

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

SİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİNİ ÖNLEMEDE
İNTRATİMPANİK STEROİDLERİN ETKİNLİĞİ:
DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Burak Mustafa TAŞ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2017

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

SİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİNİ ÖNLEMEDE
İNTRATİMPANİK STEROİDLERİN ETKİNLİĞİ:
DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Burak Mustafa TAŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK

KIRIKKALE

2017

TC.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Burak Mustafa Taş'ın "Sisplatin Ototoxikitesini Önlemede İntratimpanik Steroidlerin Etkinliği: Deneysel Çalışma" konulu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08/11/2017

Prof. Dr. Rahmi KILIÇ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

KBB BBC AD

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK

Doç. Dr. Gül SOYLU ÖZLER

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mustafa Kemal Üniversitesi
Tıp Fakültesi

KBB BBC AD

KBB BBC AD

Üye

Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi, beceri ve tecrübelerini aktararak, yetişmemde büyük emekleri olan, teşvik edici tavırlarıyla her zaman desteğini gördüğüm, emeklerini unutmayacağım ve yanında çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Rahmi KILIÇ' a çok teşekkür ederim.

Tez danışman hocam olan, akademik bilgisi ve becerisi ile her zaman yolumu aydınlatan, emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim saygıdeğer hocam Doç. Dr. Gökçe Şimşek'e saygılarımı sunuyorum ve teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nuray Bayar Muluk'a, Doç. Dr. Ela Cömert'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerine ve personeline anlayışları ve özverili çalışmalarından dolayı teşekkür ederim.

Tezimi yaparken bana çok yardımcı olan Musa Azman'a teşekkür ederim.

Eşime, oğluma, anneme, babama, kardeşlerime yaptıkları tüm fedakârlıklar için teşekkürler.

ÖZET

Sisplatin Ototoksisitesini Önlemede İntratimpanik Steroidlerin Etkinliği:

Deneysel Çalışma Dr. Burak Mustafa Taş

Uzmanlık tezi, Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı tez danışmanı:

Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK 2017 63 Sayfa

Ototoksisite çeşitli terapötik ajanlar ve kimyasal maddelerle karşılaşma sonucu koklear ve vestibüler organda ortaya çıkan hasarlanmaya verilen genel bir isimdir. İç kulağın çeşitli kimyasal maddelere karşı duyarlılığı yüz yıllardan beri bilinmektedir ve günümüzde de ototoksisite, işitme kaybı ve denge bozukluğuna yol açan önemli bir nedendir.

İnsan ve hayvan çalışmalarında sisplatinin stria vaskularis ve Korti organında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. İlk etki kokleanın bazal kıvrımındaki dış tüylü hücreler (DTH)'dedir ve ilerleyici olarak daha apikaldekiler ve iç tüylü hücreler (ITH) etkilenir. Sisplatin özellikle koklea içerisinde reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu artırır. Serbest radikal oluşumu intraselüler glutatyon seviyelerinin azalması ve böylece antioksidan enzim aktivitesindeki değişiklikler sonucu oluşur. Antioksidan defans sistemindeki bozukluk lipid peroksidasyonunda artışa neden olur ve böylece tüylü hücreler, destek hücreleri, stria vaskularis ve adituar sinirlerde apopitozis oluşur.

Ototoksitite için odyolojik monitörizasyon ve mümkünse ototoksisiteye neden olan ilacın kesilmesi en temel yaklaşımdır. Birçok çalışmada sisplatin kaynaklı ototoksititeyi engellemek için çeşitli kemoprotektif ajanlar kullanılmıştır. Ancak üzerinde görüş birliğine varılmış ideal bir ilaç henüz bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda sisplatin ototoksisitesinin önlenmesinde intratimpanik steroidlerin etkinliği karşılaştırıldı. Bu çalışmada 32 rat (64 kulak) 4 gruba ayrılarak kullanıldı. 1. Gruba intraperitoneal sisplatin verildi. 2. Gruba metilprednizolon intratimpanik olarak verildikten sonra sisplatin verildi. 3. Gruba deksametazon intratimpanik olarak verildikten sonra sisplatin verildi. 4. Gruba ise %0.9'luk NaCl intratimpanik olarak verildikten sonra sisplatin verildi. Tüm gruplara işlem öncesi ve işlem sonrası ABR ve DPOAE testleri yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası ABR 1, ABR 4, ABR (1-4) intervali ve eşik değerleri ölçüldü. DPOAE testinde ise tedavi öncesi ve sonrası 1416 kHz, 2002 kHz, 2832 kHz, 4004 kHz ve 5652 kHz frekanslarında ölçüm yapıldı.

Deksametazon ve Metilprednizolon uygulamalarının sisplatin ototoksitelerini önlemede önemli etkileri gözlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Deksametazon, İnatratimpanik, Koklea, Metilprednizolon, Ototoksisite, Rat, Sisplatin, Steroid, Tedavi,



ABSTRACT

Efficacy Of Intratympanic Steroid Injection On Preventing Cisplatin Ototoxicity: An Experimental Study Dr. Burak Mustafa Taş

Residency thesis, department of ear nose throat thesis advisor: Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK 2017 63 Pages

Ototoxicity is the general name of cochlear and vestibular organ injury resulting from encountering various therapeutic agents and chemical substances. Sensitivity of the inner ear to various chemical substances has been known for centuries and it is still an important cause of ototoxicity, hearing loss and balance disorder.

On human and animal studies cisplatin has been shown to cause changes on striavascularis and corti organ. First effect is at the outer hair cell(OHC) situated on cochlea's basal fold and later on apically located outer hair cells with inner hair cells(IHC) are affected. Cisplatin increases reactive oxygen derivatives especially inside cochlea. Free radical formation is a result of reduction in intracellular glutathione levels thus changes in antioxidant enzyme defense systems. Defects of antioxidant defense system causes an increase of lipid peroxidation and hereby apoptosis occurs on hair cells, supporting cells, striavascularis and auditory nerves.

Audiologic monitoring for ototoxicity and, if possible, to stop using the medicine that causes ototoxicity is the most basic approach. In many studies, various chemoprotective agents have been used to prevent ototoxicity caused by cisplatin. However, there is no ideal medicine yet to be agreed upon.

In our study, the efficacy of intratympanic steroids was compared for preventing cisplatin ototoxicity. In this study, 32 rats (64 ears) were used by separating into 4 groups. Cisplatin was administered intraperitoneally to first group. Methylprednisolone and then cisplatin was administered intratympanically to second group. On third group dexamethasone and then cisplatin was administered intratympanically. To fourth group, 0.9% NaCl and then cisplatin were given intratympanically. ABR and DPOAE tests were performed on all groups before and after the procedure. ABR 1, ABR 4, ABR (1-4) interval and threshold values were measured before and after treatment. In the DPOAE test, measurements were made at frequencies of 1416 kHz, 2002 kHz, 2832 kHz, 4004 kHz and 5652 kHz before and after treatment.

Dexamethasone and methylprednisolone administration have shown significant effects in preventing cisplatin ototoxicity.

KEYWORDS: Dexamethasone, Intratympanic, Cochlea, Methylprednisolone, Ototoxicity, Rat, Cisplatin, Steroid, Treatment



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
ÖZET	3
ABSTRACT.....	5
İÇİNDEKİLER	7
ŞEKİLLER	9
RESİMLER	9
TABLolar.....	9
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. ANATOMİ	12
2.1.1. Kemik Labirent	13
2.1.1.1. Vestibül	13
2.1.1.2. Semisirküler Kanallar:	14
2.1.1.3. Koklea	14
2.1.1.4. Akuaduktus vestibüli.....	14
2.1.1.5. Akuaduktus koklea.....	15
2.1.2. Membranöz Labirent	16
2.1.2.1. Utrikulus.....	16
2.1.2.2. Sakkulus	16
2.1.2.3. Duktus semisirkülaris.....	16
2.1.2.4. Duktus endolenfatikus.....	16
2.1.2.5. Duktus perilenfatikus.....	17
2.1.2.6. Duktus koklearis.....	17
2.1.2.7. Korti Organı.....	18
2.1.2.7.1. İşitme Reseptör Hücreleri	18
2.1.2.7.2. Destek Hücreleri	19
2.1.2.7.3. Baziler Membran	19
2.1.2.7.4. Membrana Tectoria	20
2.1.3. İç Kulak Sıvıları	20
2.1.4. Enerji Transdüksiyonu ve Nakli.....	22
2.2. Rat Kulak Anatomisi.....	21
2.3. İşitme Fizyolojisi.....	22

2.4.	Ototoksisite.....	24
2.5.	Sisplatin.....	25
2.6.	Ototoksisitede Otoakustik Emisyon ve ABR kullanımı.....	26
2.6.1.	Otoakustik Emisyon.....	26
2.6.2.	ABR (İşitsel Beyin Sapı Cevabı).....	27
2.7.	Kortikosteroidler.....	29
2.7.1.	İntratimpanik Steroid Tedavisi.....	31
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1.	Hayvan Deneyleri.....	36
3.2.	Anestezi ve İlaç Uygulaması.....	38
3.3.	ABR (İşitsel Beyin Sapı Cevabı).....	40
3.4.	Otoakustik Emisyon (DPOAE)	41
3.5.	İstatiksel Analiz	41
4.	BULGULAR.....	42
5.	TARTIŞMA	47
6.	SONUÇLAR	52
7.	KAYNAKLAR.....	53

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kulak Anatomisi

Şekil 2. Koklea

Şekil 3. Koklea Kesiti

Şekil 4. Koklear Yapılar

Şekil 5. Korti Organı

Şekil 6. Baziler membranın titreşmesi, korti organının tüylü hücrelerin görünümü ve membranın titreşmesine bağlı olarak siliyaların eğilmesi yoluyla nöral potansiyelin oluşması

Şekil 7. Wistar rat kokleası

Şekil 8. Kokleada düşük, orta, yüksek frekanslar

Şekil 9. İntratimpanik yolla verilen deksametazonun intrakoklear dağılımı

Şekil 10. Kanda ve koklear dokularda işaretli deksametazon alımının akış sitometrik incelemesi

RESİMLER

Resim 1. Mikroskopik kulak muayenesi

Resim 2. İntratimpanik ilaç uygulaması

Resim 3. DPOAE'nin uygulanması

Resim 4. ABR'nin uygulanması

TABLolar

Tablo 1. İntratimpanik ilaçların perilenfteki farmakokinetik profilleri

Tablo 2. İntratimpanik ilaçların endolenfteki farmakokinetik profilleri

Tablo 3. Sistemik Steroidlerin Yan Etkileri

Tablo 4. Grupların tedavi öncesi ABR değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 5. Grupların tedavi sonrası ABR değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Grupların kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası ABR ve eşik değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Grupların tedavi öncesi OAE değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Grupların tedavi sonrası OAE değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Grupların kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası OAE değerlerinin karşılaştırılması



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ototoksisite çeşitli ilaçlar ve kimyasal maddelerin koklea ve vestibüler organda oluşturduğu hücrel dejenerasyon ve fonksiyon bozukluğudur. İç kulakta oluşturdukları bozukluklar geçici veya kalıcı olabilir. Büyük oranda otoloji dışı tedaviler sonrasında geliştiği için KBB ve Baş-Boyun cerrahisi hekimleri tarafından ototoksik ilaçların yan etkilerinin bilinmesi, ilaca devam edilmesi, ilacın kesilmesi veya diğer ilaçlarla birlikte etkileşiminin bilinmesi önemlidir.

Sisplatin (Cis-diamindiklorplatinum) özellikle baş-boyun tümörlerinde, ürogenital sistem, santral sinir sistemi, solunum sistemi ve özefagus kanserleri olmak üzere birçok malign hastalığın tedavisinde erişkinlerde ve çocuklarda kullanılmakta olan antineoplastik bir ajandır. Sisplatinin nörotoksisite ve geri dönüşümsüz ototoksisite dışında diğer önemli doz sınırlayıcı yan etkileri nefrotoksisite, gastrointestinal sistem toksisitesi ve kemik iliği toksisitesidir. Sisplatin ototoksik etkisini reaktif oksijen ürünleri ve DNA hasarı ile göstermektedir. Klinik tablo olarak karşımıza başlangıçta yüksek frekanslı sesleri, daha sonra ise konuşma sesini de içeren düşük frekanslı sesleri tutan irreversibl, bilateral, sensorinöral işitme kaybıdır. Günümüzde sisplatin bağımlı ototoksisiteyi önlemede standart bir tedavi bulunmamaktadır.

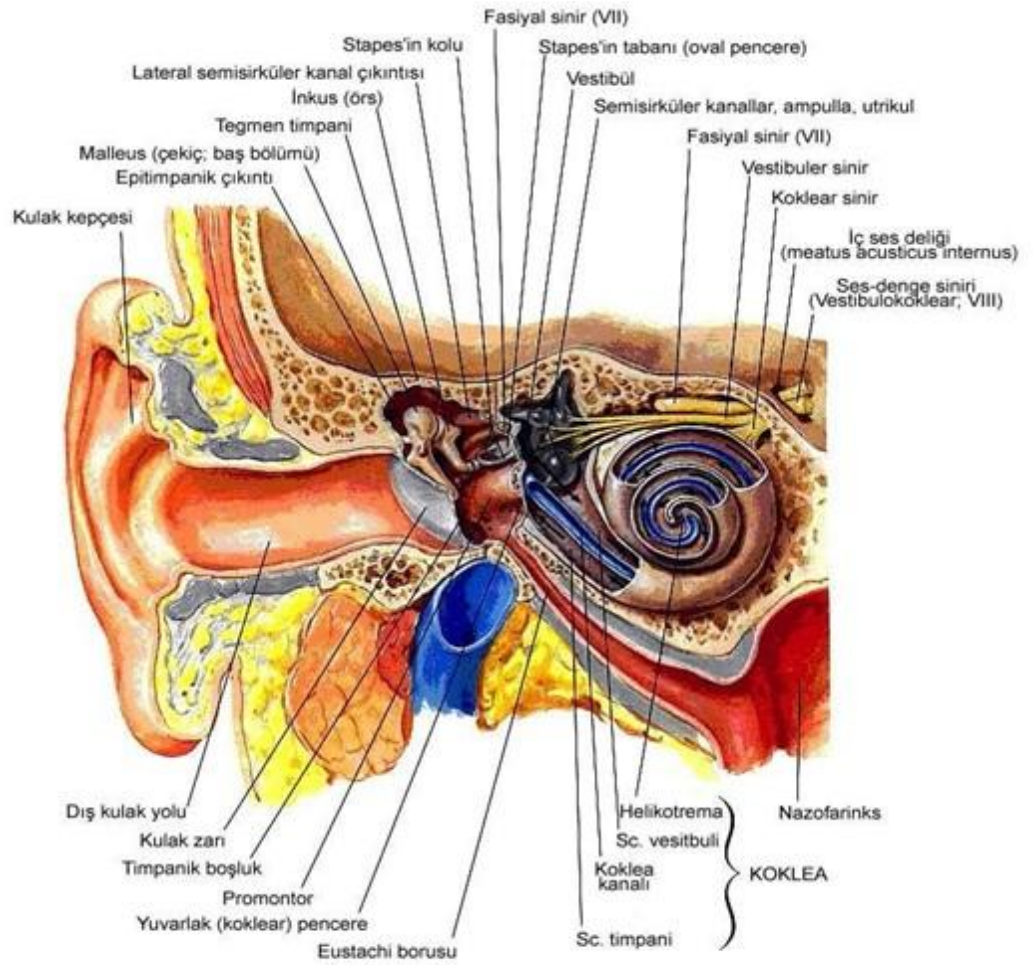
Bu tez araştırmasında sık kullanılan antineoplastik ajan olan sisplatinin neden olduğu ototoksisiteyi önlemek amacıyla intratimpanik steroidlerin etkinliği amaçlanmıştır. Bu deneysel çalışmada intratimpanik olarak uygulanan deksametazon ve metilprednizolonun sisplatin ototoksisitesindeki etkinlikleri ABR ve DPOAE sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANATOMİ

İşitme ve dengenin periferik organı olan kulak, temporal kemik içine yerleşmiş, görevleri ve yapıları birbirinden farklı üç yapıdan oluşur (Şekil 1).

- ✓ Dış kulak
- ✓ Orta kulak
- ✓ İç kulak



Şekil 1. Kulak anatomisi

AİK'da primer olarak etkilenen bölge iç kulaktır. Petröz kemik içinde yerleşen iç kulak, yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulakla, koklear akuaduktus ve

vestibüler akuaduktus yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır. Çok karmaşık yapıları olduğundan iç kulağa labirent de denir (1).

Labirent iki kısma ayrılır;

Kemik Labirent: Labirentin kapsülünden gelişir. Bu kapsül periostal ve enkontral kemikleşme sonucu oluşur. Kemik labirent şu kısımlardan oluşur (1):

- ✓ Vestibül
- ✓ Semisirküler kanallar
- ✓ Koklea
- ✓ Akuaduktus vestibüli
- ✓ Akuaduktus koklea

Membranöz Labirent: Membranöz labirent ektodermal otik plaktan gelişir. Membranöz labirent kemik labirenti aynen taklit eder ancak onu tamamen doldurmaz, kemik labirent içinde damardan zengin bağ dokusu ile asılı bir şekilde durur. Kemik labirent ile membranöz labirent arası boşluğa ise perilenfatik aralık denir ve bu aralıkta sodyumdan zengin perilenf sıvısı bulunur. Zar labirentin içinde ise potasyum iyonlarından zengin endolenf bulunur. Membranöz labirent şu kısımlardan oluşur:

- ✓ Utrikulus
- ✓ Sakkulus
- ✓ Duktus semisirkularis
- ✓ Duktus endolenfatikus
- ✓ Duktus perilenfatikus
- ✓ Duktus koklearis
- ✓ Korti organı

2.1.1. Kemik Labirent

2.1.1.1. Vestibül:

Labirentin en geniş parçasıdır. Koklea ve yarım daire kanallarının ortasında yer alır ve genişliği erişkinde yaklaşık 4 mm çapa sahiptir. Dış yan duvarı fenestra vestibüli (oval pencere) ve fenestra koklea (yuvarlak pencere) ile orta kulak boşluğu ile komşudur (1).

2.1.1.2. Semisirküler Kanallar:

Süperior, posterior ve lateral olmak üzere üç adettir. Her biri bir dairenin yaklaşık 2/3'ü kadardır (1).

2.1.1.3. Koklea

Vestibülün ön medial kısmında bulunur. Yaklaşık 30-35 mm uzunluğundadır. Modiolus adı verilen koni şeklindeki bir yapı etrafında arkadan öne iç yandan dış yana doğru spiral kıvrım yapan salyangoz kabuğuna benzer kıvrımlı bir tüptür (Şekil 2-3-4) (1).

Kokleanın;

- ✓ Modiolus
- ✓ Kanalis spiralis koklea
- ✓ Lamina spiralis ossea olmak üzere üç parçası vardır.

Modiolus, kokleanın eksenini oluşturan koni şeklinde spongios bir kemiktir. Bu kemik içi ince kanallardan koklear damarlar ve sekizinci kranial sinirin lifleri geçer. Kanalis spiralis koklea, modiolus etrafını 2,5 kez dolanır ve onu ikiye ayırır. Bu kanal kapalı bir uç ile sonlanır. Lamina spiralis ossea, kanalis spiralis koklea içinde spiral şeklinde dolanır ve onu ikiye ayırır.

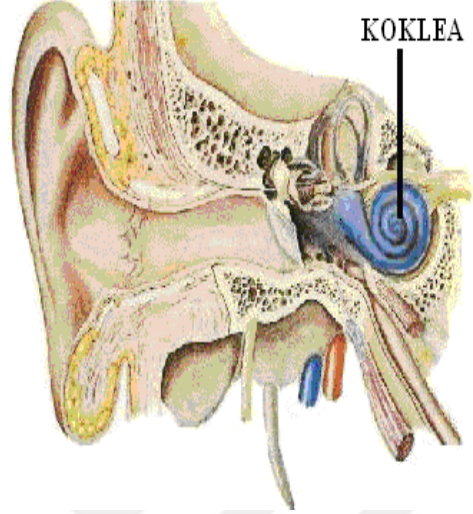
Kemik lamina lümenin yarısında sonlanırken, kemiğin periostu dış duvara doğru baziller membran (membranöz spiral lamina) adı verilen fibröz bir katmanla uzanır. Baziller membranın üzerinde kalan kısma skala vestibuli adı verilir ve vestibulumu açılır. Altta kalan kısım ise skala timpani adını alır ve fenestra koklea aracılığı ile orta kulak boşluğu ile komşuluk yapar. Skala vestibuli ve skala timpanide perilenfatik sıvı vardır. Skala vestibuli ve skala timpani kokleanın tepesinde helikotrema adı verilen yerde birleşirler.

2.1.1.4. Akuaduktus vestibüli

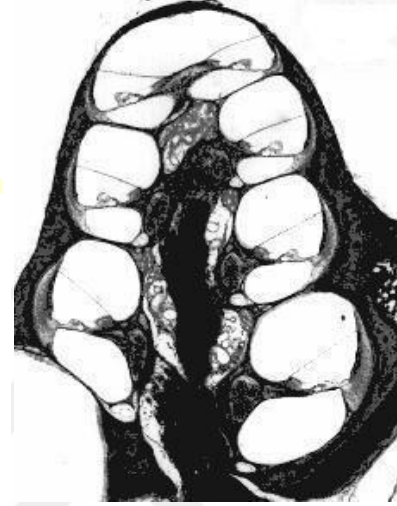
Vestibulumun iç duvarından başlayarak arka iç yana doğru ilerler ve petröz kemiğin arka-üst yüzünde fossa subarkuata denen çukurda sonlanır. Uzunluğu 10-12 mm olan bu kanalın içinde duktus endolenfatikus bulunur. Fossa subarkuata içinde ise sakkus endolenfatikus bulunur.

2.1.1.5. Akuaduktus koklea

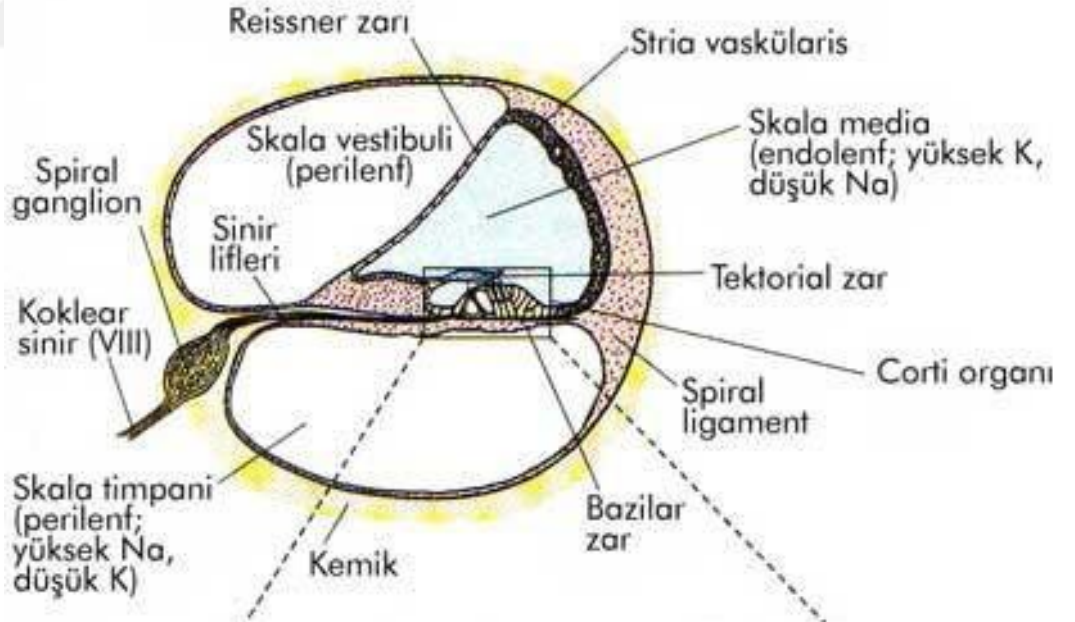
Membrana timpani sekondaria'nın yakınında olarak skala timpaniden başlayan bu kanal petröz kemiğin alt yüzünde subaraknoid boşluğa açılır. Bu kanal içinde duktus perilenfatikus vardır.



Şekil 2. Koklea (2)



Şekil 3. Koklea kesiti (2)



Şekil 4. Koklear Yapılar (2)

2.1.2. Membranöz Labirent

2.1.2.1. Utrikulus

Otolit organdır. Horizontal hareketlerde dengenin sağlanmasından sorumludur. Utrikulusun iç yan duvarı, vestibulum içinde iç yan duvarda bulunan eliptical resess bölgesine tutunur. Utrikulusun dış yan duvarı ise stapes tabanının karşısındadır. İç yan duvarda makula utrikuli denilen sensoryal hücreler bulunur ve buradan nervus utrikularis başlar.

2.1.2.2. Sakkulus

Otolit organdır. Düz bir zeminde yükselme ve alçalmaya bağlı vertikal hareketlerde dengeyi sağlar. Vestibulumun iç yan duvarında sferikal resess'e tutunur ve yine utrikulus gibi makula sakküli adı verilen kısımda denge ile ilişkili nörosensoryal hücreler bulunur ve buradan da nervus sakkularis başlar. Sakkulusta bir adet duktus utrikulosakkularise ait, bir adet ise sakkulus ile duktus koklearisi bağlayan ductus reuniense ait iki delik bulunur.

2.1.2.3. Duktus semisirkülaris

Kemik semisirküler kanalların içinde bulunan membranöz tip kanallardır ancak kalınlıkları farklıdır. Kemik kanalların yalnızca 1/5 kalınlığındadırlar ve kalan kısım perilemf ile doludur. Membranöz ampuller bölgelerde krista galli denen nörosensöriyal hücreler vardır. Buradan çıkan sinirler (nervus ampullaris anterior/posterior/lateralis) utrikuler ve sakküler sinirler ile birleşerek vestibüler siniri meydana getirirler.

2.1.2.4. Duktus endolenfatikus

Utrikulosakküler duktus ile bağlantılı şekilde başlayan bu kanal akuaduktus vestibuli içinde devam eder ve fossa subarkuata bölgesinde sakkus endolenfatikus içine drene olur.

2.1.2.5. Duktus perilenfatikus

Akuaduktus koklea içerisinde ve skala timpani ile subaraknoid boşluğu birleştirir. Perilenf içeriklidir.

2.1.2.6. Duktus koklearis

Kemik kokleanın dış duvarı boyunca uzanan 35 mm uzunlukta, spiral seyirli, dar lümenli, membranöz bir tüptür. Kanalis spiralis koklea gibi 2,5 tur yapar. Duktus koklearis, vestibulumdaki koklear girintiden başlar ve kokleanın apeksinde cecum kupula adı verilen kör bir noktada sonlanır. Duktus koklearis koklear kesitlerde üç duvarlı üçgen bir yapı olarak görülür (1).

Üst duvar reissner membranı tarafından oluşturulur. Bu vestibüler membran skala vestibüldeki perilenfi kokleadaki endolenfden ayırır. Ortasında ince bağ dokusu vardır. İki yüzü pigmentli olan yassı epitelle örtülüdür. İnsanda bu membranda damar bulunmaz. Epitelyum hücrelerinin skala mediaya bakan yüzünde mikrovillusler bulunur (1).

Dış duvar spiral ligamentten yapılıdır. Spiral ligament kemik periostunun kalınlaşması ile oluşmuştur. Kesitte üçgen biçiminde görülür. Spiral ligamentin kemiğe yakın kısmı kompakt bağ dokusu, iç kısmı gevşek bağ dokusu yapısındadır. Bu duvarda küçük bir kabartı (spiral prominens) bulunur. Spiral prominens koyu boyanan tek katlı kübik epitelle döşelidir.

Spiral prominens ve vestibüler membran arasındaki spiral ligament kısmına stria vaskularis denir. Kapillerler stria vaskularis içine girerek epitelyum içinde longitudinal seyreder. İnsanda epitelyum içinde kapillerin bulunduğu tek yer stria vaskularistir. Yapısı endolenfin iyon dengesini sağladığını düşündürmektedir. Koklear kanaldaki endolenfin yapım yeri stria vaskularistir.

Alt duvar (timpanik duvar), işitme için farklılaşmış kompleks yapıdaki hücre grubu olan korti organını (spiral organ) içerir. Korti organı, spiral kemik laminanın periostuna ve bunun devamı olan baziller membran üzerine oturmuştur. Spiral laminanın korti organına yakın kısmındaki periostun kalınlaşması ile oluşan limbus silindirik epitelle örtülüdür. Epitelin yüzeyinde tektoriyal membran ile devam eden kütüküler yapı bulunur.

2.1.2.7. Korti Organı

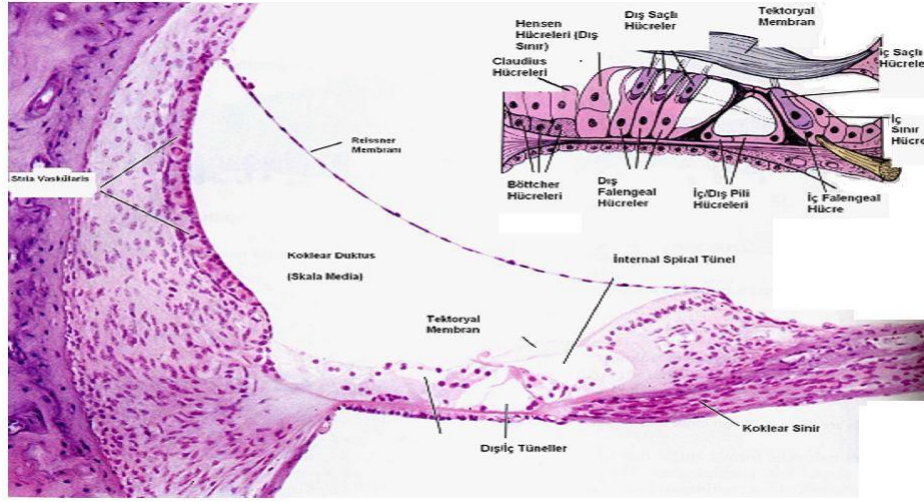
İşitme fonksiyonunda görev alan en önemli yapıdır. Vücudun en iyi korunan bölgelerinden biridir. Perilenfteki mekanik titreşimleri, sinir liflerini uyaran elektrikli akımlara dönüştürür. Transdüksiyonda rol alır. Buradaki nöroepitelyumda ortalama 24000 silyalı hücre vardır. Bu bölgede değişik şekillerde hücreler bulunmakla birlikte esas olarak iki tip hücre grubu vardır (Şekil 5).

2.1.2.7.1. İşitme Reseptör Hücreleri

Titrek tüylere sahiptir. Bunlara stereosilya denir. Stereosilyalar hem iç hem de dış titrek tüylü hücrelerin apikal kısımlarında bulunurlar. Stereosilyalar gerçek bir silya değildir. Bunlar sert mikrovilluslardır. En uzunları en dışta bulunur. Stereosilyaların sertliğini aktin filamanı sağlar. Stereosilyaların bir özelliği de vestibüler sistemde olduğu gibi kinosilyum içermemeleridir. Her titrek tüylü hücrenin apeksinde 6 ya da 7 adet stereosilya bulunur (Şekil 5).

Dış titrek tüylü hücreler; korti organı içinde, apikal ya da bazal uçlarından Deiters hücrelerine ve bunların parmaksı çıkıntılarına bağlıdırlar. İnsanda sayılarının 13400 civarında olduğu kabul edilmektedir. Dış titrek tüylü hücreler retiküler lamina içinde bulunurlar. Boyları apekse doğru artar. İç plazma membranı boyunca kutikular tabakadan çekirdeğe doğru uzanan birkaç tabaka halinde yüzeyaltı sisternalar vardır. Bu sisternalarda Hensen cisimcikleri vardır. Dış titrek tüylü hücrelerin tabanları geniş veziküller içeren sinir lifleri ile kuşatılmıştır.

İç titrek tüylü hücreler; vestibüler hücrelere benzerler. Bazı özellikleri ile dış titrek tüylü hücrelerden ayrılırlar. Tek katlı hücre dizileri şeklindedirler. Destek hücreleri ile çevrilmişlerdir. Hücrelerinin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür. Her afferent uca komşu sitoplazma içinde bir presinaptik kalıp vardır. Efferent uçlar daha geniştir, veziküller içerir ve daha çok afferent uçlarla sinaps yapar.



Şekil 5. Korti organı (2)

2.1.2.7.2. Destek Hücreleri

Kenar hücreleri, iç falangeal hücreler- dış falangeal hücreler, hensen hücreleri ve iç-dış kavis hücreleri olmak üzere belli başlı dört tiptedirler (Şekil 5). İç-dış falangeal hücreler (Deiters hücresi), dış titreşim tüylü hücrelerin destekleyicisi hücrelerdir. Baziler membrana bağlıdır. Dış titreşim tüylü hücrelerin etrafını sararlar. Dış titreşim tüylü hücreler ile Deiters hücreleri arasındaki sıvı dolu boşluğa Nuel boşluğu adı verilir. Hensen hücreleri, korti organının yan sınırını oluşturur. Koklea apeksine doğru uzunlukları artar. Dizi halindedirler ve endolenfle temas etmezler. Hensen hücreleri ile dış titreşim tüylü hücreler arasında Korti tüneli bulunur. Kavis hücreleri (Pillar hücreleri), dış ve iç olmak üzere iki tiptir. Retiküler laminanın bazı kısımları ile Korti tünelinin oluşmasına katkıda bulunurlar. Aktin filamanlar ve mikrotübüllerden oluşur. Pillar hücrelerinin parmaklı çıkıntıları hem dış titreşim tüylerinin, hem de iç titreşim tüylerinin sınırını yapar (2).

2.1.2.7.3. Baziler Membran

Baziler membran, bağ dokusundan oluşur ve işitme fonksiyonunda önemli rolü vardır. İnsanlarda uzunluğu yaklaşık olarak 31,5 mm'dir. Genişliği bazalden apikale doğru artar. Pars arkuata ve pars pektinata olmak üzere iki bölümden oluşur. Pars arkuata spiral ligamana doğru uzanır ve iki dala ayrılır. Bu dalların arasında pars pektinata bulunur. Pars pektinata glikoprotein ve fibronektinden zengindir. Bunlar amorf kristaller halindedir. Baziler membran boyunca genişlik büyük ölçüde

değişiklikler gösterir. Baziler membran hareketlerinin ve frekansa özel hareketlerin farklı olması yani frekans analizi ve ses şiddetinin alınabilmesi ancak bu sayede olanak verir (1).

Baziler membranın dış kısmında Cladius ve Boettcher hücreleri bulunur. Bundan sonra ise Korti organı başlar (Şekil 5).

Cladius hücreleri, endolenfle temasta olan kübik hücrelerdir. Hensen hücrelerinden spiral prominense kadar olan bölgeyi kaplarlar. İç tarafta Boettcher hücreleri ile dış tarafta ise baziler membran ile temastadır. Büyük moleküllerin geçişine izin vermez, bu şekilde endolenfle skala timpanideki perilenf arasında sağlam bir sınır oluştururlar.

Boettcher hücreleri, baziler membran ile cladius hücreleri taban kısmı arasında yerleşmişlerdir. Tek katlı küboid epitelden oluşurlar. Görevlerinin fibronektin ve diğer bazal membran komponentlerinden bazılarını üretmek olduğu sanılmaktadır. Ayrıca karbonik anhidraz içerdikleri için iyon taşımada rol aldıkları düşünülmektedir.

2.1.2.7.4. Membrana Tectoria

Lamina spiralis osseanın vestibüler duvara tutunarak başlar ve dış yana uzanarak korti organını örter. Basiller membranın hareketi ile tektorial membran da hareketlenir (Şekil 5).

Dış tüylü hücreler tektorial membranın hareketi ile iç tüylü hücreler ise sıvı hareketi ile uyarılırlar. Dış tüylü hücreler iç tüylü hücrelere göre 30 dB daha duyarlıdır. Bu yüzden akustik travmadan daha fazla etkilenirler.

2.1.3. İç Kulak Sıvıları

Perilenf, endolenf, kortilenf olmak üzere üç çeşittir. Endolenfin potasyum miktarı 145 mmol/l, buna karşılık sodyum düzeyi 5 mmol/l civarındadır. Endolenfatik aralıkta potasyum iyonlarının yüksek olması nedeniyle pozitif bir elektrik yükü saptanmıştır. Endolenf oluşumunda stria vaskularis görev yapar. Endolenfatik sak ve endolenfatik duktus tarafından emilir.

Skala vestibuliye yakın olarak stria vaskularisin daha üst kısmından perilenf yapılıdır. BOS'tan duktus perilenfatikus aracılığıyla gelir. Emilimi ile spiral venlerin çevresindeki perivasküler alanlardan ve endolenfatik sakı çevreleyen gevşek vasküler bağ doku tarafından gerçekleşir. Bu kanal dardır. Sıvı girişi çok yavaştır.

Perilenf iyonik içeriği ekstrasellüler sıvı ve beyin-omurilik sıvısı ile benzerlik gösterir. Potasyum 10 mmol/l, sodyum 140 mmol/l civarındadır. Perilenfatik alan internal akustik kanal distali ve koklear akuaduktus yolu ile subdural boşluk ile ilişki içindedir. Bu nedenle beyin-omurilik sıvısından üretildiği düşünülmektedir (1).

Kortilenf ise Korti Tüneli ve Nuel aralığını doldurur. Kimyasal olarak perilenfe benzer. BOS'tan koklear sinir liflerini izleyerek gelir. Endolenfin yüksek potasyum içeriği nöral iletimi engelleyeceği için korti tünelinin içinden geçen dış tüylü hücrelerin lifleri kortilenf ile sarılmıştır.

Perilenf, endolenf ve korti organı arasında belirgin kimyasal yapı ve elektriksel potansiyel farklılıkları vardır ve bu iç kulağın görevi açısından çok önemlidir. Perilenf tipik bir ekstrasellüler sıvıdır ve iyonik kompozisyonu plasma ya da BOS ile benzerdir. Ana katyonu sodyum'dur. Skala Vestibuli ve skala timpanideki perilenflerin içeriği de eşdeğer değildir (Tablo 1). Skala Vestibuli'de daha fazla K⁺ ve daha az Na⁺ vardır (3).

Endolenf, iyon kompozisyonu vücudun başka hiçbir yerindekine benzemeyen özel bir ekstrasellüler sıvıdır. Ana katyon potasyum'dur ve çok az miktarda sodyum içerir. Total iyon içeriği de perilenfden fazladır. Endolenfin ayrıca çok düşük Ca⁺⁺ içeriği (yaklaşık 20 mikromolar) ve yaklaşık 85 mV kadar pozitif voltajı vardır (3).

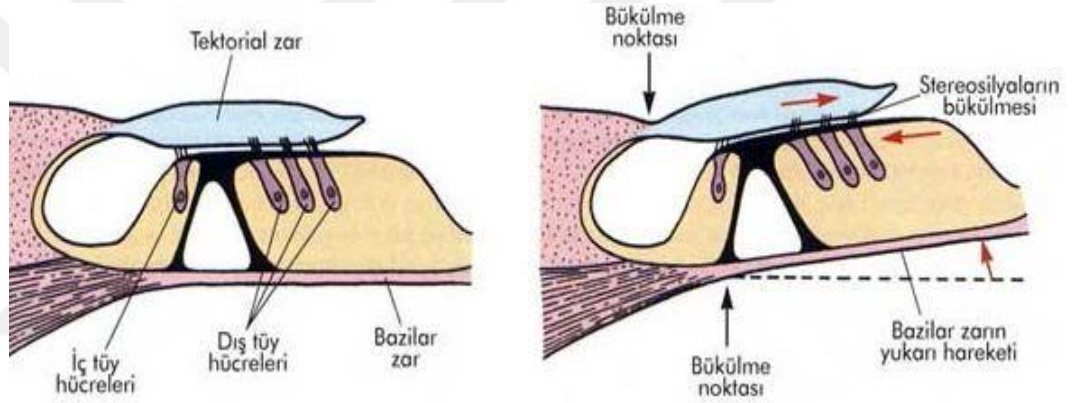
Tablo 1. Koklear sıvıların kimyasal kompozisyonu

	ST*	SV**		
	Perilenf	Perilenf	Endolenf	BOS***
Sodyum (mM)	148	141	1.3	149
Potasyum (mM)	4.2	6.0	157	3.1
Klor (mM)	119	121	132	129
Bikarbonat (mM)	21	18	31	19
Kalsiyum (mM)	1.3	0.6	0.023	-
Protein (mg/dl)	178	242	38	24
pH	7.3	7.3	7.4	7.3
Potansiyel (mV)	0	<3	85	0

2.1.4. Enerji Transdüksiyonu ve Nakli

Auriculada toplanarak dış kulak yoluyla timpanik membrana ve oradan da malleus, inkus ve stapese iletilen titreşimlerin oval pencereyi itmesi perilenfi, skala vestibuli boyunca hareket ettirir. Bu hareket helikotrema'dan skala timpani'ye geçerek yuvarlak pencere membranını dışa doğru iter.

Perilenfin bu hareketi gerek endolenfin, gerekse baziller membranın titreşmesine yol açar. Bazilar membranın titreşmesi de, üzerindeki korti organının tüylü hücrelerinin siliyalarının eğilmesine neden olur. Bu eğilme hareketi, tüylü hücrenin bazalindeki sinir ucunun nöral potansiyel başlatmasına yol açar. Böylece mekanik veriler nöral verilere dönüşmüş olur (Şekil 6).



Şekil 6. Baziller membranının titreşmesi, korti organının tüylü hücrelerin görünümü ve membranın titreşmesine bağlı olarak siliyaların eğilmesi yoluyla nöral potansiyelin oluşması (2)

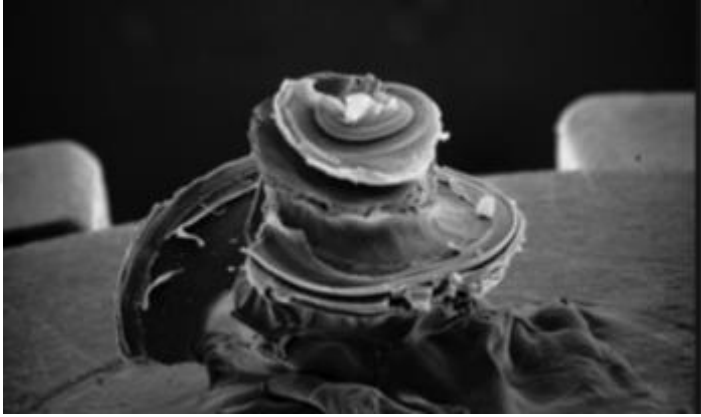
Baziller membranının titreşme patterni çok defa aynı kalır. Baziller membran boyunca her nokta stimulus ile aynı frekansa titreşir, fakat bu titreşimin amplitüdü, stimulusun frekansı ve şiddetiyle bölgelere göre farklılık gösterir. Baziller membranın eni ve gevşekliği stapesden helikotremaya doğru giderek artar. Böylece, doğal titreşme frekansı helikotremaya doğru giderek azalır. Koklea'nın bazalinde (stapes'e yakın) dalga boyu kısa olan yüksek frekans sesler, apikalinde dalga boyu uzun olan alçak frekans sesler doğal titreşme frekansına da uygun olarak ağırlıklı olarak algılanır (3).

2.2. Rat Kulak Anatomisi

İnsan kulağında bulunan birçok anatomic yapı rat kulağında bulunur. İnsandaki gibi 3 kemikçik bulunur. Orta kulak kemikleri epitimpanik bölüme yerleşmiştir.

Timpanik membran tüm dış kulak yolunu ve kemikçik zinciri sarmaz. İnsan kulağından farklı olarak orta kulak kavitesi bulla adı verilen ince bir kemik yapının içine yerleşmiştir. Fasiyal sinir insanlara göre daha anteriorda seyreder.

İç kulak anatomisi insane iç kulak anatomisine çok benzerdir (Şekil 7). Koklea timpanik bulla içindeki en belirgin yapıdır. Ratlarda kokleanın kendi çevresinde 3,5 kez döndüğü bildirilmiştir (4). Koklea insanda olduğu gibi skala vestibüli, skala timpani ve skala media olmak üzere üç tübüler kompartımandan oluşur. Oval pencerenin açıldığı skala vestibüli, yuvarlak pencerenin açıldığı skala timpani ile apikalde birleşir. Skala vestibüli ve skala timpani içerisinde perilemf bulunur. Skala media ise endolenf içeren kapalı bir kanal olarak apikalde sonlanır. Osseöz spiral lamina ve bazal membran skala timpaniyi, skala vestibüli ve skala media'dan ayırır. Skala media ve vestibüli arasındaki sınırı ise Reissner Membranı yapar. Skala media üçgen şeklinde bir kanal olup, tabandaki bazal membran üzerine korti organı yerleşmiştir (5).



Şekil 7. Wistar rat kokleası (6)

2.3. İşitme Fizyolojisi

İşitme, aurikulada toplanan mekanik ses enerjisinin iç kulakta aksiyon potansiyellerine dönüşmesiyle oluşur. Bu aksiyon potansiyeli temporal lobdaki Heschl girusunda algılanır. Fonksiyonel olarak işitme organı iki bölümde incelenmektedir;

1. İletim Aygıtı: Dış kulak, orta kulak, İç kulak sıvıları
2. Algı Aygıtı: Korti organı, işitme sinir ve santral bağlantılar

Sesin alınması ve algılanması birkaç fazda olur. İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. Bu olaya iletim “kondüksiyon”

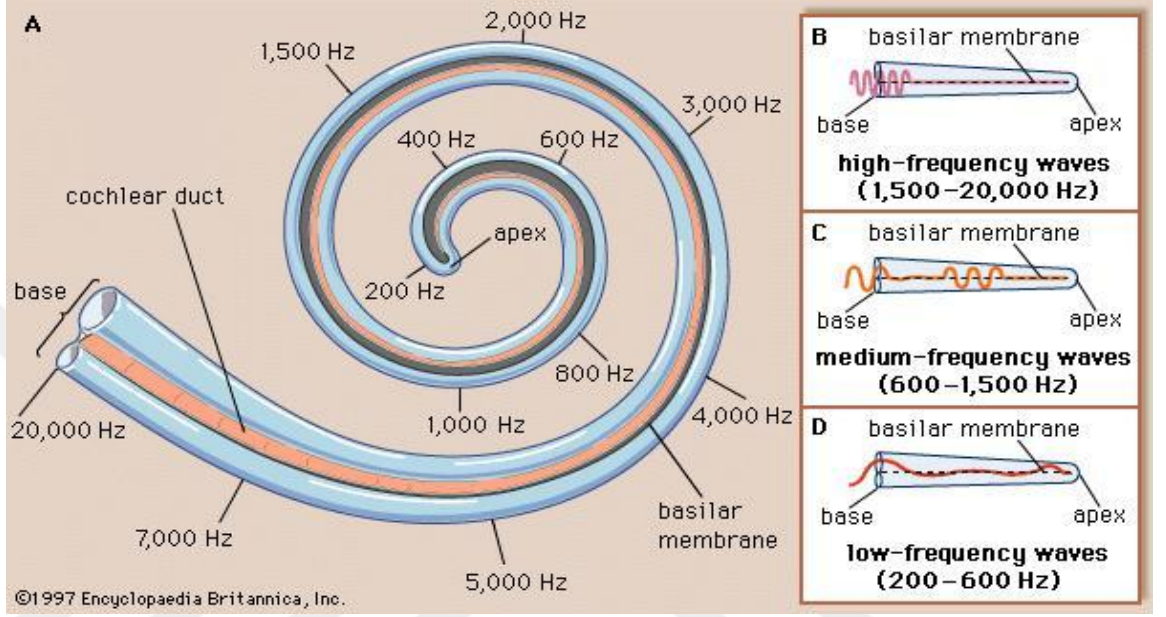
denir. Korti organında ses enerjisi sinir enerjisi haline dönüşür. Tıpkı elektrik enerjisinin bir ampulde ışık enerjisine dönüşmesi gibi, Korti organı da ses enerjisini sinir enerjisi haline dönüştürür. Bu olaya dönüşüm “transduksiyon” denir. İç ve dış titreşim tüylerinde meydana gelen elektrik akımı kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre korti organında kodlanmış olur. Tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Yani sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir. Bu olaya “kognisyon” veya “assosiasyon” denir.

Ses dalgaları kulak zarını titreştirir ve bu titreşim ile zara temasta bulunan manibrium mallei malleus başına mekanik enerjiyi iletir. İnkus ve stapes yardımıyla iç kulak sıvılarında oval pencere aracılığıyla hareketlenme olur. Gaz ortamdan sıvı ortama geçen enerji bir kısım kayba uğramaktadır. Bu kayıp yaklaşık 30 dB civarındadır. Bu kaybı ortadan kaldırmak için çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Malleus ve inkus sesin iletimi sırasında bir manivela gibi hareket ederek sesi 1.3 oranında yükseltirler. Kulak zarı stapes tabanından 17 kat büyüktür. Böylece ses oval pencereye yüzey farkından dolayı 17 kat yükselerek geçer. Kulak zarının her bölgesi aynı oranda titreşmemektedir. Malleusun bulunduğu bölge diğer bölgelere göre daha az titreşir. Bu da stapeşe gelen basıncı artırır. Böylece orta kulak sesi 30 dB artırarak iç kulağa iletmekte ve oradaki kaybı önlemektedir.

Timpan zar titreştiğinde kemikçikler yoluyla oval pencere titreşirken hava yoluyla da yuvarlak pencere titreşir. Bu şekilde oval ve yuvarlak pencerelere ulaşan ses dalgaları arasında iletim hızının farklı olmasından dolayı faz farkı ortaya çıkar. Bu faz farkı koklear potansiyelin optimal düzeyde olması için gereklidir. Ses dalgalarının basiller membranı uyarabilmesi için perilenfin hareket etmesi gereklidir. Eğer yuvarlak pencere olmasaydı perilenf esnek olmayan bir ortamda sıkıştırılamayacak yani hareket ettirilemeyeceği için basiller membran uyarılamayacaktı.

Kokleaya giren titreşimler perilenfte oval pencereden yuvarlak pencereye doğru bir harekete neden olurlar. Bu titreşimler skala vestibulide ilerlerken perilenfin karşı koyuculuğu ile her frekans için özel bir yerde olmak üzere membrana basillaris üzerine yöneltirler (Şekil 8). Böylece koklea kanalı skala timpaniye doğru itilir. Bu sırada hava yoluyla yuvarlak pencereye iletilen titreşimlerin oluşturduğu skala timpanideki hareket de bu harekete karşı koyar. Böylece iki skala arasındaki dalgalanma hareketi korti organında bir dalgalanmaya neden olur. Kokleadaki basiller membranın tabana yakın kısmı ince, kısa, gergin ve tiz sesler için hassastır.

Apekse yakın yeri ise kalın, uzun, gevşektir ve pes sesler tarafından uyarılır. Basiller membranın hareketi sırasında üstündeki tüylü hücreler tektorial membrana çarparak mekanik enerjiyi elektrokimyasal enerjiye dönüştürürler. Bu da sinir impulsları ile işitme merkezine iletilir. Yüksek tonlar işitme merkezinin derinlerinde, düşük tonlar ise yüzeylerinde sonlanırlar.



Şekil 8. Kokleada yüksek, orta, düşük frekanslar

2.4. Ototoksisite

Bir ilacın, kimyasal ajanın iç kulakta fonksiyonel bozulma veya hücresel dejenerasyon yolu ile işitme kaybı ve/veya denge bozukluğu semptomları oluşturması durumunda genel olarak ototoksisiteden bahsedilir. Odyolojik değerlendirme ile ototoksisiteden bahsedilebilmesi için genel olarak ard arda en az iki frekansda 20 dB veya daha fazla sensorinöral tipte işitme kaybı gelişmiş olması gerekir.

İlaçlara bağlı ototoksisitenin en fazla görülen semptomları; tinnitus, işitme kaybı ve baş dönmesidir. Tinnitus en sık görülen semptomdur ve ardından görülebilecek pekçok toksik etkinin erken habercisidir. Sıklıkla işitme kaybından önce ortaya çıkar. Tinnitusun tam olarak ortadan kaybolması nadirdir ve ancak nöral elemanların dejenere olması ile tinnitus şiddetinde azalma olabilmektedir. İşitme kaybı genellikle bilateraldir. İşitme kaybının tek taraflı olması ototoksisiteyi dışlamaz. Vestibüler

hasar sonucunda dizziness, vertigo, dengesizlik hali ve bakışta fiksasyon bozuklukları ortaya çıkabilir.

Böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, ileri yaş, ototoksisite öyküsü bulunması, bilinen ototoksik ajanların aynı anda kullanılması, gürültüye maruziyet, önceden sensörinöral işitme kaybı olan hastalar ototoksisite için daha yüksek risk taşırlar.

2.5. Sisplatin

Sisplatin (cisdiamminedichloroplatinum-II), platin kaplı antikanser ilaçların bir örneğidir. Genellikle baş-boyun tümörlerinde, ürogenital sistem sistem, santral sinir sistemi, solunum sistemi ve özefagus kanserleri olmak üzere birçok malign hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

Daha çok koklea için toksiktir ve kullanıldığı hastaların yaklaşık %7'sinde işitme kaybı görüldüğü bildirilmiştir. Toksikite insidansını ve şiddetini arttıran faktörler: yaş, diğer ototoksik ajanlarla birlikte kullanılması, gürültü, düşük renal fonksiyon, kraniyal radyoterapi ve daha önceden işitme kaybının olmasıdır. Sisplatin ototoksisitesine bağlı tinnitus genellikle bilateral ve geçicidir. Sıklıkla bilateral, orta derecede veya şiddetli 4000 Hz üzerindeki frekanslardaki işitme kaybıyla birlikte. Ototoksik etki genellikle tedavi başlangıcının ikinci günü ortaya çıkar ve tedavi kesildikten yedi gün sonraya kadar devam edebilir.

Ototoksisitenin odyolojik olarak görüntülenmesi odyometrik incelemeler, DPOAE ve ABR ile yapılabilmektedir.

Sisplatin iyon kanalı blokajı ve lipid peroksidasyonu ile ototoksik etki göstermektedir. Dış tüylü hücrelerin membranındaki iyon geçiş kanallarını bloke ederek tüylü hücre hiperpolarizasyonu ve odituar eşikte yükselme şeklindedir (7). Sisplatin ototoksisitesinin diğer mekanizması koklea içerisinde reaktif oksijen türlerinin oluşumunu içermektedir. Serbest radikal oluşumu intraselüler glutatyon seviyelerinin azalması ve böylece antioksidan enzim aktivitesindeki değişiklikler sonucu oluşur. Antioksidan defans sistemindeki bozukluk lipid peroksidasyonunda artışa neden olur ve böylece tüylü hücreler, destek hücreleri, stria vaskularis ve adituar sinirlerde apoptozise yol açar (8).

Sisplatin ototoksisitesine karşı birçok ajanın koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda etkinliği başlıca araştırılan ajanlar; steroidler, resveratrol, Na-tiosülfat, salisilat, ginkgo biloba, E vitamini, C vitamini, N-asetilsistein, D-metiyonin, ebselen'dir (9,10).

2.6. Ototoksisitede Otoakustik Emisyon ve ABR Kullanımı

2.6.1. Otoakustik Emisyon

Otoakustik emisyon ölçümleri, DTH'in (dış tüylü hücreler) titreşimleri sonucu oluşan emisyonların kaydedilmesiyle yapılır. DTH hasarları emisyonların elde edilmesini engelleyen en önemli faktördür. Güncel araştırmalar, OAE'nun akustik enerjinin kısmen DTH'lerin kısalma ve uzamasının sonucunda açığa çıkan enerjinin sonucu olduğunu göstermektedir (11-13).

Otoakustik emisyon için hastayla temasta bulunan bir prob sistemi gerekmektedir. Bu prob dış kulak yoluna yerleştirilir ve içerisinde akustik uyarı veren bir hoparlör ve açığa çıkan emisyonları ölçebilecek minyatür bir mikrafon bulunur. DPOAE testinde ise iki hoparlör ve bir mikrafon bulunur. Elektriksel sinyallere çevrilen OAE'lar önce güçlendirilir, sonra analogdan dijitale dönüştürülür. Son aşamada ise yanıtlar ortalanarak bilgisayarda kayıtlanır ve analiz edilir. Test edilen frekans bandındaki sinyal gürültü oranı 3 veya 6 dB SPL üzerinde olduğunda o frekans bandında OAE yanıtı pozitif olarak kaydedilir (11).

OAE'lar ortaya çıkış şekillerine göre 2'ye ayrılırlar; akustik uyarı ile ortaya çıkan uyarılmış OAE'lar ve akustik uyarı olmadan beliren spontan OAE'lardır.

1. Uyarılmış OAE'lar

- Anlık Uyarılmış OAE'lar
- Distorsiyon Ürünü OAE'lar (DPOAE)
- Uyarı Frekansı OAE'lar

2. Spontan OAE'lar

DPOAE'lar farklı frekanslardaki iki saf sesin kokleaya ulaşmasından sonra açığa çıkar. Bu iki saf ses (f_1 ve f_2), temel frekanslar olarak anılır. Ortaya çıkan OAE ise f_3 'dür. Distorsiyon ürünü OAE'ların elde edilmesinde temel frekanslar arasındaki oranın önemi büyüktür. DPOAE f_2/f_1 oranı 1.22 ve bu iki primer saf sesler arası farkı 0 ve 15 dB arasında olduğunda kayıt edilir. DPOAE 50dB ve üzeri SNİK'lerde kayıt edilemez. Çok sayıda uyarı parametresi DPOAE'ı etkiler (11,12).

DPOAE'lar kliniklerde ve araştırmalarda kullanılabilir ancak işitme kaybının derecesini belirlemede kullanımı ve tanısal önemi henüz araştırma safhasındadır.

DPOAE için klik veya tone burst uyarılar kullanılabilir. Klik uyarı ile tek bir testte 500 Hz ile 5000 Hz aralığındaki geniş bir frekans bandından kaynaklanan yanıtlar elde edilebilir.

2.6.2. ABR (İşitsel Beyin Sapı Cevabı)

ABR, uyarı takiben koklea, akustik sinir, beyin sapı, medial genikulat ganglion, işitme korteksinde oluşan cevaplardan oluşur.

Yakın saha potansiyelleri, işitsel uyarılmış potansiyellerin yakın saha potansiyelleri adını alan grubu, koklea ve primer koklear sinir fibrillerinden kaynaklanan potansiyellerdir. Kısaca koklear potansiyeller olarak adlandırılırlar (14). Elektrokokleografi (ECochG), akustik stimülasyonu takiben oluşan koklear potansiyellerin kayıt edilmesidir. ECochG sağlıklı veya hasta kokleanın fotoğrafını ortaya çıkarır. Bu nedenle nörolojik bir test olmaktan çok otolojik bir yöntemdir. Kokleanın bazal turundaki sinir liflerinden kaynaklanan aksiyon potansiyeli (AP), ECochG'nin major komponentidir. AP, yüksek odyometrik frekanslarda odyolojik eşiği bulmada güvenilir, objektif bir metottur (14,15).

Uzak saha yanıtları, ölçülen verteks potansiyelleri latansın hızlı, yavaş veya geç olmasına göre adlandırılır; kısa latans yanıtları, orta latans yanıtları (MLR), geç latans yanıtları (LLR) ve nispeten yeni bir test olan auditory steady state responses (ASSR) 'dir (16). Uyarıdan sonraki 10-50 ms arasında oluşan potansiyellere Orta Latans Cevapları (Middle latency Response-MLR) denilmektedir. Uzun Latans Cevapları (Long Latency Response-LLR) 50 ms'den sonra oluşan potansiyellerdir (17). MLR potansiyelleri tipik olarak aktif elektrodun vertekse, referans elektrodun mastoide veya kulak kulak lobülüne ve topraklama elektrodunun altına yerleştirilmesiyle kaydedilir. MLR potansiyelleri stimulusun verilmiş anından itibaren ilk 10 ile 70. msn arasında görülen bir dizi tepe ve vadilerden oluşur. Bu pikler sırasıyla Na, Pa, Nb ve Pb olarak adlandırılır. Na ve Pa dalgaları bu potansiyellerin en belirgin olanlarıdır. LLR potansiyelleri, MLR dalgalarından sonra gelen ve ilk 300 msn içinde görülen bir dizi tepe ve vadiden oluşur (16,17). Bu pikler tipik olarak P1,N1 ve P2 olarak adlandırılır. Bu iki potansiyelin, daha perifer orijinli olanlara göre bir üstünlüğü frekans spesifik stimulusların kullanılmasına olanak vermeleridir. Bunun anlamı, MLR potansiyellerinin düşük frekanslardaki işitme eşiklerinin tayininde veya nöral desenkronizasyon ya da işitsel nöropati şüphesi taşıyan olgularda işitme fonksiyonlarının değerlendirilmesine olanak verebilmesidir. LLR potansiyellerinin diğer bir avantajı, tonal stimulus yerine, konuşma sesleriyle de

uyarılabilmesidir (18). MLR ve LLR potansiyelleri anestezi ve sedasyondan etkilenirler, ayrıca test edilen kişinin durumundan da etkilenebilirler ve yaklaşık 10 yaşından önce tam olarak oluşmazlar. Genel olarak orta ve geç latanslı işitsel uyarılmış potansiyeller, mezensefalon ve kortekse ait işitsel yol patolojilerinden şüphelenildiği durumlarda kullanılır. MLR ve LLR potansiyellerinin multipl gelişimsel retardasyonlarda, santral işitme işleme bozukluklarında, şizofrenide ve/veya öğrenme güçlüğü olgularında anormal bulunmuş ancak sensitivite ve spesifiteleri bilinmemektedir. Son olarak işitsel nöropati nedeniyle ABR kaydedilemeyen olgularda MLR ve LLR potansiyellerinin kaydedilebildiği gösterilmiştir (17,19).

ABR'nin en yaygın kullanımı teste kooperasyon güçlüğü olan bireylerde işitme eşiği tayinidir. Lezyon lokalizasyonunda da kullanılmaktadır. İletim tipi, sensörinöral, retrokoklear hastalıkların lokalizasyonunda kullanılmaktadır. 3. kullanım yeri ise posterior fossa cerrahisinde intraoperatif monitorizasyondur.

Klasik odyometride kullanılan tonal uyanları ABR'de kullanmak mümkün değildir. Bu nedenle farklı uyanlar kullanılmaktadır; stimulus, klik uyan, tone burst uyan, chirp uyanıdır (20,21).

Uyarılmış işitme potansiyellerinin kaydı sırasında kullanılan elektrot tipleri ve bunların yerleştirilme yerleri elde edilen kayıtların kalitesini etkiler. İşitsel cevap elde etmede kullanılan elektrotlar yüzeysel disk elektrotlar ve cilt altı iğne elektrotlar olmak üzere iki gruptur. Disk elektrotlar, klinik uygulamalarda en sık kullanılan elektrot tipidir. Erişkin kayıtları sırasında genellikle 10mm çapında, çocuk kayıtlarında 6 mm çapında elektrotlar kullanılır. İğne elektrotlar, yoğun bakım ünitelerinde ve ameliyathanelerde hastayı uzun süre gözlemlemek gereğinin bulunduğu kayıtlar sırasında kullanılırlar. Rutin klinik uygulamalarda kullanımları nadirdir.

İki elektrot arasındaki impedans, basitçe, bir elektrottan diğerine gönderilen dalgalı akıma gösterilen direnç olarak tanımlanabilir. Son yıllarda yapılmış ABR cihazlarında elektrotlar arası impedans ölçümü otomatik olarak yapılmaktadır. Kayıtlar sırasında elektrot impedansları 5000 Ohm'dan düşük olmalıdır. Klinisyenin elektrotları yerleştirmeye gösterdiği özen (cildin iyi temizlenmesi ve uygun miktar ve kalitede iletken jel kullanılması), ölçülen impedansları doğrudan etkiler.

ABR ses uyanı verildikten sonra ilk on saniyede görülen yedi dalga pikinden oluşur (22). Bunlar;

I. Dalga; Akustik sinirden

II. Dalga; Koklear nükleus ve proksimal akustik sinirden

III. Dalga; Superior olivar kompleksden

IV.Dalga; Ponsta lateral lemniskustan

V.Dalga; İnférieur kollikulustan

VI.Dalga; Talamusta korpus genikulatum medialeden

VII.Dalga; Talamokortikal bölgeden kaynaklanır.

Eşik altındaki uyarı düzeylerinde hemen hemen düz bir trase görülürken, eşğin hemen üzerinde V. dalga 9 ms civarında bir latans ile ortaya çıkmaktadır. Orta düzeylerdeki ses şiddetlerinde III. dalga da açıkça görülebilirken, I,II ve IV. dalgalar ancak yüksek şiddetlerde belirginleşmektedir. Bunlardan II ve IV. dalgalar değişkendir ve her insanda elde edilemeyebilir. Yine VI. ve VII. dalgalar da değişkenlik özelliğine sahiptir. Bu nedenle klinik uygulamalarda I,III ve V. dalgalar teşhis aracı olarak kullanılırlar. Retrokoklear patolojileri için interpik intervaller çok büyük tanı değerine sahiptir. Bu yüzden hastaların I-III, III-V, I-V intervallerinin klinik normlara uygun mukayesesi yapılır. Akustik sinir ve alt beyin sapını etkileyen retrokoklear lezyonlar etkilerini daha çok I-III intervalinde gösterirler. Bir çok yazar, bu analize V. dalgayı da eklemektedirler (22,23). Çünkü V. dalga III. dalgaya oranla daha büyük amplitüdü, hem de III. dalgaya oranla daha az latans değişikliği içeren bir dalgadır. Uyarının verilışinden I.dalganın oluşumuna kadar geçen süre peiferik iletim zamanını teşkil eder. Buna karşın interpik intervaller periferik kontaminasyondan etkilenmez ve sadece beyin sapı ile akustik sinirin durumunu yansıtır. Koklear işitme kayıplarında I. dalganın gecikmesi ve buna karşın III. ve V. dalgalarındaki gecikmenin aynı oranda olmaması yüzünden, interpik intervallerde normale oranla daralmalar olmakta ve bu bulgu koklear patolojilerin tanısında indikatör olarak kullanılmaktadır.

2.7. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler adrenal kortekste sentezlenen steroid yapılı hormonlardır. Kortikosteroidlerin etki mekanizması hücredeki reseptörlerine bağlanarak steroid duyarlı genlerin ekspresyonuna ve protein sentezine yol açması ile oluşur (24). Kortikosteroidler ikiye ayrılmaktadır; mineralokortikosteroidler ve glukokortikosteroidlerdir. Glukokortikoidlerin vücudun birçok yerinde reseptörü bulunur (25-28).

Mineralokortikosteroidler ile vücut metabolit dengesi düzenlenir. Glukokortikosteroidler ise başlıca karbonhidrat metabolizması ve immunmodülasyon üzerine etkilidir. Bunların dışında, protein metabolizması, yağ metabolizması, antienflamatuar etki, hemopoetik sistem, santral sinir sistemi, böbrekler üzerine

etkileri, kalsiyum üzerine etkileri, çizgili kas üzerine etkileri, ACTH salgılanmasının inhibisyonu ve korteks atrofi olarak bahsedilebilir.

Yaralanma enfeksiyon ve hastalık durumlarında inflamatuvar sitokinlerin sentezleri artmaya başlar ve bu durum adrenokortikotropik hormonun kanda yükselmesine ve genel kortizon sentezinin artmasına sebep olur. Glukokortikoidlerin temel immünmodülasyon ve süpresyon etkisi NF- κ B ve AP-1 transkripsiyon genlerini baskılaması ile olur. Aynı zamanda COX-2 ve NOS2 sitokinlerin sentezini baskılayarak antiinflamatuvar etkiye destek olur (29). Enflamasyonun erken fizyolojik belirtileri olan olayları (kapiller dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, diyapedez ve lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kollajen birikmesi ve nihayet nedbeleşme) inhibe ederler. Glukokortikoidlerin antijen-antikor birleşimini de inhibe ettiği bilinmektedir (30).

Glukokortikoidlerin lenfolitik etkileri ile lenfosit sayısı azaltılır. Ayrıca antijen ile birleşmesi engellenerek immunsupresif etki sağlanır (31).

Karaciğerde aminoasitlerden glikoz yapımını artırırken perifer dokuların glikozu harcamasını engeller. Net sonuç beyin ve kalp gibi hayati organları beslemek üzere kan glikoz seviyesinin yükselmesidir. Lipid metabolizmasında ise lipid birikimini tekrar dağıtarak vücut merkezinde toplanmasını sağlar. Aynı zamanda kandaki serbest yağ asitlerinin miktarını artırır. Sıvı ve elektrolit dengesinde mineralokortikoidler kadar etkileri olmasa da böbreklerde tübüler fonksiyonu artırarak vücuttan serbest su atılımına sebep olur. Glukokortikoid fazlalığında hipertansiyon geliştiği bilinse de mekanizması anlaşılmamıştır. Ca²⁺ depolarının azalmasına, böylece kemik yapısının zayıflamasına sebep olur. Uzun süreli glukokortikoid kullanan hastalarda santral sinir sistemi değişiklikleri (apati, öfori, psikoz, depresyon...) gözlenirken, hangi etki mekanizması ile oluştuğu bilinmemektedir. KBB pratiğinde en çok kullanılan steroidler, metilprednizolon ve deksametazondur. Koklea içinde hem mineralokortikoid hem de glukokortikoid reseptörleri bulunmaktadır (29-31).

Deksametazonun plazma proteinlerine bağlanma özelliği çok az olduğu için dokularda yayılma özelliği daha fazladır. Metilprednizolon ise plazma proteinlerine daha yüksek oranda bağlanır.

2.7.1. İntratimpanik Steroid Tedavisi

Steroidler intratimpanik olarak ilk defa Bryant tarafından kullanılmıştır. Itoh ve ark (32) 1991 yılında Meniere hastalığı için intratimpanik steroidleri kullanmıştır. Sensörinöral işitme kayıplı hastalar için ise ilk olarak 1998 yılında intratimpanik steroidler kullanılmıştır (33,34).

İnatimpanik steroidler, sistemik steroidlere bağlı yan etkileri önlemek amacıyla ve daha yüksek dozda perilenf ilaç konsantrasyonu elde etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Transtimpanik ilaç uygulamaları ani işitme kayıplarında, Meniere hastalığında, sensörinöral işitme kayıplarında ve otoimmün iç kulak hastalıklarında kullanılmaktadır.

Orta kulağa enjeksiyon yoluyla verilen madde, yuvarlak pencere yoluyla iç kulağa ulaşmaktadır (35,36). 3 katmanlı yuvarlak pencere membranı yarı geçirgen özellik gösterir (37). Yuvarlak pencerenin orta kulağa bakan yüzü küboidal hücrelerden oluşmuşken medial yüzü ise mezotelyal hücrelerden meydana gelir. Bu iki yüz arasında kan damarlarını ve sinirleri içeren fibroblastlardan zengin ara tabaka bulunur (38). Yuvarlak pencerenin ortalama kalınlığı 70 mikrometredir. Yuvarlak pencere membranından geçişi etkileyen faktörler molekülün büyüklüğü, şekli, konsantrasyonu, yağda çözülebilirliği, elektrik yükü, fasilite eden (geçiş hızlandıran) ajanların varlığı, enflamasyon varlığı, yuvarlak pencere membran kalınlığı ve kokleanın tüm segmentleri arasındaki aktif konsantrasyon gradyentidir (39-45). İntratimpanik yolla ilacın yanında verilen ek ajanlar ve intrakoklear basınç gradiyenti de geçişi etkileyen faktörlerdendir (46). Histamin (47), prostaglandin ve lökotrienler (48), Escherichia coli endotoksin ve staphylococcal ekzotoksin (37) ve etakrinik asit (49,50) intratimpanik ilaçların etkinliğini arttıran bilinen fasilitatör ajanlardır. Hyalüranik asit, ilacın orta kulakta kalma süresini ve steroidin difüzyon kapasitesini arttırarak fasilitatör etki yapar (51).

Parnes ve ark (52) yaptıkları çalışmada başta metilprednizolon olmak üzere intratimpanik verilen steroidlerin sistemik verilene oranla iç kulağa daha fazla geçtiğini göstermişlerdir. Glukokortikoidlerin endolenfte daha uzun süre potent kaldıkları gösterilmiştir (Tablo-1 ve 2). İntratimpanik metilprednizolonun deksametazona göre endolenf ve perilenfte daha fazla bulunduğu ve daha uzun süre potent kaldığı bildirilmiştir. Deksametazonun endolenfte 6. saatte bulunmazken metilprednizolon 24. saate kadar endolenfte saptanabilir.

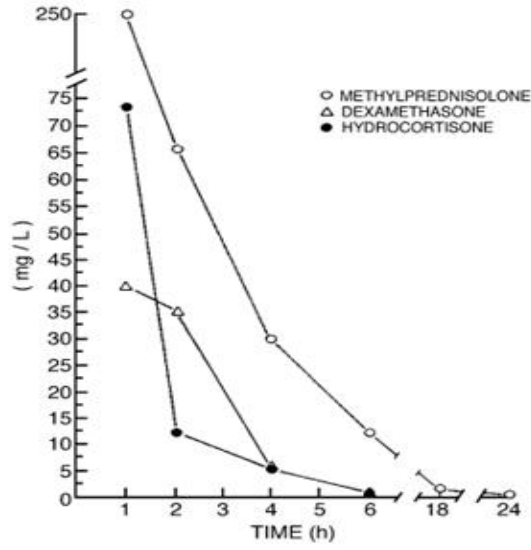


Fig. 2. Perilymph pharmacokinetic profiles after intratympanic administration, converted by anti-inflammatory equivalent factor. The original dexamethasone data have been multiplied by 26.7, and the methylprednisolone data have been multiplied by 5.3. (From Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999;109(7 Pt 2):10.)

Tablo 1: İntratimpanik ilaçların perilenfteki farmakokinetik profilleri (52)

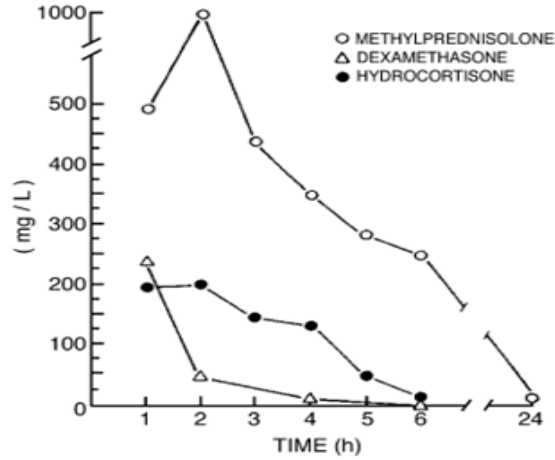
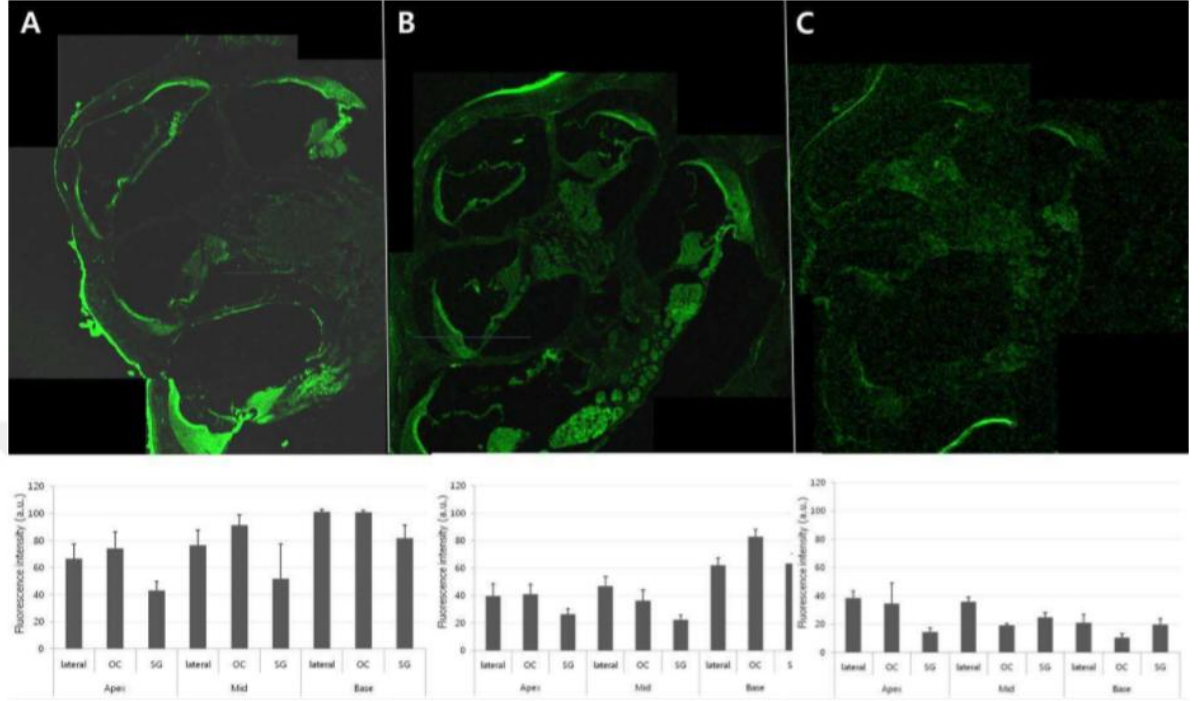


Fig. 3. Endolymph pharmacokinetic profiles after intratympanic administration, converted by anti-inflammatory equivalent correction factor. The original dexamethasone data have been multiplied by 26.7, and the methylprednisolone data have been multiplied by 5.3. (From Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999;109(7 Pt 2):10.)

Tablo 2: İntratimpanik ilaçların endolenfteki farmakokinetik profilleri (52)

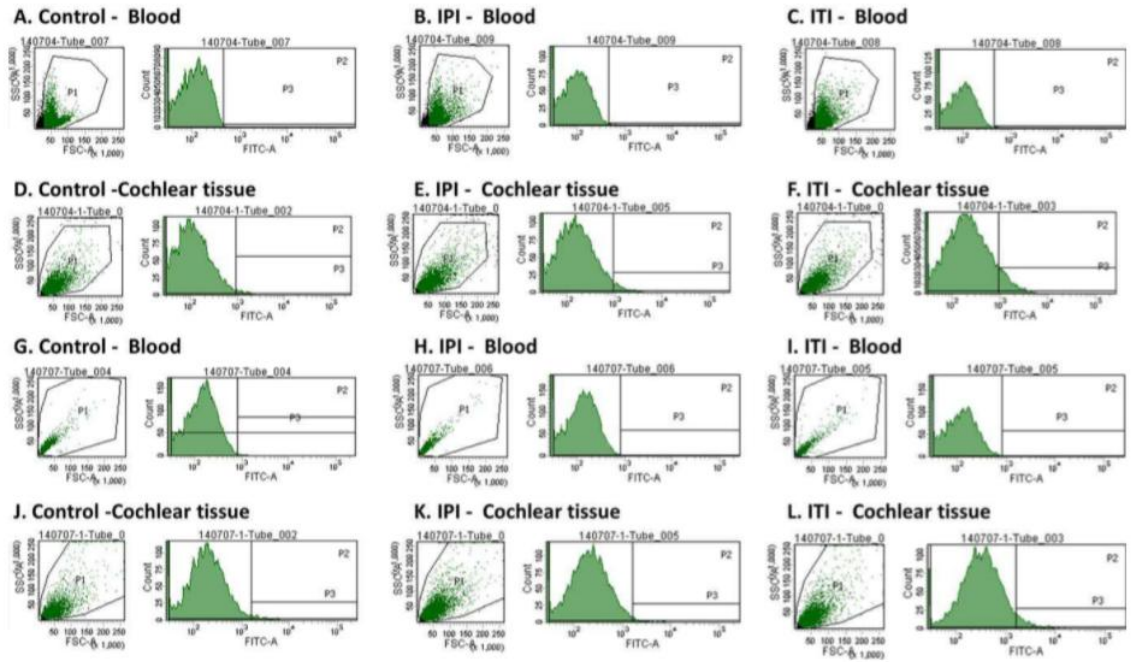
Lee ve ark (53) işaretli deksametazon moleküllerini intratimpanik ve sistemik olarak vermiş ve deksametazonun koklear dağılımını immünohistokimyasal inceleme ve akış sitometrisi ile ölçmüşlerdir. İntratimpanik deksametazonun korti organı ve lateral duvarda daha fazla biriktiği gözlenmiştir (Şekil-9). Akış sitometrisinde

intratimpanik deksametazonun sistemik deksametazona göre kokleada daha fazla bulunduğu ve daha uzun süre potent kaldığı gösterilmiştir (Şekil-10).



Şekil-9: İntratimpanik yolla verilen deksametazonun intrakoklear dağılımı (53).

A. enjeksiyondan 3 saat sonra, B. enjeksiyondan 3 gün sonra, C. enjeksiyondan 7 gün sonra. OC= Korti organı, SG= Spiral ganglion.



Şekil-10: Kanda ve koklear dokularda işaretli deksametazon alımının akış sitometrik incelemesi (53). Enjeksiyondan 6 saat sonra kanda (a-c) ve kokleada (d-f) işaretli deksametazon alımı; Enjeksiyondan 3 gün sonra kanda (g-i) ve kokleada (j-l) işaretli deksametazon alımı.

Sistemik steroide cevap vermeyen hastalarda intratimpanik steroid tedavisi kurtarma tedavisi (salvaj) olarak kullanılmış ve başarı oranları %26 ila %83 arasında bulunmuştur (54,55). Kılıç ve ark (56) ani sensörinöral işitme kaybı tanısıyla intratimpanik metilprednizolon uygulanan hastaların %73,6'sında 10 dB ve üzeri işitme kazancı olduğunu bildirmişlerdir. İntratimpanik steroid tedavisinin sistemik steroidlerle birlikte kullanıldığı çalışmalarda ise %8 ile %75 oranında başarı elde edilmiştir (57).

Sistemik steroid kullanımının sakıncalı olduğu hastalarda intratimpanik steroidler tedavide tek başına kullanılabilir. Aynı zamanda sistemik steroidler ile birlikte tedavide kombine de edilebilirler. İntratimpanik steroid tedavisinin en önemli avantajları, minimal yan etki yapması ve sistemik steroid tedavisinden daha az yan etki göstermesidir. (3,24,58) (Tablo-3). Hipofiz-adrenal korteks aksını bozmamaları, perilenf sıvısına yüksek oranda ulaşmaları ve lokal anestezi altında poliklinik ortamında uygulanabilmeleri de ayrıca kullanım nedenlerindedir (59,60).

İnatimpanik ilaç uygulamasının yan etkileri, enjeksiyon yapılan kulakta ağrı, kalıcı perforasyon, otomikoz, baş dönmesi, akut otitis media ve mastoidit olarak sayılabilir (61).

İnatimpanik steroid uygulaması, steroid emdirilmiş microwick veya gelfoam yoluyla, **dental iğneler ile enjeksiyon**, ventilasyon tüpü aracılığıyla ve düzenli ilaç salınımı yapan kateterler ile yapılabilir (29,31). Sistemik steroidler ile birlikte tedavide kombine edilebilirler.

Tablo-3: Sistemik Steroidlerin Yan Etkileri

Kardiyovasküler sistem	Kalp debisi ve damar tonusunda artış, Hipertansiyon
Gastrointestinal sistem	Peptik ülser, Pankreatit
Kas-İskelet Sistemi	D Vitamin antagonisti, Kalsiyum emiliminde azalma, Osteoblastik etki azalma, Osteoklastik etki artış, Osteoporoz, Ense, gövde ve yüzde yağ birikimi, Çocuklarda ve

	adölesanlarda büyümede yavaşlama, Çizgili kaslarda erime, Femur başıaseptik nekrozu
Üriner Sistem	Sodyum ve su tutulumu, Potasyum, kalsiyum ve hidrojen atılımı
Hemopoetik Sistem	Eritrosit, polimorf nüveli lökosit ve trombosit artışı, Eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositte azalma, Tromboza yatkınlık
Glukoz Metabolizması	Glukoneogenezde artış, Glukoz uptake azalması, Glikojen üretiminde artış, Hiperglisemi
Protein Metabolizması	Karaciğer hariç protein sentezinde inhibisyon, Protein yıkılımında artış, Negatif azot dengesi
Yağ Metabolizması	Yağhüresine glukoz girişinde azalma, Lipolizi hızlandırma, İnsülin düzeyinde artışve iştah artışı
Santral Sinir Sistemi	Hafif uyarıcıetki, İştah artışı, Konvülsiyon eşğinde azalma, Depresyon, İntrakranial basınç artışı
Genital Sistem	Erkeklerde plazma testosteron seviyesinde düşme, Kadında ovülasyon inhibisyonu ve amenore
Cilt	Ciltte atrofi ve strialar, Kılınma, Yara iyileşmesinde gecikme

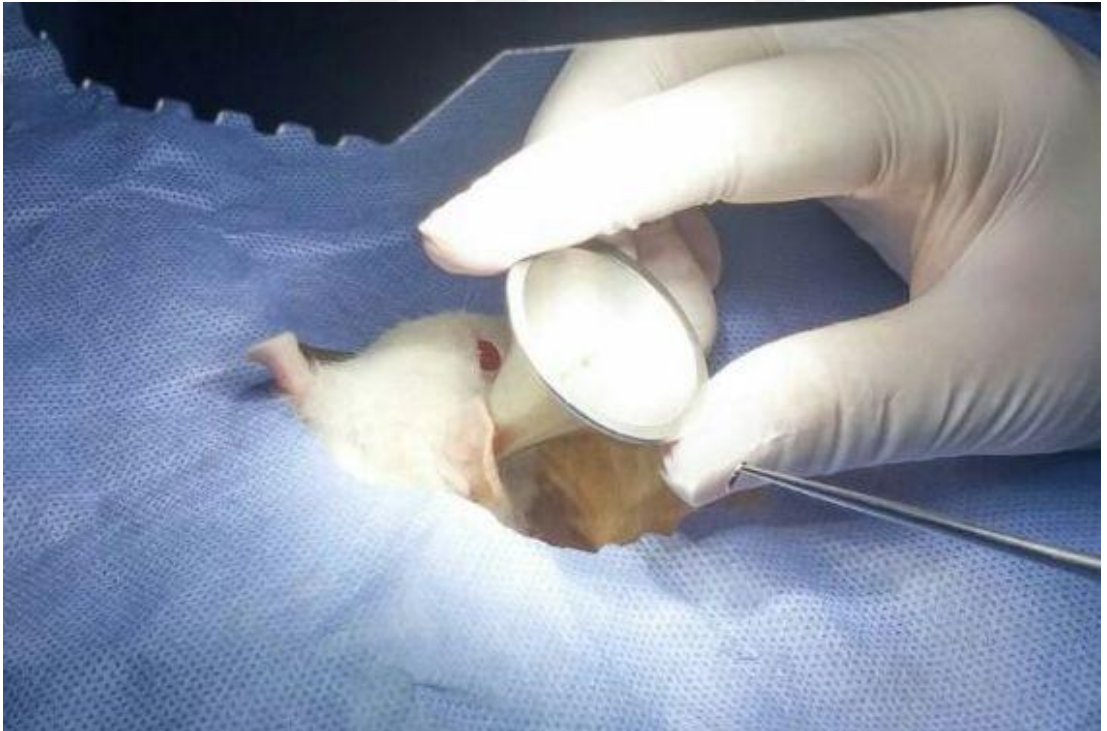
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvan Deneyleri

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 14/19 karar numarası ile deneysel hayvan çalışması onayı alınmıştır. Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hüseyin Aytemiz Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde BAP desteği ile gerçekleştirildi (proje no: 2014/88). gerçekleştirildi. Çalışma esnasında 5199 numaralı “Hayvanları Koruma Kanunu” ; Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan deney hayvanlarının korunması, deney hayvanlarının üretim yerleri ile deney yapacak olan laboratuvarların kuruluş, çalışma, denetleme, usul ve esaslarına dair

yönetmeliği ve Helsinki Nihai Senedi (1986)'nin deney hayvanları ile ilgili maddelerine uyuldu.

Çalışmamızda Kobay Deney Hayvanları A.Ş. laboratuvarından elde edilen 3 aylık toplam 32 (64 kulak) dişi, erişkin, sağlıklı Albino–Wistar rat kullanılmıştır. Ratlar, taşınma işleminden sonra yerlerine alışmaları için 48 saat uygun sıcaklık ve nem ortamında dinlendirilmiştir. Ratlar, Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hüseyin Aytemiz Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde ilaç uygulama zamanları haricinde sıcaklığı 22 ± 2 °C'de, nemi %65-70 oranında korunan ve 12 saat aydınlık-12 saat karanlık serbest yemek ve su alabildikleri bir ortamda tutulmuştur. Otoskopik muayene ile ratların dış kulak yolları ve orta kulak muayeneleri yapıldı (Resim 1). Ratlara mikroskopik görüş altında dental enjektör ile timpan membrana postero-inferior kadrandan 0,05 ml ilaç enjeksiyonu yapıldı (Resim 2). Buşon saptanılan kulaklar temizlenip, dış kulak yolunda enfeksiyon, timpanik membranda opasifikasyon, perforasyon, orta kulakta enfeksiyon olan ratlar çalışma dışı bırakıldı.



Resim 1. Mikroskopik kulak muayenesi



Resim 2. İntratimpanik ilaç uygulaması

3.2. Anestezi ve İlaç Uygulaması

Tüm ratlara 60mg/kg dozunda i.p ketamin hidroklorür (Ketalar ®, Eczacibasi Parke-Davis, İstanbul,Türkiye) ve 10 mg/kg dozunda i.p Xylazine HCl (Alfazyne ®, Alfasan International B.V. Woerden, Hollanda) ile anestezi uygulandı.. Ratlara yapılan işlemler sıcak battaniyeler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hayvanlar basit randomizasyon tekniği ile 4 gruba randomize edildi. Her grupta 8 deney hayvanı (rat) kullanıldı. Bu işlemlerden sonra tüm hayvanlara ABR (işitsel beyin sapı cevabi) ve DPOAE (otoakustik emisyon) testleri yapıldı.

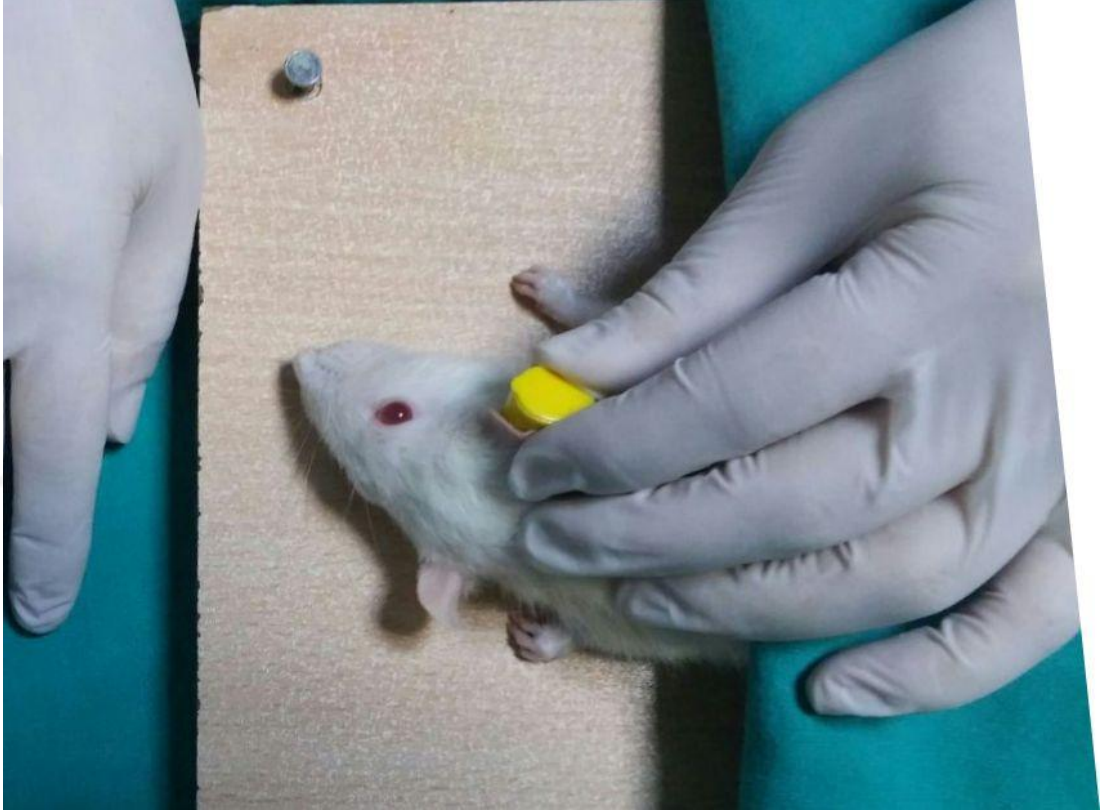
Grup 1 (sisplatin grubu): (n=8), intraperitoneal (i.p.) 15mg/kg sisplatin (Cisplatin DBL, Hospira Australia Pty Ltd. Victoria, Avusturalya) yavaş infüzyonla verildi.

Grup 2 (metilprednizolon grubu): (n=8), 62.5mg/ml Metilprednizolon ampul intratimpanik olarak ratın her iki timpan zarına mikroskop altında 0,05ml uygulandı. Takiben 30 dakika sonra i.p. 15mg/kg sisplatin verildi.

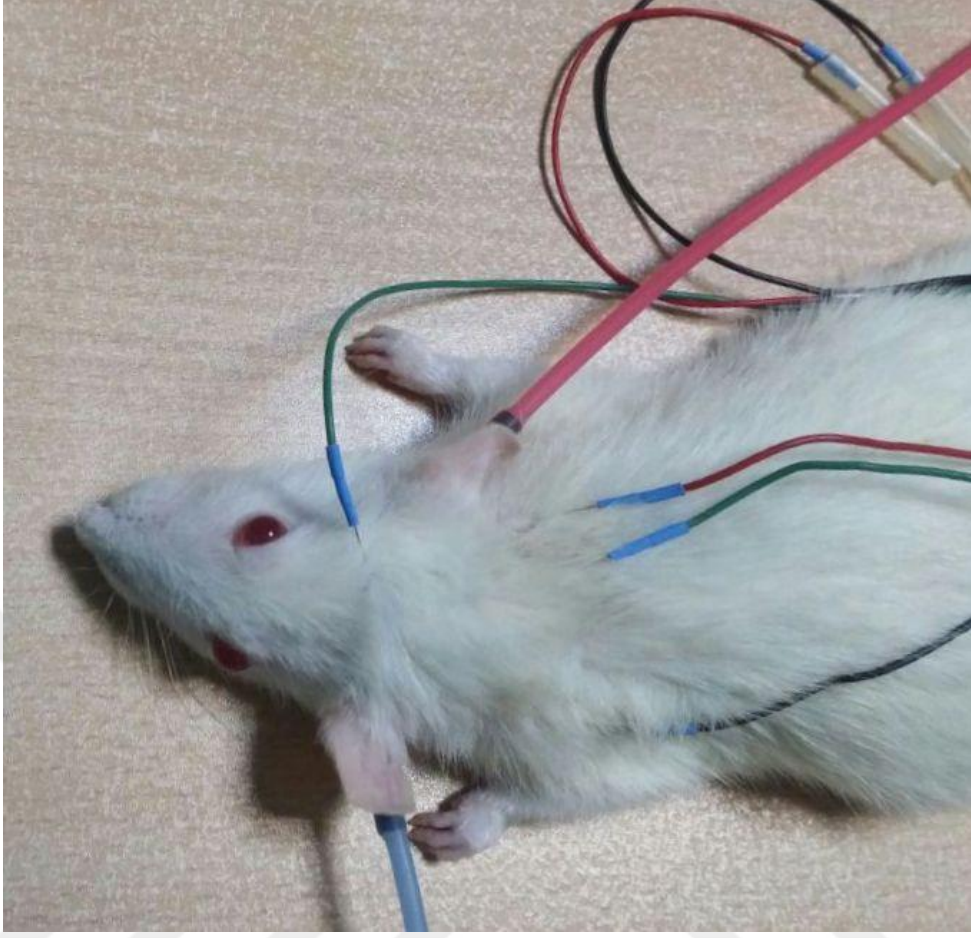
Grup 3 (dexametazon grubu): (n=8), 4mg/ml Deksametazon ampul intratimpanik olarak ratın her iki timpan zarına mikroskop altında 0,05ml uygulandı. Takiben 30 dakika sonra i.p. 15mg/kg sisplatin verildi.

Grup 4 (kontrol grubu): (n=8), %0.9'luk NaCl intratimpanik olarak ratın her iki timpan zarına mikroskop altında 0,05ml uygulandı. Takiben 30 dakika sonra i.p. 15mg/kg sisplatin verildi.

Tüm gruplara ilaç uygulamalarının 72. saatinde kontrol ABR ve DPOAE yapıldı (Resim 3-4). Çalışmanın sonunda tüm ratlar i.p. anestezi sonrası servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi.



Resim 3. DPOAE'nin uygulanması



Resim 4. ABR'nin uygulanması

3.3. ABR (İşitsel Beyin Sapı Cevabı)

ABR kayıtları İnteracoustics Eclipse EP15 cihazı (Interacoustics A/S - Denmark) ile alınmıştır. Ölçülen taraftaki dış kulak yolundan kulak içerisine yenidoğan kulak probları yerleştirilmiştir. Subdermal paslanmaz çelik monoplar iğne elektrotlar vertekse (pozitif), mastoid bölgeye (negatif) ve dorsuma (toprak) yerleştirilmiştir. Elektrotların impedanslarının 2 kilo ohm'dan daha az olmasını sağlamak için impedanslar kontrol edilmiştir. Uyarılar ilk 10 ms'de üretilmiş ve her klik filtre edilmiştir (100Hz-3kHz). Uyarı seviyesi 11 pps'te 100 dB HL'den (Hearing Level) başlayıp 10 dB'lik basamaklarla indirilmiştir. İşitme eşiği en düşük uyarı şiddetinde üretilen görülebilir, tekrarlanabilir ABR yanıtı olarak tanımlanmıştır. Tüm seviyeler için ortalama 1500 klik/stimulus uygulanmıştır.

3.4. Otoakustik Emisyon (DPOAE)

DPOAE kayıtları Otodynamics OAE System cihazı (Otodynamics Ltd - UK) ile alınmıştır. DPOAE için kullanılan prob ile iki farklı frekansta (f1 ve f2) saf ses uyaran eş zamanlı olarak verilerek kokleada oluşan en güçlü emisyon $2f_1-f_2$ formülü ile bulundu. Oluşan bu akustik yanıtlar probun içerisinde bulunan mikrofon aracılığıyla alındı. DPOAE'da 1416, 2002, 2832, 4004, 5652 kHz frekansları ölçüldü. Bu işlemler sessiz bir ortamda yapıldı.

3.5. İstatiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak ortaya koyuldu. Ratların morfolojik özellikleri (vücut ağırlığı), ABR 1, ABR 4, ABR (1-4) intervali ve DPOAE frekans parametrelerinin normal dağılım gösterdiği saptandı ($p>0,05$). Bu değerlerin istatistiğinde One-Way Anova testi kullanıldı. Pre ABR eşik ve Post ABR eşik değerleri normal dağılmıyordu. Bu değerlerin istatistiğinde Kruskal Wallis H testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında student t test kullanıldı ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm verilerin analizi SPSS 13.0 programı (SPSS version 13.0, Chicago, Illinois, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Yapılan çalışmada 4 gruba ayrılan 32 rat (64 kulak) kullanıldı. Tüm gruplara işlem öncesi ve sonrası ABR ve DPOAE yapıldı. ABR testinde ABR 1, ABR 4, ABR (1-4) intervali ve eşik değerleri bakıldı. Yapılan DPOAE testinde ise 1416, 2002, 2832, 4004 ve 5652 kHz frekanslarında ölçümler yapıldı.

Tedavi öncesinde gruplarda ölçülen ABR 1, ABR 4, ABR (1-4) intervali ve eşik değerleri 1. grupta sırasıyla 1.28 ± 0.24 ms, 4.27 ± 0.20 ms, 2.98 ± 0.34 ms ve 25 (20-30) dB saptandı. 2. grupta sırasıyla 1.38 ± 0.28 ms, 4.29 ± 0.19 ms, 2.90 ± 0.36 ms ve 25 (25-30) dB saptandı. 3. grupta sırasıyla 1.46 ± 0.37 ms, 4.27 ± 0.16 ms, 2.80 ± 0.39 ms ve 25 (20-30) dB saptandı. 4. grupta yapılan ölçümlerde ise sırasıyla 1.23 ± 0.33 ms, 4.27 ± 0.16 ms, 3.03 ± 0.42 ms, 25 (20-30) dB olarak ölçüldü ($p=0.182$, $p=0.987$, $p=0.367$, $p=0.65$) (Tablo 4). Grupların tedavi öncesi pre ABR eşik değerlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım olmaması üzerine Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır.

Tablo-4: Grupların tedavi öncesi ABR değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup 1 (Sisplatin grubu)	Grup 2 (Metilprednizolon grubu)	Grup 3 (Deksametazon grubu)	Grup 4 (Kontrol grubu)	p
Pre ABR-1	1.28 ± 0.24	1.38 ± 0.28	1.46 ± 0.37	1.23 ± 0.33	0.182
Pre ABR-4	4.27 ± 0.20	4.29 ± 0.19	4.27 ± 0.16	4.27 ± 0.16	0.987
Pre ABR 1-4 intervali	2.98 ± 0.34	2.90 ± 0.36	2.80 ± 0.39	3.03 ± 0.42	0.367
*Pre ABR eşik Med (min-max)	25 (20-30)	25 (25-30)	25 (20-30)	25 (20-30)	0.65

*Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Diğer gruplar One-Way Anova testi ile karşılaştırıldı.

Tedavi sonrasında gruplarda ölçülen ABR 1, ABR 4, ABR (1-4) intervali ve eşik değerleri 1. grupta sırasıyla 1.89 ± 0.24 ms, 5.38 ± 0.33 ms, 3.49 ± 0.39 ms ve 70 (60-85) dB saptandı. 2. grupta sırasıyla 1.91 ± 0.25 ms, 4.95 ± 0.37 ms, 3.03 ± 0.39 ms ve 60 (55-70) dB saptandı. 3. grupta sırasıyla 1.84 ± 0.27 ms, 4.65 ± 0.26 ms, 2.81 ± 0.40 ms ve 55 (50-60) dB saptandı. 4. grupta yapılan ölçümlerde ise sırasıyla 1.95 ± 0.26 ms, 5.46 ± 0.38 ms, 3.50 ± 0.39 ms, 72 (65-80) dB olarak ölçüldü ($p=0.638$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.01$) (Tablo 5). Grupların tedavi sonrası post ABR eşik değerlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım olmaması üzerine Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır.

Tablo-5: Grupların tedavi sonrası ABR değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup 1 (Sisplatin grubu)	Grup 2 (Metilprednizolon grubu)	Grup 3 (Deksametazon grubu)	Grup 4 (Kontrol grubu)	p
Post ABR-1	1.89±0.24	1.91±0.25	1.84±0.27	1.95±0.26	0.638
Post ABR-4	5.38±0.33	4.95±0.37 μ	4.65±0.26 μ	5.46±0.38	<0.001
Post ABR 1-4 intervali	3.49±0.39	3.03±0.39 β	2.81±0.40 β	3.50±0.39	<0.001
*Post ABR eşik Med (min-max)	70 (60-85)	60 (55-70) \yen	55 (50-60) \yen	72 (65-80)	0.01

*Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Diğer gruplar One-Way Anova testi ile karşılaştırıldı.

μ diğerlerinden anlamlı olarak farklı, birbirleri ile benzer.

β diğerlerinden anlamlı olarak farklı, birbirleri ile benzer.

\yen Birbirlerinden ve diğer gruplardan anlamlı derecede farklı

Grupların tedavi öncesi ABR değerleri, ABR1-4 intervali ve ABR eşik değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4) ($P>0.05$). Tablo 2'de tedavi sonrası ABR ölçümleri sunuldu. Buna göre Sisplatin uygulaması sonrasında ise ABR 1 değerleri gruplar arasında farklılık göstermedi. ABR4 değerleri deksametazon ve metilprednizolon verilen ratlarda, kontrol ve sisplatin grubuna göre anlamlı olarak daha kısa ölçüldü. Benzer şekilde sisplatin ve kontrol grubunda, deksametazon ve metilprednizolon alan ratlara göre ABR1-4 intervali anlamlı olarak daha uzundu. **Deksametazonun ABR-4 ve ABR1-4 intervali üzerine olan koruyucu etkisi, metilprednizolona göre bir miktar daha belirgin saptansa da, aradaki fark istatistiksel anlamlılık taşııyordu.** Eşik değerler incelendiğinde deksametazon alan ratlarda, diğer tüm gruplara göre ABR eşik değerleri daha az etkilenmiş bulundu ($P:0.01$) (Tablo 5). **Metilprednizolon tedavisi ile, deksametazon kadar olmasa da kontrol ve sisplatin gruplarına göre anlamlı olarak eşik değerlerin korunduğu saptandı (Tablo 5).**

Her bir grubun kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası ABR test değişimleri incelendiğinde sisplatin tedavisinin ABR1 ve ABR 4 değerlerini tüm gruplarda anlamlı olarak uzattığı belirlendi ($P<0.001$) (Tablo 6). ABR1-4 intervali ise tedavi öncesine göre tedavi sonrasında uzamış bulunsa da, deksametazon ve metil prednizolon alan ratlarda bu fark istatistiksel olarak anlamlı değilken, kontrol grubu ve sadece sisplatin alan ratlarda anlamlı uzama saptandı (Tablo 6). Eşik değerlerin ise sisplatin etkisi altında tüm gruplarda anlamlı olarak yükseldiği görüldü ($P<0.001$) (Tablo 6).

Tablo-6: Grupların kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası ABR ve eşik değerlerinin karşılaştırılması

Grup	Pre ABR1	PostABR1	P	PreABR4	PostABR4	P	Preinterval	Postinterval	P	Preşik*	Postşik*	P
Grup 1 (Sisplatin grubu)	1.28 ±0.24	1.89±0.24	<0.001	4.27±0.20	5.38±0.33	<0.001	2.98±0.34	3.49±0.39	0.001	25 (20-30)	70 (60-85)	<0.001
Grup 2 (Metilprednizolon grubu)	1.38 ±0.28	1.91±0.25	<0.001	4.27±0.20	5.38±0.33	<0.001	2.90±0.36	3.03±0.39	0.100	25 (25-30)	60 (55-70)	<0.001
Grup 3 (Deksa metazon grubu)	1.46 ±0.37	1.84±0.27	<0.001	4.27±0.20	5.38±0.33	<0.001	2.80±0.39	2,81±0.40	0.890	25 (20-30)	55 (50-60)	<0.001
Grup 4 (Kontrol grubu)	1.23 ±0.33	1.95±0.26	<0.001	4.27±0.20	5.38±0.33	<0.001	3.03±0.42	3.50±0.39	0.001	25 (20-30)	72 (65-80)	<0.001

Paired Sample T Test kullanıldı.

* Wilcoxon Rank testi kullanıldı.

Tedavi öncesinde gruplarda 1416 kHz, 2002 kHz, 2832 kHz, 4004 kHz ve 5652 kHz frekanslarında ölçüm yapıldı. 1. grupta sırasıyla 4,78±0,61 dB, 9,28±0,87 dB, 17,38±1,74 dB, 20,41±2,67 dB ve 25,60±3,55 dB saptandı. 2. grupta sırasıyla 4,48±0,54 dB, 9,50±0,56 dB, 17,29±2,03 dB, 21,1±1,42 dB ve 25,69±2,81 dB saptandı. 3. grupta sırasıyla 4,66±0,48 dB, 9,28±0,96 dB, 18,70±1,59 dB, 19,73±1,93 dB ve 25,72±2,86 dB saptandı. 4. grupta yapılan ölçümlerde ise sırasıyla 4,40±0,58 dB, 9,55±0,78 dB, 18,38±1,94 dB, 19,46±1,51 dB ve 26,48±2,67 dB olarak ölçüldü.

Tedavi sonrasında gruplarda 1416 kHz, 2002 kHz, 2832 kHz, 4004 kHz ve 5652 kHz frekanslarında ölçüm yapıldı. 1. grupta sırasıyla 2,98±0,67 dB, 6,81±1,50 dB, 11,60±1,19 dB, 11,80±0,99 dB ve 13,29±1,62 dB saptandı. 2. grupta sırasıyla 3,37±0,83 dB, 7,95±1,35 dB, 13,81±1,09 dB, 15,99±1,82 dB ve 18,60±1,398 dB saptandı. 3. grupta sırasıyla 4,16±0,73 dB, 7,96±0,92 dB, 16,48±2,03 dB, 18,88±2,96 dB ve 21,33±2,40 dB saptandı. 4. grupta yapılan ölçümlerde ise sırasıyla 2,87±0,66 dB, 6,80±0,70 dB, 11,96±1,02 dB, 11,37±2,11 dB ve 14,01±3,43 dB olarak ölçüldü.

Grupların sisplatin tedavisi öncesi OAE test değerleri Tablo 7'de sunuldu ve tüm gruplar OAE değerleri açısından benzerdi (P>0.05). Sisplatin etkisi sonrasında, tüm frekanslar için Grup1 ve Grup 4'de OAE amplitüdlerinin anlamlı olarak azaldığı,

metil prednizolon ve deksametazon verilen ratlarda ise OAE değerlerinin korunduğu görüldü (P<0.001) (Tablo 8). Ek olarak 2832, 4004 ve 5652 frekanslarda Deksametazonun koruyucu etkisinin, metil prednizolondan anlamlı olarak daha belirgin olduğu saptandı (Tablo 8).

Tablo-7: Grupların tedavi ncesi OAE değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup 1 (Sisplatin grubu)	Grup 2 (Metilprednizolon grubu)	Grup 3 (Deksametazon grubu)	Grup 4 (Kontrol grubu)	P
OAE1416 (ort±SD)	4,78±0,61	4,48±0,54	4,66±0,48	4,40±0,58	0,20
OAE2002 (ort±SD)	9,28±0,87	9,50±0,56	9,28±0,96	9,55±0,78	0,68
OAE2832 (ort±SD)	17,38±1,74	17,29±2,03	18,70±1,59	18,38±1,94	0,08
OAE4004 (ort±SD)	20,41±2,67	21,1±1,42	19,73±1,93	19,46±1,51	0,09
OAE5652 (ort±SD)	25,60±3,55	25,69±2,81	25,72±2,86	26,48±2,67	0,82

One Way Anova testi kullanıldı.

Tablo-8: Grupların tedavi sonrası OAE değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup 1 (Sisplatin grubu)	Grup 2 (Metilprednizolon grubu)	Grup 3 (Deksametazon grubu)	Grup 4 (Kontrol grubu)	P
OAE1416	2,98±0,67	3,37±0,83	4,16±0,73*	2,87±0,66	<0.001
OAE2002	6,81±1,50	7,95±1,35¥	7,96±0,92¥	6,80±0,70	<0.001
OAE2832	11,60±1,19	13,81±1,09*	16,48±2,03*	11,96±1,02	<0.001
OAE4004	11,80±0,99	15,99±1,82*	18,88±2,96*	11,37±2,11	<0.001
OAE5652	13,29±1,62	18,60±1,398*	21,33±2,40*	14,01±3,43	<0.001

One Way Anova testi kullanıldı.

* Diğerlerinden anlamlı olarak farklı

¥ Grup 1 (P:0.03) ve Grup 4'den (P:0.03) anlamlı olarak farklı. Birbirleri ile benzer.

Farklı frekanslarda OAE amplitüdlerinin değişimi, grupların kendi içinde incelendiğinde sisplatinin tüm frekanslarda OAE amplitdlerini düşürdüğü ve 4004 Hz haricindeki tüm frekanslarda bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 9). 4004 Hz'de ise deksametazon verilen ratlarda (Grup 3) OAE değerleri, tedavi öncesine göre azalsa da, anlamlı farklılık yaratacak düzeyde bir düşüşü oluşmadı, diğer gruplarda ise 4004 Hz'deki düşüşü istatistiksel anlamlı bulundu.

Tablo-9: Grupların kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası OAE değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup 1 (Sisplatin grubu)	Grup 2 (Metilprednizolon grubu)	Grup 3 (Deksametazon grubu)	Grup 4 (Kontrol grubu)
Tedavi öncesi OAE1416	4,78±0,61	4,48±0,54	4,66±0,48	4,40±0,58
Tedavi Sonrası OAE1416	2,98±0,67	3,37±0,83	4,16±0,73	2,87±0,66
P	<0.001	<0.001	0.01	<0.001
Tedavi öncesi OAE2002	9,28±0,87	9,50±0,56	9,28±0,96	9,55±0,78
Tedavi Sonrası OAE2002	6,81±1,50	7,95±1,35	7,96±0,92	6,80±0,70
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Tedavi öncesi OAE2832	17,38±1,74	17,29±2,03	18,70±1,59	18,38±1,94
Tedavi Sonrası OAE2832	11,60±1,19	13,81±1,09	16,48±2,03	11,96±1,02
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Tedavi öncesi OAE4004	20,41±2,67	21,1±1,42	19,73±1,93	19,46±1,51
Tedavi Sonrası OAE4004	11,80±0,99	15,99±1,82	18,88±2,96	11,37±2,11
P	<0.001	<0.001	0.374	<0.001
Tedavi öncesi OAE5652	25,60±3,55	25,69±2,81	25,72±2,86	26,48±2,67
Tedavi Sonrası OAE5652	13,29±1,62	18,60±1,398	21,33±2,40	14,01±3,43
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Paired Sample T Test kullanıldı.

5. TARTIŞMA

Bir kimyasal maddenin veya ilacın kullanılması sonucu iç kulak dokularında fonksiyon kaybı nedeniyle denge bozukluğu ve/veya işitme kaybı gelişmesine ototoksisite denir (9). Terapötik dozlarda kullanılmasına rağmen bu ajanlar geçici ya da kalıcı etki oluşturabilmektedir. Ototoksisiteye bağlı semptomlar işitme kaybı, tinnitus ve baş dönmesidir. Ototoksisiteye neden olabilen en önemli ajanlar, streptomisin ve gentamisin gibi aminoglikozidler, sisplatin, nitrojen mustrad ve vincristin gibi antineoplastik ilaçlar, kinin, salisilatlar ve furosemid ile etakrinik asit gibi loop diüretiklerdir. Seligmann ve ark. yaptıkları çalışmada yaklaşık 130 ototoksik ajan belirtmiştir (62).

Sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum-II) platinum türevi olup erişkin ve çocuklarda baş-boyun tümörleri, ürogenital sistem, santral sinir sistemi, solunum sistemi ve özefagus kanserleri olmak üzere birçok malign hastalığın tedavisinde kullanılan kemoterapötik bir ajandır. Sisplatin özellikle pediatrik hastalarda yaklaşık % 85 kür oranıyla en etkili kemoterapötik ajanlardan biridir (63).

Sisplatinin en önemli doz kısıtlayıcı yan etkileri, ototoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Sisplatinin ototoksik ve nörotoksik etkilerinin bilinen bir tedavisi yoktur. Ototoksik ilacın dozu, yaş, diğer ototoksik ajanların kullanımı, gürültü maruziyeti, beslenme, düşük serum albumini, anemi ve hastada kraniyal radyoterapi öyküsü ototoksik yan etkilerin ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörlerdir (59-61). Ototoksisiteye bağlı işitme kaybı, yüksek frekanslarda, bilateral, irreversibl ve progresif sensörinöral tip işitme kaybıdır. Odyometrik çalışmalarda sisplatin tedavisi sırasında %75-100 oranında işitme eşiklerinde yükselme saptanmıştır (63). Sisplatin ototoksisitesini odyometrik incelemeler, otoakustik emisyon (OAE) ölçümleri ve işitsel beyin sapı cevapları (ABR) ile izlemek mümkündür (64-70). Ototoksisiteye bağlı işitme kaybının yüksek frekanslarda olduğu DPOAE ile gösterilebilmektedir. Ayrıca DPOAE ile başarılı bir şekilde ototoksisite izlemi yapılması ve frekanslarla kliniğin ilişkilendirilmesi sağlanabilir (71)

Sisplatinine bağlı ototoksik hasar özellikle kokleanın bazal kıvrımındaki dış tüylü hücreler ile iç tüylü hücrelerde meydana gelir (72). Ayrıca sisplatin uygulaması sonrası korti organı ve stria vaskularis de diğer etkilenen yapılardır. Antineoplastik olarak kullanılan sisplatinin etki mekanizması net olarak anlaşılamamıştır ancak DNA hasarı yaparak etki gösterdiği düşünülmektedir (72). Reaktif oksijen

radikallerini arttıran sisplatin antioksidan enzim aktivitesini azaltarak koklea üzerinde ototoksik etkiye sebep olabilmektedir (73).

Sisplatin ototoksitesini iki ayrı mekanizma ile oluşturmaktadır; bunlar iyon kanalı blokajı ve Lipid peroksidasyonudur. Peters ve ark. yaptıkları çalışmada sisplatinin dış tüylü hücrelerin membranındaki iyon geçiş kanallarını bloke ederek hiperpolarizasyon yaptığını göstermişlerdir (73).

Sisplatinin vücutta yaptığı toksik etkilerden sorumlu olan metaboliti, cis-diamineaquachloroplatinum II'dir (75-77). Koklea üzerindeki toksik etkisini serbest oksijen radikallerini arttırarak DNA replikasyonu ve tamirini önleyerek yaptığı öne sürülmektedir (78-80). Glutasyon ve süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz gibi kokleayı serbest oksijen radikallerinden koruyan enzim sistemlerinin sisplatinin ototoksik etkisiyle bozulması üzerine oksidatif stres belirteci olan malondialdehit miktarında artış izlenmiştir (81). Oksidize olmuş glutasyon ve artmış malondialdehit seviyeleri antioksidan enzim seviyelerinde düşmeye neden olur (82). Serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında yetersiz kalınması üzerine hücrelerde apoptozis başlar.

Glutasyon depolarının dış tüylü hücrelerde daha fazla olması sisplatine bağlı etkilerin bu hücrelerde daha fazla olmasını açıklayabilmektedir (82). Sisplatin ototoksitesinin etki mekanizmalarından biri de reaktif nitrojen türleridir. Nitrik oksit (NO), 3 tip nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile üretilebilmektedir. İndüklenebilir NOS (iNOS) Ca bağımlı değildir ve normal şartlarda kokleada bulunmaz (83). Ancak sisplatin verilmiş hayvanların kokleasında iNOS gözlenmiştir (84). iNOS tarafından oluşturulan nitrik oksit lipid peroksidasyonu sonucu DNA, protein hasarı ve hücre ölümüne neden olur. Ayrıca sisplatin DNA hasarı oluşturarak hücre siklusunu bloke eder ve p53 aktivasyonu ile apoptozisi indükler (7,85).

Sonuç olarak, dış tüylü hücreler başta olmak üzere kokleadaki yapılarda irreversibl değişiklikler başlar. Sisplatinin, lateral duvarda yer alan tip 1 spiral ligaman fibrositlerinde yer alan potasyum kanallarını aktive ettiği ve apoptozise katkıda bulunduğu belirtilmiştir (8). Bu değişikliklere maruz kalan Korti organında dejenerasyon ve Reissner membranının korti organının üzerine katlanması izlenir (86).

Sisplatin ototoksitesinin önlenmesi ve oluşan yan etkilerin geri dönüşümünü sağlamak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda etkinliği başlıca araştırılan ajanlar; steroidler, resveratrol, melatonin, Na-tiosülfat, salisilat, ginkgo biloba, E vitamini, C vitamini, N-asetilsistein, D-metiyonin'dir (8,9,87-90).

Sisplatin ototoksitesini önlemede etkinliği araştırılan ajanların başında steroidler gelmektedir (91). Kuvvetli antienflamatuar etkileri sebebiyle ani sensörinöral işitme kayıpları, Meniere hastalığı, otoimmün iç kulak hastalığı ve tinnitus tedavisinde en sık deksametazon ve metilprednizolon kullanılmaktadır (92).

Kortikosteroidlerin iç kulakta reaktif oksijen türevlerinin etkisini sınırlandırdığı gösterilmiştir (92). Rat iç kulaklarında kortikosteroid reseptörlerinin gösterilmesi, kortikosteroidlerin etki yerinin koklea olduğunun göstergesidir (93). Sisplatin ototoksitesinde kullanılan deksametazon ve metilprednizolonun etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (94-101). Waissbluth ve ark (95) yaptıkları çalışmada sistemik deksametazonun etkinliğini ölçmeyi amaçlamışlardır. Sun ve ark (96) deksametazon yüklü nanopartiküllerle sisplatin ototoksitesine karşı koruma sağlanabileceğini göstermişlerdir.

Intratimpanik deksametazonun ototoksik etkisinin olmadığı bildirilmiştir (102). Aksine, Marshak ve ark (103) yaptıkları çalışmada sisplatin ototoksitesi mevcut kanser hastalarında intratimpanik steroidlerin özellikle yüksek frekanslarda koruyucu etkinliğini göstermişlerdir. DPOAE ile işitme kaybının azaltılmasında potansiyel etkileri olduğu bildirilmiştir. Han ve ark (104) sistemik steroid tedavisi ile kombine steroid tedavisini (intratimpanik steroid ve sistemik steroid) karşılaştırmışlar. Kombine steroid tedavisinin anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ermutlu ve ark (105) yaptığı çalışmada ani işitme kaybında intratimpanik steroid ile oral steroid karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamış ancak intratimpanik steroid uygulamasının sistemik uygulamaya alternatif olduğu gösterilmiştir. Zanetti ve ark (106) kateter aracılığıyla doğrudan ve sürekli intratimpanik steroid uygulamış ve %67 hastada kısmi işitme kazancı sağlamışlardır. İntratimpanik steroidin tek doz veya multipl dozlarda uygulanması karşılaştırılmış ancak anlamlı olarak fark saptanmamıştır (107).

Hughes ve ark (98) sisplatin dozunun değişmesiyle intratimpanik deksametazonun etkinliğine bakmıştır. Farklı cisplatin dozlarında intratimpanik steroidlerin otoprotektif etkisi gösterilememiştir. Yapılan hayvan deneyinde intratimpanik uygulanan deksametazonun sistemik deksametazona göre kokleada daha uzun süre kaldığı ve daha potent olduğu bildirilmiştir (53).

Rauch ve ark (108) tek taraflı sensörinöral işitme kaybı bulunan 250 hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli, prospektif, randomize çalışmalarında oral prednizolon ve intratimpanik metilprednizolonu karşılaştırmışlardır. İntratimpanik metilprednizolon uygulamasının oral prednizolon tedavisinden daha etkisiz olmadığı

gösterilmiştir. Sistemik prednizolon kullanan grupta uyku bozuklukları, psikiyatrik değişiklikler, iştah değişiklikleri, susuzluk hissi, kuru ağız gibi yan etkilerin olması intratimpanik tedavinin tercih edilmesindeki sebeplerdendir. Enjeksiyon yapılan kulakta ağrı, kalıcı perforasyon, otomikoz, baş dönmesi, akut otitis media ve mastoidit intratimpanik steroid tedavisinin yan etkileridir (61).

Metilprednizolon yüklü nanoparçacıklarla yapılan çalışmada metilprednizolonun etkinliği gösterilmiştir (97). Saliba ve ark (109) sisplatin ototoksisitesinde N-asetilsisteinin koruyucu etkisinin metilprednizolondan daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Berjis ve ark (110) yaptıkları çalışmada intratimpanik metilprednizolon yapılan grupta işitme başarı oranının %84, intratimpanik deksametazon yapılan grupta ise işitme başarı oranının %64 olduğunu bildirmişlerdir.

Özel ve ark (94) ise intratimpanik olarak uyguladıkları deksametazon ve metilprednizolonu karşılaştırdıkları çalışmada iki ajanın da etkili olduğunu ancak deksametazonun metilprednizolona göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ng ve ark'nın (58) 184 çalışmayı taradıkları meta-analizlerinde intratimpanik deksametazonun intratimpanik metilprednizolona göre işitme kaybının düzelmesinde daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, deksametazon alan grubun DPOAE 2832, 4004 ve 5652 frekanslarında metilprednizolondan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Metilprednizolon alan grupta deksametazon kadar olmasa da kontrol ve sisplatin grubuna göre anlamlı olarak eşik değerlerin korunduğu gözlenmiştir.

Ototoksisite üzerine yapılan çalışmalarda histopatolojik özellikleri göstermek için hayvan deneyleri kullanılmıştır (111-113). Paksoy ve ark (111) yaptıkları hayvan deneyinde intratimpanik deksametazonun ototoksisitede koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir. Özdoğan ve ark (112) yaptıkları hayvan deneyinde akustik travmaya maruz bırakılan ratlarda DPOAE ve histopatolojik inceleme yapmışlardır. 1. haftada yapılan DPOAE ölçümü intratimpanik metilprednizolon yapılan grupta daha iyi sonuç vermiştir. Histopatolojik inceleme ile koklear tüylü hücrelerde daha az hücre ölümü gözlemlenmiştir. İntratimpanik deksametazonun ototoksisitede koklear hasara karşı koruyucu etkisi yapılan hayvan deneylerinde DPOAE ile gösterilmiştir (103,114,115).

İnatimpanik steroid tedavilerin etkinliği ABR ile gösterilebilir (98,116). Hill ve ark (117) yaptıkları hayvan deneyinde intratimpanik deksametazonun sisplatin ototoksisitesinde koruyucu etkisini ABR ile göstermişlerdir.



6. SONUÇLAR

Sisplatin, her yaşta sık olarak kullanılabilen antineoplastik ajanlardan biridir. Bu nedenle sisplatine bağlı oluşan ototoksisiteyi önlemede birçok kemoterapötik ajan denenmiştir. Sisplatin ototoksisitesinin tüm etki yerlerini içerecek molekül bulunmadığı için küratif tedavi henüz yoktur. Ayrıca ototoksisiteyi önlemede kullanılan ajanların sisplatinin antineoplastik etkisini azaltıp azaltmayacağı başka çalışmalar ile gösterilmelidir.

Bizim çalışmamızda sisplatin ototoksisitesini önlemede intratimpanik steroidlerin etkinliği karşılaştırıldı. Çalışma materyali olarak ABR ve DPOAE testleri kullanıldı. İntratimpanik olarak deksametazon ve metilprednizolon verildi. Deksametazonun ABR-4 ve ABR1-4 intervali üzerine olan koruyucu etkisi, metilprednizolona göre bir miktar daha belirgin saptansa da, aradaki fark istatistiksel anlamlılık taşııyordu. Eşik değerler incelendiğinde deksametazon alan ratlarda, diğer tüm gruplara göre ABR eşik değerleri daha az etkilenmiş bulundu. Her bir grup kendi içerisinde değerlendirildiğinde ABR1-4 intervali ise tedavi öncesine göre tedavi sonrasında uzamış bulunsa da, deksametazon ve metil prednizolon alan ratlarda bu fark istatistiksel olarak anlamlı değilken, kontrol grubu ve sadece sisplatin alan ratlarda anlamlı uzama saptandı. Sisplatin etkisi sonrasında, tüm frekanslar için Grup1 ve Grup 4'de OAE amplitüdlerinin anlamlı olarak azaldığı, metil prednizolon ve deksametazon verilen ratlarda ise OAE değerlerinin korunduğu görüldü. Ek olarak 2832, 4004 ve 5652 frekanslarda deksametazonun koruyucu etkisinin, metil prednizolondan anlamlı olarak daha belirgin olduğu saptandı.

Sonuç olarak her iki uygulamanın da cisplatin ototoksisitesini önemli ölçüde engelleyici etkileri görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Fleischer G. Evolutionary Principles of the Mammalian middle ear. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1978; 55: 1-70.
2. Düzer S, Alpay HC, Kaman D, et al. Prognostic value of serum anti-heat-shock protein 70 and paraoxonase levels in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2014;24:83-8.
3. Salt AN, Plontke SK. Principles of local drug delivery to the inner ear. *Audiol Neurootol.* 2009;14:350-60.
4. Hisltcrantz E. Sudden deafness. *Current Therapy in Otolaryngol Head and Neck Surgery*, 1990; 46-50.
5. Leong AC, Fairley JW, Padgham ND. Sudden hearing loss. *Clin Otolaryngol.* 2007; 32:391-4.
6. Wysocki J. Topographical anatomy and measurements of selected parameters of the rat temporal bone. *Folia Morphol (Warsz).* 2008; 67(2):111-9.
7. Liu W, Staecker H, Stupak H, Malgrange B, Lefebvre P, Van De Water TR. Caspase inhibitors prevent cisplatin-induced apoptosis of auditory sensory cells. *Neuroreport.* 1998 ;9:2609-14.
8. Liang F, Schulte BA, Qu C, Hu W, Shen Z. Inhibition of the calcium and voltage-dependent big conductance potassium channel ameliorates cisplatin-induced apoptosis in spiral ligament fibrocytes of the cochlea. *Neuroscience.* 2005;135:263-71.
9. Weissbluth S, Peleva E, Daniel SJ. Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:1187-96.
10. Youn CK, Kim J, Jo ER, Oh J, Do NY, Cho SI. Protective effect of tempol against cisplatin-induced ototoxicity. *Int J Mol Sci.* 2016 18;17.

11. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *Br Med Bull.* 2002;63:223-41.
12. Cooper NP. Two-tone suppression in cochlear mechanics. *J Acoust Soc Am.* 1996; 99:3087-98.
13. Maison S, Micheyl C, Collet L. The medial olivocochlear efferent system in humans: structure and function. *Scand Audiol Suppl.* 1999;51:77-84.
14. Takagi N, Suzuki T, Kobayashi K. Effect of tone-burst frequency on fast and slow components of auditory brain-stem response. *Scand Audiol.* 1985;14:75-9.
15. Sakata H. Bone-conduction auditory brainstem response and bone-conduction auditory steady-state response. *Adv Otorhinolaryngol.* 2014;75:24-9.
16. Hatton JL, Janssen RM, Stapells DR. Auditory brainstem responses to bone-conducted brief tones in young children with conductive or sensorineural hearing loss. *Int J Otolaryngol.* 2012;2012:284864.
17. Özdamar Ö., Krausz N: Auditory middle latency responses in humans. *Audiology*,22:34-49.
18. Stapells DR, Oates P. Estimation of the pure-tone audiogram by the auditory brainstem response: a review. *Audiol Neurootol.* 1997; 2:257-80. Review.
19. Davis H. Principle of elective response audiometry. *Ann Otol.Rhinol.Laryngol.* 1-96, 1976.
20. Sharma A, Kraus N, McGee TJ, Nicol TG. Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997; 104:540-5.
21. Finneran JJ, Mulsow J, Jones R, Houser DS, Burkard RF. Bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) auditory brainstem responses to frequency-modulated "chirp" stimuli. *J Acoust Soc Am.* 2017; 142:708.

22. Gorga, M.P., Thornton, A.R.D. The choice of stimuli for ABR measurements. *Ear and Hearing* 10:217-230.
23. Gorga M.P., Worthington, O.W., Reiland J.K, Bean Chaine, F.A., Goldgar, D.E. Some comparisons between auditory brainstem response thresholds, latencies and the pure tone audiogram. *Ear and Hearing* 6:105-112.
24. Doyle KJ, Bauch C, Battista R, et al. Intratympanic steroid treatment: a review. *Otol Neurotol*. 2004 ;25:1034-9.
25. Wilson WR, Byl FM, Laird LN. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980;106:772-6.
26. Alles MJ, der Gaag MA, Stokroos RJ. Intratympanic steroid therapy for inner ear diseases, a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006; 263(9):791-7.
27. Yao X, Buhi WC, Alvarez IM, Curtis LM, Rarey KE. De novo synthesis of glucocorticoid hormone regulated inner ear proteins in rats. *Hear Res* 1995; 86:183– 188 68.
28. Rarey KE, Luttge WG. Presence of type I and type II/I receptors for adrenocorticosteroid hormones in the inner ear. *Hear Res* 1989; 41:217–221. 61 66.
29. Lavigne P, Lavigne F, Saliba I. Intratympanic corticosteroids injections: a systematic review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016; 273(9):2271-8.
30. Tabuchi K, Oikawa K, Uemaetomari I, Tsuji S, Wada T, Hara A. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. *Hear Res* 2003;180:51–56. 67.
31. Phillips JS, Westerberg B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (7):CD008514.
32. Itoh A, Sakata E. Treatment of vestibular disorders. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;481:617-23.

33. Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ, Rosenberg SI. Inner ear perfusion and the role of round window patency. *Am J Otol.* 1997; 18(5):586-9.
34. Silverstein H, Isaacson JE, Olds MJ, Rowan PT, Rosenberg S. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol.* 1998; 19(2):196-201.
35. Chuang-Chuang Á, Baeza MA. Are intratympanic corticosteroids effective for Ménière disease? *Medwave.* 2017; 17(Suppl1):e6863.
36. El Sabbagh NG, Sewitch MJ, Bezdjian A, Daniel SJ. Intratympanic dexamethasone in sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2017; 127(8):1897-1908.
37. Goycoolea MV. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol.* 2001; 121(4):437-47.
38. Cureoglu S, Schachern PA, Rinaldo A, Tsuprun V, Ferlito A, Paparella MM. Round window membrane and labyrinthine pathological changes: an overview. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 9–15.
39. Plontke SK, Hartsock JJ, Gill RM, Salt AN. Intracochlear Drug Injections through the Round Window Membrane: Measures to Improve Drug Retention. *Audiol Neurotol.* 2016; 21(2):72-9.
40. Nordang L, Linder B, Anniko M. Morphologic changes in round window membrane after topical hydrocortisone and dexamethasone treatment. *Otol Neurotol.* 2003; 24(2):339-43.
41. Salt AN, Kellner C, Hale S. Contamination of perilymph sampled from the basal cochlear turn with cerebrospinal fluid. *Hear Res.* 2003; 182(1-2):24-33.
42. Plontke SK, Wood AW, Salt AN. Analysis of gentamicin kinetics in fluids of the inner ear with round window administration. *Otol Neurotol.* 2002; 23(6):967-74.

43. Salt AN, Ohyama K, Thalmann R. Radial communication between the perilymphatic scalae of the cochlea. I: Estimation by tracer perfusion. *Hear Res.* 1991; 56(1-2):29-36.
44. Salt AN, Ohyama K, Thalmann R. Radial communication between the perilymphatic scalae of the cochlea. II: Estimation by bolus injection of tracer into the sealed cochlea. *Hear Res.* 1991; 56(1-2):37-43.
45. Park SH, Moon IS. Round window membrane vibration may increase the effect of intratympanic dexamethasone injection. *Laryngoscope.* 2014; 124(6):1444-51.
46. Chen Z, Duan M, Lee H, Ruan R, Ulfendahl M. Pharmacokinetics of caroverine in the inner ear and its effects on cochlear function after systemic and local administrations in guinea pigs. *Audiol Neuro-Otology.* 2003;8(1):49–56.
47. Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, Gatz M, Connelly PE, et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 122(4):521-8.
48. Saijo S, Kimura RS. Distribution of HRP in the inner ear after injection into the middle ear cavity. *Acta Otolaryngol.* 1984; 97(5-6):593-610.
49. Tran Ba Huy P, Manuel C, Meulemans A, Sterkers O, Wassef M, et al. Ethacrynic acid facilitates gentamicin entry into endolymph of the rat. *Hear Res.* 1983; 11(2):191-202.
50. Conlon BJ, McSwain SD, Smith DW. Topical gentamicin and ethacrynic acid: effects on cochlear function. *Laryngoscope.* 1998; 108(7):1087-9.
51. Borden RC, Saunders JE, Berryhill WE, Krempel GA, Thompson DM, Queimado L. Hyaluronic acid hydrogel sustains the delivery of dexamethasone across the round window membrane. *Audiol Neurootol* 2011; 16: 1-11.

52. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope*. 1999; 109(7 Pt 2):1-17.
53. Lee JJ, Jang JH, Choo OS, Lim HJ, Choung YH. Steroid intracochlear distribution differs by administration method: Systemic versus intratympanic injection. *Laryngoscope*. 2017.
54. Ho HG, Lin HC, Shu MT, Yang CC, Tsai HT. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope* 2004; 114: 1184-1189.
55. Ahn JH, Yoo MH, Yoon TH, Chung JW. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? *Laryngoscope* 2008; 118:279-282.
56. Kiliç R, Safak MA, Oğuz H, Kargin S, Demirci M, et al. Intratympanic methylprednisolone for sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2007 (3):312-6.
57. Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2008; 29: 453-460.
58. Ng JH, Ho RC, Cheong CS, Ng A, Yuen HW, et al. Intratympanic steroids as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss? A meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 272(10):2777-82.
59. Meyer T. Intratympanic treatment for tinnitus: a review. *Noise Health*. 2013; 15(63):83-90.
60. Blakley BW. Update on intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2000; 110(2 Pt 1):236-40.
61. Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, Watford K, Labadie RF. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing

- loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope* 2007; 117: 3-15.
62. Seligmann H, Podoshin L, Ben-David J, Fradis M, Goldsher M. Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf.* 1996;14:198-212. Review.
 63. McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf.* 1995 ;13:228-44.
 64. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br. J. Cancer.* 1998 ;77:1355-62.
 65. Kopelman J, Budnick AS, Sessions RB, Kramer MB, Wong GY. Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancer and normal hearing. *Laryngoscope.* 1988 ;98:858-64.
 66. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002 1;52:599-605.
 67. Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V. Cisplatin-Associated Ototoxicity: A Review for the Health Professional. *J Toxicol.* 2016;2016:1809394.
 68. Rezaee R, Momtazi AA, Monemi A, Sahebkar A. Curcumin: A potentially powerful tool to reverse cisplatin-induced toxicity. *Pharmacol Res.* 2017; 117:218-227.
 69. Callejo A, Sedó-Cabezón L, Juan ID, Llorens J. Cisplatin-Induced Ototoxicity: Effects, Mechanisms and Protection Strategies. *Toxics.* 2015; 3(3):268-293.
 70. Kim HJ, Oh GS, Shen A, Lee SB, Khadka D, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide: An essential factor in preserving hearing in cisplatin-induced ototoxicity. *Hear Res.* 2015; 326:30-9.
 71. Reavis KM, McMillan GP, Dille MF, Konrad-Martin D. Meta-Analysis of Distortion Product Otoacoustic Emission Retest

- Variability for Serial Monitoring of Cochlear Function in Adults. *Ear Hear.* 2015; 36(5):e251-60.
72. Hinojosa R, Riggs LC, Strauss M, Matz GJ. Temporal bone histopathology of cisplatin ototoxicity. *Am J Otol* 1995 ;16:731-40.
 73. Youn CK, Kim J, Jo ER, Oh J, Do NY, Cho SI. Protective effect of tempol against cisplatin-induced ototoxicity. *Int J Mol Sci.* 2016 18;17.
 74. Peters RC, Mommersteeg PM, Heijmen PS. The electroreceptor organ of the catfish, *Ictalurus melas*, as a model for cisplatin-induced ototoxicity. *Neuroscience.* 1999;91:745-51.
 75. Zong S, Liu T, Wan F, Chen P, Luo P, Xiao H. Endoplasmic Reticulum Stress Is Involved in Cochlear Cell Apoptosis in a Cisplatin-Induced Ototoxicity Rat Model. *Audiol Neurootol.* 2017; 22(3):160-168.
 76. Kim YR, Jung DJ, Oh SK, Lee T, Lee IK, et al. Protective effects of 1,2,3-triazole derivative KPR-A020 against cisplatin-induced ototoxicity in murine cochlear cultures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017; 96:59-64.
 77. Bouffet E. Reducing cisplatin ototoxicity in children: some hope and many questions. *Lancet Oncol.* 2017; 18(1):6-7.
 78. Kopke, R.D., Liu, W., Gabaizadeh, R., et al. Use of organotypic cultures of Corti's organ to study the protective effects of antioxidant molecules on cisplatin-induced damage of auditory hair cells. *Am. J. Otol.* 1997 ;18:559-71.
 79. Bánfi B, Malgrange B, Knisz J, Steger K, Dubois-Dauphin M, Krause KH. NOX3, a superoxide-generating NADPH oxidase of the inner ear. *J Biol Chem.* 2004 29;279:46065-72.
 80. Dehne N, Lautermann J, Petrat F, Rauen U, de Groot H. Cisplatin ototoxicity: involvement of iron and enhanced formation of superoxide anion radicals. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001 ;174:27-34.

81. García-Berrocal JR, Nevado J, Ramírez-Camacho R, Sanz R, González-García JA, et al. The anticancer drug cisplatin induces an intrinsic apoptotic pathway inside the inner ear. *Br J Pharmacol.* 2007 ;152:1012-20.
82. Rybak LP, Husain K, Morris C, Whitworth C, Somani S. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Am. J. Otol.* 2000 ;21(4):513-20.
83. Gosepath K, Gath I, Maurer J, Pollock JS, Amedee R, Förstermann U, et al. Characterization of nitric oxide synthase isoforms expressed in different structures of the guinea pig cochlea. *Brain Res.* 1997 ;747:26-33.
84. Kelly TC, Whitworth CA, Husain K, Rybak LP. Aminoguanidine reduces cisplatin ototoxicity. *Hear Res.* 2003 ;186:10-6.
85. Van Ruijven MW, de Groot JC, Hendriksen F, Smoorenburg GF. Immunohistochemical detection of platinated DNA in the cochlea of cisplatin-treated guinea pigs. *Hear Res.* 2005 ;203:112-21.
86. Laurell G, Bagger-Sjoberg D. Degeneration of the organ of Corti following intravenous administration of cisplatin. *Acta Otolaryngol.* 1991;111:891-8.
87. Esen E, Özdoğan F, Gürgeç SG, Özel HE, Başer S, et al. Ginkgo Biloba and Lycopene are Effective on Cisplatin Induced Ototoxicity? *J Int Adv Otol.* 2017.
88. Cho SI, Lee JH, Park JH, Do NY. Protective effect of (-)-epigallocatechin-3-gallate against cisplatin-induced ototoxicity. *J Laryngol Otol.* 2014:1-6.
89. Taş BM, Şimşek G. Cisplatin Ototoxisitesi. *Derleme. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2017; 19(1) : 30-36.
90. Şimşek G, Tokgoz SA, Vuralkan E, Caliskan M, Besalti O, Akin I. Protective effects of resveratrol on cisplatin-dependent inner-ear damage in rats. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270(6):1789-93.
91. Martín-Saldaña S, Palao-Suay R, Trinidad A, Aguilar MR, Ramírez-Camacho R, et al. Otoprotective properties of 6 α -

- methylprednisolone-loaded nanoparticles against cisplatin: In vitro and in vivo correlation. *Nanomedicine*. 2016 ;12:965-76.
92. Doyle KJ, Bauch C, Battista R, et al. Intratympanic steroid treatment: a review. *Otol Neurotol*. 2004 ;25:1034-9.
 93. Hargunani CA, Kempton JB, DeGagne JM, Trune DR. Intratympanic injection of dexamethasone: time course of inner ear distribution and conversion to its active form. *Otol Neurotol*. 2006 ;27:564-9.
 94. Özel HE, Özdoğan F, Gürgen SG, et al. Comparison of the protective effects of intratympanic dexamethasone and methylprednisolone against cisplatin-induced ototoxicity. *J Laryngol Otol*. 2016 ;130:225-34.
 95. Waissbluth S, Salehi P, He X, Daniel SJ. Systemic dexamethasone for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 ;270:1597-605.
 96. Sun C, Wang X, Chen D, et al. Dexamethasone loaded nanoparticles exert protective effects against Cisplatin-induced hearing loss by systemic administration. *Neurosci Lett*. 2016 ;619:142-8.
 97. Light LP, Silverstein H. Transtympanic perfusion: indications and limitations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:334-9.
 98. Hughes AL, Hussain N, Pafford R, Parham K. Dexamethasone otoprotection in a multidose cisplatin ototoxicity mouse model. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 ;150:115-20.
 99. Daldal A, Odabasi O, Serbetcioglu B. The protective effect of intratympanic dexamethasone on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 ;137:747-52.
 100. Salehi P, Akinpelu OV, Waissbluth S, et al. Attenuation of cisplatin ototoxicity by otoprotective effects of nanoencapsulated curcumin and dexamethasone in a guinea pig model. *Otol Neurotol*. 2014 ;35:1131-9.

101. Topdag M, Iseri M, Gelenli E, et al. Effect of intratympanic dexamethasone, memantine and piracetam on cellular apoptosis due to cisplatin ototoxicity. *J Laryngol Otol.* 2012 ;126:1091-6.
102. Calli C, Pinar E, Oncel S, Alper Bagriyanik H, Umut Sakarya E. Recovery of hearing in Cisplatin-induced ototoxicity in the Guinea pig with intratympanic dexamethasone. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 64(1):46-50.
103. Marshak T, Steiner M, Kaminer M, Levy L, Shupak A. Prevention of Cisplatin-Induced Hearing Loss by Intratympanic Dexamethasone: A Randomized Controlled Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 150(6):983-90.
104. Han X, Yin X, Du X, Sun C. Combined Intratympanic and Systemic Use of Steroids as a First-Line Treatment for Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Otol Neurotol.* 2017; 38(4):487-495.
105. Ermutlu G, Süslü N, Yılmaz T, Saraç S. Sudden hearing loss: an effectivity comparison of intratympanic and systemic steroid treatments. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017.
106. Zanetti D, Di Bernardino F, Nassif N, Redaelli De Zinis LO. Intratympanic steroid delivery by an indwelling catheter in refractory severe sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx.* 2017.
107. Beyea JA, Instrum RS, Agrawal SK, Parnes LS. Intratympanic Dexamethasone in the Treatment of Ménière's Disease: A Comparison of Two Techniques. *Otol Neurotol.* 2017; 38(6):e173-e178.
108. Rauch SD, Halpin CF, Antonelli PJ, Babu S, Carey JP, et al. Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial. *JAMA.* 2011; 305(20):2071-9.
109. Saliba I, El Fata F, Ouelette V, Robitaille Y. Are intratympanic injections of N-acetylcysteine and methylprednisolone protective

- against Cisplatin-induced ototoxicity? J Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 ;39(3):236-43.
110. Berjis N, Soheilipour S, Musavi A, Hashemi SM. Intratympanic dexamethasone injection vs methylprednisolone for the treatment of refractory sudden sensorineural hearing loss. Adv Biomed Res. 2016; 5:111.
111. Paksoy M, Ayduran E, Sanlı A, Eken M, Aydın S, Oktay ZA. The protective effects of intratympanic dexamethasone and vitamin E on cisplatin-induced ototoxicity are demonstrated in rats. Med Oncol. 2011; 28(2):615-21.
112. Ozdogan F, Ensari S, Cakir O, Ozcan KM, Koseoglu S, et al. Investigation of the cochlear effects of intratympanic steroids administered following acoustic trauma. Laryngoscope. 2012; 122(4):877-82.
113. Dinh CT, Chen S, Dinh J, Goncalves S, Bas E, et al. Effects of Intratympanic Dexamethasone on High-Dose Radiation Ototoxicity In Vivo. Otol Neurotol. 2017; 38(2):180-186.
114. Gül A, Şengül E, Yılmaz B, Özkurt FE, Akdağ M, et al. The protective effect of intratympanic dexamethasone on streptomycin ototoxicity in rats. Ear Nose Throat J. 2017; 96(6):E12-E17.
115. Daldal A, Odabasi O, Serbetcioglu B. The protective effect of intratympanic dexamethasone on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 137(5):747-52.
116. Güneri EA, Olgun Y, Aslier M, Nuti D, Kırkım G, et al. Cochlear and Vestibular Effects of Combined Intratympanic Gentamicin and Dexamethasone. J Int Adv Otol. 2017; 13(1):47-52.
117. Hill GW, Morest DK, Parham K. Cisplatin-induced ototoxicity: effect of intratympanic dexamethasone injections. Otol Neurotol. 2008; 29(7):1005-11.

