



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ODYOLOJİ ve KONUŞMA SES BOZUKLUKLARI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**RATLARDA MULTİFREKANS TİMPANOMETRİ
NORMALİZASYON DEĞERLERİ (HAYVAN MODELİ)**

Şule MIDİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA, 2016



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

ODYOLOJİ ve KONUŞMA SES BOZUKLUKLARI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**RATLARDA MULTİFREKANS TİMPANOMETRİ
NORMALİZASYON DEĞERLERİ (HAYVAN MODELİ)**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şule MİDİK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Selim Sermed ERBEK

ANKARA, 2016

ONAY SAYFASI

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Şule Mıdık tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05/09/2016

Tez Konusu: “Ratlarda Multifrekans Timpanometri Normalizasyon Değerleri: Hayvan Modeli”

TEZ DANIŞMANI: **Prof. Dr. Selim S. ERBEK**

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Selim S. Erbek

Başkent Üniversitesi

Doç. Dr. Didem Türkyılmaz

Hacettepe Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 02. / 02. / 2016 tarih ve ...140.. Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince, engin bilgisini esirgemeyen, öğretme yeteneği ile disiplin ve hoşgörüsünü takdir ettiğim, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu'na,

Tez konumun belirlenmesi aşamasında düşüncelerimi rahatça ifade edebildiğim, tezimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, çalışmaktan çok keyif aldığım, insani değerleri ile örnek aldığım tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Selim S. Erbek'e,

Öğrencisi olmaktan onur duyduğum, esprileri, parlak zekası ve nezaketi ile hayran olduğum, hayat tecrübesi ile beni hep doğru yönlendiren, tezime büyük destek veren, saygıdeğer hocam Prof. Dr. H. Seyra Erbek'e,

Derslerini ve sohbetini çok özleyeceğim, hayat felsefesi ve disiplinini örnek aldığım, çok ama çok şey öğrendiğim sevgili hocam Başkent Üniversitesi Odyoloji Bölüm Başkanı Prof. Dr. Ayşe Gül Güven'e

Öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer tüm öğretim üyelerine ve bu programa başlamama vesile olan kıymetli hocam Prof. Dr. Erol Belgin'e,

Tez çalışmamdaki yardımları ve katkılarından dolayı Uzm. Ody. Belde Çulhaoğlu'na,

Tez aşamasında deneyimlerinden faydalandığım dönem ve üst dönem arkadaşlarım ile manevi destekleri için tüm dostlarıma ve The Last Ozalit ekibine,

Tezimin çizimlerinde yeteneğini benimle paylaşan Ayşe İsmira Mıdık'a,

Yüksek lisans eğitimimi tamamlama sürecinde sabırla bekleyen, yokluğumda destek olan ÖZEM Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi'ndeki çalışma arkadaşlarıma,

Manevi desteklerini üzerimde hissettiğim anne ve babam Hatice – Selahattin Başol'a, teyzem Aysun Yiğit'e,

Bu yüksek lisansa başlamama vesile olan, bu alanda başarılı olacağıma inanan ve beni yüreklendiren, sevgili eşim Mehmet Mıdık'a ve beni sabırla bekleyen, gün sayan, vakitlerinden çaldığım zamanlar için minnettar olduğum canım çocuklarım hayatımın anlamları Ayşe İsmira Mıdık ve Yüksel Mıdık'a sonsuz teşekkür ederim.

Şule MIDIK

ÖZET

Şule MIDIK. Ratlarda Multifrekans Timpanometri Normalizasyon Değerleri. Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz, Anabilim Dalı. Odyoloji ve Konuşma Ses Bozuklukları, Yüksek Lisans Tezi. 2016.

Daha önceki çalışmalarda bazı hayvanlarda orta kulak rezonans frekans (RF) değerleri araştırılmıştır. Ancak ratlarda RF ölçümlerine ait bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda ratlarda multifrekans timpanometri (MFT) yapılarak RF değeri ölçümleri alınmıştır. Çalışmamız ile, üniversitemize ait normal değerlere ulaşmak, bu alanda yapılacak ileriki çalışmalara ışık tutmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya 16 adet dişi, 16 adet erkek, toplam 32 adet (64 adet kulak), 10 aylık, sağlıklı, erişkin, Spraquey Downey cinsinde ratlar alındı. Anestezi altında tüm ratlarda 226 Hz ve üzeri MFT kullanılarak ölçümler yapılmıştır. İlk olarak, 226 Hz probe ton ile, timpanogram grafikleri ve statik admittans değerleri kayıt altına alınmıştır. Sonrasında MFT ölçümü gerçekleştirilmiştir. 200-2000 Hz frekans aralığında orta kulak RF değerleri tespit edilmiştir.

Sonuçta; erkek ratlar için ortalama RF değerleri $426,56 \pm 193,01$ Hz olarak, dişi ratlar için ortalama RF değerleri $496,88 \pm 132,55$ Hz olarak bulundu. Erkek ve dişi ratların ortalama RF değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,061$). Bu nedenle, tüm ratlar (64 kulak) için ortalama RF değeri hesaplandı ve $461,7 \pm 168,02$ Hz olarak bulundu.

Bu çalışmada ratlarda orta kulak RF değerlerinin ölçülebileceği görülmüştür. Daha çok sayıda rat çalışmaya dahil edilerek, orta kulak özelliklerinin ve RF ilişkisinin bakıldığı ileri çalışmalara devam edilmelidir.

Anahtar kelimeler: mulifrekans timpanometri, rezonans frekans, rat, normalizasyon

ABSTRACT

Şule MIDIK. Multifrequency tympanometric normalization values. Başkent University Health Sciences Institute Department of Otorhinolaryngology Audiology. Speech and Audio Disorders Master's Thesis. 2016.

Middle ear resonance frequency values of some animals has been searched at in earlier studies. However, any studies on the resonance frequency measurements of rats has not been found. So that, in our study resonance frequency (RF) value measurements of rats are taken by using multifrequency typanometric (MTF). With our study, it is aimed to define the normalization values of our university, to lighten the further studies on this subject.

Totally 32 Spraquey Downey species, healthy, adult, 10 months old rats 16 of which males and 16 females were recruited in our study. Measurements were done by using MTF at 226 Hz and above on all the rats anesthetized. Firstly, tympanogram charts and static admittance values were recorded by using probe tone at 226 Hz. After that, multifrequency tympanometric measuring was performed. Middle ear resonance frequency value was detected between 200-2000 Hz frequency.

Eventually, the mean RF value for the male rats was $426,56 \pm 193,01$ Hz and the mean RF value for the female rats was $496,88 \pm 132,55$ Hz. A meaningful difference was not detected on the comparison of the mean RF values of male and female rats ($p=0,061$). Therefore, mean RF value for all rats (64 ears) was counted and found as $461,7 \pm 168,02$ Hz.

In this study, it is seen that the middle ear RF value of rats can be measured. Further studies on the relation between RF and the middle ear features should be continued by recruiting more rats.

Keywords: multifrequency tympanometric, resonance frequency, rat, normalization

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	ix
ŞEKİLLER VE TABLO DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Orta Kulak Anatomisi.....	2
2.1.1. Kulak zarı (timpanik membran)	2
2.1.2. Orta kulak boşluğunun duvarları	3
2.1.3. Kemikçik zincir	3
2.1.4. Timpanik kaslar	4
2.1.5. Eustachi tüpü	5
2.2. İşitme Fizyolojisi	5
2.2.1. İletim.....	6
2.2.2. Dönüşüm.....	7
2.2.3. Ses enerjisinin sinir liflerine aktarılması	8
2.2.4. Assosiasyon	8
2.3. Rat Koklea Anatomisi	8
2.4. Akustik İmpedans ve Timpanometri	11
2.4.1. Akustik impedans	11
2.4.2. Timpanometri	13
2.4.2.1. Timpanogram tipleri	16
2.4.3. Multifrekans timpanometri	17
2.4.3.1. Multifrekansiyel timpanometri'nin çalışma prensibi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Etik kurul	21

3.2. Deney Hayvanları	21
3.3. Deneyisel İşlemler	21
3.4. Test	22
3.4.1. Mutifrekans timpanometre.....	22
3.5. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. Orta Kulak Rezonans Frekansı Değerleri	25
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
7. KAYNAKLAR	34



KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD	: Anabilim Dalı
ANSI	: American National Standards Institute
B	: Suseptans
Ba	: Akustik suseptans
Bc	: Komplians suseptansı
Bm	: Kütlesel suseptans
Bt	: Total suseptansı
BÜ	: Başkent Üniversitesi
°C	: Santigrat derece
daPa	: Dacapascal
dB	: Desibel
DKY	: Dış kulak yolu
DSH	: Dış saçlı hücre
G	: Kondüktans
Ga	: Akustik kondüktans
GSİ	: Grason stadler instruments
İp	: İntraperitoneal
İSH	: İç saçlı hücre
KBB	: Kulak burun boğaz
MFT	: Multifrekans timpanometri
Mmho	: Akustik millimho
Ra	: Akustik rezistans
RF	: Rezonans frekans
SABE	: Sağlık Bilimleri Enstitüsü
SPL	: Sound pressure level
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
Xa	: Akustik reaktans
Y	: Akustik immitans
Ya	: Akustik admittans

Z : Akustik impedans

Z_a : Akustik empedans



ŞEKİLLER VE TABLO DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1:	Orta kulak anatomisi	3
Şekil 2:	Malleus, İnkus, Stapes.....	4
Şekil 3:	Eustachi tüpünün çocuk ve yetişkindeki görünümü ve pozisyonu	5
Şekil 4:	Ses dalgalarının atmosferden kulağa ulaşması.....	6
Şekil 5:	İlerleyen dalga modeli.....	7
Şekil 6:	Soldaki resim: Rat kafatasının aşağıdan görünümü. Sağdaki resim: Rat kafatasının yandan görünümü.....	10
Şekil 7:	Soldaki resim: Erişkin bir rat kokleası; Sağdaki resim: Rat kokleasının elektron mikroskopik görüntüsü	11
Şekil 8:	Timpanometri öğelerinin gösterimi.....	14
Şekil 9:	Timpanometri Eğrileri.....	16
Şekil 10:	GSI (Grason-Stadler Inc.) Tymptar Middle Ear Analyzer Version 2.....	18
Şekil 11:	Vanhuyse Modeli	20
Şekil 12:	Bir Ratın Multifrekans Timpanometri uygulamasından bir görüntüsü.....	22
Şekil 13:	Probun rat kulağına yerleşimi	23
Şekil 14:	Bir ratta sol kulak MFT sonucu	24
Şekil 15:	Ratların RF değerlerini gösteren histogram	27
Tablo 1:	Çalışmaya dahil edilen ratların demografik bilgileri ile sağ ve sol kulak için RF değerleri verilmiştir.	26

1. GİRİŞ

Timpanometri; timpanik membranı ve orta kulak işlev durumunu gösterebilen bir test ünitesidir. Kulağa verilen ses ve basınç ile orta kulağın ses enerjisini geçirmesini ve yansıtmasını ölçmeyi sağlar. Kulak zarı ve orta kulakta bulunan kemikçik zincir uyum içerisinde çalışmaktadırlar. Söz konusu test ölçümü ile bu parametreler arasındaki ilişki timpanogram eğrisi denilen bir eğri ile grafik olarak ortaya konur. Bu sayede orta kulak işlevselliği hakkında bilgi edinilmesini sağlar.

Kliniklerde genelde 226 Hz probe tone verilerek yapılan klasik yöntem yaygındır. Ancak bu 226 Hz probe tone bir çok alanda bilgi verdiği halde ayırıcı tanılamada yeterli gelmemektedir. Kemik zincir kopuklukları, orta kulaktaki patolojik durumlar, otoskleroz, fibröz displazi gibi durumlarda yüksek frekanslarda verilen probe tone uyaranlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da MFT ile mümkün olmaktadır. MFT 226 Hz - 2000 Hz birimleri arasında verilen probe tone uyaranlarla uygulanır. MFT uygulaması ile kulağın Rezonans Frekans (RF) değerlerine ulaşılır ki bu değerler patolojileri spesifik olarak tanılamada çok kıymetlidir.

MFT çok değerli bir test yöntemi olmasına rağmen normatif dataların eksikliği nedeniyle dünyada ve ülkemizde az düzeyde kullanılmaktadır.

İnsan kulak anatomisi ile çok benzerliği bulunan rat kulağı ile ilgili yapılan çalışmalar bir çok çalışmaya hizmet etmiştir. Ancak; araştırmalara bakıldığında MFT ile ilgili ratlarda yapılmış normal verilere rastlanılmamıştır. Çalışmamız ile; ratlarda MFT normalizasyon değerlerini kliniğimize kazandırmak ve ileride yapılacak çalışmalara taban oluşturmak amaçlanmıştır.

H₀: Ratlarda orta kulak rezonans frekansı ölçülemez.

H₁: Ratlarda orta kulak rezonans frekansı ölçülebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Orta Kulak Anatomisi

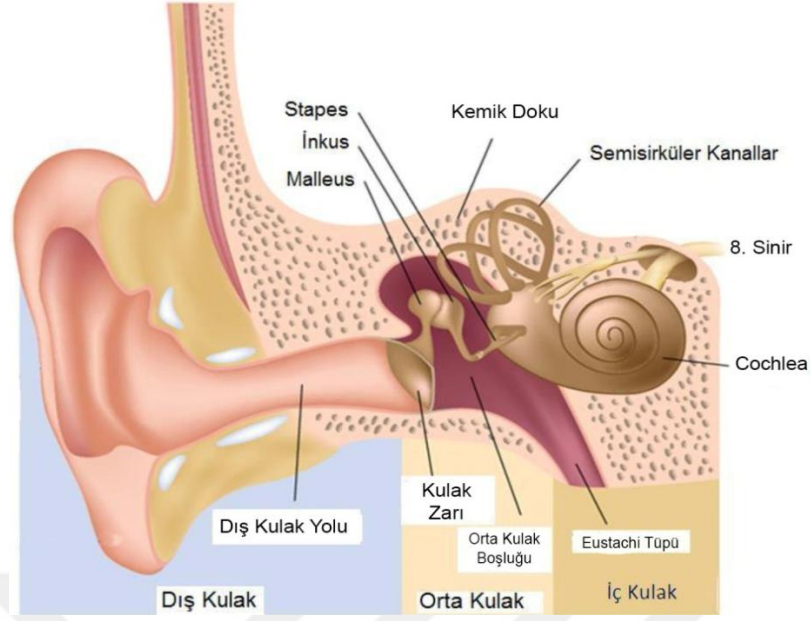
Odyolojik testlerden olan immitansmetreyi ve işleyiş biçimini netleştirmek için orta kulak anatomik yapısını ve fizyolojisini bilmek gerekmektedir.

Dış ortamdan gelen ses dalgaları; sıra ile dış kulak, orta kulak en son da iç kulağa gelir (1).

2.1.1. Kulak zarı (timpanik membran)

Kulak zarı dış kulak yolu bitiminde bulunan, ses dalgalarının ilk geldiği, dış kulak ile orta kulağı ayıran, birden fazla tabakası olan oval bir oluşumdur. Dış kısmı kütanöz tabaka, iç kısmı mukozal tabaka ve orta kısım fibröz tabakadan oluşur. Kulak zarının esnek bölümüne pars flaccida, aşağıdaki gergin tarafına da pars tensa denir. Kulak zarının çoğunluk bölümü pars tensadan oluşur ve ses dalgaları geldiğinde titreşimin gerçekleştiği yer burasıdır (2,3,4,5,6). Bu bölge retraksiyonların ve kolesteatomların en sık bulunduğu bölgedir (7). Pars tensada, kan damarları az bulunur. Bu yüzden dış etkilere karşı dayanıksızdır. Pars tensanın orta kısmında, malleusun manibrium mallei parçası bulunur. Malleus kemikçığının lateral çıkıntısı timpanik membranda bir çıkıntı oluşturur, bu çıkıntıya umbro adı verilir. Burası kulak zarının en çukur kısmıdır (2,3,4,5,6).

Kulak zarı (timpanik membran) ile kemik labirent arasında orta kulak bulunur (8). Orta kulak boşluğu; kemik zincir, Eustachi tüpü, 2 kas ve 4 ligamentten oluşur (9). Orta kulak kavitesi, dış ortam ile, Eustachi tüpü vasıtası ile, mastoidin havalı boşlukları ile de aditus aracılığıyla iletişindedir. Bu havalı boşluğun yüzeyi mukoza ile kaplıdır (4,10). Orta kulak boşluğunun ortalama hacmi $0,5 \text{ cm}^3$ 'tür (4,11). Kemik ile arasında gevşek bağ dokusu vardır (12). Orta kulağın düşey ve ön arka uzunlukları birbirine neredeyse yakındır. Ancak bu genişlikler her yerde aynı değildir. Bu nedenle; orta kulağın şekli düzensiz bir dikdörtgen prizmaya benzer. Anteriorda Eustachi tüpü, inferiorda jugular bulbus ve posteriorda mastoid hücreler vardır (1). Şekil 1'de de orta kulak anatomisi görülmektedir.



Şekil 1: Orta kulak anatomisi (13)

2.1.2. Orta kulak boşluğunun duvarları

Orta kulak boşluğunun sınırları şöyledir.

Tavan: Tegmen timpani adını alır. Orta kulak bölümünü orta kafa çukurundan ayırır (14).

Taban: Hipotimpanumun alt kısmıdır. Juguler bulbus ve juguler vene yakındır (14).

Arka duvar: Arka bölümde mastoide yakındır. İç kısımda oval pencere, yuvarlak pencere ve sinüs timpani oluşumları vardır (4,14,15,16).

Ön duvar: Ön duvar medial ve lateral duvarlar birbirine yaklaştığı için anteriora doğru gitgide daralır. Orta kısım Eustachi tüpü ile devam ederek nazofarinkse bağlanır (17).

İç duvar: Promontoryum üzerinde timbanik membran, yuvarlak pencere ve oval pencere bulunur (4,10).

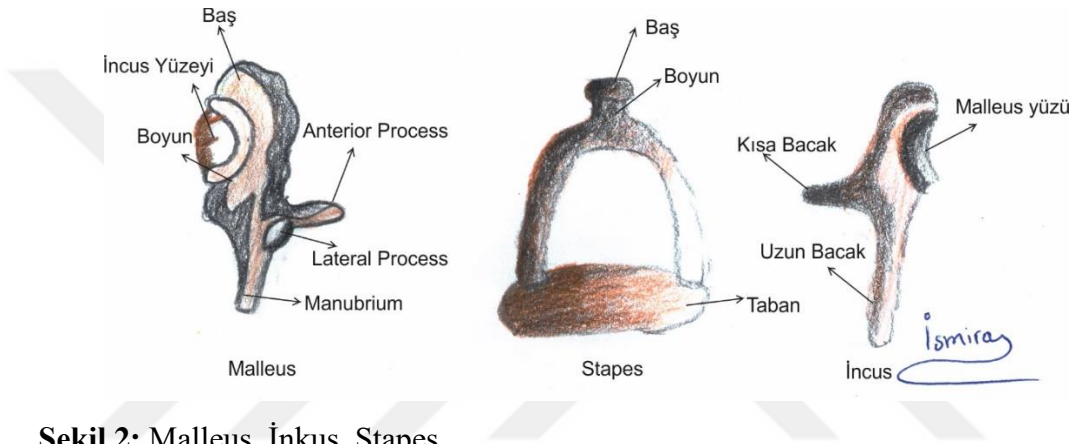
Dış duvar: Üstten alta; skutum, timpanik membran ve hipotimpanum denilen bölümler şeklindedir (14).

2.1.3. Kemikçik zincir

Malleus: Orta kulak kemik zincir elemanları içinde en büyük olanıdır. Lateralde yer alır. Baş kısım, boyun kısmı ve üç kemik çıkıntısı vardır. 23 miligram

(mg) ağırlığında yaklaşık, 9 milimetre (mm) uzunluğundadır. Baş kısmı incus ile birleşir. Manubrium timpanik membrana yapışıktır (5). Timpanik membran ile birlikte titreşim yapar. Malleusun boynunun paralelinin arka kısmında korda timpani kası vardır. Tensor timpani kası manibriumu mediale çekerek kulak zarını içe doğru çeker (3,18,19,20).

İnkus: Yaklaşık olarak ağırlığı 27 mg, uzunluğu 7 mm'dir. Gövde, uzun ve kısa proseslerden oluşur ve bu processlerin arasında 100 derecelik bir açı mevcuttur. Kemik zincirin ortasında yer alır ve kemikçiklerin birbirine bağlantısını sağlar (9,14). Şekil 2'de de kemikçik zincir öğelerinden Malleus, İnkus ve Stapes görülmektedir.



Şekil 2: Malleus, İnkus, Stapes

Stapes: Organizmanın en küçük kemiğidir. Yaklaşık 2.5 mg ağırlığında, 3.5 mm uzunluğundadır. Oval pencere üzerine yerleşmiştir. Baş, boyun, iki bacak ve tabandan oluşur. Footplate denilen kısmı geniştir (3,20). Footplate in desteklediği iki bacak arasındaki açıklığa foramen obturatorum denir ve bir zar ile kaplıdır (21).

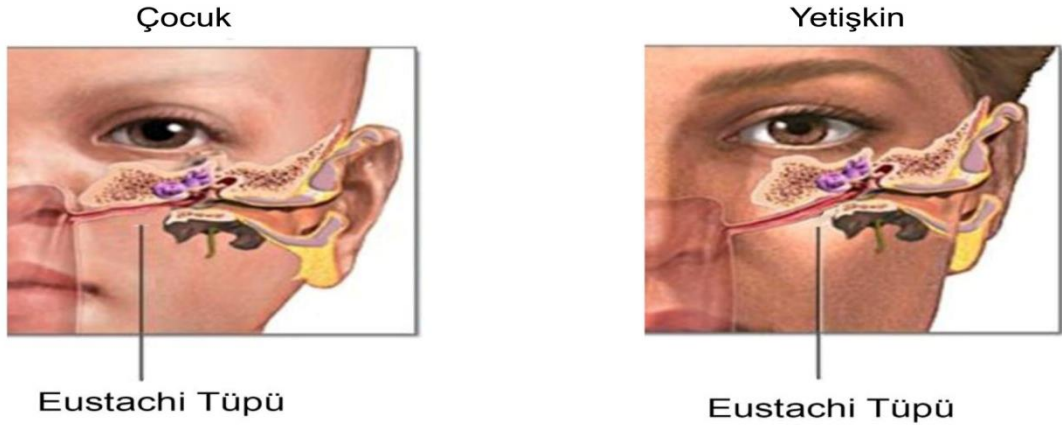
2.1.4. Timpanik kaslar

Stapes kası: Stapesin başına yapışıktır. Bukasın çalışması ile kemikçik posteriora doğru çekilir (21). Stapes kası normal kulaklarda 70-90 desibel (dB)'lik ses şiddeti olduğunda kasılır ve stapes tabanını geriye doğru çeker, zemini ön tarafta yukarı doğru kaldırır. Böylece stapes kası kasılarak yüksek düzeydeki ses enerjisinin iç kulak bölümüne ulaşmasına engel olarak kulağı koruyan mekanizmaya destek olur (5). Sinirini n. fasialisin dalı olan n.stapediustan alır (22,23).

Tensor timpani kası: Yaklaşık 25 mm uzunluğundadır (14). Kasılarak manibriumu iç kısma ve geriye doğru çekerek timpanik membranı belirler (21,22).

2.1.5. Eustachi tüpü

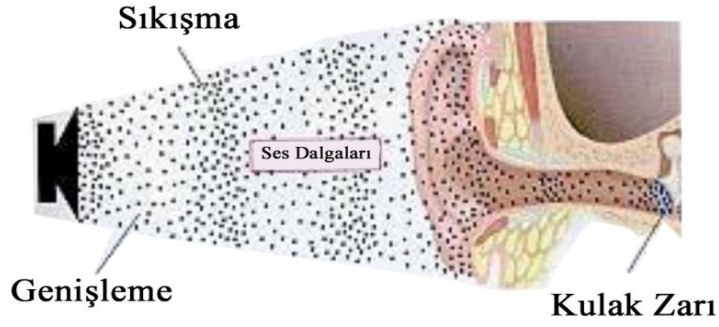
Nazofarenks ile orta kulak arasında uzanır. Eustachi tüpü yaş ile boyutlarını artırır. Uzunluğu yeni doğanlarda ortalama 16-17 mm, erişkinlerde 34-35 mm'dir. Şekil 3'de Eustachi tüpünün çocuk ve yetişkindeki görünümü ve pozisyonu gösterilmektedir. Kemik ve kıkırdak kısımlardan meydana gelir. Eustachi tüpü hafif S şeklindedir. Eustachi tüpü orta kulak için çok önemli fonksiyonlara sahiptir. Kulak zarının her ikitarafında da (yanıdış kulak yolu tarafında ve orta kulak tarafında) basınç eşitlendiğinde en iyi ses iletimi gerçekleşir. Yani orta kulaktaki basıncın atmosfer basıncına eşit olması ile kaliteli iletim sağlanır. Disfonksiyonlarında ve ani basınç değişikliklerinde ses iletimi bozulur (9). Tüp normal koşullarda kapalıdır. Esneme, çiğneme, yutkunma davranışlarıyla açılır ve bu davranımlar ile orta kulak hava basıncı atmosfer basıncıyla dengelenir. Eustachi tüpü üç kas ile çalışır. Bunlar; m. tensör veli palatini (tüpü dışa doğru çekerek açar.), m. elevator veli palatini (tüpün açılmasına direk bir katkısı yoktur, tensör veli palatininin çalışmasını sağlayacak ortamı ayarlar.) ve m. salpingopharyngien'dir (3,19,24,25).



Şekil 3: Eustachi tüpünün çocuk ve yetişkindeki görünümü ve pozisyonu (26)

2.2. İşitme Fizyolojisi

Sesin frekansı yani sesin 1 saniye (sn)'deki titreşim sayısıdır ve birimi Hz ile ifade edilir. İnsan kulağı 16–20.000 Hz arasındaki sesi duyabilir. Sesin şiddet birimi dB olup insan kulağının duyabildiği en düşük ses şiddet düzeyi 20 dB'dir (4). Şekil 4'de ses dalgalarının kulağa ulaşması gösterilmektedir.



Şekil 4: Ses dalgalarının atmosferden kulağa ulaşması (27)

Atmosferde oluşan ses dalgalarının kulağa ulaşmasından itibaren beyindeki ilgili alanlarda karakter ve anlam olarak yine beyin tarafından algılanmasına kadar olan sürece işitme denir. Yeni doğmuş bir çocukta işitme yolları kortekse kadar gelişmiş durumdadır. Çocuğun ses deneyimi olmadığı için sesleri anımsayamaz. 2.5 yaşına kadar sesler kortekste depolanır ve sonra çocuk işittiklerini taklit etmeye başlayarak konuşur (28). İşitme birbirini izleyen bir kaç aşamada gerçekleşir (29).

- Ses enerjisinin dış ortamdan korti organına aktarılması (iletim)
- Sesin nöronal enerjiye çevrilmesi (dönüşüm)
- Nöral kodlama: Ses dalgasının sinir liflerine ulaştırılması.
- Assosiasyon: Bir bir olan sinir iletimlerinin işitme merkezinde bir araya gelmesi akabinde çözülmesi (30).

2.2.1. İletim

Ses enerjisini, dış atmosfer ortamından dış kulak yolu (DKY) ile orta kulak vasıtasıyla korti organına ulaştırılması (31).

Ses dalgaları başa çarpınca yansır ya da bir kısmı kırılır. Kulağın basıncı, ses dalgalarının geldiği tarafında yükselir diğer tarafında bu basınç azalır. Bu durum sesin iki ayrı kulağa varması arasında 0,6 ml/sn. bir süre farkı oluşturur. Bu farklar ile insanlar sesin geliş yönünü ayırt edebilir.

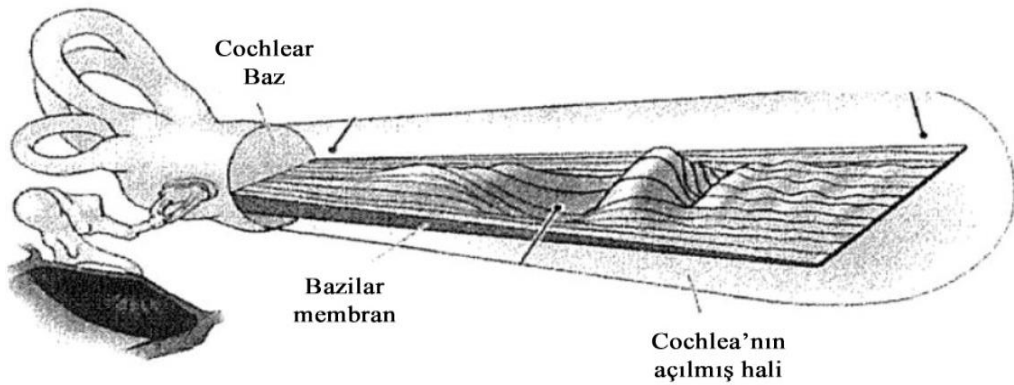
Orta kulak, kulak zarına gelen ses dalgalarının iç kulaktaki sıvı ortama aktarımını sağlar. Ses dalgaları orta kulaktan iç kulağa geçerken yani direnci düşük olan gaz ortamdan direnci daha yüksek olan sıvı ortama geçerken ortalama 30 dB civarında bir enerji kaybına uğrar. Bu kayıp kemikçiklerin kaldıraç etkisi ile telafi edilir (32). Orta kulağın, bu ses dalgalarında oluşan enerji azalmasınamani olmak

için empedans (direnç) eşitleme rolü vardır (33,34). Orta kulağın ses yükseltici etkisi üç mekanizmayla olmaktadır.

1. Kulak zarının pars tensa bölümü, manubrium malleiye sağlam bir şekilde yapışmıştır. Bu nedenle anulusta titreşim olmaz, orta bölümde titreşim olur ve titreşim enerjisi manubrium malleide yoğunlaşır. Böylece ses enerjisi artar, iki katına çıkar.
2. Kemikçikler kaldıraç gibi etki eder. Manubrium mallei ve inkusun uzun kolu olarak, malleus başı kaldıraç destek noktası olarak görev yapar. Gelen ses dalgası ya da enerjisi ile inkudo-malleolar kompleks bir bütün olarak çalışır ve hareket eder.
3. Timpanik membran ve stapes zeminindeki titreşim alanları arasındaki oran 18/1'dir. Timpanik membranın en periferik bölgelerinin titreşmediği düşünülürse efektif oran 14/1'dir. Ses;14 kat güçlenerek iç kulağa geçer (4, 33,34,35).

2.2.2. Dönüşüm

Korti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüştürülür (34). 1960 tarihinde araştırmacı Bekesy, kobaylarda ses enerjisinin ya da dalgalarının baziller membranda oluşturduğu değişiklikler ile ilgili araştırmalar yapmıştır (36). Ses dalgalarının perilenfe doğru yol alması ile perilenf hareketlenmeye başlar ve baziller membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazaldan itibaren apikala kadar gider. Bekesy bu harekete ilerleyen dalga “travelling wave” demiştir. Bu dalga hareketi şekil 5’de de görülmektedir.



Şekil 5: İlerleyen dalga modeli (37)

Kokleada ortalama 3.500 iç saçlı (İSH) ya da tüylü hücre ve 13.000 dış saçlı (DSH) ya da tüylü hücre vardır. Sözü edilen bu hücrelerin görevi ses enerjisini, sinir enerjisine dönüştürmektir (38).

2.2.3. Ses enerjisinin sinir liflerine aktarılması

İSH ve DSH lerde oluşan elektriksel akım, bu hücreler ile irtibatlı olan sinir liflerini harekete geçirir. Böylece sinir enerjisi hem frekansına hem de şiddetine göre kortide tanımlanır (34,39). Artık ses; frekans ve şiddet olarak tanımlanmış olur. İnsanlardaki işitme sinirinde 30.000 lif vardır. Bu sinir liflerinin herbirinin hassas olduğu bir frekans mevcuttur (31,38).

2.2.4. Assosiasyon

Bir bir ulaşan sinir uyarımları, işitme merkezinde toplanır, birleşir ve çözümlenir. Sonuçta sesin karakteri ve anlamı analiz edilmiş olur (35).

2.3. Rat Koklea Anatomisi

Ratlar sayısız araştırma ve değerlendirmede deney hayvanı olarak kullanılmış ve halen de kullanılmaya devam edilmektedir. Medikal alandaki araştırmaların çoğunda fare, rat, hamster, Guinea pig ya da gerbil gibi küçük hayvanlar % 90 oranında laboratuvarlarda kullanılmışlardır (40). Birçok hayvan cinsiyle deneysel çalışma yapılabilir. Fare, rat, Guinea pig, hamster ve çinçilya bunlar en çok tercih edilenleridir (41,42). Ratların geniş frekans işitme aralığına sahip olmalarından dolayı bu tip işitsel araştırmalarda daha çok tercih edilirler (43).

Ratların yoğun kullanılmasının bazı nedenleri vardır. Bu hayvanların; bakımlarının basit olması, çabuk çoğalabilmesi, kısa sürede genetik açıdan benzer nitelikte gruplar oluşturulabilmesi gibi (44). Ayrıca; ratların sık sık ele alınıp dokunulduklarında saldırganlıkları azalır. Böylelikle yeni girdikleri çevreye ve deney koşullarına daha rahat uyum sağlarlar. Diğer bir tercih nedeni de budur. Ek olarak; Gibbs ve arkadaşları tarafından ratın genetik haritasının çıkarılması ile de genetik çalışmalarda da oldukça tercih edilen bir deney hayvanı olmuştur (45). Ratlar doğum maliyetleri olarak kobaylardan daha az maliyetlidirler. Ayrıca cochlear cerrahi olarak çalışılmaya çok daha uygundur çünkü; kobaylara göre cochlear ölçüleri daha

geniştir (46). Pinilla ve arkadaşları tarafından; ratın orta kulağına erişimin basit olduğu, hayvanlar arasında minimum hastalıklılık ve mortalite oranı olduğu belirtilmiştir. Ratlar stapes cerrahisi için iyi bir model değildir. Carotid arter kokleanın tabanı boyunca ve stapeze doğru yer alır. Oval pencere zarar görüp bir kanamaya neden olabilir, koklear lezyon olup hayvanın ölümü ile sonuçlanabilir. Diğer bir taraftan; yuvarlak pencereye erişim kolaylığı ve kemik zincire ya da kulak zarına zarar vermeden lateral duvarın kokleostomi için bir alternatif olması da avantajlı tarafıdır (40).

İnsanlar 16 Hz – 20 kHz arasındaki frekansta olan ses dalgalarını duyarlar. Ratlar ise 250 Hz – 80 kHz arasındaki ses dalgalarına duyarlıdırlar. Ultrasonik ses 20 kHz üzerindeki ses dalgalarıdır. Başparmağımızı işaret parmağına sürttüğümüzde oluşan ses ultrasonik sese bir örnektir. Ratlar insanların duyamadığı birçok sesi de duyarlar, insanlar ise ultrasonik sesleri duyamazlar (47). Ratlarda yüksek frekanslarda işitme insanlara göre çok daha iyidir. Çünkü küçük memeliler daha büyük memelilere göre, sesleri lokalize edebilmek için daha yüksek frekansları çok daha iyi işitme ihtiyacı duyarlar. Bunun sonucunda kafası küçük olan memelilerin kafası büyük olan memelilere göre yüksek frekanslarda işitmesi daha iyi olmaktadır (48).

İnsanların, tüm memeli hayvanlara göre alçak frekanslarda işitmesi daha iyidir. Alçak frekanslarda insanların daha iyi bir işitmeye sahip olmasının nedeni hayvanlara göre sesleri daha iyi değerlendirebilmesidir (35). Fare ve hamsterların iyi işittikleri aralık daha dardır. Hareketli bir aurikula yapısına sahip hayvanlar aurikulayı ileri geri hareket ettirerek kulaklarına ulaşan sesi çoğaltıp azaltabilirler.

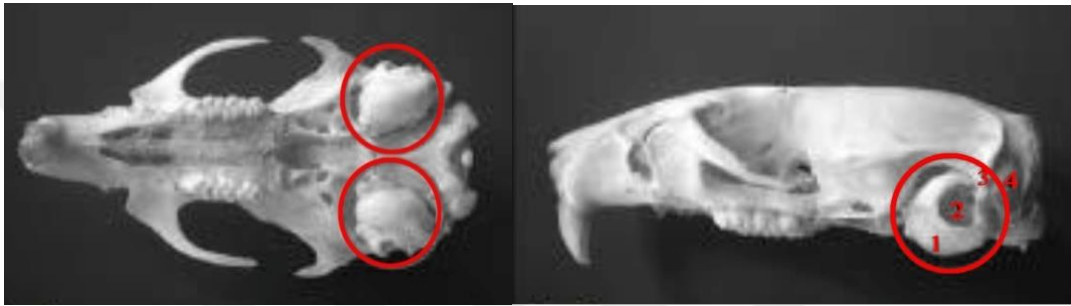
İnsanlarda, timpanik membran genişliği ortalama 66 mm² iken ratlarda 11 mm²’dir (49). İnsan ve ratlar arasında pars tensa ve pars flaksidanın genişlik alanları da ayırım gösterir. Ratlarda kulak zarı muayenesi otomikroskop ile mümkündür (50). Ratlar timpanik bulla da kırılğan bir birleşime sahiptirler. Kulak zarları dış kulak yollarını tamamen tıkamaz (40).

Ratlarda internal karotid arter, stapes krusları arasına yerleşmiştir. Fasiyal sinir ise insanlara göre daha yüzeyle, anterio-rostral seyredir. İnsanlardan farklı diğer yanı da internal karotis arterin yuvarlak pencereyi tamamen örtmesidir (51).

İnsan orta kulağı ile rat orta kulağı yapısal açıdan birbirine çok yakındır. Ratlar ile Guinea pigler orta kulak anatomik yapıları bakımından karşılaştırıldığında rat orta

kulak yapısı ile insan orta kulak yapısı arasında daha çok benzerlik vardır. Ratlar insanlar gibi otitis mediaya Guinea piglerden daha yatkındır. 5 rat orta kulağından 3'ü, 3 Guinea pig orta kulağından 1'i otitis mediaya sahiptir şeklinde oranlanmıştır (40).

Ratların kobaya göre orta kulak yapıları insan orta kulağına daha çok benzerdir. Ratlarda orta kulak kavitesi bulla denilen ince bir kemik yapının içine yerleşmiştir. Bu özelliği insan kulağından farklıdır. Ratlarda insandaki gibi 3 kemikçik vardır ve orta kulak kemikleri epitimpanik kısımda yer alır (51). Şekil 6'da rat kafatasının görünümü gösterilmektedir.

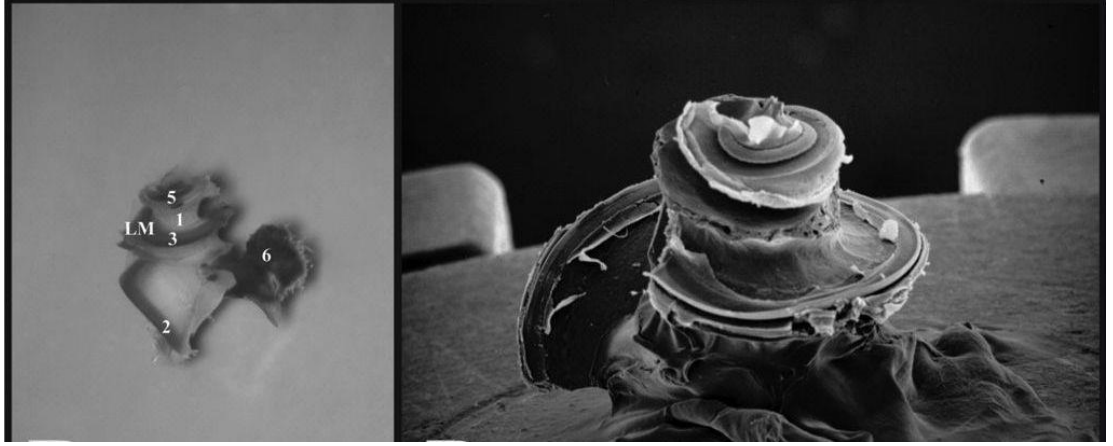


Şekil 6: Soldaki resim: Rat kafatasının aşağıdan görünümü. Sağdaki resim: Rat kafatasının yandan görünümü (52).

1: Bulla 2: Dış kulak yolu 3: Skuamöz kemik 4: Arka hava hücresi.

Normal olarak ratlarda kemikçiklerin boyları insandakilerin yaklaşık olarak dörtte biridir (53). Rat orta kulağında malleus, gonial kemik tarafında timpanik anulusa temas halindedir. Malleus başına konumlanmış şekilde “*orbiküler apofiz*” denilen büyük bir tabaka mevcuttur (29,54). Ratın Eustachi tüpü açılma basıncı insaninkine benzerdir (55). Rat ve insan mukozasının mukosiliyer transport sistemi benzerlik olarak birbirine yakındır (56). Rat orta kulağının üç boyutlu yapısı ile insanınki birbirine yakındır. Ratlarda mastoid hücre yoktur, kavite zemininden sivrilme şeklinde duran timpanik bulla vardır (50).

Ratlarda koklear kanal boyu 12,16 mm'dir. Ratlardaki membranöz koklea yapısı ile memelilerdeki yapı aynıdır (57). Rat kokleası 2,5 kez dönüş yapar (58). Şekil 7'de rat kokleası görülmektedir.



Şekil 7: Soldaki resim: Erişkin bir rat kokleası; Sağdaki resim: Rat kokleasının elektron mikroskopik görüntüsü (52).

2.4. Akustik İmpedans ve Timpanometri

2.4.1. Akustik impedans

Akustik impedans ile kliniklerde ölçüm yapılması 1940'lı yıllarda Danimarka'da başlamıştır. Otto Metz, sağlıklı ve patolojik kulaklardaki impedans ölçümleri ile tıp dünyasına yön vermiştir. Timpanometri 1959 tarihinde Terkildsen ve Thomsen tarafından insanlığa adanmıştır (59).

Elektroakustik impedansmetre, orta kulağın mekanik durumunun test edilmesinde ve akustik refleks arkının sağlıklı işleyip işlemediğinin kontrolünü sağlar. Akustik immitans (iletkenlik); akustik admittans (geçirgenlik) ve akustik impedans (direnç) kavramlarını birlikte açıklayan ortak bir kavramdır. Bu iki özellik sistemde aynı anda bulunduğundan iki terimin birleşimi olan immitans terimi kullanılmaya başlanmıştır. Akustik admittans (Ya), kulak zarı ve orta kulak sisteminin akustik enerji akışına gösterdiği geçirgenliktir. Akustik impedans (akustik ohm) orta kulağın, orta kulak iletim sistemi içerisindeki akustik enerjinin akışına karşı gösterdiği dirençtir (60,61).

$$\underline{\text{İmpedans}} + \text{Admittans} = \underline{\text{İmmitans}}$$

American National Standards Institute (ANSI) tarafından 1987 yılında klinik akustik immitans sisteminin özelliklerini tanımlayan ve standartlaştırmayı amaçlayan bir yayın yapılmıştır. Standartta amaç; işitsel akustik immitans

ölçümlerinin, 226 Hz probe ton kullanarak, standart özellikleri karşılayan herhangi bir araç ile ölçülmesi ile bu değerlerde eşdeğerlik sağlayabilmektir. Ayrıca oluşturulan standart; ortak, tek taraflı terminolojinin geliştirilmesine ve formatın planlanmasına yardımcı olmaktadır (62).

ANSI'ye göre immitans tanımı ve immitansın içeriğindeki ögelerin ölçü birimleri ile açıklanması aşağıdaki gibidir:

Akustik İmmittans: Admittans ve impedansı birlikte açıklayan ortak bir terimdir.

Akustik Admittans (Ya): Birimi akustik millimho (mmho)'dur. Akustik bir sistemden ses enerjisinin geçiş kolaylığı demektir.

Akustik Kondüktans (Ga): Birimi akustik mmho'dur. Sistemdeki direnç yani rezistanstan ses enerjisinin geçiş kolaylığıdır.

Akustik Suseptans (Ba): Birimi akustik mmho'dur. Sistemdeki mekanik-akustik öğelerden enerjinin geçiş kolaylığıdır.

Akustik Empedans (Za): Birimi akustik ohm'dur. Enerji geçerken, sistemin bu geçişe gösterdiği dirençtir.

Akustik Rezistans (Ra): Birimi akustik ohm'dur. Ses enerjisinin geçerken sistemin bu duruma direncini ifade eder.

Akustik Reaktans (Xa): Birimi akustik ohm'dur. İmpedansın varsayılan unsurudur (62).

Sistemin enerjiyi iletme özelliğini gösteren admittansın; komplians, kütle ve sürtünme olmak üzere üç önemli elemanı vardır.

Komplians; kulk zarı, orta kulaktaki ligaman ve tendonların gerginliğinden oluşan “katılığın” tersidir. Terminolojide “komplians suseptansı (Bc)” kısaltması ile adlandırılır.

Kütle; timpanik membranın pars flaksidası, orta kulak kemikçikleri gibi ögelerin kütleli etkileriyle oluşur. “Kütleli suseptans (Bm)” kısaltması ile anılır. Bu iki unsurun toplamaları total suseptansa (Bt) ulaşılır.

Üçüncü öge sürtünme ise ses enerjisinin timpanik zar ve kemikçiklerden geçerken aldığı yol boyunca uğradığı absorpsiyonu ifade eder. Konduktans (G) ile Terminolojide anılır (63). Sürtünme unsurundan geçiş kolaylığını ifade eder. Enerjinin kayba uğramadan sistemden geçişi anlamına gelmektedir ve frekans değerinden bağımsız bir faktördür. Sürtünme tek başına direnci oluşturur ve etkisini

kaybetmez çünkü frekanstan bağımsızdır. Sürtünme komponenti frekansa bağımlı bir parametre değildir (64,65). Şimdiki teknolojiye immitans ölçümü yapılırken cihazlar sadece akustik admittansı (Y_a) ve akustik suseptans (B_a) ile akustik kondüktansı (G_a) ölçer. İmpedans değil de admittans ölçülmesinin bir nedeni probe ile kulak zarı arasındaki havanın admittans değerini çok etkilememesi fakat impedans değerinde değişikliklere yol açmasıdır. Diğer bir neden de admittans değerinin orta kulağın mekanik-akustik sistemindeki farklı ögelerinin işlev ayrılıklarına karşı daha duyarlı olmasıdır (64,66).

Birbirine zıt vektörel unsurlar olan komplians ve kütsel suseptansların vektörel magnitudleri eşitlendiğinde yani suseptanslarının toplamı 0'a eşit olduğunda oluşan nokta rezonans noktasıdır ve sonuçta total suseptans değeri "0" olacaktır. Böylece orta kulağın rezonans durumu ortaya çıkar. Bu rezonans durumunda, yani total suseptansın sıfır olduğu anda oluşan frekans, "orta kulağın RF" olarak tanımlanmaktadır (63). Kütle komplians ve sürtünme komponentlerinden oluşan bir mekanik sistemin en yüksek amplitüdde titreştiği frekans RF'dir. Total suseptansın 0 olduğu noktada orta kulak rezonansı saptanır (67). Diğer bir anlatımla kulağın kütle ve sertlik elemanları dengede ise orta kulak rezonanstadır. Rezonans frekansı MFT ile elde edilen önemli verilerden biridir. Orta kulaktaki patolojiler yani esneklik ve kütle durumları oluştuğunda orta kulak rezonansı değişecektir (67).

Orta kulakta patoloji varsa orta kulağın mekanik-akustik özelliklerinde bazı değişiklikler oluşur. Bu da admittans değeri değişecek demektir. Bu şekildeki immitansmetrik ölçümler ile; orta kulak işlevlerinde oluşan değişiklikler ve bunlara bağlı patolojiler hakkında verilere ulaşılmıştır (68,69,70,71).

Örnelemek gerekirse; kulakta normal olmayan bir durum olduğunda RF değeri normal kulağa göre daha aşağı ya da yukarı bir değerde olur. Otoklerozda orta kulak katılığı artar ve RF değeri normal değer üzerine çıkar. Kemikçik zincir kopukluğunda ise RF değeri normal değer altına düşer (65).

2.4.2. Timpanometri

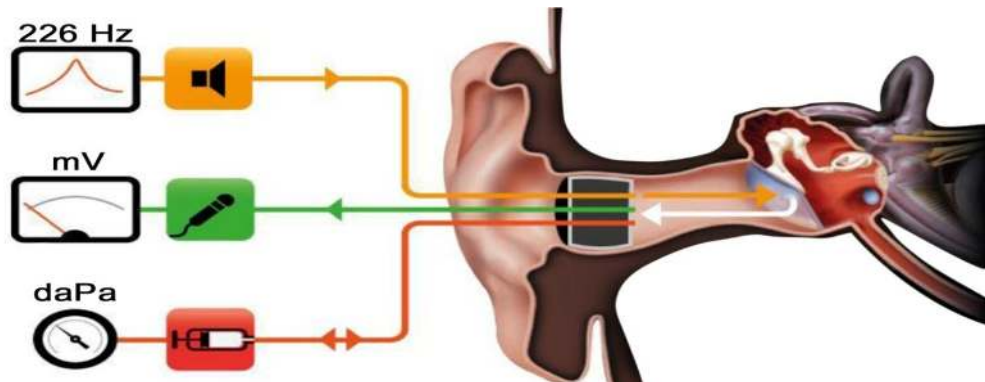
Timpanometri, dış kulak yolunda basınç farklılıkları yaratılıp orta kulağın akustik immitansının ölçülmesini sağlayan test yöntemidir (72). İmmittans, odyometri bataryasının ve bütün odyolojik test bataryasının en temel elemanıdır (70). İlk kez

Terkildsen ve Thomsen tarafından dünyaya tanılan ve dünya çapında odyolojik ve otojik alanda değerlendirme sürecinde rutin bir komponent haline gelen, orta kulak basıncının değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir (73). Orta kulak fonksiyonunun objektif olarak değerlendirilmesini sağlar. Timpanometri hava basıncı değişikliği ile akustik immitansın kulak kanalında ölçümüdür. Dış kulak yolundaki basınç değiştirilirken kulağa yerleştirilen probe ucundan ses sinyali verilir. Bu farklı basınç düzeylerinde zardan yansıyan ses enerjisi timpanogramda değerlendirilir. Sistemin ne kadar esnek (komplians) ya da ne kadar katı olduğu timpanogram eğrisi ile değerlendirilir.

Timpanometrik ölçümleri yapan cihazların beş ögesivardır (74).

1. Probe: Sinyal veren bir hoparlör, basınç pompası ve yansıyan basıncı kayıt eden mikrofondan oluşur.
2. Pnömatik sistem: Basınç değişikliğini sağlayan sistemdir.
3. Akustik immitans ölçüm sistemi: Kayıt yapılmış değerleri ölçen sistemdir.
4. Akustik refleks aktivatör sistemi: İpsilateral, kontralateral ya da ikisine birlikte saf ses sinyali veren sistemdir.
5. Kayıt cihazı

Timpanometri, dış kulak kanalındaki hava basıncında yapılan değişiklik ile akustik immitansın dinamik ölçümünün sağlanmasıdır (1). Dış kulak yolundan kulağa ses verilir ve dış kulak yolu basıncında değişiklik yapılır. Bunun karşısında orta kulaktan alınan yanıt bir mikrofona ile ölçülür ve orta kulak unsurlarının direnç ve geçirgenliği değerlendirilmiş olur (67). Şekil 8’de timpanometrinin ögeleri ve çalışma prensibi görülmektedir.



Şekil 8:Timpanometri ögelerinin gösterimi (75).

Dış kulak yoluna yerleştirilen probe ile 226 Hz'de 85 dB sound pressure level (SPL) şiddetinde uyarın verilir. Aynı zamanda dış kulak yolundaki probe ile kulak zarı arasındaki hava basıncı + 200 daPa ile -400 daPa, 1 daPa = 1.02 mm H₂O arasında değiştirilirken timpanogram adı verilen bir grafik çizdirilir (14,76).

Basıncın + 200 mm H₂O olarak verildiği anda orta kulak yapıları itileceği için verilen ses zardan geri yansır. Bu durumda impedans maksimum, komplians ise minimum değerdedir. Verilen basınç azaltıldıkça orta kulağın mobil yapıları gevşemeye başlar ve komplians değerinde belirli bir seviyeye kadar artış, bir noktada peak ve sonrasında azalma gözlenir. Bu peak noktası dış kulak yoluna uygulanan basınçla orta kulaktaki basıncın eşit olduğu değerdir. Eustachi fonksiyonu normal ise, peak noktası, dış kulak yoluna uygulanan basınç 0 mm H₂O civarındayken olduğu nokta olacaktır. Dış kulak yoluna uygulanan basınç eksi değerlere düştükçe timpanik membran ve kemikçikler dış kulak yoluna doğru çekileceği için mobilizasyon tekrar azalır. Dolayısıyla komplians da azalır ve -400 mm H₂O'ya gelindiğinde komplians tekrar minimum değere düşer (77,78).

Timpanometrinin yorumlanabilmesinde önemli parametreler bulunmaktadır:

Timpanometrik tepe noktası basıncı: Maksimum tepe noktasının bulunduğu basınç düzeyini gösterir. Bu nokta orta kulak geçirgenliğinin en yüksek olduğu basınç değeridir. Normal kulaklarda -100 ile +50 daPa arasında bir değerde görülür. Eustachi disfonksiyonu ve effüzyonlu otitlerde tepe basıncı negatif alana kayar. Akut otit başlangıcında ise tepe basıncı pozitif alanda bulunabilir (72).

Dış kulak yolu hacmi: Dış kulak yoluna yerleştirilmiş olan probe ile kulak zarı arasında kalan boşluğun ml olarak değerini vermektedir. Zar sağlam ise dış kulak yolu hacmini gösterirken, perfore ya da ventilasyon tüpü yerleştirilmiş zarlarda, orta kulak ve mastoid hücre sisteminin hacminde hesaba katılması gerektiği için değer yüksek olarak bulunacağı belirtilmektedir (79).

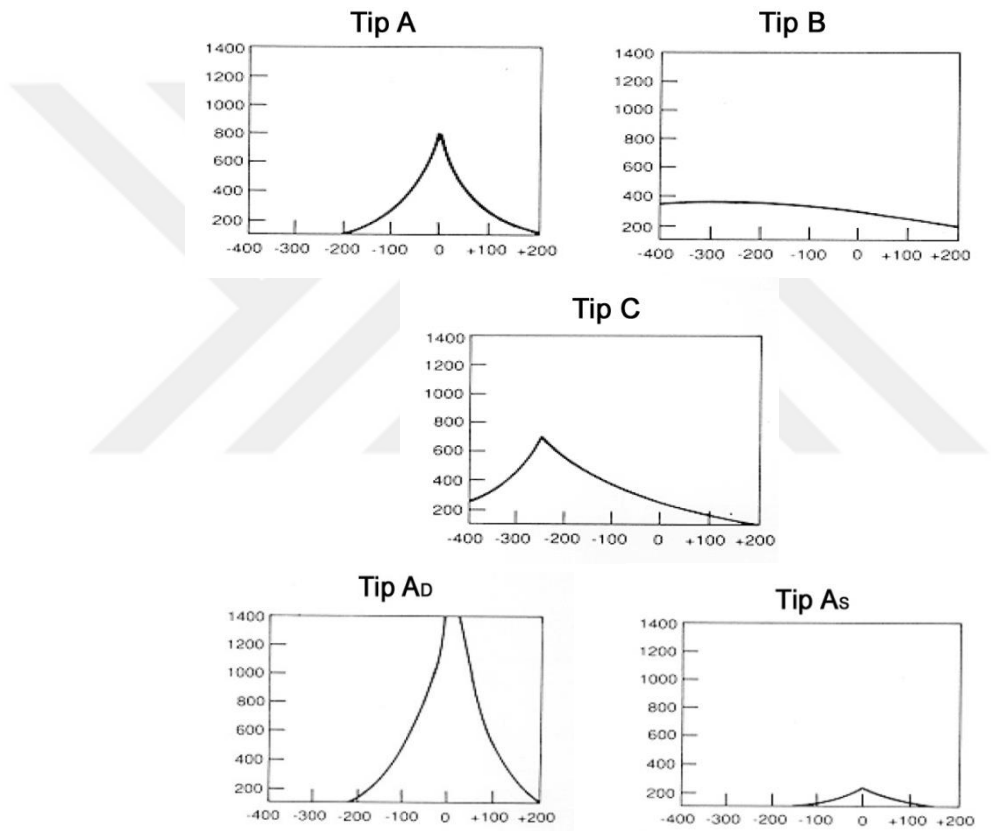
Timpanometrik genlik: Timpanogram eğrisinin genişliğinin ifadesidir. Timpanogramdaki tepe yüksekliğinin yarısında ölçülen genişliktir. Timpanogram genişliği fazla ise effüzyon olma olasılığı yüksektir.

Timpanogram Gradienti: Timpanogram eğrisinin şeklini belirleyen en önemli değerlerdendir. Tepe noktasının dikliğini tespit eden açıyı ifade eder. Orta kulakta sıvı varsa gradient değer düşüğü gözlenmiştir.

Tepe Noktası (Peak) Telafili Akustik Admittans: DKY hava hacminin admittansının toplam admittans değerinden çıkarılmasıyla elde edilir (65,80).

2.4.2.1. Timpanogram tipleri

Timpanogram tipleri ilk olarak 1969 yılında Liden tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırmanın günümüzde kullanılan halini ise 1970'lerde Jerger ve Liden ile çalışma arkadaşları oluşturmuştur (64,65,81). Şekil 9'da timpanogram tiplerine göre eğriler görülmektedir.



Şekil 9: Timpanometri Eğrileri (82).

Tip A: A tipi timpanogramın 3 alt türü mevcuttur. Tip A timpanogram, kulak zarının 0 mm H₂O atmosfer basıncında maksimum komplians gösterdiği timpanogramdır. Normal orta kulak sistemine sahip kişilerde görülür. Tip Ad normal basınç alanında normalden daha yüksek amplitüdle tepe veren timpanogram tipidir. Kemikçik zinciri kopukluklarında görülür. Tip As normal basınç altında düşük amplitüdle tepe veren timpanogram tipidir. Sert ve kalın kulak zarında,

kemikçik zincir hareketliliğinin azaldığı otoskleroz, kemikçik zincir fiksasyonu hastalıklarında gözlenir.

Tip B: Tip B timpanogramda tepe noktası yoktur, düz ve yaygın tepeli, düşük amplitüdlü timpanogram olup yere paralel düz çizgi formundadır. Orta kulak effüzyonu, timpanik zararforasyonu, probun serümenle tıkanması, DKY nu tıkayan buşon olması ve probun yanlış yerleştirildiği durumlarda görülür.

Tip C: Normal amplitüdle tepe veren ancak peak basıncının -50 daPa'dan daha aşağıda olduğu durumlarda oluşan eğridir. Orta kulakta negatif basıncı veya Eustachi disfonksiyonunu gösterir (71,76,83).

Jerger'in bu şemaları sadece 226 Hz ile ölçüm yapan alçak frekans timpanometriyi kapsar. Bu üç timpanogram tipine ek olarak yüksek frekans probe ton için D tipi ve E tipi olarak isimlendirilen çoklu tepe noktalı timpanometrik şema daha ortaya çıkmıştır (70).

Tip D: Tip D timpanogramın görüntüsü "w" formundadır. Timpanik membranın atrofik veya skarlı olduğunun belirtisidir (66).

Tip E: İki veya daha çok alçak tepe noktaları vardır ve geniş alçalıp yükselen tepe noktaları mevcuttur. Jerger ve Northern (1970) tip E eğrisinin kemikçik zincir devamsızlığını gösterdiğini belirtmişlerdir (66,74).

Alçak frekans timpanometri orta kulak işlevi ile ilgili önemli veriler sunar; fakateksik yönleri de vardır. Timpanometri ölçümünün sonucuna dayanarak her bir orta kulak patolojisi için ayrı bir veri sunamadığından net bir tanı koyulamamaktadır (70,72).

Timpanometri ile otoskleroz veya kulak zarı perforasyonu gibi hastalıklarda ayrı ayrı veriler ortaya çıkabileceği gibi birbirinden farklı orta kulak rahatsızlıklarında benzer timpanometrik veriler de ortaya çıkabilir (64,74).

Yetersizliklere rağmen timpanometri; saf ses odyometrisi ve akustik refleks ölçümleriyle birlikte olduğunda orta kulak patolojilerinin tanılanmasında önemlidir (64).

2.4.3. Multifrekans timpanometri

Günümüzde kullanılan alışlagelmiş timpanometri genellikle 226 Hz probe tonla yapılmaktadır; fakat farklı frekanslarda probe ton verilmesi, en çok orta kulak anomalilerinin teşhisinde fayda sağlar. Şekil 10'da resmi görülen multifrekans

timpanometri (MFT), 226 Hz ile 2000 Hz arasında farklı probe tonlarla timpanogram eğrilerine ulaşılmasını ve bu eğrilerin analiz edilmesini sağlayan bir yöntemdir (74,83). MFT orta kulağın admittans değerini geniş spektrumda değerlendirebilen, 200 Hz -2000 Hz arasında ölçümler yapabilen bir enstrümandır. MFT akustik admittansın kütle, katılık ve direnç parametrelerini ayrı ayrı ele almamızı sağlar (67). Alçak frekans probe ton kullanıldığı zaman timpanogram daha çok timpanik membran ve orta kulak katılık durumu, yüksek frekanslı probe tonlar ise otoskleroz, ossiküler zincirin kısmen ya da bütün olarak ayrılması, kolesteatom, bu bölgedeki tümörler, osteogenesis imperfecta gibi patolojilerde daha değerli bilgiler vermektedir. Yani ayırıcı tanıda multifrekans timpanogramın değeri daha da önem kazanmıştır (74,84). MFT; statik admittans tespiti, Vanhuyse paterni, 45 derece faz açısında admittansın değerlendirmesi ve RF sonuçlarını da bildirmektedir (100,101). Multifrekans timpanometri efüzyonlu otitis medianın tanılanmasında %100 etkilidir. Yüksek frekans probe tone orta kulağın RF'sını ve orta kulak patolojilerini tanılamada daha hassastır yani orta kulağın iletim sistemini değerlendirmede 226 Hz'den daha faydalıdır (85).

MFT ölçümlerinin tek probe tonlu timpanometriye göre daha kompleks olması, standardize edilmiş sonuçların olmaması, MFT kullanımının faydaları ile ilgili yeter düzeyde araştırma eksikliği gibi nedenlerle ayırıcı tanıda artı özellikleri olduğu halde MFT kullanımı klinik uygulamada çok yaygın değildir (64).



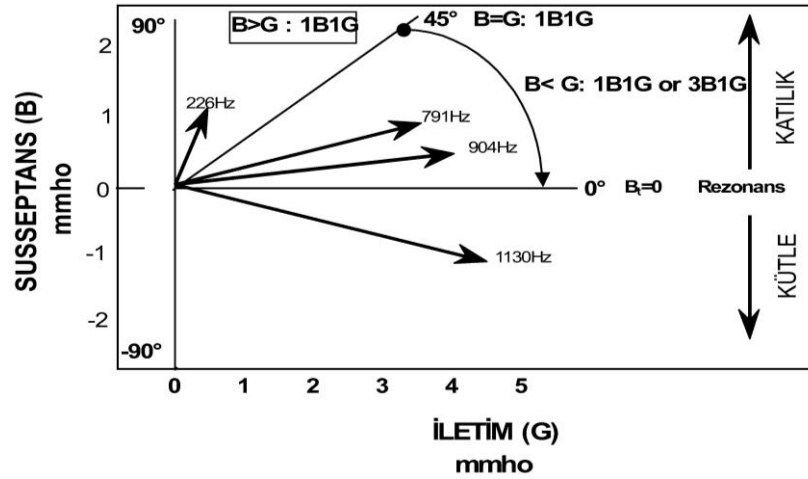
Şekil 10: GSI (Grason Stadler Instruments) Tympstar Middle Ear Analyzer Version

2.4.3.1. Multifrekansiyel timpanometrinin çalışma prensibi

İlk olarak 226 Hz'lik probe ton ile timpanogram ve statik admittans değerleri kaydedilir. Bu kayıt; hava basıncı +200 ile -400 daPa aralığında 200 daPa /sn.ölçüsünde değiştirilip uygulanır. Sonrasında orta kulağın RF, probe tonu 200 Hz - 2000 Hz aralığında 50 Hz lik kademeler halinde taranır ve DKY'na +200 daPa basınç verilerek ölçüm yapılır. Bu ölçümler esnasında saptanan faz açısı ölçümleri kayıt altına alınır. Diğer bir probe ton uyaran ise timpanometrinin tepe değerindeki basınç kadar DKY'na verilir. Bu iki ölçüm farkları frekansiyel fonksiyonlu bir grafikte değerlendirmeye alınır. Alçak frekans probe tonlu timpanogramlarda tek tepe noktası gözlenirken, yüksek frekans probe tonlu timpanogramlarda çok sayıda tepe noktaları görülür. Akustik immitans (Y), akustik impedansın (Z) tersi olarak ifade edilir. Y şu formül ile gösterilmektedir (86).

$$Y=1/[c+j(2fm-k/2f)]$$
 . c: kondüktansı, m: orta kulak kütleliğini, k: kemikçik ve kulak zarı ligamentlerinin sertliğini, 2fm: kütle suseptansını, k/2f: komplians ya da sertlik suseptansını ifade eder (87).

Vanhuyse, Creten ve Van Camp 1975 yılında ayrı ayrı frekanslarda timpanometri verilerini incelemişler, suseptans (B) ve kondüktans (G) timpanogramlarını değişik frekanslarda oluşan tepe adetlerine göre sınıflandırmışlar ve referans modellerini belirlemişlerdir. Bu modelin çizimi şekil 11'de görülmektedir. 1B1G paterninde faz açısı 45-90 derece arasında yer alır. 226 Hz standart düşük frekans timpanometri 1B1G paterninde bulunur. Orta kulak komplians etkisi altındadır. Admittans orta kulakta katılık etkisi var iken düşük frekanslı uyarılarda meydana gelir. 3B1G paterninde faz açısı 0-45 derece aralığındadır. Suseptans eğrisi, üç tepe noktası içerir. Orta kulak hala katılık etkisi altındadır; ancak 0° rezonans durumundaki kulaktaki admittansı gösterir. 3B3G paterninde faz açısı -45 ile 0 derece aralığındadır ayrıca kondüktans ve suseptans timpanogramlarında üç tepe noktası bulundurulur. Suseptans eğrisinde oluşan çentik daha derinleşir. 5B3G paterninde faz açısı -90 ve -45 dereceler aralığındadır ve suseptans eğrisinde beş tepe noktası mevcuttur. Orta kulak artık tamamen kütle etkisi altındadır (65,88).



Şekil 11: Vanhuyse Modeli

Suseptans eğrisinde çentik oluşmasına bakıldığında ($3B$ 'nin oluşması); çentik aşağı noktasının eğrinin pozitif uç kısmıyla ilişkisi önem arz eder. Çentiğin alt noktası pozitif uç düzeyinin üzerindeyse orta kulak katı olma durumunun etkisinde, alt nokta bu düzeyin altındaysa kütle etkisindedir demektir. Alt nokta pozitif uçla aynı düzeydeyse ise rezonans durumu oluşmuştur. Sonuçta bu çeşit bir suseptans eğrisinin elde edildiği frekans RF olacaktır (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayı (Proje No: DA16/29) alındıktan sonra Ankara Başkent Üniversitesi hayvan deneyleri laboratuvarında 10.06.2016 ve 11.06.2016 tarihlerinde gerçekleştirildi. Çalışmada, uluslararası Helsinki Deklarasyonu'nda bildirilen hayvan bakım ve kullanımı ile ilgili kurallara uyuldu. Çalışmaya başlamadan önce güç analizi planlaması istatistiksel bir yazılım kullanılarak gerçekleştirildi.

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmaya; 16 adet dişi, 16 adet erkek, toplam 32 adet (64 adet kulak), 10 aylık, erkek ratların ortalama kiloları $352,5 \pm 33,61$ gr (aralık, 309-416), dişi ratların ortalama kiloları $254,44 \pm 31,04$ gr (aralık, 187-310), sağlıklı, erişkin, Spraquey Downey cinsinde ratlar alındı. Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden elde edilen ratlar; aynı oda ve eşit koşullarda 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta 20-22°C sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri, arka plan gürültü seviyesinin 50 dB'in altında olduğu kafeslerin içerisinde barındırıldı.

3.3. Deneysel İşlemler

Tüm ratların genel anestezi altında otoskopik muayeneleri yapıp, dış kulak yolundaki debris ve buşonlar deney öncesinde temizlenmiştir. Genel anestezi, ketamin HCL (Ketalar Ampul, Pfizer, İstanbul) 60mg/kg intraperitoneal (ip) ve xylazine HCl (Rompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6mg/kg ip verilerek sağlanmıştır. Birkaç uygulama hariç genel olarak idame anesteziye ihtiyaç duyulmamıştır. Anestezideki temel şart her bir hayvanın sıra ile muayene edilmesi ve vücut ağırlığına uygun dozda anestezi ilaç verilmesidir (90). Bizim çalışmamızda da anestezi ile ilgili gerekli titizlik gösterilmiş ve herhangi bir kayıp ile karşılaşılmamıştır. Şekil 12'de bir ratın MFT uygulamasından görüntüsü verilmiştir.



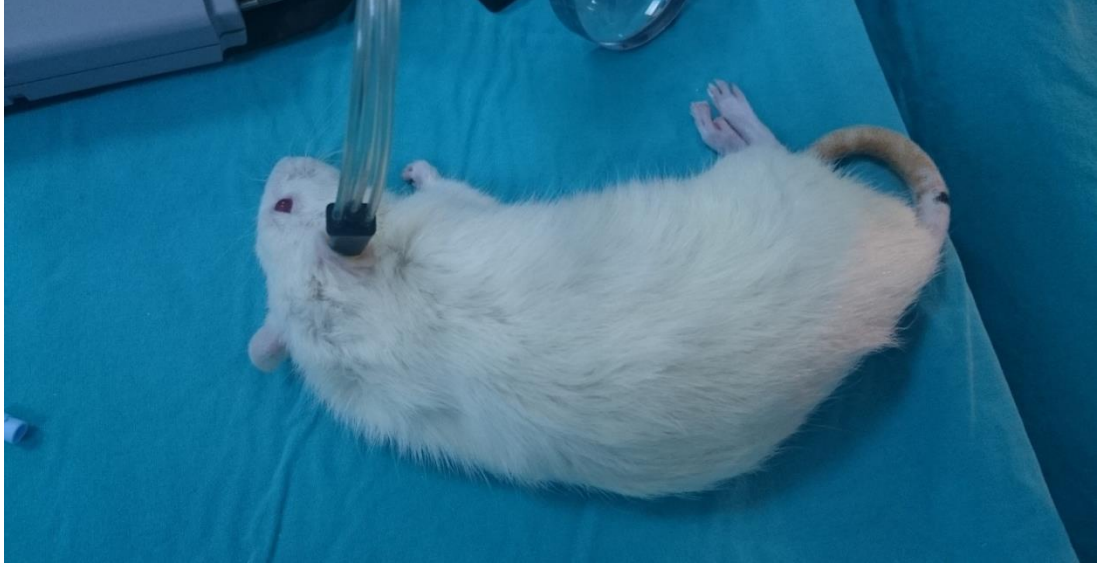
Şekil 12: Bir Ratın Multifrekans Timpanometri uygulamasından görüntüsü

Hayvanlar deney sırasında; anestezi sonrasında bekleme aşamasında üşümeleri için gözleri spunch ile kapalı vaziyette ısı lambalarının altında tutulmuşlardır. Böylece vücut ısıları 37 derecede korunmuştur.

3.4. Test

3.4.1. Mutifrekans timpanometre

Bütün ratların immitansmetrik ölçümleri GSI Tymptar Version 2 (MN, USA) immitansmetre ile yapılmıştır. Cihaz, Başkent Üniversitesi (BÜ) Ankara Hastanesi Kulak Burun Boğaz (KBB) Anabilim Dalı (ABD) kliniğine 12/11/2010 tarihinde getirilmiş ve düzenli olarak kalibrasyonu yapılmaktadır.

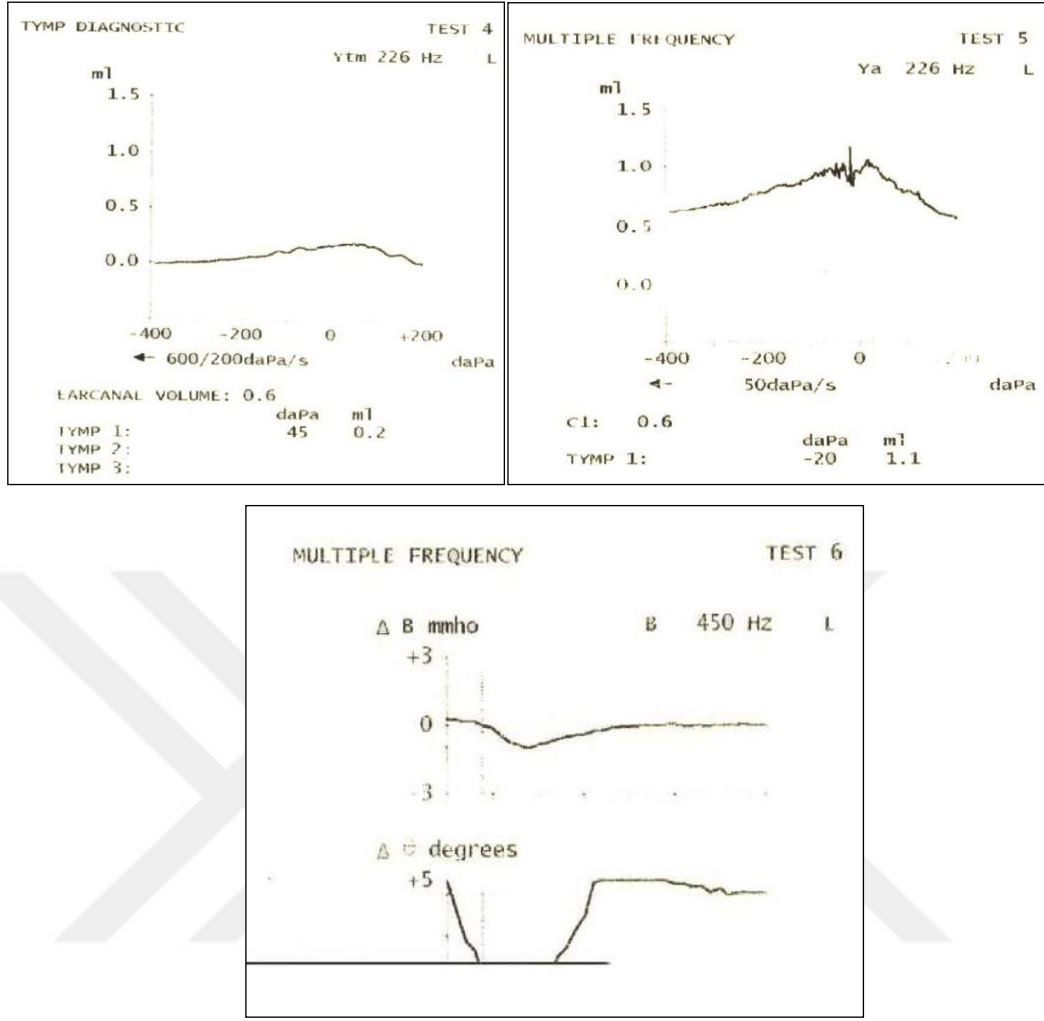


Şekil 13: Probun rat kulağına yerleşimi

Test sırasında probun tam hava geçirmeyecek şekilde oturmuş olmasına çok dikkat edilmiştir. İlk olarak, 226 Hz’lik probe ton ile, timpanogram grafikleri ve statik admittans değerleri kayıt altına alınmıştır. Kulak kanalındaki basıncı (+) den (-)’ye değiştirerek orta kulağa geçmesine izin verilen ses enerjisinin gösterildiği grafiğe yani timpanograma ulaşılmıştır. Hava basıncı kulak zarı ve orta kulağın esnekliğini test etmek için kullanılmıştır. Hava basıncı verildiğinde, kulak zarı ve kemik zincir katılır bu da ses enerjisinin emilmesini azaltır. Ortam basıncı ve orta kulaktaki basınç eşit olduğunda maksimum enerji akışı gerçekleşir ve timpanogram tepe yapar.

Birinci basamakta, sabit frekansta probe ton uygulanarak +200 ile -400 daPa arasında basıncı değiştirerek statik admittans, timpanometrik tepe basıncı ve gradient değeri gibi standart timpanometri bulgularını vermekte ve timpanogram eğrisi çizilmektedir. Basınç +200 daPa’ya çıkarıldığında, kulak zarı hareketliliği azalır, kulak zarı sabitlenir ve orta kulağın esnekliği azalır, gerginliği artar.

Sonrasında MFT ölçümüne geçilmiştir. Cihaz, MFT ölçümünü iki basamakta gerçekleştirmektedir. İkinci basamakta; ratın her iki kulağına 200-2000 Hz frekans aralığında, basıncı sabit düzeyde tutarak, 50 Hz aralıklarla, ardışık olarak uyaran uygulanarak orta kulak RF değeri tespit edilmektedir. Test bitiminde diğer immitans sonuçları ile birlikte çıktıları kayıt edilir. Şekil 14’de bir ratta sol kulak MFT sonucu görülmektedir. Ortaya çıkan RF değerleri için yazılı kayıt tutulmuştur.



Şekil 14: Bir ratta sol kulak MFT sonucu

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) paket programı kullanılmıştır. Tüm veriler kaydedilmiştir. Aritmetik ortalamalar, standart sapmalar, minimum ve maximum değerler hesaplanmıştır. Normal dağılım ortaya çıkarılmıştır. Ortalamaların karşılaştırılması, Student t testi ve Mann Whitney U testleri ile yapılmıştır. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda; RF değerlerine ulaşmak için 16 erkek, 16 dişiden oluşan 32 adet rat (64 kulak) tan veriler elde edilmiştir.

Ratların hepsi 10 aylık (doğum tarihi: 01.08.2015) genç erişkindi. Erkek ratların ortalama kiloları $352,5 \pm 33,61$ gr (aralık, 309-416), dişi ratların ortalama kiloları $254,44 \pm 31,04$ gr (aralık, 187-310) idi.

4.1. Orta Kulak Rezonans Frekansı Değerleri

İlk olarak 226 Hz probe ton kullanılarak yapılan konvansiyonel timpanogramda tüm ratlarda orta kulak basınçlarının normal sınırlarda olduğu teyid edildi (-50 - +50 daPa).

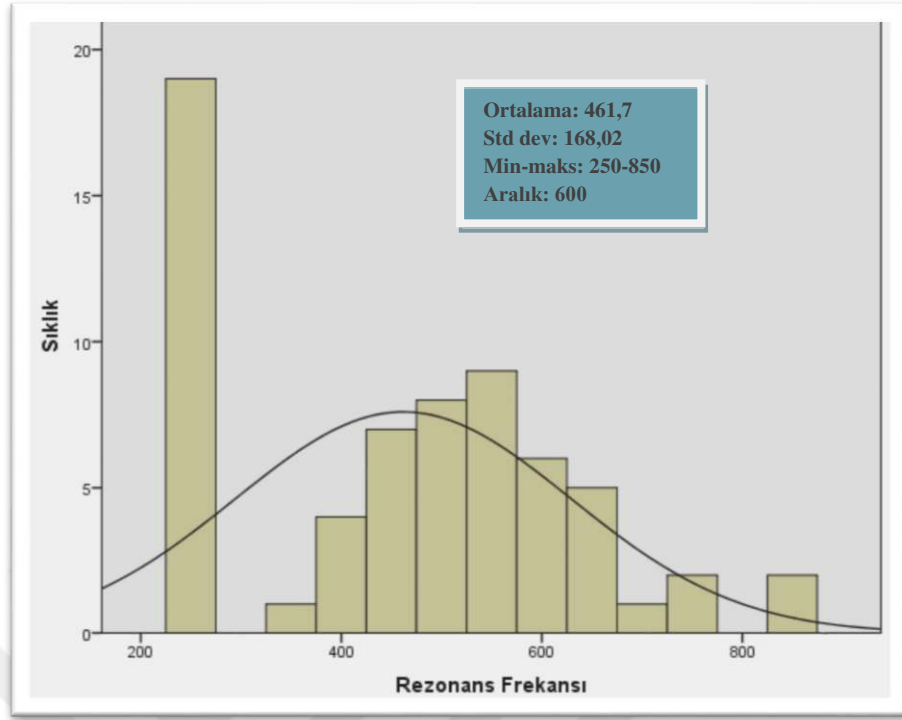
Erkek ratların ortalama RF değerleri sağ kulak için $493,75 \pm 212,81$ Hz, sol kulak için $359,38 \pm 148,57$ Hz olarak bulundu ($p=0,379$). Toplamda erkek ratlar için ortalama RF değerleri $426,56 \pm 193,01$ Hz olarak bulundu.

Dişi ratlarda bulunan ortalama RF değerleri sağ kulak için $468,75 \pm 145,91$ Hz, sol kulak için $525 \pm 115,47$ Hz idi ($p=0,379$). Dişi ratlar için ortalama RF değerleri $496,88 \pm 132,55$ Hz olarak bulundu.

Erkek ve dişi ratların ortalama RF değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,061$). Bu nedenle, tüm ratlar (64 kulak) için ortalama RF değeri hesaplandı ve $461,7 \pm 168,02$ Hz olarak bulundu. Tablo 1’de RF değerleri ve şekil 15’de RF değerlerinin histogramı görülmektedir.

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen ratların demografik bilgileri ile sağ ve sol kulak için RF değerleri verilmiştir.

NO	AĞIRLIK (GR)	ERKEK / DİŞİ	SAĞ KULAK RF (Hz)	SOL KULAK RF (Hz)
1	309	E	500	450
2	416	E	450	650
3	343	E	650	250
4	336	E	850	250
5	314	E	250	250
6	406	E	850	250
7	321	E	450	450
8	370	E	250	350
9	328	E	550	250
10	313	E	400	250
11	352	E	750	650
12	380	E	600	550
13	329	E	250	400
14	383	E	250	250
15	371	E	600	250
16	369	E	250	250
NO	AĞIRLIK (GR)	ERKEK / DİŞİ	SAĞ KULAK RF (Hz)	SOL KULAK RF (Hz)
1	276	D	550	450
2	218	D	250	450
3	243	D	600	650
4	271	D	700	550
5	260	D	500	450
6	242	D	500	550
7	271	D	250	500
8	299	D	400	550
9	260	D	500	650
10	244	D	250	550
11	271	D	550	250
12	187	D	250	550
13	215	D	600	400
14	242	D	600	750
15	262	D	500	500
16	310	D	500	600



Şekil 15: Ratların rezonans frekansı değerlerini gösteren histogram

Ratların ağırlıkları ile RF değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r=-0,93$; $p=0,464$).

5. TARTIŞMA

Geniş frekans aralığında orta kulağı değerlendirmek için MFT uygun bir test yöntemidir (91). Yüksek frekanslı ölçüm şansı veren multifrekans timpanometri daha çok orta kulak sisteminin kitlesel etkisini arttıran patolojileri tanılamada önemlidir (83). Bu test enstrümanı orta kulak ve kemikçik zinciri etkileyen birçok lezyonda tanı koyma aşamasında daha hassas ve güvenilirdir. Deneysel değerlendirme alanında, bazı hayvan çalışmalarında hastalıkları izleme için MFT'nin yararlı olduğu belirtilmiştir (85,92,93,94).

Daha önceki hayvan modeli çalışmaları incelendiğinde görülmüştür ki; çeşitli hayvanların RF değerlerine bakılmış ancak otolojik çalışmalarda sıkça kullanılan ratlarda rezonans frekansı ölçümlerine ait bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızda ratlarda MFT yapılarak RF değeri ölçülmüş ve normal değerler saptanmaya çalışılmıştır.

Orta kulak yapıları yaşa, ırka ve diğer birçok özelliğe göre farklılıklar gösterir. Bu değişkenlik orta kulak admittansını etkilemektedir. Dolayısıyla normatif değerler farklılık göstermektedir (89,95). Uzmanlar bu amaçla hem klinikleri için hem de farklı topluluklar üzerinde normatif data elde etmek için çalışmalar yapmışlardır. Farklı deney hayvanları ile ilgili multifrekans timpanometri bulgularına bakıldığı gibi farklı insan ırkları arasındaki farkı görmek adına, Kafkas ve Çinli genç yetişkinler arasındaki MFT bulgularını karşılaştırmışlardır (96). Çinli popülasyonun Kafkas popülasyonuna göre; daha düşük statik admittans, daha geniş timpanometrik genişlik, daha pozitif timpanometrik tepe basıncı ve daha düşük kulak kanalı volümüne sahip olduğu tespit edilmiştir. Çinlilerin Kafkaslara göre daha yüksek RF değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir.

Ayrıca “*chinchillas*” ve mongolian “*gerbil*”deki normatif dataları elde etmek ve orta kulak patolojisine sahip hayvanlardan elde edilen sonuçlarla normal değerleri karşılaştırmak için çalışmalar yapmışlardır (97). Bu araştırmada; sağlıklı insanın orta kulak bulguları ile hastalıklı insanın orta kulak bulgularının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar ile benzer sonuçlar bulunmuştur (98).

Tavşanlarda yapılan çalışmada, komplians değerleri insan orta kulağının komplians değerlerine göre oldukça düşük bulunmuştur. Neden olarak da tavşan orta

kulağında katılığın daha çok olması gösterilmiştir. Bununla uyumlu olarak esnek kulak zarının yüksek kompliansa, katı kulak zarının düşük kompliansa neden olduğunu bildirilmektedir (99). İç kulak fonksiyonları ile ilgili normalizasyon değerleri varken orta kulak fonksiyonları ile ilgili bilgiler yetersizdir (99). Tavşanlarda 226 Hz ve MFT bulguları için çalışma yapılmış ve 33 adet, 6 aylık, 3,2-4,2 kg. aralığında ağırlığa sahip, dişi tavşanlar kullanılmıştır. 250 Hz -2000 Hz aralığında frekanslar kayıt edilmiştir. Yazarların çalışmasında amplitüd basıncı 0-100 daPa aralığında bulunmuş böylece tavşanların amplitüd basınç değerlerinin Lehnhardt ve arkadaşları ile Shahnaz ve arkadaşlarının belirttikleri insanlar için normal aralık değerleri içerisinde yer aldığını bildirmişlerdir (61,99). Anestezi altında iken basınç dalgalanmaları görülmüş ancak yine de 0-100 daPa aralığında kalmıştır. Yapılan çalışmada iki kulak arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Birkaç tavşanda negatif amplitüd basıncı bulunmuş buna açıklama olarak da yutkunmanın orta kulakta negatif basınca neden olacağını dolayısıyla tavşanların anestezi altında iken yutkunmuş olabileceği belirtilmiştir. Yine başka bir çalışmada köpeklerdeki timpanogram değerlerini tespit etmeye çalışmışlar ve başarılı olmuşlardır. Bu çalışmada da uzun anestezi altında köpeklerin timpanogram eğrilerinin değiştiği rapor edilmiştir (93). Tavşanda rezonans frekansı sağ kulak için 1.368, sol kulak için 1.413 bulunmuştur. İnsanlardaki gibi, orta kulak için probe tone frekansları aynı şekilde tavşanlarda %100 başarı ile kayıt altına alınmıştır. Bu değerler insan orta kulak RF değerlerinden yüksektir. Bu önemli fark ölçü ve işlevsellik farkından ileri gelmektedir. Schönfelder ve arkadaşlarına göre timpanik membranın yüzeyi ve stapesin tabanı keza inkusun genişliği tavşanda insana göre yaklaşık 2 kat daha büyüktür (100). Timpanik membranın ve stapesin, yüzey oranı farklı olduğu için malleusun manubriumunun ve inkusun yarar etkisi değişmektedir (99). Sonuçta; toplam amplifikasyon insanlarda 21,4 tavşanlarda 48,6 olarak bulunmuştur. Tavşanlarla yapılan bir çalışmaya göre; göre tavşan kulağı daha küçük orta kulak volümüne, daha küçük kulak zarına, insan kulağına göre 8,4 kez daha fazla katılık oranına sahip olduğundan bu fark görülmektedir (101).

Stieve ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; tavşanın kemik zinciri çıkarılıp yerine protez kemik zincir konulmuş ve 226 Hz probe tone kullanılarak ve MFT ile bilateral olarak operasyon öncesi ve sonrasında ölçümler yapılmıştır (101).

Operasyon sonrası belirli aralıklarla ölçümler tekrarlanmıştır. Takılan protez ile orta kulağın iletim komponentleri belirli aralıklarla tekrar tekrar değerlendirilmiştir. Sağ kulak için maximum değer 1.750, sol kulak için maximum değer 1.800, olarak tespit edilmiştir. Operasyon sonrası protez takılmayan kulakta RF değerlerinde değişme olmamış, protez takılan kulakta ise RF değerlerinde iyileşme sürecinde gelişen fibrozise bağlı bir artış görülmüştür. Operasyon öncesi RF değerleri ile operasyon sonrası 300. günde implantlı tarafta RF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ameliyat sonrası RF değerlerinin sürekli 300. güne kadar yukarı doğru arttığı tespit edilmiştir. Yüksek katılık seviyesi rezonans frekansını etkilemiştir. Operasyonun orta kulağın yeniden yapılanmasına, skar dokunun dönüşümüne ve sonuçta katılığın artmasına neden olduğu belirlenmiştir. Operasyon sonrası implantlı tarafta RF değerinin artması kompians değerinin çok hafif artması arasında uyumsuzluk vardır. Operasyon öncesi ve sonrası kompians değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Margolis ve arkadaşlarının kedilerle yaptıkları çalışma sonuçlarında da Stieve ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçları ile uyumlu olarak timpanogramlarının değişmediği tespit edilmiştir (92,97).

Counter ve arkadaşları tavşanlarda 226 Hz probe toneda timpanogram sonucu alamamışlardır (102). Ancak şimdilerde araştırmacılar, 226-678 ve 1000 Hz'de de deney hayvanlarında timpanogramları elde edebilmektedirler. Kiessling ve arkadaşları kompiansı belirlemek ve kütle-sürtünme etkisini en aza indirmek için 226 Hz probe tone kullanımını tavsiye etmiştir (103).

Steinbach ve arkadaşlarının çalışmasında belirtildiği gibi kulak anatomileri insan orta kulak anatomik yapısına çok benzemektedir ve timpanik kaviteye mikrocerrahi yaklaşımlarında ratlar tür olarak tercih sebebidir (104). Araştırmalara göre diğer deney hayvanlarına göre ratlar otite daha yatkındırlar ve deneysel otitis media çalışmaları içinde en uygun hayvan ratlar olarak belirlenmiştir. Çünkü enfeksiyon gelişmesi ile ilgili de insana en yakın yine ratlardır (29,105,106,107,108). Yine literatüre göre ratlar barındırıldıkları ortama kolay uyum gösterip değişiklikleri tolere edebilirler (109). Bunlar ve daha önceki belirtilen nedenler ışığında bizim de çalışmamızda ratlar tercih edilmiştir.

Araştırmalarımıza göre; ratlar ile ilgili yapılmış bir RF normalizasyon çalışması mevcut değildir. Çalışmamız ratlar ile 226 Hz ve MFT için ilk çalışmadır.

Bizim bu deneysel çalışmamız ile; ratların akustik immitans değerlendirmelerinin yapılarak, elde edilen normatif değerlerin daha sonraki deneysel araştırmalarda veri olarak kullanılması amaçlanmıştır. Çalışmamız ratlarda hem klasik 226 Hz değerlendirmesi ve hem de MFT açısından bildiğimiz kadarıyla literatürde bir ilktir. Bu çalışmada aynı yaştaki ratlar seçilmiştir çünkü; yaş faktörü ve buna bağlı olgunlaşma kulak kanal genişliğini ve dolayısıyla akustik enerji transferini etkilemektedir. Kulak kanalı genişliği ve kavite ölçüsü arttıkça akustik enerjinin iletimi artmaktadır. Kulak kanal genişliği ve kemik zincir katılığı maturasyondan etkilenir, maturasyonu etkileyen de yaş faktörüdür.

Hayvanlarla yapılan çalışmalarda ölçüm yaparken temel problem, hayvanların dış kulak yolunun dar olması ve kulak kanalı içerisine yerleştirilen probun her defasında uygun şekilde yerleştirilememesidir (109). Probu yerleştirdikten sonra yanıtları alabilmek için birkaç kez probun pozisyonunun değiştirilmesi gerekebilir. Bizim çalışmamızda da probu DKY'na sıkı ve düzgün bir şekilde oturtabilmek için, cihazın probunun ucuna en ufak boyda probe yerleştirildi ve artefakt olmadan rahatlıkla sonuç alınabildi. Bu çalışmada elde edilen RF değerleri, daha önceki hayvan çalışmaları ve insan normal değerlerine göre düşük bulunmuştur. Buna dış kulak yolu, kulak zarı ve orta kulak yapılarındaki farklılıklar neden olabilir.

Standart 226 Hz ve MFT genel anestezi altında ratlara uygulanmıştır. Tüm hayvanlarda – 200 den + 400 daPa aralığındaki hava basıncı 226 Hz kaydedilmiştir. Her birisi anestezi altında iken tek tek tartılıp ağırlıkları tespit edilmiştir. Literatürde bu ağırlık ölçümü ile ilgili herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Kliniğimizde yapılan başka bir çalışmaya göre; insanlarda vücut kitle endeksi değeri arttıkça RF değerinin düştüğü gözlenmiştir (110). Ancak çalışmamızda ratların ağırlıkları ile RF değerleri arasındaki ilişkiye bakılmış anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. İnsanlarda daha önce yapılan bazı çalışmalarda cinsiyetler arası RF değerlerinde farklılıklar olabileceği kadınlarda RF değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (111). Bizim modelimizde ise; erkek ve dişi ratların ortalama RF değerlerinin karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenle, tüm ratlar (64 kulak) için ortalama RF değeri hesaplanmış ve cinsiyet farkı gözlemlenmemiştir.

Bu çalışma ile, hem üniversitemizin normal verilerini tespit ederek hastanemizde MFT'nin klinikte uygulanmasını yaygınlaştırmak ve bu sahada uygulanacak ileriki çalışmalara ışık tutmak istenmiştir. Çalışmamızın bulguları orta kulak modellemelerinin ratlarda da yapılabileceğini desteklemektedir. Kaynak aramalarımızda ratlarda rezonans frekansı ölçümlerine ait bir çalışma ile karşılaşmadığı için ratlarda MFT yapılarak RF değerleri tespit edilmiştir. Edinilen veriler bundan sonraki hayvan modellemelerine ışık tutacaktır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar ön sonuçlar niteliğindedir. Daha fazla rat kullanılarak ve orta kulak yapısal ve histolojik özelliklerinin RF ilişkisine bakıldığı ileri çalışmalara devam edilmelidir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; ratlarda multitrifrekans normalizasyon değerlerine ulaşmak için RF değerleri kayıt altına alınmıştır. Bu amaçla; 16 erkek, 16 dişiden oluşan 32 adet rat (64 kulak) tan veriler elde edilmiştir.

Elde ettiğimiz sonuçlar ve öneriler aşağıda belirtilmiştir:

1. RF tüm ratlarda ölçülebilmektedir.

Erkek ratlar için ortalama RF değerleri $426,56 \pm 193,01$ Hz olarak bulundu.

Dişi ratlar için ortalama RF değerleri $496,88 \pm 132,55$ Hz olarak bulundu.

Tüm ratlar (64 kulak) için ortalama RF değeri hesaplandı ve $461,7 \pm 168,02$ Hz olarak bulundu

2. Ratlarda cinsiyet faktörü ile RF değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p=0,061$).
3. Kliniğimize ve literatüre ratlarda MFT normalizasyon değerleri kazandırılmıştır.
4. Bu çalışma, ratlar ile yapılacak bundan sonraki deneylere ışık tutacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Tahincioğlu, Z. Orta Kulak Patolojilerinde Multifrekans Timpanometri Bulguları, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2003.
- 2- Canalis R.F., Lambert P.R., Jeffrey T. The Ear: Comprehensive otology, The Laryngoscope, s. 39-51, 110:1588, Philadelphia, 2000.
- 3- Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi, s. 52-56, Ankara, Güneş Kitabevi, 2004.
- 4- Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1, s 1-87, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002.
- 5- Panksy B., Gest T. R., Lippincott Açıklamalı İnsan Anatomisi Atlası Baş & Boyun (Tüccar E., editör), Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, Cilt 3, s. 218-226, 2015.
- 6- Janfaza P, Nadol JB. Temporal Kemik. Bas Boyun Cerrahi Anatomisi. (In Janfaza P, Nadol JB, Gala R, Fabian RL, Montgomery WW, editörler), (Cansız H, çev. ed.). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri,1, s. 420–79, 2002.
- 7- Tasdemir Ö. İstanbul Kartal Bölgesinde İlkokul Çağı Çocuklarındaki Efüzyonlu Otitis Media Prevalansı ve Etyopatolojik İnceleme, Uzmanlık Tezi-T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, 2008.
- 8- Kemp D.T., Otoacoustic Emissions: Concepts and Origins (Manley GA., Fay RR., Popper AR editörler), 1, 421-60, New York, Springer, 2008
- 9- Belgin E., Periferik İşitme Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi, Temel Odyoloji (Belgin E., Şahli, A.S., editörler), Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, s. 29, 2015.
- 10- Kalkanis JG, Whitworth C, Rybak LP. Vitamin E reduced cisplatin ototoxicity. Laryngoscope, 114 (3):538-542, 2004.

- 11- Austin DF. Anatomy of The Ear. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck. Ballenger J. (Lea and Febiger, editörler), Philadelphia, s.922 -947, 1991.
- 12- Flint PW. Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 5, (Paul W. Flint, editör), 2010.
- 13- Porter Academy, Erişim: <http://www.porteracademy.org/ils.html>: Erişim Tarihi: 21/03/2016.
- 14- Belgin E., Odyolojik Değerlendirme, 21, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi (Gerçek M. Editör), Akademisyen Tıp Kitabevi, 2014
- 15- Pearson AA. Development of Anatomy of The Ear. Otolaryngology. Harper and Row Publishers; (English GM, editör), Philadelphia, s.1 -68, 1984.
- 16- Donaldson JA, Duckert LG. Anatomy of the Ear. Otolaryngology. Saunders, (Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WZ, editörler), Philadelphia, s. 23-45, 1991.
- 17- Benninger MS., Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery 7, (Gleeson M, Browning GG, Burton MJ CR editörler), Hodder Arnold; 2008.
- 18- Swartz JD, Harnsberger RH. Imaging of the Temporal Bone, 3, s.47 -107, New York, Thieme Medical Publishers, 1998.
- 19- Çelik O., Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Kulak, 2. Baskı, cilt 1, Asya Tıp Kitabevi,
- 20- Seikel J.A., King D.W., Drumright D.G. Anatomy and Physiology for Speech, Language and Hearing, s. 441-447, New York, Delmar Learning Press, 2005.
- 21- Moller A.R. Hearing Anatomy, Physiology and Disorders of The Auditory System, s. 6-10, San Diego CA, 2006.
- 22- Pabuşçu Y. Bilgisayarlı Tomografi. s.52-73, Ankara, Nurol Matbaacılık, 2002.

- 23- Som P.M, Curtin H.D. Head and Neck Imaging, 4, s.1058-1071, St. Louis, Mosby, 2003
- 24- Cingi E. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Cilt I, s. 12-19, Eskişehir, Etam Matbaacılık, 1995.
- 25- Bluestone C.D. Anatomy and Physiology of The Eustachian Tube. Otolaryngology Head & Neck Surgery. (Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LE, editörler). 3, St. Louis, Mosby, 1998.
- 26- Entclinic. Erişim: <http://www.ent-surgery.com.au/the-eustachian-tube/> Erişim Tarihi: 21.04.2016
- 27- Physiology of Hearing. Erişim: <http://www.mcalester.edu/academics/psychology/whathap/UBNRP/Audition/site/andre.html>. Erişim Tarihi: 25.03.2016
- 28- SağlıkBilimi.Com. Erişim: <http://www.saglikbilimi.com/cocuklarda-isitme-ses-cikarma-konusma/> Erişim Tarihi: 02.03.2016
- 29- Daniel HJ, Fulghum RS, Brinn JE. Comparative anatomy of eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. Annals Otology, Rhinology and Laryngology, 91:82–89.1982.
- 30- Kaya S., Ankara ili ve çevresinde okul dönemi çocuklarında orta kulak hastalıkları insidansı. Türk Otolaringoloji Arşivi.25:184, 1987.
- 31- Abbas PJ, Miller C.A. Physiology of The Auditory System. Otolaryngology Head & Neck Surgery. (Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause C.J, Richardson M.A, Schuller DE, editörler), 3, s. 2831–74, St. Louis, Mosby, 1998.
- 32- Topuz B. Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları Teşhis & Tedavi, (İlknur Bostancı, editör), Denizli - Pamukkale Üniversitesi, Türker Ofset, 1997

- 33- Bluestone CD., Physiology of the Middle Ear and Eustachian Tube. Otolaryngology. (Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhpff WL, editörler). 3, s.163–97, Philadelphia, WB Saunders Company, 1991.
- 34- Brenda L, Lonsbury-Martin, Martin GK, Luebke AE., İsitme ve Vestibüler Sistemlerin Fizyolojisi. Otolaringoloji Bas Boyun Cerrahisi (Ballenger JJ, Snow JB, editörler). (Senocak D, çeviri editörü). 15, s. 879–929, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996.
- 35- Guyton A.C, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 7, Philadelphia, WB Saunders Company, 1986.
- 36- Dirckx J.J, Daemers K, Somers T, Offeciers FE, Govaerts PJ. Numerical assessment of TOAE screening results: Currently used criteria and their effect on TOAE prevalence figures. Acta Otolaryngologica, 116: 672–79,1996.
- 37- Hawkins JE, Ototoxic mechanism: a working hypothesis. Audiology 12:383, 1973.
- 38- Lee K.J. Anatomy of The Ear. Essential Otolaryngology. Connecticut, Appleton&Lange Company, 1999.
- 39- Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1., Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998.
- 40- Braz J, Albuquerque A.A.S, Rossato M, Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research, Otorhinolaryngology, 75 (1) :43-9, 2009.
- 41- Wimmer C, Mees K, Stumpf P. Round window application of D'methionine, sodium thiosulfate, brain-derived neurotrophic factor, and fibroblast growth factor-2 in cisplatin-induced ototoxicity. Otol Neurology, 25 (1) :33-40. 2004.
- 42- Whitworth C.A, Ramkumar V, Jones B., Protection against cisplatin ototoxicity by adenosine agonists. Biochem Pharmacol. 67 (9) :1801-7, 2004.

- 43- Bayır Ö., Castellani Solüsyonunun Kobaylarda Ototoksik Etkisinin Otoakustik Emisyon ve Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri İle Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir, 2010.
- 44- Gibbs R.A, Weinstock GM, Metzker ML, Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. *Nature*, 428 (6982) :493-521, 2004.
- 45- Sadettin Mehmet Soylu, Rat fizyolojisi- Değerlendirme, *Journal of Clinical and Analytical Medicine*.
- 46- Ma L, Yi H, Yuan F, Guo W, Yang S, Neural regeneration research. An efficient strategy for establishing a model of sensorineural deafness in rats, *Head and Neck Surgery, Institute of Otolaryngology*, Oct; 10 (10): 1683–1689, 2015.
- 47- Kelly JB, Masterton B., Auditory sensitivity of the albino rat. *J Comp Physiol Psychol*, 91 (4):930-6, 1977.
- 48- Lonsbury BL, Martin GK, Coats AC., Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. *Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck*, Ballenger JJ., (Lea &Febiger editörler) , 948-1005. 1991.
- 49- Zimmer W.M, Rosin D.F, Saunders J.C., Middle-ear development VI: Structural maturation of the rat conducting apparatus. *The Anatomical Record*, 239 (4) :475-84, 1994.
- 50- Hellström S, Salen B, Stenfors LE, Anatomy of the rat middle ear, *Cells Tissues Organs (CTO)*, 112 (4):346-352, 1982.
- 51- Antonio J., Oliveira A De., Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 75:43–49, 2009.

- 52- Albuquerque AAS, Rossato M, Oliveira JAA, Hyppolito MA. Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research, *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, vol.75 no.1, 2009.
- 53- Judkins RF, Li H, Surgical anatomy of the rat middle ear, *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 117 (5):438-47, 1997.
- 54- Fleischer G, *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology, Evolutionary Principles of The Mammalian Middle Ear*, 55:5-70, New York, 1978.
- 55- Hellström S., Stenfors L.E., The pressure equilibrating function of pars flaccida in middle ear mechanics. *Acta Physiologica Scandinavica*, 118 (4) :337-341, 1983.
- 56- Albin N, Hellström S, Stenfors LE, Middle ear mucosa in rats and humans. *The Annals of otology, rhinology and laryngology*. 126:2-15. 1985.
- 57- Hebel R, Stromberg MW. *Anatomy of the laboratory rat*, Baltimore, 1976.
- 58- Çulhaoğlu B, *Ratlarda Akustik Travma Sonrası Çörek Otu Yağı Uygulamasının Elektrofizyolojik Etkilerinin Araştırılması*, Yüksek lisans tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, 2015.
- 59- Musiek FE, Rintelmann W. *Contemporary Perspectives in Hearing Assessment*. 1999.
- 60- Özgirgin N, Çelik O. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi*. 1/12:217, İstanbul, Turgut yayıncılık, 2002.
- 61- Shahnaz N, Polka L. Standard and multifrequency tympanometry in normal and otosclerotic ears. *Ear Hear*, 18:326–341.1997.
- 62- Shanks, E. Janet. *Tympanometry*, American Speech- Language-Hearing Association (ASHA), Vol 53, 354-377, 1987.

- 63- Bilgen C. Meniere Hastalığının Tanısında Multifrekans İmmitansmetrenin Değeri. Yüksek lisans tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2007.
- 64- Katz, J. Handbook of Clinical Audiology, s. 159-175, Maryland, Williams & Wilkins, 2002.
- 65- Jerger J, Northern J. Clinical Impedance Audiometry, Thieme, s. 18-64. Stuttgart, 1970.
- 66- Roeser RJ, Valente M, Hosford-Dunn H. Audiology Diagnosis. 2, Thieme. Vol. 5, 381-402, New York, 2000.
- 67- Öztürk N., Ayvazoğlu B., Kılıç C., Öztürk E K., Orman H O., Çetin M. Süt Çocuğu Dönemi Sağlıklı Çocuklarda Multifrekans Timpanometri İle Orta Kulak Rezonansı Normatif Değerlerimiz, Başkent Üniversitesi, Ankara.
- 68- Göde S. Epizodik Vertigonun Ayırıcı Tanısında Vestibüler Uyarılmış Kas Potansiyelleri ve Multifrekans Empedansmetrenin Katkısı. Yüksek lisans tezi, Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, İzmir, 2009.
- 69- Margolis RH, Goycoolea HG. Multifrequency tympanometry in normal adults. Ear Hear. 14: 408-13, 1993.
- 70- Stach B. Clinical Audiology: An Introduction, Delmar, 2, s. 313-331, New York, 2010.
- 71- Esmer N., Akıner M.N., Karasalihoğlu A.R., Klinik Odyoloji, s. 92-93, Ankara, Özışık Matbaacılık, 1995.
- 72- Gelfand S.A., Essentials of Audiology. Thieme, 226-236, New York, 2001.
- 73- Iacovou E, Vlastarakos PV, Ferekidis E, Nikolopoulos TP, Multi-frequency tympanometry: Clinical applications for the assessment of the middle ear status, Indian J Otolaryngol Head Neck Surg., 65 (3): 283-7, 2013.

- 74- Margolis RH, Van Camp KJ, Wilso RH. Multifrequency tympanometry in normal ears. J. Audiology. 24: 44-53, 1985.
- 75- Viaje Al Mundo de La Audicion, Erişim <http://www.cochlea.eu/es/exploracion-funcional/metodos-objetivos>. Erişim Tarihi: 31.03.2016
- 76- Kırkım G., İmmitsmetrik Değerlendirme Yöntemleri, Temel Odyoloji (Belgin E., şahlı, A.S., editörler), Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, s. 105-107, 2015.
- 77- Lalwani A.K., Current Diagnosis and Treatment: Otolaryngology Head and Neck Surgery, New York, 2004.
- 78- Baldwin M., Choice of probe tone and classification of trace patterns in tympanometry undertaken in early infancy. International Journal of Audiology, 45, 417-427, 2006.
- 79- Stanley A. Gelfand, Essentials of Audiology,2, Chapter 7, 219-255., New York, 2001.
- 80- Nozza RJ., Bluestone CD., Kardatzke D. Identification of middle ear effusion by aural acoustic admittance and otoscopy, Ear and Hearing, 15 (4): 310-23.1994.
- 81- Liden G, Harford E, Hallen O. Tympanometry for the diagnosis of ossicular disruption. Arch Otolaryngol. 19: 23-29, 1974.
- 82- VEGA, Erişim: http://www.vega-ork.com/usluge_do.html. Erişim Tarihi: 12.04.2016
- 83- Öęüt F. Multifrekansiyel Timpanometri Ölçümlerinin Otoklerotik ve Normal Kulaklarda Karşılaştırılması. Yüksek lisans tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir, 2006
- 84- Sanford CA, Keefe DH, Liu Y, Fitzpatrick DF, McCreery RW, Sound conduction effects on DPOAE screening outcomes in new-born infants: Test

- performance of wideband acoustic transfer functions and 1-kHz tympanometry. 30, 635-652, Ear Hear.
- 85- Kamal-Eldin A Abou-Elhamd, Abd-Elmateen M. Abd-Ellatif, Mohammed A. Sultan, Saudi Med J. The role of multifrequency tympanometry in otitis media Vol. 27 (3) : 357-360, 2006.
 - 86- Koç C, Arıkan O. Pediatrik seröz otitler. Klinik Pediatri. 1: 93 - 98, 2002.
 - 87- Gok U, Bulut Y, Keles E, Yalcın S, Doymaz S., Bacteriological and PCR analysis of clinical material aspirated from otitis media with effusions. Int J Ped Orl 60: 49-54, 2001
 - 88- Vanhuysse V.J, Creten WL, Van Camp KJ. On the wnotching of tympanograms. Scand Audiol. 4: 45–50, 1975.
 - 89- Shanks J, Shelton C. Basic principles and clinical applications of tympanometry. Clin Audiol. 24: 299-328, 1991.
 - 90- Lipman NS, Marini RP, Flecknell PA. Anesthesia and Analgesia in Rabbits. In: Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. American College of Laboratory Animal Series (Kohn DF, Wixson SK, White WJ, Benson GJ, editörler). 2005–232, San Diego, Academic Press, 1997.
 - 91- Stieve M, Hedrich H, Mojallal H, Behrens P, Müller P, Lenarz T., Normative data of multifrequency tympanometry in rabbits. Lab. Anim., 42 (3):320-5, 2008
 - 92- Margolis RH, Schachern PL, Hunter LL, Sutherland C. Multifrequency tympanometry in chinchillas. Audiology, 34, 232–47, 1995.
 - 93- Cole L.K, Kwochka KW. Impedance audiometry measurements in clinically normal dogs. American Journal of Veterinary Research, 61, 442–5, 2000.
 - 94- Hsu G.S, Margolis RH, Schachern PL Development of the middle ear in neonatal chinchillas. I. Birth to 14 days. Acta Otolaryngologica 120, 922–32, 2000.

- 95- Margolis R, Shanks, JE., Tympanometry: Principles and procedures, (W. F. Rintelmann Editor), Hearing Assessment, s. 179-246.48, Texas:Austin, 1991.
- 96- Shahnaz N, Davies D. Standard and multifrequency tympanometric norms for Caucasian and Chinese young adults. *Ear & Hearing*, 27 (1) :75-90, 2006.
- 97- Margolis R.H, Schachern PL, Fulton S., Multifrequency tympanometry and histopathology in chinchillas with experimentally produced middle ear pathologies. *Acta Otolaryngologica* 118, 216–25, 1998.
- 98- Rosowski J., Outer and Middle Ears. In: *Comparative Hearing in Mammals* (Fay R, Popper A, editor), s172–237, New York, Springer-Verlag, 1994.
- 99- Lehnhardt E, Laszig R., *Praxis der Audiometrie*. Stuttgart, Georg Thieme, 2001.
- 100- Schönfelder J, Rother P, Zschäkel M., Morphologische Untersuchungen über die postnatale Veränderungen des Schallantransportapparates im Mittelohr bei Mensch und Kaninchen. *Anatomische Anzeiger*, 170, 213–19, 1990.
- 101- Stieve M, Mojallal H, Battmer R.D, Winter M, Lenarz T., Multifrequency tympanometry: Experimental application after implantation of ossicular replacement prosthesis in rabbits, *Otology and Neurotology* 28:875Y877, 2007.
- 102- Counter SA, Borg E, Engström B., Acoustic middle ear reflexes in laboratory animals using clinical equipment: technical considerations. *Audiology*, 28, 135–43, 1989.
- 103- Kiessling J., Impedanzaudiometrie in der HNO Fachpraxis. In: *HNO Praxis Heute* (Ganz H, Schätzle W, editor). 5–26, Springer-Verlag, New York, 1982.
- 104- Steinbach E., Vergleichende untersuchungen an gehörknöchelchen und knochentransplantaten beim kaninchen und menschen. *Medizinische Fakultät Tübingen Habilitationsschrift*, 31–2, 1973.
- 105- Albin N, Hellström S, Salen B., The anatomy of the eustachian tube in the rat: A macro and microscopical study. *The anatomical Record*, 207: 513 - 521, 1983.

- 106- Hermansson A, Emgard P, Prellner K., A rat model for pneumococcal otitis media. *Ann J Otolaryngol* 9: 97 - 101, 1988.
- 107- Hermansson A, Prellner K, Helström S: Prevention of experimental acute otitis media with penicillin v., *Acta Otolaryngol*, 109:119-123, 1990.
- 108- Schimdt S.H, Hellstrom S., Phenol anesthesia of tympanic membrane in purulent otitis media, a structural analysis in the rat. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 249: 470 - 472, 1993.
- 109- Atar Y, Topaloğlu İ, Saltürk Z., Sağlıklı erişkin sıçanlarda işitmenin distorsiyon ürünü otoakustik emisyon ölçüm yöntemiyle değerlendirilmesi, *Genel Tıp Dergisi*, 21 (4) : 131-136, İstanbul, 2011.
- 110- Miray Sözen, Vücut Kitle İndeksinin Orta Kulak Rezonans Frekansına Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, 2016.
- 111- Wiley TL, Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Tweed TS., Self- reported hearing handicap and audiometric measures in older adults. *Journal of the American Academy of Audiology*, Sayı 10 s. 173-179, 1999.