından karşılaştırıldı.

Beyin sapı uyarılmış cevap odyometrisi ve DPOAE ile belirlenen eşik sonuçlarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında gruplar arasındaki farklılıklar çift yönlü varyans analizi kullanılarak hesaplandı. T-*istatistik* analizi kullanıldı. P değeri <0.05, anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. BERA ve DPOAE Testi Sonuçları

İntratimpanik ilaç uygulanmasına başlamadan önce yapılan BERA ve DPOAE testinde dört gruptaki deneklerin tümünün işitme eşiklerinin normal düzeylerde olduğu saptandı. Bütün deneklerde, 40 dB düzeyinde III. ve V. dalgalar elde edilmişti ve denekler arasında işitme eşikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

İntratimpanik siprofloksasin uygulanan deneklerin çalışmaya başlamadan önce, ilaç uygulamasına başladıktan yedi gün sonra ve 21 gün sonra yapılan BERA testi sonuçları tablo 3 de DPOAE testi sonuçları ise tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 3. İntratifimpanik siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlamadan, ilaç uygulamasına başladıktan sonra yedinci günde ve 21 günde yapılan BERA testinde tespit edilen işitme seviyeleri.

Sıra no	1.gün	7. gün	21.gün
A 1	40 dB	50 dB	50 dB
A 2	50 dB	40 dB	50 dB
A 3	40 dB	40 dB	40 dB
A 4	40 dB	40 dB	40 dB
A 5	40 dB	50 dB	40 dB
A 6	40 dB	40 dB	50 dB
A 7	40 dB	50 dB	40 dB
A 8	40 dB	50 dB	40 dB
A 9	40 dB	40 dB	
A 10	40 dB	40dB	
B 1	40 dB	50 dB	50 dB
B 2	40 dB	50 dB	40 dB
B 3	40 dB	40 dB	40 dB
B 4	40 dB	40 dB	40 dB
B 5	40 dB	40 dB	40 dB
B 6	40 dB	40 dB	40 dB
B 7	40 dB	50 dB	50 dB
B 8	40 dB	40 dB	40 dB
B 9	40 dB	40 dB	
B 10	40 dB	40 dB	
C 1	40 dB	50 dB	70 dB
C 2	50 dB	50 dB	60 dB
C 3	50 dB	50 dB	50 dB
C 4	40 dB	70 dB	70 dB
C 5	50 dB	50 dB	50 dB
C 6	50 dB	50 dB	50 dB
C 7	40 dB	70 dB	50 dB
C 8	40 dB	70 dB	50 dB
C 9	40 dB	50 dB	
C 10	40 dB	50 dB	

A: İnsanda kg başına verilen doza eşdeğer intratifimpanik siprofloksasin uygulanan grup,

B: İnsanda kg başına verilen dozun 1/3 üne eşdeğer intratifimpanik siprofloksasin uygulanan grup,

C: İnsanda kg başına verilen dozun 10 katına eşdeğer intratifimpanik siprofloksasin uygulanan grup

Tablo 4. İntratifimpanik siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlamadan, ilaç uygulamasına başladıktan sonra yedinci gün ve 21. gün de yapılan DPOAE testinde elde edilen DP1 ve DP2 değerleri.

Sıra no	1.gün		7.gün		21.gün	
	DP1	DP2	DP1	DP2	DP1	DP2
A 1	27,6	19,7	26,6	20,60	27,5	19
A 2	25,6	18,6	25	17,50	24,56	17,86
A 3	17,6	-3,75	16,50	-4	17,89	-4,75
A 4	20,9	18,5	19	17,98	22,5	18,55
A 5	21,2	22,9	21,4	23,60	24,5	22,20
A 6	15,6	-5,89	16,30	-3,10	15,3	6,5
A 7	26,1	23,1	25	24,50	25,25	22,9
A 8	23,4	23,8	24,5	24,70	23,50	23,60
A 9	14,2	22,7	15	24,20		
A 10	20,8	19,9	20,50	18		
B 1	26,5	18,4	25,50	18,10	27,00	17,00
B 2	4,04	2,35	5,01	2,06	4,50	21,90
B 3	29,6	22,5	28,30	21,30	27,10	22,40
B 4	21,6	12	22,00	13,00	23,60	12,5
B 5	24,2	20,7	23,50	20,2	25	20
B 6	26,1	24,8	24,1	25,20	25,37	24,80
B 7	14,2	15,7	13,6	17,2	15	14,30
B 8	11,9	-2	13,50	-4,8	11,70	-3,80
B 9	14,8	21,9	13	22		
B 10	26,1	14,4	25,50	13,20		
C 1	7,24	10,5	10,4	-1,01	-19	-10,7
C 2	8,69	13	6,62	-4,44	-13	-8,78
C 3	22,6	26	17,6	7,96	-7,53	-10,1
C 4	5,06	5,96	5,81	6,37	-19,6	-9,61
C 5	22,2	23,9	3,65	-11,7	6,6	-5,48
C 6	20,4	21,3	5,87	8,62	14,3	-4,77
C 7	9,19	-1,27	0,33	1,25	-16,1	-7,16
C 8	23,2	24,1	4,45	-0,02	-3,03	-12,9
C 9	3,21	1,68	3,71	12,9		
C 10	29,6	22,5	1,09	-2,15		

A: İnsanda kg başına verilen doza eşdeğer intratifimpanik siprofloksasin uygulanan grup,

B: İnsanda kg başına verilen dozun 1/3 üne eşdeğer intratifimpanik siprofloksasin uygulanan grup

C: İnsanda kg başına verilen dozun 10 katına eşdeğer intratifimpanik siprofloksasin uygulanan grup.

İnatratimpanik siprofloksasin uygulamasına başladıktan yedi gün sonra ve 21 gün sonra yapılan BERA testi ile elde edilen işitme eşikleri ve DPOAE testi ile da elde edilen DP1 ve DP2 değerleri karşılaştırıldığında, insanda kg başına verilen doza eşdeğer inatratimpanik siprofloksasin verilen grup ile insanda kg başına verilen eşdeğer dozun 1/3 ü dozunda inatratimpanik siprofloksasin verilen grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Ancak insanda kg başına verilen dozun 10 katına eşdeğer intratimpanik siprofloksasin verilen grupta BERA testi ile elde edilen işitme eşikleri ve DPOAE testinde elde edilen DP1 ve DP2 değerleri intratimpanik siprofloksasin verilen diğer iki grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Normal dozda ve uygun sürede verilen intratimpanik siprofloksasin deneklerde ortalama işitme eşiklerini etkilememekle birlikte, normal dozun 10 katı dozda verilen siprofloksasinin ortalama işitme eşiğini olumsuz yönde etkilediği tespit edildi.

İnatimpanik prednisolon uygulanan deneklerin çalışmaya başlamadan önce, ilaç uygulamasına başladıktan sonra yedinci gün ve 21. gün de yapılan BERA testi sonuçları tablo 5 de DPOAE testi sonuçları ise tablo 6 de gösterilmiştir

Tablo 5. İntratifimpanik prednisolon uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlamadan, ilaç uygulamasına başladıktan sonra yedinci ve 21. gün sonra yapılan BERA testinde tespit edilen işitme seviyeleri.

Sıra no	1.gün	7. gün	21.gün
A 1	40 dB	40 dB	40 dB
A 2	40 dB	40 dB	40 dB
A 3	40 dB	40 dB	40 dB
A 4	40 dB	40 dB	40 dB
A 5	40 dB	50 dB	40 dB
A 6	40dB	40 dB	40 dB
A 7	40 dB	40 dB	50 dB
A 8	40 dB	50 dB	50 dB
A 9	40 dB	40 dB	
A 10	40 dB	50 dB	
B 1	40 dB	40 dB	40 dB
B 2	40 dB	40 dB	40 dB
B 3	40 dB	40 dB	40 dB
B 4	40 dB	40 dB	40 dB
B 5	40 dB	40 dB	50 dB
B 6	40 dB	40 dB	50 dB
B 7	40 dB	40 dB	40 dB
B 8	40 dB	40 dB	40 dB
B 9	40 dB	40 dB	
B 10	40 dB	40 dB	
C 1	40 dB	50 dB	40 dB
C 2	40 dB	50 dB	40 dB
C 3	40 dB	50 dB	50 dB
C 4	40 dB	50 dB	40 dB
C 5	40 dB	50 dB	40 dB
C 6	40 dB	50 dB	50 dB
C 7	40 dB	50 dB	50 dB
C 8	40 dB	50 dB	50 dB
C 9	40 dB	50 dB	50 dB
C 10	40 dB	50 dB	

A: İnsanda kg başına verilen doza eşdeğer intratifimpanik prednisolon uygulanan grup,

B: İnsanda kg başına verilen dozun 1/3 üne eşdeğer intratifimpanik prednisolon uygulanan grup,

C: İnsanda kg başına verilen dozun 10 katına eşdeğer intratifimpanik prednisolon uygulanan grup.

Tablo 6. İntratifimpanik prednisolon uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlamadan, ilaç uygulamasına başladıktan sonra yedinci gün ve 21. gün sonra yapılan DPOAE testinde elde edilen DP1 ve DP2 değerleri.

Sıra no	1.gün		7.gün		21.gün	
	DP1	DP2	DP1	DP2	DP1	DP2
A 1	23,7	23,5	13,4	22,5	17,5	12,3
A 2	26,8	22,7	22,5	20,6	10,4	4,18
A 3	21,5	16,4	14,7	14,2	1,81	-1,32
A 4	23,4	16,6	9,25	18,4	9,37	-2,79
A 5	20	15,7	27,3	22,6	-0,3	-14,4
A 6	28	24,5	19,2	16,8	13,4	2,21
A 7	12,3	7,52	14,6	18,8	18,9	12,8
A 8	5,68	1,55	3,58	-5,55	3,93	7,1
A 9	4,032	-3,61	9,57	-2,27	24,2	21,8
A 10	21,2	20,3	21,3	15,6		
B 1	9,61	10,7	6,38	-12,6	1,57	-9,8
B 2	6,84	1,23	16,9	3,43	4,08	-3,5
B 3	6,22	11,6	16	11,4	21,9	16,8
B 4	17,7	12	10,8	11	5,14	-3,04
B 5	16,8	14,4	5,13	-6,38	9,32	11,1
B 6	0,71	0,14	1,52	-0,46	5,87	-1,71
B 7	10,8	7,59	5,77	-8,23	9,5	9,01
B 8	4,06	1,3	4,09	-7,46	11,4	-4,59
B 9	22,9	20,2	2,22	0,63		
B 10	4,06	-1,3	0,98	-4,57		
C 1	17,4	-4,2	-8,82	-9,36	11,9	11,7
C 2	24,3	11,3	-9,27	-3,04	-2,55	6,27
C 3	21,3	23,5	9,2	7,4	-15,9	-9,59
C 4	21,7	-3,32	-8,73	-6,67	-14,9	-15,4
C 5	11,5	-5,84	2,12	-8,49	-4,14	-4,21
C 6	10,7	8,31	2,82	-4,43	3,27	1,17
C 7	26,5	13,3	-1,28	9,74	0,38	0,79
C 8	14,8	-4,58	-2,35	-5,4	-14	-8,99
C 9	24,4	11,7	4,6	-3,19	11,2	-7,5
C 10	13,6	14,7	3,66	4,52		

A: İnsanda kg başına verilen doza eşdeğer intratifimpanik prednisolon uygulanan grup,

B: İnsanda kg başına verilen dozun 1/3 üne eşdeğer intratifimpanik prednisolon uygulanan grup,

C: İnsanda kg başına verilen dozun 10 katına eşdeğer intratifimpanik prednisolon uygulanan grup.

İnatratimpanik prednisolon uygulamasına başladıktan yedi gün ve 21 gün sonra yapılan BERA testi ile elde edilen işitme eşikleri ve DPOAE de elde edilen DP1 ve DP2 değerleri karşılaştırıldığında, insanda kg başına uygulanan doza eşdeğer inatratimpanik prednisolon verilen grup ile insanda kg başına uygulanan eşdeğer dozun 1/3'ü inatratimpanik prednisolon verilen grup ve kontrol grubu değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ancak insanda kg başına verilen dozun 10 katına eşdeğer inatratimpanik prednisolon verilen grupta BERA

testi ile elde edilen işitme eşikleri ve DPOAE de elde edilen DP1 ve DP2 değerleri intratimpanik prednisolon verilen diğer iki grup ve kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Normal dozda ve uygun sürede verilen intratimpanik prednisolon deneklerde ortalama işitme eşiklerini etkilememekle birlikte, normal dozun 10 katı dozda verilen prednisolon dozunun ortalama işitme eşiğini olumsuz yönde etkilediği tespit edildi.

İnatimpanik oksikonazol uygulanan deneklerin çalışmaya başlamadan önce, ilaç uygulamaya başladıktan sonra yedinci gün ve 21. günde yapılan BERA testi sonuçları tablo 7’de DPOAE testi sonuçları ise tablo 8’de gösterilmiştir

Tablo 7. İntratifpanik oksikonazol uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlamadan, ilaç uygulamasına başladıktan sonra yedinci gün ve 21. günde yapılan BERA testinde tespit edilen işitme seviyeleri.

Sıra no	1.gün	7. gün	21.gün
A 1	40 dB	40 dB	50 dB
A 2	40 dB	40 dB	50 dB
A 3	40 dB	70 dB	50 dB
A 4	40 dB	70 dB	50 dB
A 5	40 dB	60 dB	50 dB
A 6	50 dB	50 dB	50 dB
A 7	50 dB	50 dB	50 dB
A 8	50 dB	50 dB	50 dB
A 9	40 dB	50 dB	
A 10	40 dB	50 dB	
B 1	50 dB	50 dB	50 dB
B 2	50 dB	50 dB	50 dB
B 3	40 dB	50 dB	40 dB
B 4	40 dB	50 dB	40 dB
B 5	40 dB	50 dB	50 dB
B 6	40 dB	50 dB	40 dB
B 7	40 dB	50 dB	80 dB
B 8	40 dB	50 dB	80 dB
B 9	40 dB	50 dB	
B 10	40 dB	50 dB	
C 1	50 dB	60 dB	50 dB
C 2	50 dB	50 dB	40 dB
C 3	40 dB	40 dB	40 dB
C 4	40 dB	40 dB	40 dB
C 5	40 dB	50 dB	50 dB
C 6	40 dB	40 dB	40 dB
C 7	40 dB	40 dB	40 dB
C 8	40 dB	40 dB	40 dB
C 9	40 dB	50 dB	
C 10	40 dB	50 dB	

A: İnsanda kg başına verilen doza eşdeğer intratifpanik oksikonazol uygulanan grup,

B: İnsanda kg başına verilen dozun 1/3 üne eşdeğer intratifpanik oksikonazol uygulanan grup,

C: İnsanda kg başına verilen dozun 10 katına eşdeğer intratifpanik oksikonazol uygulanan grup.

Tablo 8. İntratifimpanik oksikonazol uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlamadan, ilaç uygulamasına başladıktan sonra yedinci gün ve 21. gün yapılan DPOAE testinde elde edilen DP1 ve DP2 değerleri.

Sıra no	1.gün		7.gün		21.gün	
	DP1	DP2	DP1	DP2	DP1	DP2
A 1	3,9	-8,26	-2	-6,22	-12,9	-7,57
A 2	23,5	21,3	2,3	-6,11	-13,4	-7,63
A 3	-1,95	0,14	-10,6	-8,2	-7,71	-10,1
A 4	21	14,2	-9,46	-13,6	3,42	-8,11
A 5	3,32	12,3	-2,88	-7,79	5,35	-9,88
A 6	3,32	12,3	-11,9	-11,7	-4,07	-3,81
A 7	3,74	-1,45	2,59	-2,91	-9,38	-14,6
A 8	8,07	3,51	0,96	-0,23	1,28	0,89
A 9	19,5	21,7	5,91	7,27		
A 10	-4,69	-5,3	2,96	-3,54		
B 1	26,8	20,7	-4,78	4,36	-8,07	-9,57
B 2	-0,17	-10,7	2,14	6,51	-6,73	-5,19
B 3	12,2	3,21	-2,45	-15,5	9,01	6,94
B 4	28,9	24,2	-0,69	-7,71	7,08	5,08
B 5	-3,22	-4,51	-8,65	-9,85	3,88	-2,2
B 6	-5,31	-12,8	7,89	7,71	-10	-6,82
B 7	22,5	20,3	-0,23	-13,3	-12,6	-7,5
B 8	-6,58	-11,9	-9,61	-9,49	1,74	-12,8
B 9	-6,78	-15,1	17	-0,98		
B 10	19,8	11,1	5,02	4,86		
C 1	22,5	10,7	7,56	10,3	-0,76	0,3
C 2	9,54	13	10,3	2,43	0,75	-1,33
C 3	28,6	19,6	3,36	-9,42	14,2	15,7
C 4	27,5	17,2	5,22	-1,9	6,6	-5,15
C 5	26	23,9	12,5	8,26	3,96	7,39
C 6	24,3	20,5	13,4	-12,4	3,98	4,31
C 7	28,4	19,6	9,33	7,28	5,52	4,85
C 8	29	19,8	6,94	11,1	8,73	2,68
C 9	24,1	23,8	-5,44	-6,6		
C 10	25,6	17,6	8,59	-9,08		

A: İnsanda kg başına verilen doza eşdeğer intratifimpanik oksikonazol uygulanan grup,

B: İnsanda kg başına verilen dozun 1/3 üne eşdeğer intratifimpanik oksikonazol uygulanan grup,

C: İnsanda kg başına verilen dozun 10 katına eşdeğer intratifimpanik oksikonazol uygulanan grup.

İnatrifimpanik oksikonazol uygulamasına başladıktan sonra yedinci gün ve 21. günde yapılan BERA testi ile elde edilen işitme eşikleri ve DPOAE testinde elde edilen DP1 ve DP2 değerleri karşılaştırıldığında, insanda kg başına uygulanan eşdeğer dozun 1/3 ü dozunda intratifimpanik oksikonazol verilen grup ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ancak insanda kg başına uygulanan eşdeğer dozda ve bunun 10 katına eşdeğer intratifimpanik oksikonazol verilen grupta BERA testinde elde edilen işitme eşikleri ve DPOAE testinde elde

edilen DP1 ve DP2 değerleri ile intratimpanik oksikonazol verilen diğer grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Normal dozda ve normal kulakta intratimpanik olarak uygulanan oksikonazol deneklerde çok düşük düzeyde ortalama işitme eşiklerini etkilese bile bu durum takip eden değerlendirmelerde düzelmişti. Sonuçta normal dozda ve uygun sürede verilen intratimpanik oksikonazol işitmeye kalıcı bir etkisi olmadığı için rahatlıkla kullanılabilir. KSOM'li kulaklarda enfeksiyona bağlı yuvarlak pencere geçirgenliğinde azalma olduğu için iç kulaga geçiş ihtimali de azalacaktır. Normal dozun 10 katı dozda verilen intratimpanik oksikonazol ise işitmeye kalıcı hasar vermiştir. Normal dozun üzerindeki kullanımlarda daha dikkatli olmak gereklidir.

İnatimpanik disitile su uygulanan deneklerin çalışmaya başlamadan önce, disitile su uygulamasına başladıktan sonra yedinci gün ve 21. gün de yapılan BERA testi sonuçları tablo 9'da DPOAE testi sonuçları ise tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9. İnatimpanik disitile su uygulanan kontrol grubu deneklerin disitile su uygulamasına başlamadan, disitile su uygulamasına başladıktan sonra yedinci gün ve 21. günde yapılan BERA testinde tespit edilen işitme seviyeleri.

Sıra no	1.gün	7. gün	21.gün
K1	40 dB	40 dB	40 dB
K 2	40 dB	40 dB	40 dB
K 3	40 dB	40 dB	40 dB
K 4	40 dB	40 dB	40 dB
K 5	40 dB	50 dB	40 dB
K 6	40 dB	50 dB	40 dB
K 7	40 dB	40 dB	
K 8	40 dB	40 dB	

K: Kontrol grubu; intratimpanik disitile su verilen denek grubu

Tablo 10. Kontrol grubu intratimpanik disitile su uygulanan deneklerin disitile su uygulamasına başlamadan, disitile su uygulamasına başladıktan sonra yedinci gün ve 21. günde yapılan DPOAE testinde elde edilen DP1 ve DP2 değerleri.

Sıra no	1.gün		7. gün		21.gün	
	DP1	DP2	DP1	DP2	DP1	DP2
K1	12,5	10,6	6,47	0,51	2,22	6,67
K 2	24,2	18,4	3,9	-3,27	-14,1	-6,71
K 3	24,5	20,4	7,12	0,42	4,7	-9,14
K 4	13	18,9	5,75	-8,7	16,6	20,4
K 5	-5,67	-10,1	16,2	4,52	26,6	25,5
K 6	24,9	15,8	1,34	-4,27	12,5	12,2
K 7	4,01	2,43	26,3	16,6		
K 8	18,7	0,89	25,6	17,9		

K: Kontrol grubu; intratimpanik disitile su verilen denek grubu

İnatrimpanik disitile su uygulamasına başladıktan sonra yedinci gün ve 21. günde yapılan BERA testi ile elde edilen işitme eşikleri ve DPOAE’ de elde edilen DP1 ve DP2 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

5.2. Elektron Mikroskopisi Bulguları

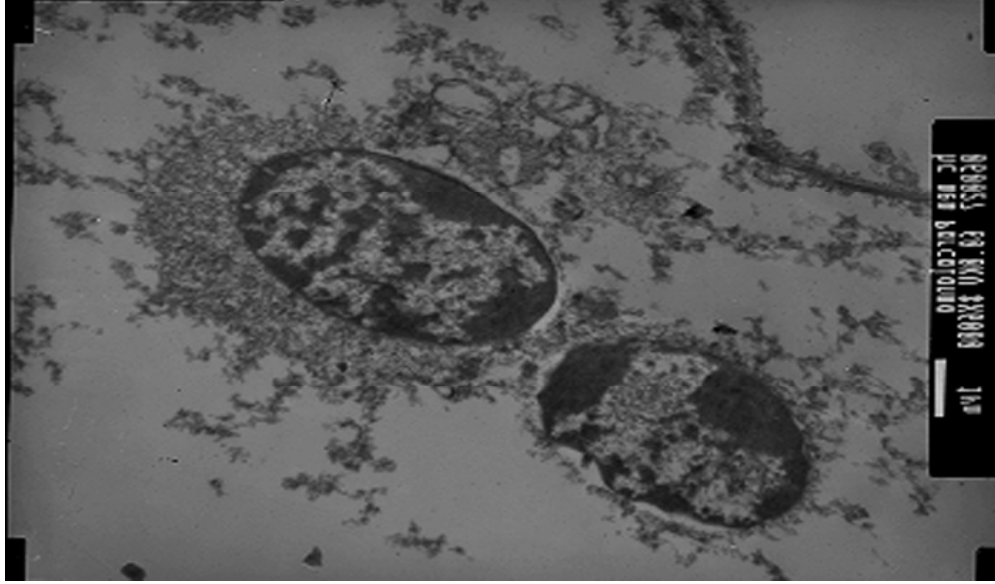
İnatrimpanik ilaç uygulamasına başladıktan 7 gün sonra yapılan BERA ve DPOAE testinden sonra her gruptan iki adet denek dekapite edilerek kokleaları elektron mikroskopik olarak incelendi. Kalan denekler iki hafta takip edildi. İki hafta sonunda BERA ve DPOAE testi uygulamasını takiben iki adet denek daha immunohistokimyasal araştırma için dekapite edildi.

İncelenen bütün denek kokleaların da intratimpanik verilen ilaçlara bağlı olduğu düşünülen ortak bulgular;

1. İntrasellüler sıvı birikmesi (dejenerasyon; bulanık şişme veya valuollu dejenerasyon şeklinde)
2. İnterstitiyel ödem,
3. Sitoplazma organellerinde parçalanma,
4. Hücreler arasında bağlantılarda kopma,
5. Hücre membranlarında az ya da çok parçalanmalar,
6. Silialı hücrelerde silialarda düzensizlik ya da kısalma izlendi.

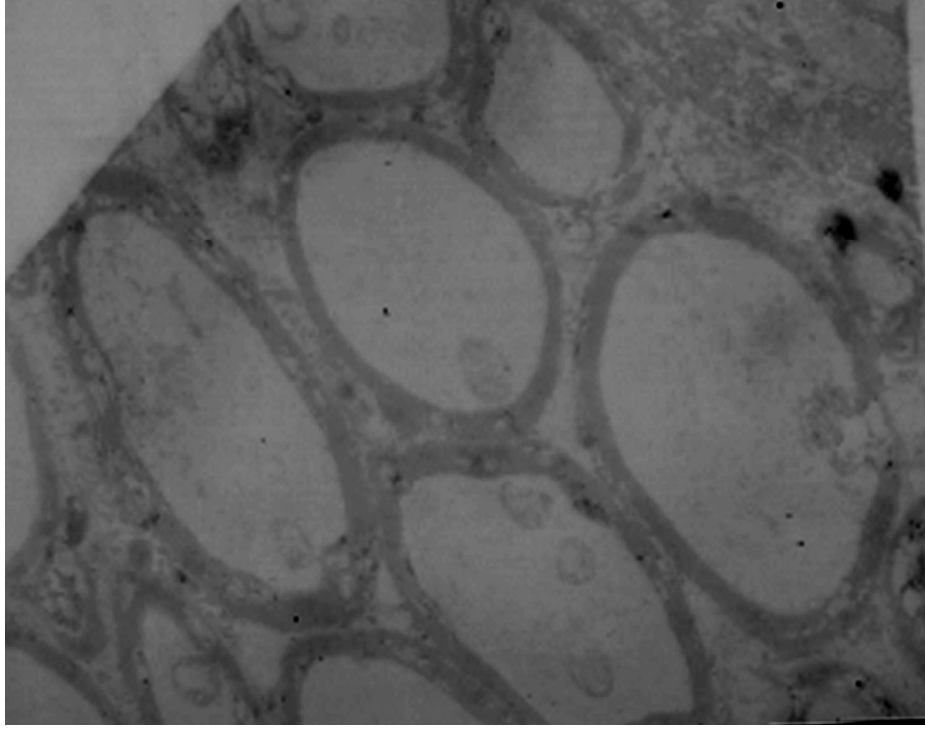
Bu bulguların şiddeti çalışmadaki gruplara göre değişmekteydi. Elektron mikroskopik olarak kokleaları incelenen tüm gruplar arasında, kokleada en şiddetli hasar insanda kg başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda intratimpanik

siprofloksasin uygulanılan grupta, ilaç uygulamasına başlandıktan sonra yedinci günde tespit edildi. Bu grupta saçlı hücrelerin çok ciddi zarar gördüğü, hücreler arasındaki bağlantı birimlerinin koptuğu, stoplazmalarının dağıldığı, organellerinin parçalandığı, buna karşın nükleuslarının yapısının ise nispeten sağlam kaldığı izlendi (Şekil 13).



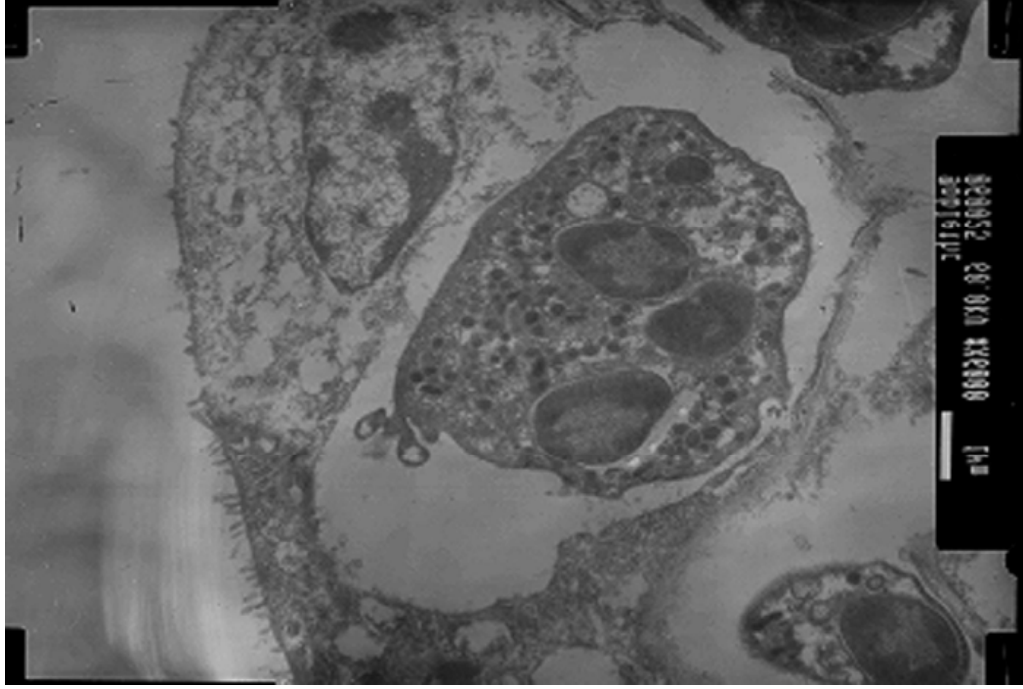
Şekil 13. İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlandıktan sonra yedinci günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.

İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda intratimpanik siprofloksasin uygulanılan grupta ilaç uygulamasına başlandıktan sonra yedinci günde dekapite edilen deneklerin kokleadan başlayan koklear sinir elektron mikroskopik incelenmesinde ise, axon lifleri içinde belirgin intrasellüler ödem izlendi. Axon lif içindeki organeller ödem sıvısı içinde yüzer durumda idi (Şekil 14).



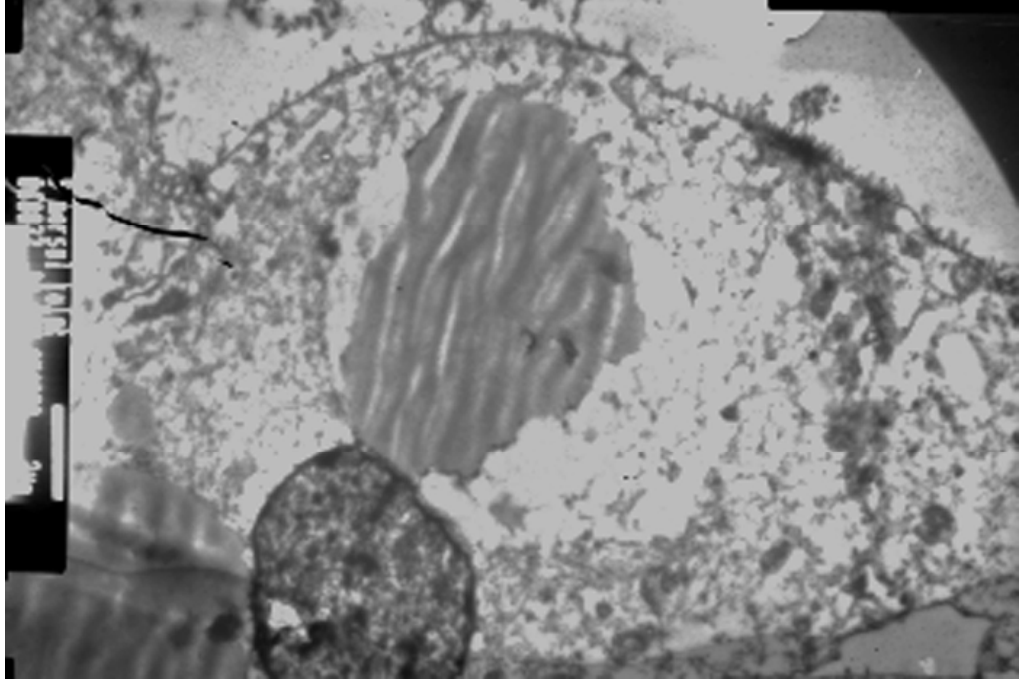
Şekil 14. İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlandıktan sonra yedinci günde koklear sinir hücrelerindeki elektron mikroskobik değişiklikler.

İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda intratimpanik siprofloksasin uygulanan grupta ilaç uygulamasına başlandıktan sonra 21. günde dekapite edilen deneklerin elektromikroskobik incelenmesinde hücrelerde atrofi belirgindi. Memranöz labirenti döşeyen epitel hücrelerinde belirgin atrofi, hücrelerin stoplazmasında vakuollu dejenerasyon ile epiteller arasında ve epitel altı dokuda lökosit infiltrasyonu görüldü. Diğer tüm alanlardaki hücrelerde bulanık şişme yada vakuollu dejenerasyon izlendi. Bu durum yedinci gündeki dekapite edilen deneklerin elektron mikroskobik inceleme bulguları ile karşılaştığında azalmıştı (Şekil 15).



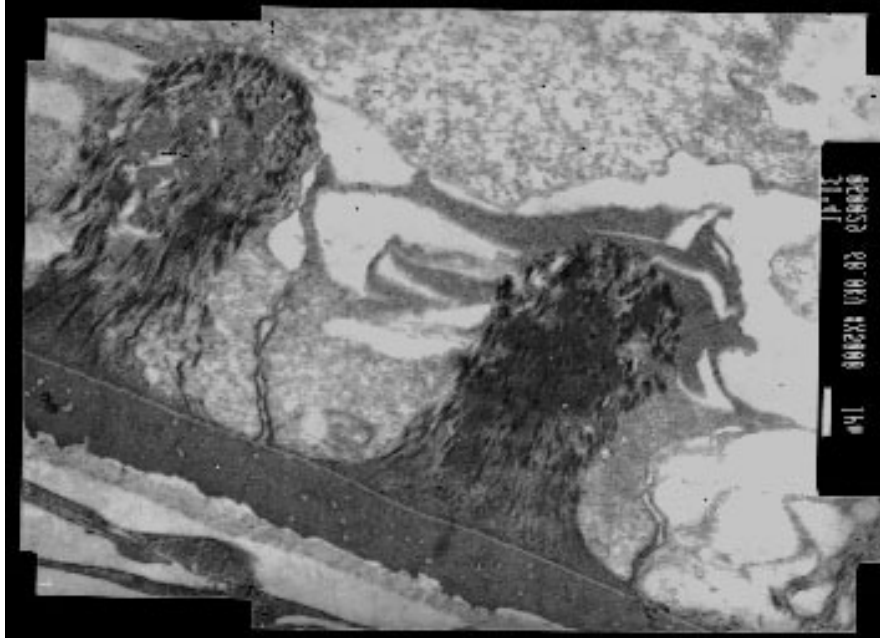
Şekil 15. İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başladıktan sonra 21. günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.

İnsanda kg başına uygulanan eşdeğer dozda intratimpanik siprofloksasin uygulanan grupta ilaç uygulaması sonrası yedinci günde elektron mikroskopik değerlendirilmesinde insanda kg başına uygulanan eşdeğer dozun on katı doz uygulanan gruptaki kadar olmasa da dejenerasyon vardı. Goblet hücrelerinde atrofi, silialarda çok belirgin kısalma ve düzensizlik, hücre içerisinde belirgin mûsin birikimi, mûsin dışında kalan hücre organellerinde de yer yer hasar izlendi (Şekil 16).



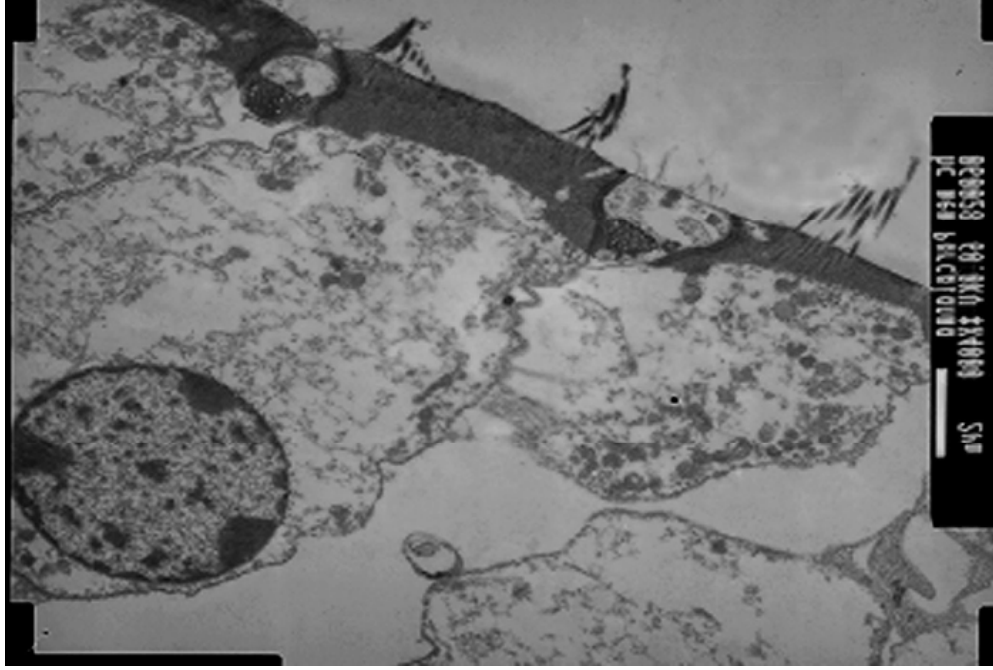
Şekil 16. İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozda siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlandıktan sonra yedinci günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.

İnsanda kg başına normal doza eşdeğer dozda intratimpanik siprofloksasin uygulanan grupta ilaç uygulamasına başlandıktan sonra 21. günde elektron mikroskopik değerlendirilmesinde olayın şiddeti daha da azalmıştı. Korti organında, pilar hücrelerde hücreler arası bağlantılar seçilmekte idi. Hücre bağlantılarında yer yer ayrışma, hücrelerde yoğun tübül yapısı, sitoplazmada birkaç düzensiz vakuol ile belirgin bazılar membran izlendi. Sensör hücrelerde ise vakuollu dejenerasyon görüldü (Şekil 17).



Şekil 17. İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozda siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulaması sonrası 21. günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.

İnsanda kg başına verilen eşdeğer normal dozun üçte biri dozda intratimpanik siprofloksasin uygulanan gruptaki deneklerin ilaç uygulamasına başlandıktan sonra yedinci günde dekapite edilen deneklerin koklealarının elektron mikroskopik incelemesinde tespit edilen bulguların şiddeti çok daha azdı. İnsanda kg başına verilen eşdeğer normal dozun üçte biri dozda intratimpanik siprofloksasin uygulanan gruptaki deneklerin ilaç uygulamasına başlandıktan sonra 21. günde dekapite edilen deneklerin elektron mikroskopik incelemesinde de dejenerasyon bulgularının düzeldiği görüldü. Çoğu saçlı hücrelerin çekirdekleri normal izlenimesine rağmen ara bağlantılarının koptuğu, sitoplazmada geniş vakuollerin olduğu izlendi. Saçlı hücrelerin kendi aralarındaki bağlantılarında olduğu gibi destek hücreler arasındaki bağlantılarında da kopukluk vardı. Buna intersellüler ödem eşlik ediyordu (Şekil 18).

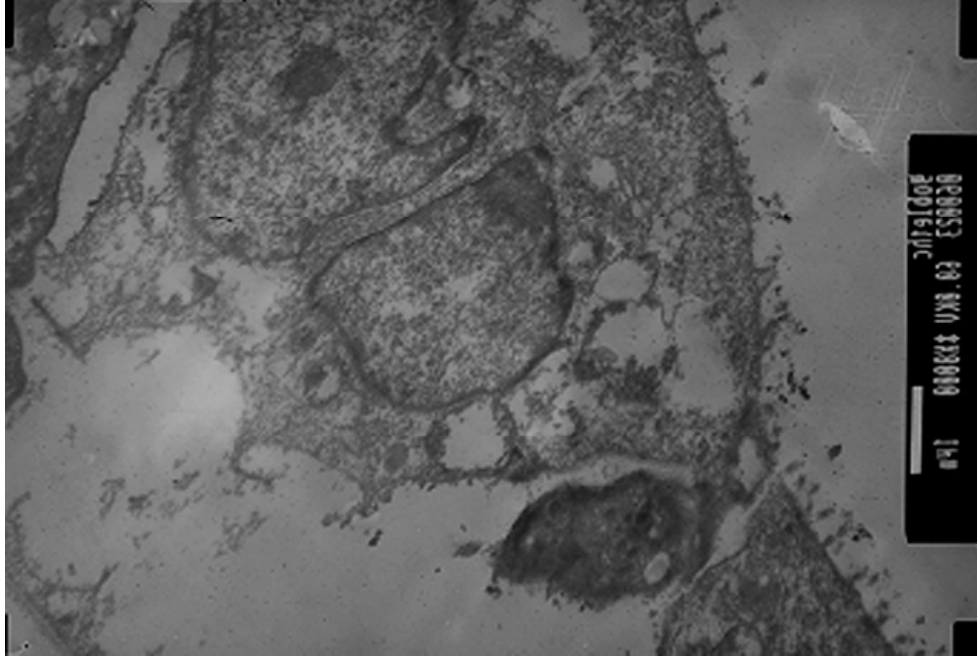


Şekil 18. İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozun üçte biri dozda siprofloksasin uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlandıktan sonra 21.günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.

Intratimpanik prednisolon uygulanan denek grubunda ki incelemeler ortak bulgularla benzerdi. İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozun üçte biri dozda intratimpanik prednisolon uygulanan gruptaki deneklerin ilaç uygulamasına başlandıktan sonra yedinci günde dekapite edilen deneklerin elektron mikroskopik incelemesinde bulguların şiddeti çok hafif idi. Eşdeğer dozun on katı intratimpanik prednisolon uygulanan gruptaki deneklerin ilaç uygulamasına başladıktan sonra ki yedinci günde dekapite edilenlerin kokleaları incelendiğinde ise bulguların şiddeti çok daha fazla idi. Bu alt grupların 21. günde dekapite edilen deneklerin koklealarının elektron mikroskopik incelemesinde tespit edilen bulgular aynı grupta yedinci günde dekapite edilen denek koklealarındaki bulgulara göre belirgin düzelmişti.

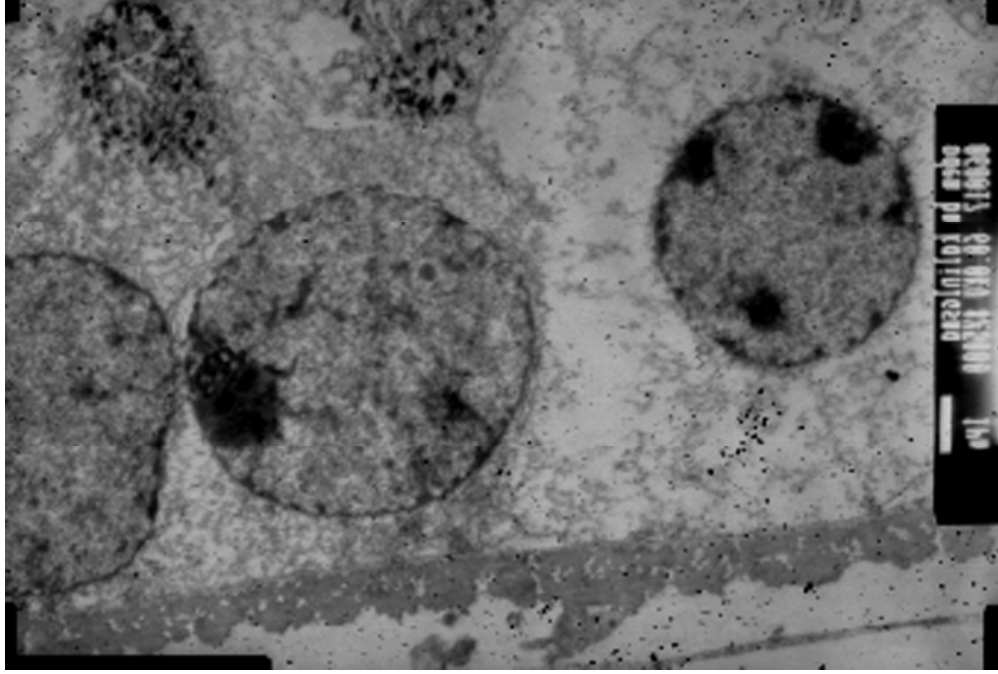
İnsanda kg başına normal doza eşdeğer dozun on katı intratimpanik oksikonazol uygulanan grupta ilaç uygulamasına başlandıktan sonra yedinci günde dekapite edilen deneklerin koklealarının elektron mikroskopik değerlendirilmesinde belirgin dejenerasyon bulguları vardı. Goblet ve epitel hücrelerinde atrofi, silialar da çok belirgin kısalma, düzensizlik ve kayıp, hücreler

arasında lökosit infiltrasyonu izlendi. Ek olarak interstisyel ödem ve vakuollu dejenerasyon görüldü (Şekil 19).



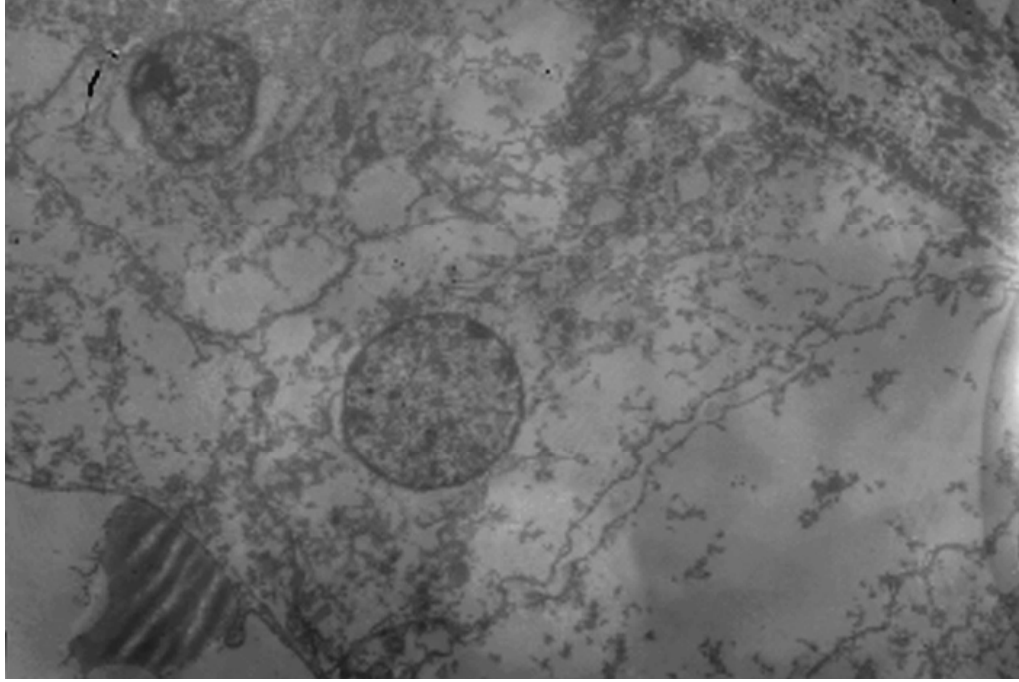
Şekil 19. İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda oksikonazol uygulanan deneklerin ilaç uygulaması sonrası yedinci günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.

İnsanda kg başına normal doza eşdeğer dozun on katı intratimpanik oksikonazol uygulanan grupta ilaç uygulamasına başladıktan sonra 21. günde dekapite edilen deneklerin elektron mikroskopik değerlendirilmesinde yedinci güne göre belirgin düzelme tespit edilmekle birlikte gözlenen bulgular devam etmekte idi. Saçlı hücrelerin bazılarında çekirdekler normalken, sitoplazmaların bir kısmında ise daha belirgin olmak üzere bulanık şişme izlenmekteydi. Baziler membranda ödem ve yer yer hafif düzensizleşme vardı. Saçlı hücrelerin bazılarında, sitoplazma organellerin büyük bir kısmının lizise uğradığı görüldü (Şekil 20).



Şekil 20. İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozun on katı dozda oksikonazol uygulanan deneklerin ilaç uygulamasına başlandıktan sonra 21. günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.

İnsanda kg başına normal doza eşdeğer dozda intratimpanik oksikonazol uygulanan grupta ilaç uygulamasına başlandıktan sonra yedinci günde dekapite edilen deneklerin elektron mikroskopik incelenmesin de diğer oksikonazol verilenlerle alt gruptaki deneklerin koklealarındakine benzer bulgular vardı. İnsanda kg başına normal doza eşdeğer dozda intratimpanik oksikonazol uygulanan grupta ilaç uygulamasına başlandıktan sonra 21. günde dekapite edilen deneklerin elektron mikroskopik incelenmesinde yedinci güne göre dejenerasyon bulguları daha düzelmişti. Goblet hücreleri ve kolumnar hücrelerde atrofi, hücreler arası bağlantılarda yer yer ayrışmalar, interstisyel ödem, bir kısım hücrelerde vakuolu dejenerasyon, sitoplazmada organellerde lizis saptandı (Şekil 21).



Şekil 21. İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozda oksikonazol uygulanan deneklerin ilaç uygulaması sonu 21. günde koklear hücrelerindeki değişiklikler.

İnsanda kg başına eşdeğer dozun üçte biri dozda intratimpanik oksikonazol uygulanan grupta ilaç uygulamasına başlandıktan sonra yedinci günde dekapite edilen deneklerin elektron mikroskopik incelenmesin’de diğer oksikonazol verilenlerle alt gruptaki deneklerin koklealarındakine benzer ama çok daha az şiddette bulgular vardı. İnsanda kg başına eşdeğer dozun üçte biri dozda intratimpanik oksikonazol uygulanan grupta ilaç uygulamasına başlandıktan sonra 21. günde dekapite edilen deneklerin elektron mikroskopik incelenmesinde yedinci güne göre dejenerasyon bulguları daha da düzelmişti.

6.TARTIŞMA

Kronik süpüratif otitis media, orta kulak ve ekli boşlukları kaplayan mukozanın üç aydan daha uzun süren inflamasyonudur. KSOM kulak zarı perforasyonu ve DKY'den süpüratif akıntı ile karakterize, potansiyel komplikasyonları olan bir hastalıktır. KSOM'de sistemik ve topikal antibiyotikler, enfeksiyonu ortadan kaldırmak ve enfeksiyona bağlı komplikasyonları azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak enfeksiyonun birçok patojen mikroorganizmadan kaynaklanması, mikroorganizmaların kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirmesi, KSOM'nin tedavisini oldukça güçleştirmektedir (74).

Kronik süpüratif otitis media tedavisi zor ve sık rekürrens gösteren bir hastalık olduğundan etkili tedavisi önemlidir. Tedavide seçilecek preparatların klinik başarısı ne kadar fazla, ototoksik etkisi ne kadar az ise seçilen preparat o ölçüde klinik kullanıma uygunluk gösterir. Ayrıca KSOM tedavisinde kullanılan sistemik ve topikal antibiyotiklerin sekonder fungus enfeksiyonuna yol açabileceği unutulmamalıdır (95).

Kronik süpüratif otitis mediada kullanılan sistemik antibiyotikler orta kulak ve ekli boşluklarındaki histopatolojik değişiklikler nedeniyle orta kulağa yeterince penetre olamamakta ve tedavi edici konsantrasyonlara ulaşamamaktadır. Bu durum tedavideki başarısızlığın en önemli nedenidir (73). Bu açıdan bakıldığında ototopikal ajanların tedavideki başarı oranı daha fazladır (106).

Bir ilacın klinik olarak ototoksik olduğunu söyleyebilmek için, bir frekansta 20 dB ve daha fazla, iki frekansta 15 dB ve daha fazla veya dört frekansta 10 dB ve daha fazla işitme kaybı olması gereklidir (107). Valente ve arkadaşları (23), 8000-14000 Hz aralığının da, 10 dB veya 16000-18000 Hz aralığının da 15 dB'lik işitme kaybını, anlamlı ototoksik değişiklik olarak bildirmişlerdir. İSH'ler toksik etkiye DSH'lerden daha dirençli olup, DSH'lerin tamamı tahrip olsa bile İSH'ler intakt bulunabilir (108,109). DSH'ler de ki dejenerasyon birinci sırada başlar, bunu ikinci ve üçüncü sıralar izler (108-110). Saçlı hücre kaybının bulunduğu bölgelerde destek hücrelerde de dejenerasyon bulgularına rastlamak mümkündür (108). Destek hücrelerde dejenerasyon saçlı hücrelerde ki disrüptörden hemen sonra başlar (108,111). İSH dejenerasyonu pillar ve dieter hücre dejenerasyonu ile birlikte seyredebilir (110). Ototoksisitenin koklea bazal kıvrımında başladığı, apikale doğru ilerlediği, toksik etkiden ilk ve en çok etkilenen hücrelerin DSH'ler olduğu tespit edilmiştir. DSH dejenerasyonunu takiben İSH ve destek hücre dejenerasyonunun olduğu görülmüştür

(45). Koklea saçlı hücrelerindeki dejenerasyon genelde irreversibldır. Bu nedenle ototoksik ajanlardan korunma ve koklea dejenerasyonunun, spesifik ve sensif metodlarla erken tanınması önemlidir (45).

Antibiyotikli kulak damlalarının iç kulağa, orta kulak yoluyla ulaştığı bilinmektedir (112). Orta kulağa damlatılan preparatların iç kulağa vasküler veya lenfatik yolla ulaşma ihtimali olsa da, birçok araştırmacı bu geçişin yuvarlak pencere membranı yoluyla gerçekleştiğine inanmaktadır (19,86,90,96,113). Bu gerçek, Spoenlin ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan deneyleri ile de desteklenmiştir (112). KSOM de siprofloksasin en çok tercih edilen antibiyotikli damlalardan biri olup, topikal kullanımının bakteriyel rezistansı azalttığı bilinmektedir (101). Yapılan çalışmalarda vankomisin yerine siprofloksasin kullanımı ile metisiline dirençli *S. aureus* hastane enfeksiyonlarının azaldığı görülmüştür (95).

Ototopikal uygulamalarda, önce koklea bazal kıvrımının etkilenmesi nedeniyle, ilk etki yüksek frekanslarda işitme kaybı olarak ortaya çıkar (91). Ototopikal siprofloksasin kullanımının, ototoksik güvenilirliğiyle ilgili ilk çalışmayı, Heyning ve arkadaşları (114), 1989 yılında İsviçre'de "Östaki Tüpü ve Orta Kulak Hastalıkları" konferansında sunmuşlardır. Kobay yuvarlak pencere membranına altı gün süreyle, siprofloksasin ve neomisin uyguladıktan sonra, kokleyı hem fonksiyonel (BERA testi ile) hem de morfolojik olarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak siprofloksasin grubunda toksik etki tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Brownlee ve arkadaşları (98), kobay kulak zarına yerleştirdikleri tüpler aracılığı ile 7 gün (günde iki kez) 0.1 ml % 0.75'lik siprofloksasin oftalmik solüsyonu uygulayarak, ototoksik etkiyi BERA testi ölçümü ve korti organını ışık mikroskopisiyle gözleyerek değerlendirmişlerdir. Negatif kontrol grubuna serum fizyolojik, pozitif kontrol grubuna neomisin (50 mg/ml) uygulamışlar ve neomisin uygulanan kulaklarda, serum fizyolojik uygulananlara göre, ortalama 20000 Hz'de 14 dB, 16000 Hz'de 21 dB, 8000 Hz'de 21 dB ve 4000 Hz'de 26 dB daha fazla işitme kaybı saptamışlardır. Siprofloksasin grubunda ise serum fizyolojik grubuna göre ortalama 8000 Hz'de 4 dB ve 4000 Hz'de 6 dB daha fazla işitme kaybı tespit etmişlerdir. Morfolojik incelemede, neomisin grubunda saçlı hücrelerde total kayıp izlenirken siprofloksasin grubunda %1.07-1.55, serum fizyolojik grubunda ise %0.7 - 2.1 oranında saçlı hücre kaybı tespit etmişlerdir. Siprofloksasin grubunda, tespit ettikleri işitme kaybını, orta kulak mukoza değişikliklerine bağlı oluşan iletim tipi bir kayıp olarak değerlendirerek, sonuçta

siprofloksasinin ototoksik potansiyelinin olmadığını ancak orta kulağa etkilerinin araştırılması gerektiğini bildirmişlerdir. Claes ve arkadaşları (101), kobayların orta kulaklarına transbullar yaklaşımla, neomisin sülfat tozu (5 mg), siprofloksasin solüsyonu (2 mg/ml) ve serum fizyolojik emdirilmiş spongostan yerleştirip bu uygulamayı beş gün boyunca tekrarlamışlardır. Kobayların koklear fonksiyonlarını her gün ve uygulamanın bitiminden 24 saat sonra yaptıkları BERA testi ölçümleri ile değerlendirmişler. Siprofloksasin uygulanan kulaklarda 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz' ler de anlamlı bir işitme kaybı tespit etmişlerdir. 16000 ve 32000 Hz' ler de ise az miktarda olmakla beraber anlamlı bir işitme kaybı tespit etmişlerdir.

Özağar ve arkadaşları (115), kolesteatoması olmayan 40 KSOM'li hastanın 20'sine 5 mg/ml gentamisin sülfat, 20 isine 200 ng/n; siprofloksasin 10 gün, günde üç kez beş damla, lokal olarak uygulayıp tedavi öncesi ve tedaviden 24 saat sonra odyolojik testlerini yapmışlardır. Siprofloksasin grubunda 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz frekanslarında hava yolu iletiminde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası elde ettikleri farklar sırasıyla; 1.2, 2.9, 0.6, 1.0, 4.7 ve 7.7 dB olarak rapor etmişlerdir. Kemik yolu iletiminde 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz frekanslarındaki farkları ise sırasıyla; 1.8, 2.9, - 0.9 ve 2.7 dB olarak tespit etmişlerdir. Gentamisin grubunda aynı frekanslarda hava yolu iletiminde tedavi öncesi ve sonrasındaki farklar sırasıyla; 2.0, 3.1, 5.5, 4.0, 3.0 ve 4.0 dB; kemik yolu iletiminde ise -1.5, -3, 9, -2.1 ve -0.7 dB olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmanın sonunda, her iki grupta da ototoksik bir bulgu tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Siprofloksasin verilen grupta %100, gentamisin verilen grupta %30 klinik başarı olduğunu bildirmişlerdir.

Gates (116) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, dört yaş üzeri sensörinöral işitme kaybı olmayan timpanostomi tüpü yerleştirilmiş ve otoresi olan 56 çocuğun 30' una %0.3 lük ofloksasin 0.25 ml günde iki kez 10 gün boyunca uygulanmış. 26 çocuğa ise oral amoksisillin tedavisi verilmiştir daha sonra işitme fonksiyonu odyolojik testlerle değerlendirilmiştir. Testler sonucunda ofloksasillinin en az amoksisillin kadar güvenli ve etkili olduğu, timpanostomi tüpü yerleştirilmiş ve otoresi olan çocuklarda güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Claros ve arkadaşları (117), tarafından yapılan bir diğer çalışmada da timpanik membran perforasyonu ve süpürasyonu olan 30 çocukta uygulanan %2 lik topikal siprofloksasin sonrasında lokal intolerans ve ototoksite ile ilgili herhangi bir bulgu olmadığı, serumda siprofloksasin düzeyinin anlamlı olmadığını ve çocuklarda da güvenle kullanılabileceği bildirilmiştir.

Beş chinchilla üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, beş gün boyunca orta kulağa 0.2 ml siprofloksasin otik süspansiyon (%2 lik siprofloksasin, %1 lik hidrokortizon) enjekte edildikten sonra DPOAE ve BERA testi ile ortalama işitme eşikleri değerlendirilip, deneklerin kokleaları elektron mikroskopik olarak incelenmiştir. Üç denekteki DPOAE testi değişikliği anlamlı olarak bulunmuştur. Histolojik incelemede ise anlamlı koklear zarar tespit edilmeyip, DPOAE testi değişikliğinin inflamasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür (118).

Sjöback ve Spangberg (119), kobaylara intraperitoneal olarak 25, 50, 100, 150 mg/kg/gün siprofloksasin vermişlerdir. 50, 100 ve 150 mg/kg/gün siprofloksasin verilen grupta hayvanlarda yemek yemede azalma ve kilo kaybı görülmüştür. Ayrıca letal doz aşıldığı için 14 günlük uygulamayı tamamlayabilmek mümkün olmamış ancak hayvanların daha küçük bir bölümü kısa süreli enjeksiyon sonrası incelenebilmiştir. 25 mg/kg-gün siprofloksasin verilen grupta ise 14 günlük uygulama on kobayda da tamamlanabilmiştir. Bunun sonucunda 20000 ve 16000 Hz de işitme eşiklerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı istatistiksel fark saptamaz iken 8000 Hz'de 3.70 ± 6.63 dB ve 4000 Hz'de 5.65 ± 8.25 dB'lik işitme kaybını istatistiksel olarak anlamlı değerlendirmişlerdir. Bu kayıpların ototoksisitede beklenen tiz frekanslarda olmaması ve elektron mikroskopide kontrol grubu ile çalışma grubu arasında tüylü hücrelerde farklılık saptanmamasının nedeni, orta kulaktaki mukozal değişikliklere bağlı iletim tipi kayıptan kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir. Kullandıkları siprofloksasin preparatının içinde bulunan benzalkonyum kloridin orta kulakta mukoid sekresyon ve osteogeneze yol açabileceğini bildirmişlerdir. Hoffmann ve arkadaşları (120), kobay yuvarlak pencere membranlarına transbullar yaklaşımla implante ettikleri kanülden 14 gün süreyle 0.01 ml %0.2 ve %0.5'lik siprofloksasin uygulamışlar. Tedavi öncesi ve tedavinin 14. günün de yaptıkları BERA testi ölçümleri ile işitme fonksiyonundaki değişiklikleri, ışık ve elektron mikroskopisi ile koklea morfolojisini değerlendirmişlerdir. Her iki konsantrasyonda da siprofloksasinin fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere yol açmadığını bildirmişlerdir. Ancak inflamasyona bağlı orta kulak mukozasında minimal kalınlaşma tespit etmişlerdir. Bu kalınlaşmanın siprofloksasinin asidik yapısından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Bizde çalışmamızda topikal olarak siprofloksasin uygulanan deneklerin orta kulaklarında inflamasyona bağlı kalınlaşma tespit ettik. Ancak bu kalınlaşma değerlendirmeye alınacak şiddette değildi.

Lutz ve arkadaşları (100), 14 gün süreyle kobaylara intratimpanik olarak siprofloksasin uygulayıp, siprofloksasinin ototoksik etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonunda her hangi bir ototoksik etki tespit etmemişler, ancak orta kulak boşluğu mukozası incelendiğinde %41 oranında granülasyon dokusu oluştuğunu tespit etmişlerdir.

İkeda ve Morizono (121), yaptıkları çalışmada kulak damlalarının, kokleada DSH üzerine etkilerini araştırmışlardır. İlaç uygulaması sonrası dekapite ettikleri deneklerin koklealarını elektron mikroskopik olarak incelemişlerdir. Sonuç olarak topikal siprofloksasin uygulanan grupta DSH'lerin uzunluklarında gözlenen kısalmaların, diğer gruplarla karşılaştırdıklarında anlamlı farklılık gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda intratimpanik siprofloksasin uygulanan deneklerin işitme eşikleri BERA testi, koklear rezervleri DPOAE testi, koklea morfolojileri ise elektronmikroskopik olarak değerlendirildi. Biz bu çalışmamızda topikal olarak uygulanan siprofloksasinin doza bağımlı olarak kokleada hasar yapıp yapmadığını araştırdık. İnsanda kg başına verilen doza eşdeğer dozda ve eşdeğer dozun 1/3 dozunda intratimpanik siprofloksasinin uygulanan denekler arasında işitme eşikleri ve koklear rezerv açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Aynı zamanda bu iki grup ve kontrol grubu arasında işitme eşikleri ve koklear rezerv açısından da anlamlı farklılık yoktu. Ancak insanda kg başına eşdeğer dozun 10 katı dozda siprofloksasin uygulanan deneklerin oluşturduğu grup ile diğer iki grup ve kontrol grubu işitme eşiği ve koklear rezerv açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Bu farklılıklar ilaç uygulamasına başladıktan yedi gün ve 21 gün sonra yapılan testlerde belirgin olarak tespit edildi. Deneklerin koklealarının elektron mikroskopik incelemesinde insanda kg başına verilen eşdeğer dozun 10 katı dozda siprofloksasin verilen grupta yedinci günde çok daha belirgin olmak üzere saçlı hücre hasarı, bağlantı birimlerinde ve hücre organellerinde parçalanmalar tespit edildi. İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozda ve eşdeğer dozun üçte biri dozda intratimpanik siprofloksasin verilen deneklerde ilaç uygulanmasına başladıktan yedi gün ve 21 gün sonra kokleaların elektron mikroskopik incelenmesinde ise saçlı hücre hasarı, bağlantı birimlerinde kopmalar ve hücre organellerinde parçalanmalar gözlenmekle birlikte bulguların şiddeti eşdeğer dozun 10 katı dozda verilen deneklerle karşılaştırıldığında daha azdı.

Spandow ve arkadaşları (122), topikal olarak uygulanan hidrokortizonun koklear elektrofizyolojik fonksiyona toksik etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Wright ve Meyerhoff (123) neomisin, polimiksin B, hidrokortizon ve propilen glolik içeren topikal damlaların intratimpanik olarak chinchilla orta kulağına verilmesi sonucu iç ve dış tüylü hücrelerde dejenerasyon, şiddetli strial hasar ve vestibüler reseptör organlarda hasara sebep olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak triamsinolondiasetat ve deksametazonla yapılan diğer çalışmalarda, orta kulak boşluğuna uygulanan kortikosteroidlerin kokleotoksik etki göstermedikleri bildirilmiştir (120-124). İkedo ve Morizono (121), pürülan akıntılı kronik otitis medialis deneklerde kullandıkları topikal steroidli damlaların çok az da olsa ototoksisiteye neden olduğunu saptamışlardır.

Nordang ve arkadaşları (125), yaptıkları çalışmalarda, hidrokortizon ve deksametazonun intratimpanik topikal uygulaması sonrası yuvarlak pencerede meydana getirdiği değişiklikleri ışık mikroskobu ve elektronmikroskobu ile incelenmişlerdir. İlaç uygulama sonrası dekapite edilen deneklerin ışık ve elektron mikroskopik olarak kokleaları incelendiğinde hidrokortizonun antiinflamatuvar olarak kullanılmasına rağmen, intratimpanik uygulama sonrasında yuvarlak pencere inflamasyonunu provoke ettiği, deksametazon uygulanan grupta ise bu etkinin olmadığını bildirmişlerdir.

Spandow ve arkadaşları (126), yaptıkları çalışmalarında yuvarlak pencere nişine beş gün boyunca günde bir kez hidrokortizon uygulanan dokuz sağlıklı rat ile steril su uygulanan kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. İlaç uygulamasının beşinci günü ve ikinci ayında yapılan BERA testi sonuçları değerlendirildiğinde iç kulakta anlamlı irreversible elektrofizyolojik değişiklikler ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Ancak kokleanın ışık ve elektronmikroskopik incelemesinde anlamlı bir hasar gözlememişlerdir. Spandow ve arkadaşları (122), yaptıkları bir başka çalışmada da intratimpanik olarak hidrokortizon uygulanmasının BERA testi kayıtları ile işitmede özellikle yüksek frekanslarda irreversible değişikliklere neden olduğunu bildirmişlerdir.

Brummet ve Lindgren (127), kortikosteroid preparatlarının ototopikal uygulamada koklear disfonksiyon yapmadığını bildirmişlerdir.

Shirwany ve arkadaşları (128), altı sağlıklı kobayın intratimpanik deksametazon sonrası koklear kan akımlarını, sekiz sağlıklı kobayın ise intratimpanik deksametazon uygulaması sonrası BERA testi ile işitme eşikleri değerlendirilmiş ayrıca işitme eşikleri değerlendirilen deneklerin koklealarını elektron mikroskopik

olarak incelemişlerdir. Sonuç olarak intratimpanik steroid uygulamasının kokleada anlamlı hasara neden olmadığını, ancak koklear kan akımında değişikliklere yol açtığını bildirmişlerdir.

Son zamanlarda aminoglikozitlerin yaptığı ototoksitenin deksametazon ile azaltılabileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır. Park ve arkadaşlarının (129), yaptıkları in vitro çalışmada, dekapite edilen chinchillaların koklealarını mikroskop altında inceledikten sonra DSH'lerin olduğu bölümü tespit etmişlerdir. Bu bölüm çalışmaya alınan bir grupta aminoglikozid içeren solüsyon içine, bir grupta ise hem aminoglikozid hemde steroid içeren solüsyon içine bırakılarak incelenmiştir. Sonuç olarak kortikosteroidlerin, aminoglikozitlerin sitotoksitesini anlamlı oranda azatlığı bildirilmiştir.

Kaygusuz ve arkadaşları kolesteatomasız kronik süpuratif otitis media tedavisinde topikal tobramisin ve siprofloksasin kullanımı ile topikal deksametazon kombinasyonunun kulak akıntısı üzerine etkileri araştırmışlar. Kolesteatomasız kronik süpuratif otitis media tanısı alan 80 hastanın 103 kulağından tedavi öncesi ve sonrası 24. saat sonra alınan kültürler incelendi. Siprofloksasin ve tobramisin KSON'da tedavi etkinliği açısından benzer özelliklere sahip olduğu, tedaviye steroid eklenmesi ise siprofloksasin kullanılan hastalarda iyileşme süresini kısalttığı saptandı. Bu çalışmada benzer şekilde siprofloksasin ve steroid etkinliği değerlendirilmiştir (130).

Bizim çalışmamızda intratimpanik prednisolon uygulanan deneklerin işitme eşikleri BERA testi, koklear rezervleri DPOAE testi, koklea morfolojileri ise elektron mikroskopik olarak değerlendirildi. Biz bu çalışmamızda topikal olarak uygulanan prednisolonun doza bağımlı olarak kokleada hasar yapıp yapmadığını araştırdık. İnsanda kg başına verilen doza eşdeğer dozda ve eşdeğer dozun 1/3 dozunda intratimpanik prednisolon uygulanan denekler arasında işitme eşikleri ve koklear rezerv açısından anlamlı farklılık tespit etmedik. Aynı zamanda bu iki grup denekler ve kontrol grubu arasında işitme eşikleri ve koklear rezerv açısından da anlamlı farklılıklar yoktu. Ancak insanda kg başına eşdeğer dozun 10 katı dozda prednisolon uygulanan deneklerin oluşturduğu grup ile diğer iki grup ve kontrol grubu işitme eşiği ve koklear rezerv açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Bu farklılık ilaç uygulamasına başladıktan yedi gün ve 21 gün sonra yapılan testlerde belirgin olarak tespit edildi. İntratimpanik prednisolon uygulamasının yedinci gününde dekapite edilen deneklerin koklealarının elektron mikroskopik incelemesinde ise doz artışı ile artan kontrol grubu ile benzer ve ona yakın bulgular vardı. İntratimpanik

prednisolon uygulamasının 21. gününde dekapite edilen deneklerin kokleaları incelendiğinde ise dejenerasyon bulgularının gerilediği görüldü. Bu çalışmanın sonuçları ışığında biz topikal olarak kullanılan prednisolonun normal dozda ve sürede intratimpanik olarak kullanılmasının koklea ve işitmeye zarar vermediğini düşünüyoruz.

Ototopikal nistatin ve amfoterisin B kullanımı ile yapılan çalışmada ise, bu ilaçların kokleotoksik etki oluşturmadığı, amfoterisin B'nin orta kulak mukozasında ileri derecede inflamasyona neden olduğu tespit edilmiştir. Topikal griseofulvin kullanımı sonrasında ise ileri derecede koklear saçlı hücre kaybı ve lokal mukozal inflamasyon tespit edildiği bildirilmiştir (88).

Antimikotiklerin ototoksitesini araştırılan bir diğer çalışmada klotrimazole, mikanozole, nistatin, tolnaftate ve gentian-viole iki hafta süre ile kobay orta kulağına verildikten sonra kobaylar dekapite edilmiş, temporal kemikleri disseke edilip koklear bazal membranları ayrılarak elektron mikroskopik olarak incelenmiştir. Pozitif kontrol grubu olarak ototoksitesi bilinen gentamisin kullanılmıştır. Negatif kontrol grubu olarak ise sağlıklı kobayların koklear bazal membranları alınmıştır. Elektron mikroskopik inceleme sonucunda clotrimazole, mikanozole ve tolnaftate'ın koklea hasarına neden olmadığı, gentian-viole nin ise şiddetli koklear hasara neden olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada nistatinin kullanıldıktan sonra uzun süre kullanılan bölgede kaldığı için daha dikkatli kullanılması gerektiğine dikkat çekilmiştir (4).

Marsh ve Lawrence (131), kobaylarda asetik asit ve diğer lokal olarak kullanılan antimikotiklerle yaptıkları çalışmada; 1. 2. 4. ve 6. saatlerde seri olarak yaptıkları BERA testi sonucunda, dalga latanslarının zamanla doğru orantılı olarak uzadığını tespit etmişlerdir. KSOM de topikal kullanılan antimikotiklerin işitmeyi etkilediği için daha dikkatli kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir.

İnsanda ise antimikotiklerin ototopikal kullanımı yeteri kadar araştırılmamıştır. KSOM'li hastalarda ototopikal damla kullanılıyor olsa bile, SNİK'ne öncelikle hastalığın yol açtığı kabul edilerek, damlaların meydana getirebileceği kayıp ihmal edilmiştir (91).

Biz literatürde KSOM'de kullanılan antimikotiklerden olan oksikonazol'nin kulakta kullanımı hakkında yeterli çalışma bulamadık. Bizim bu çalışmamızda topikal olarak uygulanan oksikonazolun doza bağımlı olarak kokleada hasar yapip

yapmadığını araştırıldı. İnsanda kg başına verilen eşdeğer dozun üçte biri dozda oksikonazol uygulanan deneklerin oluşturduğu grup kontrol grubu ile işitme eşiği ve koklear rezerv açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı. Ancak insanda kg başına verilen doza eşdeğer dozda ve eşdeğer dozun on katı dozunda intratimpanik oksikonazol uygulanan denekler arasında işitme eşikleri ve koklear rezerv açısından anlamlı farklılık tespit edildi. Ayrıca bu iki grup denekler ve kontrol grubu arasında işitme eşikleri ve koklear rezerv açısından da anlamlı farklılık vardı. İnsanda kg başına verilen doza eşdeğer dozda ilaç uygulanan grupta ilaç uygulamasına başladıktan 21 gün sonra yapılan testlerde anlamlı farklılık yoktu. Deneklerin koklealarının elektron mikroskopik incelemesinde intratimpanik yedi gün oksikonazol uygulaması sonucu dekapite edilen deneklerin elektron mikroskopik incelemesinde eşdeğer dozun 10 katı oksikonazol verilenlerde daha belirgin olmak üzere dejenerasyon, goblet hücrelerinde kayıp, silyalar da kısalma, düzensizlik ve kayıp vardı. 21. günde dekapite edilen deneklerin koklealarının elektron mikroskopik incelemesinde ise hücrelerde dejenerasyon bulguları azalmıştı. İnsanda uygulanan eşdeğer dozun üçte biri dozda intratimpanik olarak oksikonazol uygulanan deneklerin koklealarının elektron mikroskopik incelemesi ise kontrol grubu ile benzerdi.

Brown ve arkadaşları (132), chinchilla orta kulağına serum fizyolojik verilmesi sonucu orta ve iç kulakta hasar oluşmadığını bildirmişlerdir. Brownlee ve arkadaşları (98), kobayların bir kulağına kontrol olarak serum fizyolojik vermişler ve 4000, 8000, 16000 ve 20000 Hz lik tone burst uyaran ile yaptıkları BIUP'ta tedavi öncesi ve sonrası işitme eşikleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptamamışlardır.

Bizim çalışmamızda intratimpanik steril disitile su uygulanan denekler arasında işitme eşikleri ve koklear rezerv açısından anlamlı farklılıklar tespit edilmedi. Deneklerin koklealarının elektron mikroskopik incelemesinde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Diğer gruplar hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Bu sonuç ototoksisite açısından olası yalancı pozitif sonuçların dışlanması yönünden önemlidir.

Sonuç

Kronik süpüratif otitis media tedavisinde topikal tedavinin yan etkileri birçok deneysel bilgi ve klinik gözlemlerle gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda sağlıklı

denekler kullanıldığı için işitme ve koklear morfolojiye ilaçların etkileri daha net olarak tespit edilebildi. Ayrıca normalde KSOM de yuvarlak pencere geçirgenliği azalmış olmasına rağmen bizim deney hayvanlarımızda KSOM olmadığı için geçirgenlikleri normaldi. Biz çalışmamızda sağlıklı deneklerde kullanılan siprofloksasinli ve prednisolonlu damlaların intratimpanik kullanımı sonrası insanda kg başına eşdeğer dozun on katı dozda kullanıldıklarında kokleaya anlamlı zarar verdiklerini tespit ettik. Oxiconozele ise intratimpanik olarak topikal uygulandığında işitmeyi, insanda kg başına eşdeğer dozda çok az, eşdeğer dozun 10 katı dozda ise anlamlı derecede etkilediği tespit edildi. Buna rağmen siprofloksasinli ve prednisolonlu damlaların insanda kullanılan doza eşdeğer dozda kullanıldıklarında ototoksite açısından anlamlı farklılık yoktu. KSOM de çok sık kullanılan bu damlaların normal dozda işitmeyi ve koklear yapıları olumsuz etkilemediğini düşünüyoruz. Buna rağmen kişisel farklılıklarda olabileceği için KSOM otoresisi olan hastaları tedavi ederken hastaların işitmeleri başlangıçta değerlendirilmeli (BERA, DPOAE ve purton odyo ile), uygun kulak damlaları seçilmeli, doz ve kullanım süresi hakkında hastalar doğru ve dikkatli bir şekilde bilgilendirilmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Hui Y, Park A, Crysdale W, Forte V. Ototoxicity from ototopical aminoglycosides. *J Otolaryngol* 1997; 26: 53–56.
2. Mylanus EA, Natsch S, Mulder JJ, Meis JF. Choice of ear drops in chronic otorrhea. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000 ;144:1261-1266.
3. Tom LW. Ototoxicity of common topical antimycotic preparations. *Laryngoscope* 2000;110:509-516.
4. Marsh RR, Tom LW. Ototoxicity of antimycotics. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;100:134-136.
5. Duckart LG. Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear and middle ear. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Krause CJ, Richardson MA, Harker LA, Schüller DE eds. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998:2533-2546.
6. Abbas PJ. Physiology of the Auditory System. In: Cumming CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE Editors. *Otolaryngology-Head Neck Surgery*. St. Louis: Mosby Publication, 1993:2566-2603.
7. Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I. Ankara:Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002: 77-99
8. Akyıldız AN. İşitme ve denge fizyolojisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara. 1998;75-129.
9. Austin D. Anatomy of the ear. In: Ballenger JJ. Ed. *Disease of the Nose, Throat, Ear, Head Neck*. Philadelphia, Lea-Febiger, 1991; 922-947.
10. Donaldson JA, Duckert LG. Anatomy of the ear. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WZ, eds. *Otolaryngology*. Philadelphia: Saunders, 1991: 23-58.
11. Moller AR. Auditory neurophysiology. *J Clin Nuerophysiol* 1994;11: 284-305.
12. Gelfand SA. An introduction to psychological and physiological acoustics. *Hearing* New York: Marcel Dekker, 1981: 1-38.
13. Santi PA, Mancini P. Cochlear anatomy and central auditory pathways. In: Cummings SW, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, eds. *Otolaryngology Head Neck Surgery*. St. Louis: Mosby Year Book, 1993: 2885-2900.
14. Lawrence M. Inner ear physiology. In: Paparella MM, Shumrick DA, eds. *Otolaryngology*, Philadelphia: Saunders, 1980: 216-240.
15. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Coats AC. Physiology of the auditory and vestibular system. In: Ballenger JJ editor. *Disease of the Nose, Throat, Ear, Head Neck*. Philadelphia: Lea-Febiger, 1991:948-1005.
16. Wright A. Anatomy and ultrastructure of the human ear. In: Kerr AG, Gleeson M editors. *Scott-Brown's Otolaryngology*. Oxford: Reed Educational and Professional Publishing Ltd, 1997:1-50.

17. Göksu N, Hazıroğlu R, Kemalöğlu Y, Karademir N, Bayramoğlu İ, Akyıldız N. :Anatomy of the guinea pig temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 699-704.
18. Şehitoğlu MA, Üneri C, Çelikoyar MM, Üneri A. Surgical anatomy of the guinea pig middle ear. *Ear Nose Throat J* 1990; 69: 91-97.
19. Goycoolea M V, Paparella MM, Goldberg B, Carpenter AM. Permeability of the round window membrane in otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 106:430-433.
20. Matz G J. Clinical perspectives on ototoxic drugs. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:39-41.
21. Henley CM. Kanamycin depletes cholor polyamines in the deveiopinc rat. *Otol Head Neck Surg* 1994; 110:103-110.
22. Campbell KCM, Durrant J. Audiologic monitoring for ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 903-914.
23. Valente M, Potts LG. High frequency thresholds sound suite versus hospital room. *J Am Acad Audiol* 1992; 3:287-294.
24. Ruth RA, Lambert PR. Auditory evoked potentials. *Clinical Audiology* 1991; 24:349-370.
25. Markand ON. Brainstem auditory evoked potentials. *J Clin Neurophysiology* 1994;11:319-342.
26. Jewet DL. Volume conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat. *Electroencepahogr Clin Neurophysiol* 1970; 28:609-618.
27. Jewett DL, Williston JS. Auditory evoked far filleds averaged from the scalp of humans. *Brain Ras* 1971; 94:681-696.
28. Çelik O. Gürültüye bağlı işitme kaybında konvansiyonel odyometri ve işitsel beyinsapı cevap odyometrisi. Elazığ: Fırat Üniveristesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 1992.
29. Markand ON, Farloe MR, Stevens JC, Edwards MK. Brainstem auditory evoked potential abnormalities with unilateral brainstem lesions demosntrated by magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1989; 46:295-299.
30. Sohmer H, Feinmesser M, Szabo G. Sources of electocochleographic responses as studied in patients with brain damage. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 37:663-669.
31. Hecox K, Galambos R. Brain stem auditory evoked responses in human infants and adults. *Arch Otolaryngol* 1974; 99:3-13.
32. Galambos R, Hecox KE. Clinical applications of the auditory brainstem response. *Otol Clin of North Am* 1978; 11:709-722.
33. Markand ON, Lee BI, Warren C, Stoelting RK, King RD, Brown JW, Mohammed Y. Effect of hypothermia on brainstem auditory evoked potentials in humans. *Ann Neurology* 1987; 22:507-513.

34. Hett DA, Smith DC, Pilkington SN, Abbott TR. Effect of temperature and cardiopulmonary bypass on the auditory evoked response. *Bri J Anaesth* 1995; 75:293-296.
35. Smith DI, Mills JH. Anaesthesia effects: auditory brainstem response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 72:412-428.
36. Bobbin RP, May JG, Lemoine RL. Effect of pentobarbital and ketamine on brainstem auditory potentials: latency and amplitude intensity functions after intraperitoneal administration. *Arch Otolaryngol* 1979;105:467-470.
37. Buller N, Laurian N, Shvili I, Laurian L, Zohar Y. Delayed brainstem auditory evoked responses in diabetic patients. *J Laryngol* 1988;102:857-860.
38. Esmer N, Akiner MN, Karasahinoglu A R, Saatci MR. İşitmenin değerlendirilmesin de elektrofizyolojik teknikler. *Klinik odyoloji. İkinci baskı, Ankara, Özışık Matbaacilik Ltd Sti*, 1995, 123- 136.
39. Kim DO, Leonard G, Smurzynski J, Jung ND. Otoacoustic emissions and noise-induced hearing loss: Human Studies. In *Cochlear Mechanism*. 1990; 98-105.
40. Norton S J. Cochlear function and otoacoustic emissions. *Semin Hear* 1992; 13:1-14.
41. Probst R, Lonsbury BL, Martin M, Martin GK. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 1991; 89:2027-2067.
42. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978; 64:1386-1391.
43. Zurek PM. Acoustic emissions from the ear. A summary of results from human and animal. *J Acoust Soc Am* 1985; 78:340-344.
44. Plinkert PK, Bootz F, Vobieck T. Influence of static middle ear pressure on transiently evoked otoacoustic emissions and distortion products. *Ear Arch Otorhinolaryngol* 1994; 251:95-99.
45. Probst R, Harris FP, Houser R. Clinical monitoring using otoacoustic emissions. *Br J Audiol* 1993; 27:85-90.
46. Schloth E, Zwicker E .Mechanical and acoustical influences on spontaneous otoacoustic emissions.*Hear Res* 1983; 11:285-295.
47. Lafreniere G, Smurzynski J, Jung M, Leonard G, Kim DO. Otoacoustic emissions in full-term newborns at risk for hearing loss. *Laryngoscope* 1993; 103:1334-1341.
48. Ohlms LA, Loonsbury-Martin BL, Martin GK. Acoustic distortions products: separation of sensory from neural dysfunction in sensorineural hearing loss in human beings and rabbits. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 104: 159-174.
49. Litman ME, Mesan SM, Sheppard J, Gibin KP. Differential diagnostic potential of otoacoustic emissions. *Audiology* 1989; 28: 205- 210.
50. Moulin A, Collet L, Duclaux R. Contralateral auditory stimulation alters acoustic distortion products in humans. *Hear Res* 1993; 65:193-210.

51. Siegel JH, Kim DO. Efferent control of cochlear mechanics. Olivocochlear bundle stimulation effects cochlear biomechanical non linearity. *Hear Res* 1984; 6:171-182.
52. Brenda L, Lonsbury M, Martin GK, Coats AC. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In Ballenger JJ. *Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head Neck*. Lea Febiger 1991; 948-1005.
53. Bright KE. Spontaneous Otoacoustic Emissions. In: Robinette MS, Gattke TJ. *Otoacoustic Emissions Clinical Applications*. New York. Stuttgart Thieme 1997: 46-62.
54. Rahko T, Kumpulainen P, Ihalainen H, Ojala E, Aumala O. A New analysis method for the evaluation of transient evoked otoacoustic emissions. *Acta Otolarygol* 1997; 529: 66-68.
55. Wake M, Anderson J, Takeno S, Mount RJ, Harrison RV. Otoacoustic emission amplification after inner hair cell damage. *Acta Otolarygol* 1996; 116: 374-381.
56. Wilson JP. Otoacoustic emission and Noise-Induced Hearing Loss. In: *Cochlear Mechanism*. 1990; 89-97.
57. Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions and audiometric Outcomes. In Robinette MS, Gattke TJ, *Otoacoustic Emissions Clinical Applications*. New York. Stuttgart Thieme 1997; 151-180.
58. Bonfils P, Avan P, Francois M, Marie P, Trotoux J, Narcy P. Clinical Significance of Otoacoustic Emissions: A Perspective. *Ear Hear* 1990; 11: 155-158.
59. Robinette MS, Gattke TJ. Otoacoustic emissions. In: Roeser, Valente, Hosford-dunn. *Audiology: Diagnosis*. Thieme Medical Publishers, Inc, New York. 2000: 503-526.
60. Lonsbory-Martin BL, Martin G. A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 1991; 89:2027-2067.
61. Gattke TJ, Robinette MS. Transient evoked otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Gattke TJ. *Otoacoustic Emissions Clinical Applications*. New York. Stuttgart Thieme 1997:63-82.
62. Stevens JC, Webb HD, Hutchinson J, Connel J, Smith Mf, Buffin Jt. Click evoked otoacoustic emissions compared with brain stem electric response. *Archives of Disease in Childhood* 1989; 64:1105-1111.
63. Lonsbory-Martin BL, Martin G. The Clinical utility of distortion product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1990; 11: 144-154.
64. Lonsbory-Martin BL, Harris FP, Stagner BB, Hawkins MD, Martin GK. Distortion product otoacoustic emissions in humans II. Relations to acoustic immittance and stimulus frequency and spontaneous otoacoustic emissions in normally hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:15-29.
65. Bonfils P, Avan P. Distortion product otoacoustic emissions values for clinical use. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:1069- 1076.
66. Akyıldız N. Otoakustik emisyonlar. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Ankara Bilimsel Tip Yayınevi, 1998: 195- 197.

67. Apaydın F, Öner Y, Günhan O, Bilgen V. Otoakustikemisyonlarda ilk uygulamalar. *Türk Otolaringoloji Arşivi* 1995; 53: 267- 272.
68. Fabiani M. Evoked otoacoustic emissions in the study of adult sensorineural hearing loss. *Br J Audiol* 1993; 27: 131- 137.
69. Kileny PR, Zwolan TA. Diagnostic and rehabilitative audiology. In: Cummings CW, 1998; 2875- 2893.
70. O'neal J, Finitzo T, Littman TA. Neonatal searing screening: follow-up and diagnosis. In: Roeser, Valente, Hosford-dunn. *Audiology: Diagnosis*. Thieme Medical Publishers, Inc. New York. 2000: 527-544.
71. Goodman L S, Rill T W, Murad F. The pharmlological basis of therapeutics. 7. edition. Steawart C. Horway Antiseptics and Disinfectants, Fungicides: Ectoparasiticides. Chapter 41, Macmillan Publishing Company. New York. 1996; pp 961.
72. Bernstein V. Middle ear mucosa histological, histochemical immunochemical and immunologic aspects In: John AF, Sontos-Sacchi J, eds. *Physiology of the ear*. New York, Raven Press. 1988, 59-80.
73. John AF, Farkeshidy N. New perspectives of pathology of chronic otitis media. *Can J Otolaryngol* 1980; 9:131-142.
74. Gehonna P, French study group. Multicenter study of the efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of CSOM in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117:83-90.
75. Dincer AD, Tekeli A, Ozturk S, Turgut S. Microorganisms isolated from chronic suppurative otitis media and their antimicrobial sensitivities. *Mikrobiyolojik Bulgular* 1992 ;26:131-138.
76. Attallah MS. Microbiology of chronic suppurative otitis media with cholesteatoma. *Saudi Med J* 2000;21:924- 927.
77. Erkan M, Aşian T, Sevuk E, Guney E: Bacteriology of chronic suppurative otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 771-774.
78. Espesito S, Noviello S, D'errico G, Mantonora C. Topical ciprofloxacin vs. intramusculer gentamycin for chronic otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 842-844.
79. Bluestone CD. Management on therapy of otitis media. In: Atberti PW, Ruben RJ, eds: *Otology medicine and surgery*. New York. Churchill Livingstone, 1988; 173-201.
80. Anthony F. Chronic otitis media; Diagnosis and treatment. *Med Clin North Am* 75: 1277-1291.
81. Jahn AF. Disease of the ear-clinical and pathologic aspects. New York. Gower Medical publishers 1987.
82. Jahn AF, Abramson M. Medical management of chronic otitis media. *Otolaryngol Clin North Am* 1984; 17:673-677.

83. Liu DCP, Bergeron RT. Contemporary radiological imaging in the evolution of middle ear-attic-antral complex cholesteatomas. *Otolaryngol North Am* 1989; 22:897-909.
84. John A, Simpson D. Medical treatment of chronic otitis media; steroid or antibiotic with steroid ear drops. *Clin Otolaryngol* 1991; 16: 142-144.
85. Tos M. Tympanomastoiditis. Management and treatment. In: Alberti PW, Ruben RV eds. *Otologic medicine and surgery*. New York, Churchill Livingstone 1988; 1203-1239.
86. Harada T, Iwamori M, Nagai Y, Numuro Y. Ototoxicity of neomycin and its penetration through the round window membrane into the perilymph. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 95:404-407.
87. Wright CG, Haloma AR, Mayerhoff WL. Ototoxicity of an ototopical preparation in a primate. *Am J Otolaryngol* 1987; 1:55-60.
88. Rohn GN, Mayerhoff WL, Wright CG. Ototoxicity of topical agents *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 747-758.
89. Stecker RH, Cody DT. Iontophoresis of Na 22 and I 131 into the inner ear. *Arch Otol* 1966; 83:213-214.
90. Bellucci RJ, Fisher EG, Rhodin J. Infrastructure of round window membrane. *Laryngoscope* 1972; 82:1021-1026.
91. Beder E, Gerceker M, Yorulmaz I. Topikal gentamisin ototoksitel kobaylarda kohlear ultrastrukturel degisiklikleri. *Turk ORL Arsivi* 1999; 29:154-157.
92. Morizano T. Toxicity of ototopical drugs animal modelling. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:42-45.
93. Roland PS. Clinical ototoxicity of topical antibiotic drugs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:598-603.
94. Sahni RS, Paparella MM, Schachem PA, Goycoolea MV, Lee CT. Thickness of the human round window membrane in different forms of otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 630-634.
95. Fradis M, Brodsky A, David JB. Chronic otitis media treated topically ciprofloxacin or tobramycin. *Arch Otol Head Neck Surg* 1997;123:1057-1060.
96. Sjoback DB, Lundman L, Ehle I N. Ciprofloxacin and the inner ear. A morphological and round window membrane permeability study. *ORL* 1992; 54:5-9.
97. Kayaalp O. *Tıbbi farmakoloji*. Ankara.Hacettepe Taş Yayınevi. 10 baskı. Eylül 2002
98. Brownlee RE, Hulka GF, Prazma J, Pillsburg HC. Ciprofloxacin use as a topical otic preparation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118:392-396.
99. Erkan M, Cantürk M, Cüreoglu S, Çankaya H, Yiğitbaşı G. Oral and topical ciprofloxacin in the treatment of acute and chronic suppurative otitis media. *Pakistan J Otolaryngol* 1994; 11:96-99.
100. Lutz H, Lenarz T, Gotz R. Ototoxicity of gyrase antagonist ciprofloxacin? *Adv Otorhinolaryngol* 1990; 45:175-180.

101. Claes J, Govoerts PH, Von de Heyning PH, Peeters S. Lack of ciprofloxacin ototoxicity after repeated ototopical application. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1991; 35:1014-1016.
102. Ikeda K, Morizono T. Effect of ototopic application of a corticosteroid preparation on cochlear function. *Am J Otolaryngol* 1991; 12: 150- 153.
103. Spandow O, Hellstrom S, Schmidt SH. Hydrocortisone delay of tissue repair of experimental tympanic membrane perforations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99: 647-653.
104. Shadomy S, Wang H, Shadomy HJ. Further in vitro studies with oksikonazol nitrate. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1988 ; 9:231-237.
105. Wu SX, Shen YN, Yan N, Guo NR, Liu LL, Yang JQ. Experimental and clinical investigation on oksikonazol. *Chin Med J* 1989 ;102:644-646
106. Brook I. Aerobic and anaerobic bacteriology of cholesteotoma. *Laryngoscope* 1981; 91:250-253.
107. Van der Hulst RJ, Dreschler WA, Urbonus NAM. High Frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum derivatives. *Ann. Otol Rhinol Laryngol* 1988; 97: 133-137.
108. Huizing EH, Groot MJ. Human cochlear pathology in aminoglycoside ototoxicity-a review. *Acta Otolaryngol* 1987; 436:117-125.
109. Wasteström SA, Bredberg G, Linquist NG, Lyttkens L, Rask-Andersen H. Ototoxicity of kanamycin in albino and pigmented guinea pigs. *Am J Otol* 1986; 7:11-18.
110. Alles RM, Pye A. Cochlear damage in guinea pigs following contralateral sound stimulation with and without gentamicin. *Br J Audiol* 1993; 27:183-193.
111. Johnsson LG, Hawkins JE Jr, Kingsley TC, Black FO, Matz GJ. Aminoglycoside – induced cochlear pathology in man. *Acta Otolaryngol* 1981; 383: 1-19.
112. Spoendlin HH, Schuknecht HF, Graybiel A. Ultrastructure of the otolith organs in squirrel monkeys after exposure to high levels of gravito-inertial force. *Aerosp Med* 1965 ;36:497-503.
113. Mayerhoff WL, Morizono T, Wright CG, Shoddock LC, She DA, Sikora MA. Tympanostomy tubes and otic drops. *Laryngoscope* 1983; 93:1022-1027.
114. Heyning VPH, Govaerts PJ, Creu PV. Lack of ototoxicity of ototopically applied ciprofloxacin. Conference on eustachian tube and middle ear diseases. Abstract 1989; p: 54, Genova, Switzerland.
115. Özagar A, Koç A, Çiprut A, Tutkun A. Effect of topical otic preparation on hearing in chronic otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 1997; 117: 405-408.
116. Gates GA. Safety of ofloxacin otic and other ototopical treatments in animal models and in humans. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 104- 107.

117. Claros P, Sabater F, Claros A Jr, Claros A. Determination of plasma ciprofloxacin levels in children treated with 0.2 % topical ciprofloxacin for tympanic perforation, *Acta Otorrinolaringol Esp* 2000 ;51: 97 -99.
118. Kaplan DM, James AL, Thorp MA, Mount RJ, Harrison RV. Effects of middle ear application of cipro HC otic suspension in an animal model. *J Otolaryngol* 2004; 33:160-1644.
119. Sjöback DB, Spanberg ML. Does ciprofloxacin affect the inner ear? A preliminary report. *Scand J Infec Dis, Supplement* 1989; 60:28-34.
120. Hoffmann F, Strutz J, Meid D. Ototoxicity of ciprofloxacin by chronic intratympanic application. Seventeenth International Congress of Chemotherapy, Abstract No.150, Berlin, Germany, 1991.
121. Ikeda K, Morizono T. Changes of the permeability of round window membrane in otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114:895-897.
122. Spandow O, Hellstrom S, Anniko M. Impaired hearing following instillation of hydrocortisone into the middle ear. Preliminary report from an animal study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988; 455: 90- 93.
123. Wright CG, Meyerhoff WL. Ototoxicity of otic drops applied to the middle ear in chinchilla. *Am J Otolaryngol* 1984; 5:166-176.
124. Parker FL, James GW. The effect of various topical antibiotic and antibacterial agents on the middle and inner ear of the guinea pig. *J Pharm Pharmacol* 1978; 30:236-239.
125. Nordang L, Linder B, Anniko M. Morphologic changes in round window membrane after topical hydrocortisone and dexamethasone treatment. *Otol Neurotol* 2003;24: 339-343.
126. Spandow O, Anniko M, Hellstrom S. Hydrocortisone applied into the round window niche causes electrophysiological dysfunction of the inner ear. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1989;51:94-102.
127. Brummet RE, Lindgren JA. Detection of ototoxicity from drugs applied topically to the middle ear space. *Laryngoscope* 1976; 86:1177-1187.
128. Shirwany NA, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol* 1998 ;19:230-5
129. Park SK, Choi D, Russell PJ, Earnest O. Protective effect of corticosteroid against the cytotoxicity of aminoglycoside otic drops on isolated cochlear outer hair cells. *Laryngoscope* 2004;114: 768-771.
130. Kaygusuz İ, Karlıdağ T, Gök Ü, Yalçın Ş, Keleş E, Demirbağ E, Kaygusuz T. Kronik süperatif otitis media tedavisinde topikal siprofloksasin ve tobramisin doksametazon ile kullanımı. *KBB İhtisas Dergisi* 2002;9: 106-111.
131. Marsh RR, Lawrence WCT. Ototoxicity of antimycotics. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 100:134.

132. Brown AM, McDowell B, Forge A. Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. *Hear Res* 1989; 42: 143-156.

8.ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Çorum'un Kargı ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Çorum Osmançık ilçesinde tamamladım. 1992 yılında Marmara Üniversitesi Çevre Mühendisliği Bölümünde 1 yıl hazırlık okudum. 1993 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 1999 yılında mezun oldum. 2002 yılı agustos ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde ihtisasıma başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.