



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ-BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA MİDE İÇERİĞİNİN
ORTA KULAK MUKOZASI ÜZERİNE ETKİLERİ**

103189

**UZMANLIK TEZİ
103189
DR. ÖZMEN ÖZTÜRK**

**İSTANBUL
2001**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

GİRİŞ VE AMAÇ	1
TEMEL BİLGİLER	2
A) ORTA KULAK MUKOZASI	2
B) ORTA KULAK MUKOZASINDA ENFLAMASYON	3
C) ÖSTAKİ BORUSU	4
SIÇAN ÖSTAKİ BORUSU	5
D) GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ VE BELİRTİLERİ	5
ASİT/PEPSİN REFLÜSÜNÜN FİZYOPATOLOJİSİ	6
GÖR VE OTORİNOLARENGOLOJİK BELİRTİLERİ	7
E) POSTOPERATİF KUSMA VE ORTA KULAK MUKOZASI	8
ORTA KULAK CERRAHİSİ SONRASI ORTA KULAK MUKOZASI	9
GEREÇ ve YÖNTEM	10
İŞLEM	11
PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	13
İSTATİSTİKSEL KARŞILAŞTIRMA	14
BULGULAR	18
TARTIŞMA	23
SONUÇLAR	29
ÖZET	30
KAYNAKLAR	31

GİRİŞ VE AMAÇ

Otorinolarenolojiyi ilgilendiren sorunlar arasında mide içeriğinin üst solunum yoluna reflüsü giderek artan bir önem kazanmaktadır. Gastroözofageal reflü (GÖR) ve postoperatif bulantı-kusma (POBK), mide içeriğinin larenks ve trakea mukozası ile temasına neden olmaktadır. Larenks ve trakea mukozasında histopatolojik değişikliklerin oluşmasına neden olan mide içeriğinin nazofarenks ve östaki borusu yoluyla orta kulak kavitesine ulaşması, orta kulak mukozasında da benzer değişikliklerin oluşmasına yol açabilir.

Pediyatrik hasta grubunda GÖR ve reflü otiti üzerine yapılan çalışmalar, mide içeriğinin üst solunum yolu ve devamını teşkil eden orta kulak mukozasında patolojik etkiler oluşturmada potansiyel güce sahip olduğunu göstermektedir.⁽¹⁻¹³⁾ GÖR tespit edilen pediyatrik hasta grubunda, mide içeriğinin orta kulak mukozasını uyarması tekrarlayan orta kulak enflamasyonlarının etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.^(1-6,14)

Orta kulak cerrahisi sonrası orta kulak kavitesi içinde iyi epitelize olan ve fonksiyon gören sağlıklı orta kulak mukozasının tekrar oluşması amaçlanmaktadır. POBK'nın nazofarenkste oluşturduğu pozitif basınç, cerrahi sonrası orta kulak hava yastığının kaybolması, tubal fizyolojinin değişmesi ve koruyucu reflekslerin azalması mide içeriğinin orta kulak kavitesine reflüsünü kolaylaştırmaktadır.^(5,13,15-17) Mide içeriği, orta kulak cerrahisi sonrası hasarlanmış mukozada aşırı enflamasyon ve granülasyon dokusunun oluşmasına yol açarak amaçlanan cerrahi başarı şansını azaltmaktadır.^(18,19)

Orta kulak cerrahisini takiben GÖR ve POBK'nın orta kulak mukozasında enflamasyon ve granülasyon dokusunun oluşumuna yol açabileceği düşüncesiyle çalışmamızda, östaki borusu yoluyla sıçan orta kulak kavitesine uygulanan mide içeriğinin orta kulak mukozasının sağlam ve hasarlanmış sahaları üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlamaktayız.

TEMEL BİLGİLER

A) ORTA KULAK MUKOZASI

Normal solunum yolu epiteli, yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitelden ve mukosilyer klerans mekanizmasında etkin maddeleri salgılayan hücrelerden oluşmaktadır.⁽²⁰⁾

Solunum yolunun devamını teşkil eden orta kulak mukozasının histolojik incelemesinde, büyük bölümünün yassı veya kübik epitelle döşeli olduğu gözlenmiştir.^(19,21-24)

Bazal membran, epitel tabakasını subepitelyal tabakadan ayırır.⁽²³⁾ Subepitelyal tabakada lenfositler, nötrofiller, plazma hücreleri, bağ dokusuna ait fibroblastlar, fibrositler, kan damarları ve sinir ağı bulunmaktadır.⁽²⁵⁾

Orta kulak mukozasında beş tip hücre tarif edilmiştir⁽²⁶⁾: *i*) silyasız, sekretuar granül içermeyen hücreler, *ii*) silyasız, sekretuar granül içeren hücreler, *iii*) silyalı hücreler, *iv*) geçiş hücreleri ve *v*) bazal hücreler. Psödostratifiye mikrovillüslü prizmatik hücreler, içlerindeki sekretuar granüller artınca goblet hücresi olarak adlandırılmaktadırlar.⁽²⁴⁾ Goblet hücrelerinin sayısı orta kulağın bölgelerine göre farklılık göstermektedir.^(24,27)

Orta kulak mukozasının emilim ve transepitelyal transport görevinin hücre yüzeylerindeki mikrovillüsler tarafından yapıldığı düşünülmektedir.⁽²⁸⁾ Deneysel orta kulak enflamasyonlarında silyalı ve sekresyon yapan hücrelerin artması, buna karşılık diğer hücrelerdeki emilim yeteneğinin bozulması orta kulak enflamasyonlarında yardımcı faktör olarak rol oynamaktadır.⁽¹⁾

Sıçan orta kulak ve üstaki mukozası, insan orta kulak ve üstaki mukozasına benzemektedir ve minör yapısal farklılıklara rağmen deneysel çalışmalar için uygun bir model oluşturmaktadır.^(19,21,22,24,26,29,30)

Sıçan orta kulak mukozası genel olarak çift katlı yassı veya kübik epitelle döşelidir.^(19,21,22) Bu epitel hücrelerinin yüzeylerinde mikrovillüslere rastlanmaktadır.⁽²²⁾

Yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel hücreleri üstaki ağız çevresinde gözlenmektedir.⁽³¹⁾ Prizmatik epitelin altında, ince kapiller içeren gevşek stroma tabakasında lenfositler, nötrofiller, fibroblastlar ve mast hücreleri mevcuttur.^(19,21) Kübik ve yassı epitelle döşeli bölgelerde ise stroma incelmekte ve yer yer kaybolmaktadır.⁽²³⁾

B) ORTA KULAK MUKOZASINDA ENFLAMASYON

Orta kulak kavitesinin savunmasını üstlenen orta kulak mukozası, mukosilyer taşıma mekanizmasını içeren epitelyal ve subepitelyal sahadan oluşur.⁽³²⁾ Kronik enflamatuvar durumu yaratan patolojiler, orta kulak-üstaki borusu mukozal histolojisinde ve tubal fonksiyonlarda geçici ve kalıcı değişikliklere yol açabilir.⁽³³⁻³⁶⁾

Enflamatuvar cevap, orta kulak mukozasının hücrel infiltrasyonu ile başlamakta, fosfalipazın araşidonik asidi hücre membranı fosfoliplerinden serbestlemesi ile devam etmektedir.^(34,37) Araşidonik asit, siklooksijenaz ile prostaglandine; lipooksijenaz ile lökotrienlere (LT) dönüşmektedir.^(33,34,38-43) Sitokinler, farklı immün sistem hücreleri tarafından üretilen, enflamatuvar tepkileri düzenleyen fosfolipidlerdir.^(34,38-44) Orta kulak mukozasında tespit edilen IL-2, IL-4, TNF ve IF- γ enflamasyonun düzenlenmesinde rol alırlar.^(42,44)

Yapılan çalışmalarda antijenik özellik taşıyan partiküllerin enflamasyonu sürekli uyardığı öne sürülmektedir.^(32,34,35,38,41) Sitokinlerin uyarılması orta kulak mukozasında granülasyon dokusunun oluşumuna yol açar.^(33,41,44) Granülasyon dokusunun oluşumu; vazodilatasyon, endotelden plazma transüdayonu, intravasküler tromboz, epitelyal hiperplazi, epitel hasarı, goblet hücrelerinin sayısının artması, nötrofil infiltrasyonu, fibroblast proliferasyonu ve osteoklast aktivasyonu ile başlamakta, bakterial fagositoza ikincil olarak granülositlerden sitotoksik ajanların serbestlenmesi ve bu hücreler tarafından epitel tabakanın

intraluminal sahaya ulaşmak amacıyla geçilmesi gibi enflamatuar proses basamakları ile devamlılık göstermektedir.^(25,32,40,41,44,45)

Orta kulak kavitesine inoküle edilen biyokimyasal ajanlar, mukozada, ilk 3 gün içinde sayılan sitokinlere bağlı olarak hiperemi, mukozal ödem, epitelyal metaplazi ve fokal kanama odakları oluşturmaktadırlar.⁽³²⁾ Subepitelyal boşluğun lökositler tarafından akut infiltrasyonu sonrası enzimatik cevabın oluşması orta kulak mukozasının 3 katmanında hızlı değişikliklere yol açar.⁽³²⁾ Beşinci günde granülasyon dokusu gelişir ve düz küboidal epitel hücreleri, goblet hücrelerinden zengin yüksek prizmatik epitele döner.⁽³²⁾

C) ÖSTAKİ BORUSU

Östaki borusunun anatomik özellikleri ve paratubal yapılarla olan pozisyonel ilişkisi üç boyutlu bilgisayar çalışmaları ile incelenmiştir.^(46,47) Östaki borusunun fizyolojik görevleri: 1) ventilasyon, 2) savunma, nazofarengeal sekresyonlardan orta kulak kavitesinin korunması, 3) drenaj (klerans) olarak tespit edilmiştir.^(1,46,48-54) Östaki borusu, anatomik özellikleri göz önüne alınarak fonksiyonel parçalara ayrılmıştır.⁽¹⁾

Östaki borusu, infantta erişkine göre immatür karakterdedir.⁽¹⁾ Timpanik orifisten nazofarenkse kadar olan östaki uzunluğu erişkinlerde 37.5 mm ve infantlarda 17.5 mm'dir.⁽¹⁾ Kesitsel incelemelerde, farengeal kısmın genişliği erişkinlerde 10-11 mm, infantlarda 2-5 mm; istmusun genişliği erişkinlerde 3-4 mm ve infantlarda 2-4 mm arasında ölçülmektedir.⁽¹⁾ Östakinin en dar kısmı olan istmus, nazofarengeal reflüyü önlemektedir.⁽⁵³⁾

İnfantlarda erişkinlere göre östaki tüpü uzunluğu daha kısa, kemik kısım ise daha uzun ve geniştir.⁽¹⁾ İnfantlarda, östaki yönünün horizontal düzleme yakın olması, kemik-kıkırdak birleşim yerinde ek bir açılanma gözlenmemesi nazofarengeal reflüyü kolaylaştırır.^(1,13,53)

Çalışmalar, orta kulak kavitesi ve paratubal kaslar arasında nöral iletişim olduğunu göstermektedir.⁽⁵⁴⁾ Timpanik pleksustan çıkan aferent uyarılar retiküler formasyona ulaşmakta, tüm solunum yolu ve tubal fonksiyonlarının düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır.⁽⁵⁴⁾

Orta kulak havalanması ve östaki tüpü fonksiyonlarını değerlendirmek için güvenilir bir testin olmaması, fizyopatolojik çalışmalarda metodolojinin gelişmesini ve farklı çalışmalardan elde edilen sonuçların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.⁽⁵⁴⁾

SIÇAN ÖSTAKİ BORUSU

Sıçan ve insan orta kulak ventilasyon ve drenaj sistemleri benzer yapısal özellikler göstermektedirler.^(21,29,31,48,55) Sıçan östaki tüpü, kollaps olmuş geniş ve açık lümeni olan dar iki ayrı kısımdan oluşan kabaca huni şeklinde bir yapıdır.^(48,55) Histolojik tetkiklerde, kollaps olan kısmın lümeninin parsiyel olarak açık olduğu görülmektedir.⁽⁵⁵⁾

Tüm tüp boyunca lümen şekli farklılık göstermektedir.⁽⁵⁵⁾ Lümenin orta ve membranöz farengeal kısımları parsiyel olarak açık izlenirken, orta kısımda dorsal lümenin lateral kısmı, timpanik orifis ve nazofarengeal orifisin rostral lümeni tamamen açıktır.^(31,55)

D) GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ VE BELİRTİLERİ

Mide içeriğinin üst solunum yolunda direkt kostik etkilerinin olduğu ve üst solunum yolu mukozasında enflamasyona yol açtığı tespit edilmiştir.^(16,17,56-64) Reflüye bağlı gelişen otorinolarenkolojik bulgular “ GÖR’ün atipik manifestasyonları” olarak ayrı bir grupta toplanırken, son yıllarda GÖR kapsamına dahil edilmişlerdir. GÖR, özellikle pediatrik yaş grubunda ciddi morbiditeye yol açmaktadır.^(62,64)

ASİT/ PEPSİN REFLÜSÜNÜN FİZYOPATOLOJİSİ

pH moniterizasyon çalışmalarında, mide içeriğinin üst solunum yoluna ulaştığı kanıtlanmıştır.⁽⁶⁵⁻⁷²⁾ Asit ve pepsin içeriğinden dolayı şiddetli kostik özelliği olan mide içeriği dokularda enflamasyona ve kronik hasara yol açmaktadır.^(17,59,62,73)

Üst solunum yolu mukozasının histolojik yapısı asit hasarını kolaylaştırmaktadır. GÖR'e bağlı otorinolarenkolojik semptomlar, mide içeriğinin aralıklı ve doğrudan mikropenetrasyonu sonrası mukozada histopatolojik değişikliklerin oluşmasına bağlıdır.^(3,16,17,56,61,62,73) Hidroklorik aside ek olarak mide içeriğinde bulunan pepsin, pankreatik enzimler, safra asitleri ve sindirimin ek ürünleri kronik mukozal irritasyonuna yol açmaktadırlar.^(3,7,59,62,72,73)

Koufman tarafından yapılan bir çalışma, pepsinin mide içeriğindeki primer proteolitik ajan olduğunu ortaya koymaktadır.⁽¹⁷⁾ Mide içeriğinin primer komponenti olan pepsin, pH'sı 1-4 olan ortamlarda özofageal ve supraözofageal hasar vermektedir.^(17,59,68,72,73) Elimizdeki metodoloji ile asit dışında kalan aktif maddelerin reflü yaptığını belirlememiz mümkün olmadığı için asit reflüsü, pepsin bağlantılı enflamasyonun tespit edilmesi için de kullanılmaktadır.^(17,72,73)

Yapılan çalışmalar, pepsin varlığında aralıklı asit reflüsünün larenkste hasara yol açtığını göstermektedir.^(3,17,62,69,71,73) Özellikle, aralıklı olarak asit/pepsin içeriğinin uygunlandığı trakea mukozasında subglottik stenoz ve laringeal ödem gelişmektedir.⁽⁷¹⁾

Köpek modelinde, subglottik sahada oluşturulan lezyona mide içeriği ve serum fizyolojik uygulanan iki grup karşılaştırmış, mide içeriği uygulanan grupta subglottik stenoz gelişme riskinin 9 kat arttığı tespit edilmiştir.⁽⁷⁴⁾ Mukozanın histolojik incelemesinde enflamasyon, fibroplazi, polipoid dejenerasyon, skuamöz metaplazi, persistan granülasyon

dokusu ve submukozal gland proliferasyonuna ek olarak epitelizasyonun geciktiği görülmüştür.^(57,65)

Larenks koruyucu refleksler olan özofago-glottal ve farengo-glottal reflekslere ek olarak peristaltik hareketler, yutkunmanın farengeal fazı, tükürük içeriği ve öksürme üst solunum yolu mukozasında hasarın oluşumunu kısmen engellemektedirler.^(63,68,69,71)

Hayvan çalışmalarında, asid ve pepsinin mukozada oluşturduğu etkinin, mukozanın daha önceden hasarlanmasını ile arttığı tespit edilmiştir.^(16,56,57,62,68) Üst solunum yoluna yönelik cerrahi işlemler sonrası mide içeriğinin yara sahası ile karşılaşması, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemekte.^(3,17,56,58,68,73)

Kobaylarda, özofagusun asit ile uyarılması sonrası üst solunum yollarında nörojenik yolla gerçekleşen enflamasyon tespit edilmiştir.⁽⁷⁵⁾ Ekstraözofageal semptom ve enflamasyonun, sinir aferent uçlarının irritasyonu sonucu oluşan nörovejetatif refleksin yol açtığı submukozal ödeme bağlı oluşabildiği de görülmüştür.⁽⁵⁶⁾

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ VE OTORİNOLARENGOLOJİK BELİRTİLERİ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, GÖR hastalarının %25'inde otorinolarenolojik şikayetlerin varlığını ortaya koymuştur.^(6,56,61,71,74,76,77) Tekrarlayan ve devamlılık gösteren otorinolarenolojik semptomlarının pek çoğunun altında yatan problemin asemptomatik GÖR olabileceği unutulmamalıdır.^(56,62)

GÖR, özellikle pediatrik grupta ciddi morbiditeye hatta mortaliteye yol açar.^(56,57,62) GÖR epizodları, 2 ayın altındaki sağlıklı infantların %50'sinde görülmektedir.⁽⁵⁷⁾ Bir yaşından sonra bu oran %8'e düşer.⁽⁵⁷⁾ Andze, 1153 olguluk serisinde infantların %43'ünde GÖR'e bağlı otorinolarenolojik problemlerin olduğunu tespit etmiştir.⁽⁷⁰⁾

Subglottik stenoz, larengeal ödem, lökoplaki, granülasyon dokusu, tekrarlayan granülom tespit edilen olgularda tek bir ekstraözofageal reflünün görülmesi bile reflü tedavisi gerektirmektedir.⁽⁶⁷⁾ Çeşitli larengotrakeal işlemlerin uygulandığı GÖR hastalarında, yara iyileşmesinin ve epitelizasyonun yetersiz olduğu ve stenozun gerçekleşebileceği tespit edilmiştir.^(56,57)

Kronik sinüzit, kronik farenjit, kronik larenjit, otitis media, vokal kord ülseri ve granülomu, vokal kord nodülü, Reinke ödemi, paroksizmal larengospazm, larengotrakeal stenoz, larenks ve hipofarenks karsinomu GÖR'e bağlı otorinolarengeolojik problemler arasında sayılmaktadır.^(2-9,56-60,63,69,73,78-82)

E) POSTOPERATİF KUSMA ve ORTA KULAK MUKOZASI

Postoperatif bulantı-kusma (POBK), önemli bir komplikasyondur.^(15,83-86) Cerrahi işlemler sonrası genel POBK insidansı %35 olarak tespit edilmiştir.⁽⁸³⁾ Orta kulak cerrahisi sonrası bu oran % 62-80'lere ulaşmaktadır.^(83,84) Özellikle timpanoplasti ve stapes cerrahisi emetik şikayetlerin sık görüldüğü cerrahi işlemlerdir.⁽¹⁵⁾

Orta kulak cerrahisi sonrası görülen POBK çeşitli faktörlerle ilişkilidir. POBK anestezi tekniğine, anestetik maddelerin istenmeyen etkilerine, orta-iç kulak yapıları üzerindeki cerrahi strese (örnek: kalorik etki, aspiratörün uyguladığı negatif basınç, kemiğin turlanması, cerrahi işlemin süresi) ve postoperatif ağrıya bağlı oluşabilir.^(15,83,84)

Anestetik veya analjezik maddelere bağlı olarak havayolunu korumaya yönelik reflekslerde bir azalma söz konusu olursa, POBK'ya bağlı komplikasyon riski artmaktadır.⁽¹⁵⁾

ORTA KULAK CERRAHİSİ SONRASI ORTA KULAK MUKOZASI

Timpanoplasti sonrası orta kulak kavitesi içinde iyi epitelize olan ve fonksiyon gören sağlıklı orta kulak mukozasının tekrar oluşması amaçlanmaktadır. Timpanoplasti, orta kulak ve mastoid kaviteyi ilgilendiren patolojilerin temizlenmesine ve temel fizyolojik prensiplere uygun orta kulak kavitesinin oluşturulmasına yönelik bir işlemdir. Bu işlemin başarılı olması mukozanın düzgün yüzey halinde rejenere olmasına bağlıdır.⁽¹⁹⁾ Mukozayı tekrar oluşturan hücreler, orta kulağın havalanmasına ve drenajına katkıda bulunacaklardır.⁽¹⁹⁾ Mukozanın yüzeyindeki yapışıklıklar, epitelize olmayan ve granülasyon dokusunun olduğu sahalar ventilasyon ve drenaj fonksiyonlarını engelleyecektir.⁽¹⁹⁾

Stapes cerrahisi sonrası orta kulak mukozasında gelişen şiddetli enflamasyon cerrahi başarıyı olumsuz yönde etkileyecektir. "Poststapedektomi reperatif granülomu" oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu patolojinin orta kulak mukozasında gelişen enflamatuvar bir reaksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir.⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾ Bu dokunun histolojik incelemesinde neovaskülarizasyon, fibröz doku proliferasyonu, şiddetli nötrofil ve mononükleer hücre enfiltrasyonunun izlendiği nonspesifik granülasyon dokusu tespit edilmektedir.^(87,89)

Granülasyon dokusunun oluşumunu indükleyecek pek çok madde araştırılmıştır.⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾ Granülasyon dokusunun eldiven pudrasına, enfeksiyona, kullanılan yağ greftine veya yağ greftinin nekrozuna, teflon tozuna, steril örtülere ait kumaş liflerine, operasyonda kullanılan materyallerin ve orta kulağın yıkanması için kullanılan solüsyonların içindeki iyonize partiküllere bağlı olarak gelişmediği kanıtlanmıştır.⁽⁸⁸⁾

Son yıllarda cerrahi travma sonrası bilinmeyen bir uyarının etkisi altında gelişen kontrolsüz ve aşırı reperatif prosesin orta kulak mukozasında granülasyon dokusuna yol açtığı düşünülmektedir.^(87,89)

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Etik Kurulu onayı alınarak Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deneysel Araştırma Laboratuvarı ve Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya, ağırlıkları 200-350 gr (ort.ağırlık, 280gr) arasında değişen, her iki cinsten homojen olarak seçilen Sprague-Dawley cinsi 29 erişkin sıçan dahil edildi. Hayvanlar 20⁰-25⁰ C oda sıcaklığında, % 65-70 nem içeren, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık dönemleri sağlanan bir ortamda, beslenme ve sıvı gereksinimleri sınırlandırılmadan barındırıldılar.

Dokuz hayvan deney süreleri dolmadan öldüklerinden dolayı çalışmadan çıkarıldılar. Mide içeriği (n:13) ve fizyolojik serum (n:7) tatbik edilen 20 sıçandan elde edilen toplam 40 adet temporal kemiğe ait sonuçlar değerlendirildi.

Sıçanlar, 7 günlük karantina dönemi boyunca gözlemlendiler. Yedinci günün sonunda 4 saatlik açlık süresini takiben 100 mg/kg ketamin hidroklorür ve 0.75 mg/kg klorpromazin intraperitoneal ile anestezileri sağlanarak, 2 mm'lik spekulumlarla, x16 büyütme altında yapılan otoskopik incelemeleri ile kulak enfeksiyonlarının olmadığı tespit edildi.

Deney öncesi 12 sıçan gerekli olan mide içeriğinin sağlanması için kullanıldı. Bu hayvanların duodonal pilorları bağlandı. Yüksek pepsin içeriği ve düşük pH'sı olan mide içeriği sağlamak için, hayvanlar 24 saat boyunca aç bırakıldılar. 24 saat sonunda, sakrifiye edilen sıçanlardan 135 mL mide içeriği elde edildi. Elde edilen mide içeriğinin pH'sı 2 olarak ölçüldü.

Akut otitis media ve pnömoniyi önlemek için deney süresince günde 300.000 iü/kg intramusküler penisillin G potasyum tatbik edildi.

İŞLEM

Dört saatlik açlık süresi sonrasında 100 mg/kg ketamin hidroklorür ve 0.75 mg/kg klorpromazin intraperitoneal ile anestezileri sağlanan sıçanların vücut ısısı elektrikli bir ısıtıcı yardımı ile 37⁰C'de tutuldu. Postauriküler bölge traş edildikten sonra sıçanlar lateral pozisyonda yatırıldılar. Kulak çevresi %10 povidon iyotlu solusyonla (Betadin) hazırlandıktan sonra steril örtü örtülerek operasyona başlandı.

Operasyonla esnasında steril malzemeler kullanıldı. Aurikulanın yaklaşık 0.5 cm arkasından 2 cm'lik longitudinal insizyon yapıldıktan sonra cerrahi mikroskop altında çalışılmaya başlandı. Submaksiller bez ekarte edilerek, fasiyal sinir korunarak ve digastrik kas arka karnı kesilerek, ekspozisyon sağlandı. Bulla üzerinden yapılan diseksiyonla postauriküler flep, dış kulak yolu cildi travmatize edilmeden hazırlandı. Flepin kaldırılması ile timpanik membran üzerine düşüldü.

Timpanik membranın pars tensa anteroinferior kadranına bir pik yardımı ile 0.5 mm uzunluğunda bir perforasyon yapıldı. 90⁰ eğri pik yardımı ile bu perforasyondan girilerek, üstaki ağzı çevresindeki mukoza korunarak, timpanik bulla (hipotimpanum) anteroinferioru leze edildi. Timpanik membranda oluşturulan perforasyon aynı zamanda üstaki borusundan sıvı tatbiki esnasında orta kulak basıncının dengelenmesine ve orta-iç kulak yapılarının barotravmadan korunmasına yardımcı oldu. İşlem sırasında dış kulak yolu cildini ve kemikçik sistemi yaralamamaya özen gösterildi. İşlemler sonunda kavite 1000000 iu penisillin kristalize içeren 2 ml'lik solüsyon ile yıkandı. Kanama kontrolü ardından cilt 4.0 ipekle sütüre edildi.

Cerrahi işlem sonrası sıçanlar kağıt havluların üzerinde, sıcak lamba altında bekletilerek anestezinin etkisinden kurtulmaları sağlandı.

Operasyondan 1-1,5 saat sonra sıçanlara mide içeriği ve fizyolojik serum tatbik edildi. Östaki basıncını yenmek için standart basınç uygulayacak bir mekanizma kuruldu (Res.1,2). Yüz cm'lik 1,22 mm çaplı polietilen tüp T-kanüle birinci uçtan bağlandı. T-kanülün ikinci ucuna 10 cm'lik 1.22 mm çaplı polietilen tüp yerleştirildi. Bu tüpün ucuna 20 GA (1.0 x 32mm) çaplı i.v. kanül takıldı. T tüpün kalan üçüncü ucuna verilecek sıvıyı içeren 50 cc'lik enjektör yerleştirildi. Enjektörün üçüncü ucundan verilen sıvı, birinci uçtaki polietilen tüpe yönlendirilerek, 100cm'lik sıvı seviyesi sağlandı. Daha sonra T-tüpün ikinci ucu açılarak, birinci uça yer alan polietilen tüpte 100cm'ye kadar yükseltilecek sıvı, nazal pasaja yerleştirilen i.v. kanüle yönlendirilerek, serbest drenaja bırakıldı

Sıvı her iki burun deliğinden ayrı uygulandı. Kanülün polietilen ucu sıçanların nazal kavitesine 2,5 cm derine sokularak sabitleştirildi. Bu mesafenin östaki ağzının yaklaşık olarak 0.5cm önüne düştüğü daha önce yapılan diseksiyon çalışmaları ile tespit edildi. Kanül nazal pasajda yaklaşık olarak 30 sn tutuldu. Her uygulama yaklaşık olarak 5 cc sıvı verildi. Her iki nazal uygulama arasında 10 dk bekleme süresi tespit edildi. Uygulama boyunca, sıçanlar uygulama yapılan tarafa doğru yatırıldılar.

Uygulama esnasında nazofarenks basıncını arttırmak için velum bir dil basacağı ile bir miktar eleve edildi. Oluşan nazofarenks basıncı ile östaki borusunun pasif basıncı yenilerek, sıvının orta kulağa girmesi sağlandı. Bu basamak uygulanmadan önce tespit edilen 1-1.5 saat'lik bekleme süresi içerisinde sıçanların glottofarengal reflekslerinin dönmesi beklenerek, sıvı aspirasyonu engellendi.

Bu mekanizmanın çalıştığını göstermek için, aynı yöntemle verilen kontrast maddenin orta kulak kavitesinde bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesi yapıldı (Res.3,4).

Bir hafta sonra sıçanlar ağrısız bir şekilde yüksek dozda ketamin verilerek sakrifiye edildiler. Sıçanlar dekapite edildikten sonra temporal kemikleri izole edildi. Patolojik incelemelerden önce spesimenler çini mürekkebi ile kodlandılar.

PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Temporal kemikler, formaldehit içinde 3 gün süre ile fikse edildi. Spesimenler 2 gün boyunca 1 N HCl (TBD-1, Rapid decalcifying agent, Shandon Inc, Pittsburgh, PA, USA) içinde bekletilerek dekalsifikasyon işlemleri tamamlandı.

Temporal kavitenin daha iyi gözlenebilmesi amacıyla, spesimenler timpanik membran hizasında, koronal düzlemde ikiye bölünerek, "A" ve "B" dilimleri olarak kodlandılar. Dekalsifiye edilen dokular, asitten arındırılmaları için 3-4 saat süre su ile yıkandılar. Spesimenler değişik konsantrasyonlardaki alkol solüsyonları ile dehidrate edilip, parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan bloklardan hazırlanan 5µm'lik kesitler, "Harris Hematoksilen" ile boyandılar. Dokular, x10, x20 ve x40'luk büyütmelemlerle (Olympus BX50 ışık mikroskobu) incelenerek fotoğraflandılar.

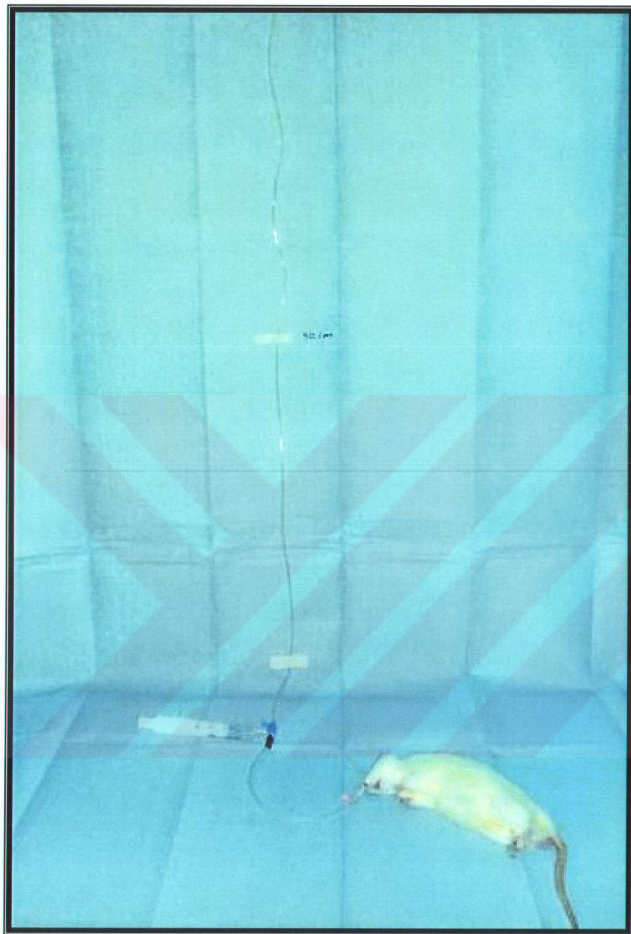
Mide içeriğinin ve fizyolojik serumun orta kulak mukozasındaki etkilerini belirlemek amacıyla öznel bir derecelendirme skalası kullanıldı. Dokular enflamasyon şiddetine ve doku harabiyetine göre minimal, orta derecede ve şiddetli olarak gruplandırıldılar. Minimal enflamasyon: subepitelyal mononükleer hücre infiltrasyonu; orta derecede enflamasyon: subepitelyal vasküler proliferasyon ve yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu; şiddetli enflamasyon: epitel destrüksiyonu, subepitelyal granülasyon dokusu oluşumu ve orta kulak kavitesinde abse formasyonu olarak tespit edildi.

Mide içeriği ve fizyolojik serum uygulanan sıçan temporal kemiklerinde hasarlanan hipotimpanum ve sağlam bırakılan epitimpanum sahaları bu skalaya göre değerlendirildiler. Böylece mide içeriği veya fizyolojik serum uygulanan temporal kemiklerin hasarlanan ve sağlam bırakılan orta kulak mukoza sahaları dört farklı grupta karşılaştırıldılar.

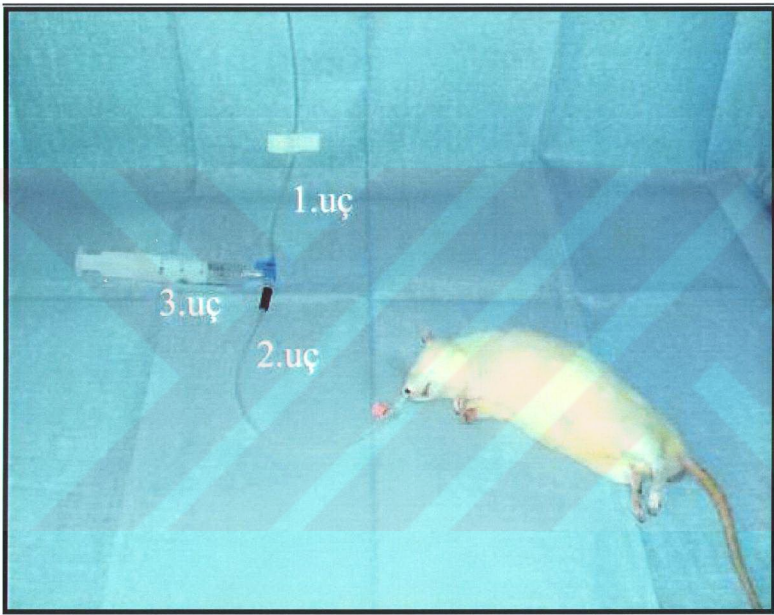
İSTATİSTİKSEL KARŞILAŞTIRMA

Veriler “GraphPad Instat, V2.02., 1990-1993” kullanılarak IBM uyumlu bir bilgisayarda değerlendirildi. “Student t-testi” ve “eşlendirilmemiş gruplar için t testi” kullanılarak hipotezin ispatına gidildi. Çalışmada p değerinin $<.05$ olması istatistiksel farkı belirledi.

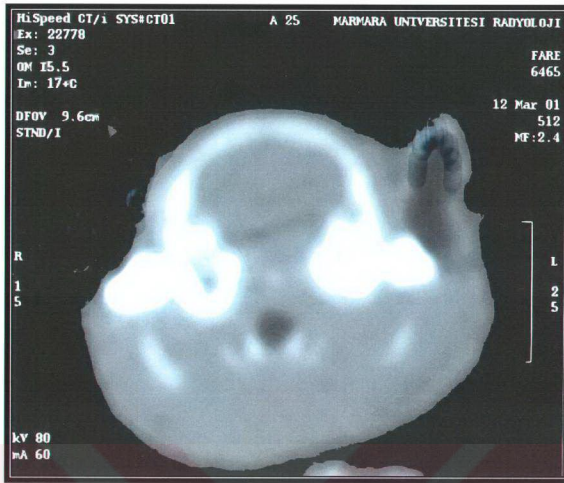




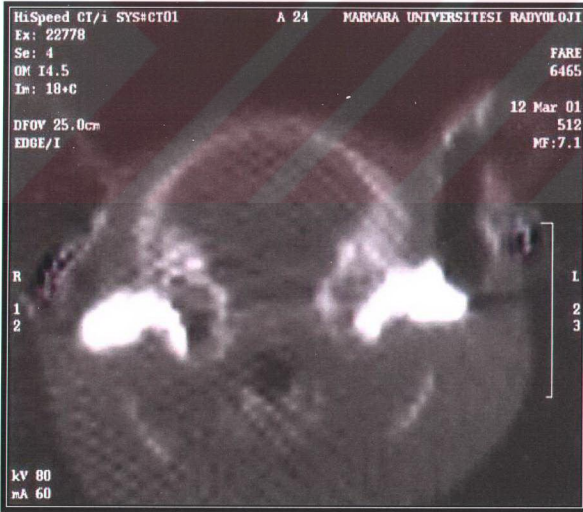
Resim 1. Standart basınç uygulamak amacıyla hazırlanan mekanizma.



Resim 2. Standart basınç uygulamak amacıyla hazırlanan mekanizma.



Resim 3. Östaki borusu yoluyla verilen kontrast maddenin orta kulak kavitesinde bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesi.



Resim 4. Östaki borusu yoluyla verilen kontrast maddenin orta kulak kavitesinde bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesi.

BULGULAR

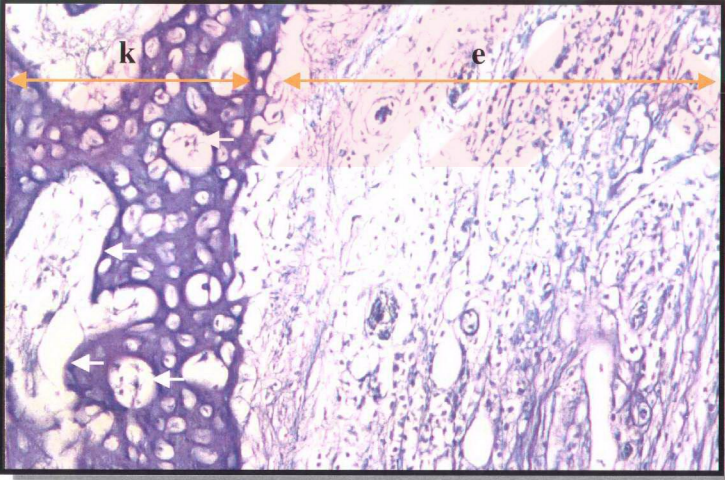
Mide içeriği tatbik edilen 13 sıçandan elde edilen 26 adet temporal kemiğe ait orta kulak mukozasında yoğun enflamasyon gözlendi. Sekiz örnekte “orta derece” nitelendirilen subepitelyal mononükleer hücre enfltrasyonu ve vasküler proliferasyon izlendi. Diğer tüm dokularda (n:16) şiddetli enflamasyon gözlendi (Resim 1-4). Bu örneklerde, mukozada epitel destrüksiyonu, subepitelyal alanda vasküler ve fibroblastik proliferasyon, şiddetli nötrofil ve mononükleer hücre enfltrasyonu; orta kulak kavitesinde abse oluşumu izlendi. Mide içeriği uygulanan orta kulak mukozasında, sağlam bırakılan mukoza sahalarında da hasarlanan mukoza sahalarına benzer şiddette enflamasyon dokusunun geliştiği görüldü.

Fizyolojik serum uygulanan kontrol grubunda (n:7), 14 adet temporal kemiğe ait orta kulak mukozası incelendi (Resim 5-8). On örneğin ışık mikroskopisi ile incelemesinde, hasarlanan mukozal sahalarında, epitelyal ve subepitelyal alanda minimal enflamatuvar hücre infiltrasyonu; 4 örnekte “orta derecede” enflamasyon oluşumu izlendi (Resim 7). Fizyolojik serum uygulanan kontrol grubunda, sağlam sahalarda normal epitelyal ve subepitelyal saha tespit edildi (Resim 8).

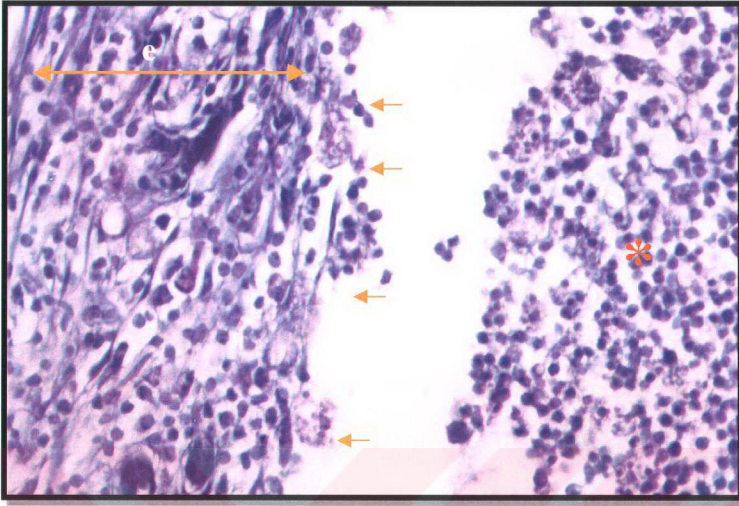
Orta kulak mukozasının histopatolojik incelemesinde görülen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi. Mide içeriğinin ve fizyolojik serumun uygulandığı hasara uğratılmış orta kulak mukozasından elde edilen histopatolojik saha görüntülerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<.01$). Mide içeriğinin ve fizyolojik serumun uygulandığı sağlam orta kulak mukozasından elde edilen histopatolojik saha görüntülerinin karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<.01$). Mide içeriğinin uygulandığı temporal kemik mukozasında hasarlanan ve sağlam bırakılan sahaların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>.05$). Fizyolojik serum uygulanan temporal kemik mukozasında hasarlanan ve sağlam bırakılan sahaların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>.05$).



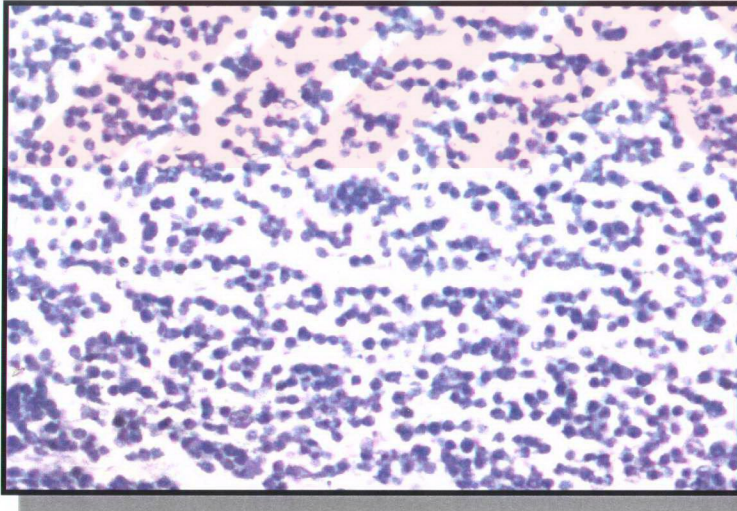
Resim 1. Mide içeriği uygulanan çalışma grubunda, e: şiddetli enflamasyonun izlendiği epitelyal ve subepitelyal saha, (*) orta kulak kavitesinde granülasyon dokusu-abse formasyonu, k:kemik dokusu, ok:orta kulak kavitesi, tm:timpanik membran (Harris Hematoksilen, x10).



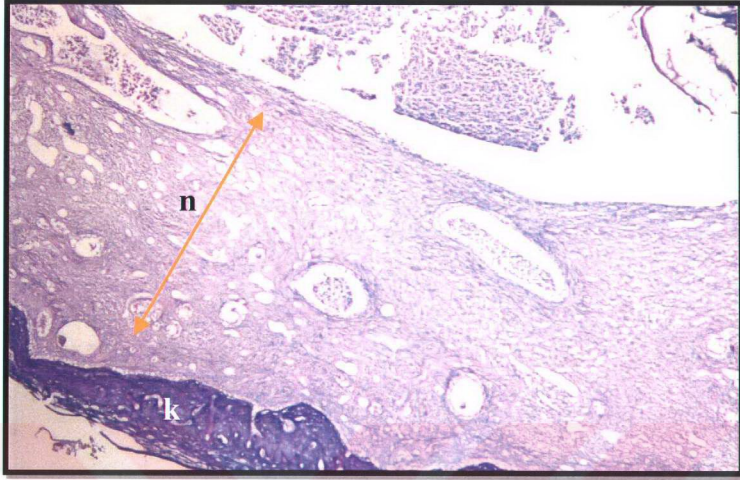
Resim 2. Mide içeriği uygulanan çalışma grubunda, e: şiddetli enflamasyon, vasküler-fibroblastik proliferasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonunun izlendiği subepitelyal doku; k:kemik dokusu; (←): Haversian kanalları (Harris Hematoksilen, x20).



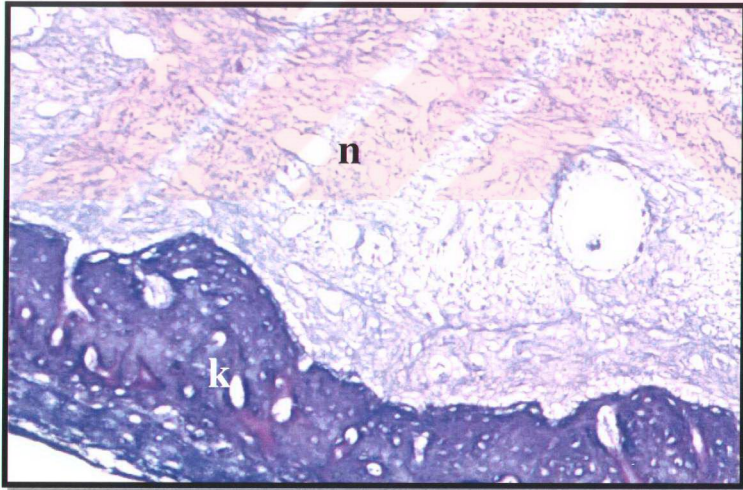
Resim 3. Mide içeriği uygulanan çalışma grubunda, e: şiddetli enflamasyon, vasküler-fibroblastik proliferasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonunun izlendiği subepitelyal doku; (←): mukozada epitel destrüksiyonu, granülasyon dokusu; (*): orta kulak kavitesinde abse formasyonu (*Harris Hematoksilen, x40*).



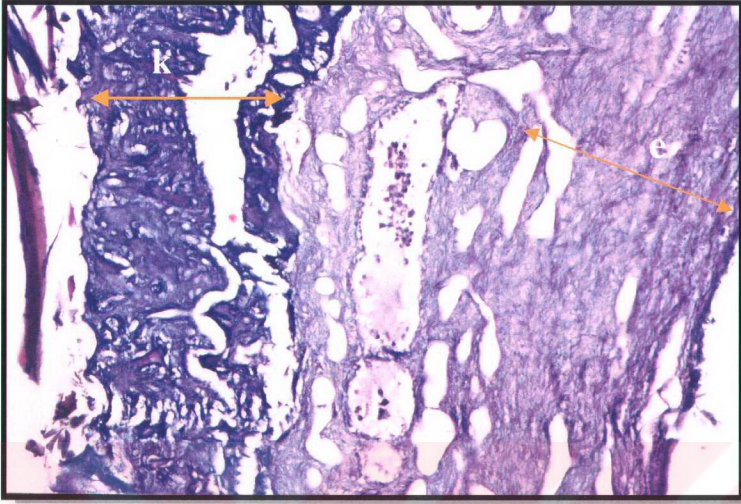
Resim 4. Mide içeriği uygulanan çalışma grubunda, orta kulak kavitesinde abse formasyonu (*Harris Hematoksilen, x40*).



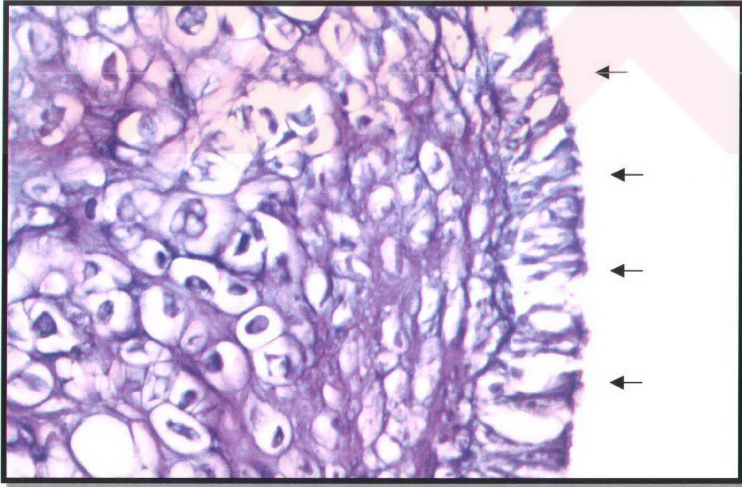
Resim 5. Fizyolojik serumun uygulandığı kontrol grubunda, **n**: normal epitelyal ve subepitelyal saha, **k**: kemik dokusu (*Harris Hematoksilen, x10*).



Resim 6. Fizyolojik serumun uygulandığı kontrol grubunda, **n**: normal subepitelyal saha, **k**: kemik dokusu (*Harris Hematoksilen, x20*).



Resim 7. Fizyolojik serumun uygulandığı kontrol grubunda, e: epitelyal ve subepitelyal sahada minimal enflamatur hücre enfiltrasyonu, k:kemik dokusu (Harris Hematoksilen, x20).



Resim 8. Fizyolojik serumun uygulandığı kontrol grubunda,(\leftarrow): normal orta kulak mukozasında yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel (Harris Hematoksilen, x40).

TARTIŞMA

Orta kulak mukozası ile ilgili çalışmalarda kullanılan hayvan modelleri biyokimyasal parametreler ile histolojik bulguları karşılaştırma imkanı sağlamaktadır.⁽³⁸⁾

Sıçan modeli, orta kulak ventilasyon-drenaj sisteminin insan anatomisine benzerliğinden, otoskopik muayenenin kolaylığından ve cerrahi işlemlerin yapılmasını kolaylaştıran anatomik özelliklerinden dolayı çalışmamızda tercih edildi.^(29,38,55,91) Yapılan çalışmalarda, sıçan orta kulak mukozasının insan orta kulak mukozasına oldukça benzer özellikler taşıdığı görüldü.^(19,29,38)

Literatürde, mide içeriğinin orta kulak mukozası üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışma olmamasına rağmen, larenks ve trakea üzerindeki histopatolojik etkileri tespit edilmiştir.^(3,16,17,61,62,73,96) Larenks çalışmalarında peristaltik hareketler, yutkunmanın farengial fazı ve tükürük içeriğinin koruyucu etkileri mide içeriğinin mukoza üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmaktadır.^(63,68,69,71,77) Çalışmamızda, bu tür koruyucu etkilerin olmadığı orta kulak mukozasında mide içeriğinin histopatolojik etkileri incelendi.

İshii, mide içeriğinin tavşan trakea mukozasındaki etkilerini incelemiştir.⁽¹⁸⁾ Mide içeriği uygulandıktan 2-6 saat içinde LT B4 miktarının arttığını tespit edilmiştir. Nötrofil infiltrasyonu 24 saat içinde maksimum seviyeye ulaşmıştır. Alveolar makrofajların sayısı 1-7 gün içinde artmıştır. Bu bulgular mukozal enflamasyonda mide içeriğinin rolünü ortaya koymaktadır.⁽¹⁸⁾

Uygulanan mide içeriği epitelizeasyonu bozmakta, şiddetli enflamatuvar reaksiyon ve granülasyon dokusunun oluşumuna yol açmaktadır.^(16,56,57,62,68) Hayvan çalışmalarında mide içeriğinin özellikle hasarlanmış mukozada şiddetli enflamasyona yol açtığı gösterilmiştir.^(16,56,57,62,68) Çalışmamızda, mide içeriğinin uygulandığı grupta, orta kulak

mukozasında epitel hasarı, subepitelyal alanda vasküler ve fibroblastik proliferasyon, şiddetli nötrofil ve mononükleer hücre enfiltrasyonu; orta kulak kavitesinde abse oluşumu izlenmektedir.

Timpanik membran perforasyonu sonrası mukozanın travmatizasyonu IL-6 artışına yol açmaktadır.^(19,42) Özellikle fizyolojik serum uygulanan grupta tespit edilen “minimal-orta derecede” enflamasyon görüntüsünün travmaya bağlı olduğunu düşünmekteyiz .

Östaki borusu, mide içeriğinin orta kulak mukozası üzerindeki etkisini inceleyen çalışmamızda kilit yapıdır. Pek çok değişkenin ölçüm sonuçlarını etkilemesi östaki borusu ve orta kulak kavitesinin havalanması hakkında yapılan çalışmalarda metodolojik güçlükler yaratmaktadır.^(1,49,52,53) Fizyolojik şartlarda, tubal açılma-kapanma basıncının tespit edilmesi pek çok değişkene bağlıdır.^(1,49,52,53) Tubal fonksiyonların aydınlatılması ve östaki borusuna yönelik apareylerin geliştirilmesi ile ilerde yapılacak çalışmalarda daha sağlıklı sonuçlar elde etmek mümkün olacaktır.⁽⁴⁹⁾

Ventilasyon tüpü olan olgularda tubal ventilasyon fonksiyonu araştırılmıştır.⁽⁵¹⁾ Dış kulak yolu tamamen tıkandıktan sonra, dış kulak yolundan orta kulağa verilen +40 cm H₂O'luk pozitif basınç ile östaki borusunun açılması sağlanmış, orta kulak basıncı atmosferik basınca eşitlenmiştir. Daha sonra dış kulak yoluna uygulanan -20 cm H₂O'luk negatif basınç ile östaki borusunun benzer şekilde açıldığı görülmüştür.⁽⁵¹⁾ Çalışmamızda oluşturduğumuz timpanik perforasyon, ventilasyon tüpü tatbiki ile benzer fizyolojik şartları oluşturmuştur.

Orta kulak boşluğunda oluşan negatif basınç veya östaki borusunun proksimal kısmında gelişen yüksek nazofarengal basınç (infantlarda ağlama, burnun mekanik temizlenmesi, nazal obstrüksiyonun varlığı, burun kapalıyken yutkunma, uçak yolculuğu, skuba dalışı, hiperbarik O₂ tedavisi, kusma ve Politzer tekniği) nazofarengal içeriğin orta kulağa reflüsüne yol açabilir.⁽¹³⁾

Nazofarengal içerikten orta kulak kavitesinin korunmasını sağlayan mekanizmalardan biri orta kulak-mastoid hava yastığıdır.^(13,92) Timpanik membran perforasyonu (veya ventilasyon tüpünün varlığı) ve orta kulak cerrahisi (örn. radikal mastoidektomi) sonrası kaybolan orta kulak-mastoid hava yastığı nazofarengal içeriğin orta kulağa reflüsünü kolaylaştırır.⁽¹³⁾

Radyolojik incelemelerle tubal fonksiyonlar aydınlatılmaya çalışılmaktadır.^(13,51) Burun ve nazofarenkse verilen radyopak maddenin orta kulağa reflüsü sağlıklı ve otitis mediaı olgularda karşılaştırılmıştır.^(13,51) Bluestone, 78 pediatrik olguda nazofarenkse kontrast madde vererek tubal fonksiyonları görüntülemeye çalışmıştır.⁽⁵¹⁾ Olguların %29'unda kontrast maddenin östaki borusunun istmusa kadar uzanan nazofarengal kısmını doldurduğu tespit edilmiştir. Bu "normal retrograt fonksiyon" olarak tanımlanmıştır. Nazofarenkse kontrast madde verildikten sonra burun kanatlarına basılarak havayolu girişinin kapatılması ile östaki borusu proksimal basıncının yükseltildiği olgularda kontrast maddenin orta kulak kavitesine girdiği tespit edilmiştir. Bu durum "pozitif röntgenografik Toynbee testi" olarak adlandırılmıştır. Bu durum normal retrograt fonksiyon tanımlanan olguların %90'ında da nazal havayolunun kapatılması sonrası tespit edilmiştir. Olguların %4'ünde nazal havayolu girişi açıkken de nazofarengal reflü görülmüştür. Bu durum "retrograt reflü" olarak adlandırılmıştır.

GÖR'de, mide içeriğinin östaki borusu mukozasında patolojik değişikliklere yol açtığı kanıtlanmıştır.^(17,59,62,73) Mide içeriği, direkt kostik etkisine ek olarak mukosiliyer fonksiyonları da inhibe etmektedir.^(1,6,14,17,62,73,93) Silyer aktivite optimal pH, viskozite ve iyonik ortamda verimli şekilde çalışacaktır.⁽¹⁴⁾ Mide içeriğinin pH'yı düşürmesi ve enflamatuvar reaksiyonları tetiklemesi mukosiliyer fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir.^(56,93)

Son yıllarda, GÖR ile tekrarlayan rinofarenjit, sinüzit ve otitis media arasında ilişki tespit edilmiştir.^(2-12,78,79,81,82) Pek çok araştırma, GÖR'ün tekrarlayan otitis media ve efüzyonlu otitis media ile olan bağlantısını ortaya koymuştur.^(1-6,5,9,14,64,82)

GÖR'de, pH moniterizasyon çalışmaları ile gastro-özofago-nazofarengal asit reflüsünün varlığını gösterilmiştir.^(5,8-12,56,73,94) Baryumlu floroskopik çalışmalarla, baryumun nazofarenkse ve orta kulak kavitesine reflüsü tespit edilmiştir.^(9,76,95)

Contencin, pH moniterizasyonu ile 3 yıl boyunca takip ettiği 31 pediatrik GÖR olgusunda GÖR'e bağlı tekrarlayan otitis media gelişimini tespit etmiştir.⁽⁵⁾ Nazofarengal pH moniterizasyonundan elde edilen sonuçlar ile otitis media ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Contencin, GÖR hasta gruplarında yaptığı farklı çalışmalarda nazofarenks pH'sının azaldığını ve süresinin uzadığını göstermiştir.^(8,10,11,94)

Halstead, pH monitorizasyonunun anormal olduğu 11 kronik rinit/ sinüzit/ otitis media ve cerrahi sonrası tekrarlayan 2 koanal stenoz olgusunu takip etmiştir.⁽⁶⁴⁾ Bu semptomlarla incelenen olgular antireflü tedaviye olumlu yönde cevap vermişlerdir. Halstead, GÖR'ün kronik rinit, kronik sinüzit ve tekrarlayan otitis şikayeti olan infantlarda değerlendirilmesi gerektiğini bildirmektedir.⁽⁶⁴⁾

Otalji şikayeti ile acil servise başvuran 6 pediatrik olguda normal otoskopik muayene bulguları elde edilmiş, yapılan baryumlu floroskopik çalışmalarda, baryumun orta kulağa reflüsü tespit edilmiştir.⁽⁹⁾ Bu olgulara verilen reflü tedavisi ile tekrarlayan otalji şikayeti elimine edilmiştir.⁽⁹⁾

Özellikle postparandial kusmanın sık görüldüğü 0-3 ay yaş grubundaki infantlarda reflü otitinin önemli bir problem olduğu belirtilmektedir.⁽⁵⁾ Pediatrik olgularda östaki borusunun yapısı, kusma sonrası orta kulakta tekrarlayan enflamasyonu kolaylaştırmaktadır.^(1,13,14,53)

GÖR tedavisi ile tekrarlayan otitis media frekansında azalma ve tamamen iyileşme görülmektedir.^(2,5,6,94)GÖR ile otitis media arasındaki ilişkinin çeşitli çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunması, mide içeriğinin orta kulak mukozası üzerindeki histopatolojik etkilerini inceleyen çalışmaları desteklemektedir.^(5,64)

Mide içeriğinin larenks cerrahisi sonrası yara iyileşmesini ve reepitelizasyonu bozduğu kanıtlanmıştır.^(3,16,17,18,56,58,59,61,62,73)

Operasyon sonrası orta kulak hava yastığının kaybolması, tubal fizyolojik parametrelerde değişikliklerin olması, anestetik maddelere bağlı olarak havayolunu korumaya yönelik reflekslerin azalması ve POBK mide içeriğinin orta kulak kavitesine ulaşmasını kolaylaştırmaktadır.^(5,13,16,17)

Sağlıklı orta kulak mukozalarının bir kısmı soyulan farelerde mukoza iyileşmesinin üçüncü günde başladığı görülmektedir.⁽¹⁹⁾ Migrasyon yapan hücrelerin kaviteye dağılarak ve birbirlerine tutunarak epitelizasyonu tamamlamaya çalıştıkları izlenmektedir.⁽¹⁹⁾ Reepitelizasyon bazal membranın sağlam kaldığı, enfeksiyon ve enflamasyonun olmadığı durumlarda gerçekleşmektedir.⁽⁹⁷⁾ Mide içeriği, sitokinlerin modülatör olarak görev aldığı ve hızlı rejenerasyonun gerçekleştiği dokularda yara iyileşme basamaklarını bozmaktadır.^(3,17,59,62,69,71,73) Mide içeriğinin epitelyal ve subepitelyal tabakada direkt kostik etkilerinin olduğu gösterilmiştir.^(17,59,62,73)

Lezyon oluşturulan larenks mukozasına uygulanan mide içeriğine bağlı gelişen şiddetli enflamatuar reaksiyon, ödem, efüzyon, nötrofil infiltrasyonu, granüositlerin serbestleşmesi ve oksijen radikalleri yara sahasını olumsuz yönde etkilemektedir.^(25,41,44) Yara iyileşmesinin basamakları olan fibroplazi, matriks organizasyonu, anjioneogenez, epitelizasyon, kollajen matürasyonu, kontraksiyonu ve organizasyonu bozulur.^(25,32,40,41,44,45) Aşırı sitokin salınımı ve proteinazlar lamina propria prolapsı, epitel hasarı, şiddetli

rejenerasyon, hipertrofik skar dokusu ve granülasyon dokusunun oluşumuna yol açmaktadır.^(25,33,41,44)

Timpanoplasti ve stapes cerrahisi sonrası mide içeriğinin orta kulaktaki lezyonla karşılaşması şiddetli enflamatuvar reaksiyon ve granülasyon dokusunun oluşumuna yol açarak, cerrahi başarı şansını olumsuz yönde etkileyecektir.

Stapes cerrahisi sonrası “reperatif granülom” dokusunun hangi sebeblere bağlı olarak oluştuğu bilinmemektedir.⁽⁸⁷⁻⁹⁰⁾ Bilinmeyen bir antijene karşı gelişen şiddetli enflamatuvar reaksiyondan şüphelenilmektedir.^(87,89) Oluşan granülasyon dokusunun cerrahi travmaya bağlı olduğu ve bilinmeyen bir mekanizma ile kontrolsüz iyileşme prosesinin oluştuğu ağırlıklı olarak düşünülmektedir.^(87,89) Mide içeriği uyguladığımız sıçan orta kulak mukozasından elde ettiğimiz histopatolojik bulguların stapes cerrahisi sonrası oluşan reperatif granülomda tarif edilen histopatolojik bulgulara benzer özellikler taşıdığı tespit edilmektedir.

Baş-boyun semptomları ile peptik irritasyon arasındaki ilişki verimli bir klinik araştırma sahasıdır. Asit/pepsin irritasyonu ile orta kulak mukozal patolojileri arasındaki ilişkinin ispatlanmasında metodolojideki yetersizliklerin giderilmesi ile daha sağlıklı sonuçlar elde edilecektir. Elimizde bulgular daha ileri araştırmaların yapılmasını desteklemektedir.

Bu çalışmada, sıçanlarda mide içeriğinin orta kulak mukozası üzerindeki etkilerine ilişkin gözlemler, mide içeriğinin şiddetli leze edilen ve edilmeyen sahalarda granülasyon dokusu oluşumuna yol açtığı ve epitelizasyonu geciktirdiği yönündedir. Bu bulgulara dayanarak mide içeriğinin orta kulak mukozası üzerinde olumsuz etkileri ortaya konulmuştur.

SONUÇLAR

Sıçanlarda, östaki borusu yoluyla orta kulak kavitesine uyguladığımız mide içeriği ile fizyolojik serum solüsyonunun orta kulak mukozası üzerindeki etkileri karşılaştırıldığı çalışmamızda elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Mide içeriği orta kulak mukozasında şiddetli enflamasyona yol açmaktadır. Orta kulak mukozasının histolojik incelemesinde mukozada epitelyal destrüksiyon; subepitelyal alanda vasküler ve fibroblastik proliferasyon, şiddetli nötrofil ve mononükleer hücre enfiltrasyonu; orta kulak kavitesinde abse-granülasyon dokusu oluşumu gözlenmektedir.
2. Mide içeriği uygulanan sağlam orta kulak mukoza sahalarında hasarlanan mukoza sahalarına benzer derecede enflamasyon dokusu gelişmektedir.
3. Mide içeriği orta kulak mukozasında yara iyileşme basamaklarını ve epitelizasyonu bozmaktadır.
4. Fizyolojik serum uygulanan grupta, hasarlanan mukoza sahalarında “minimal-orta derecede” enflamasyon dokusu tespit edilmektedir.
5. Fizyolojik serum uygulanan grubun sağlam mukoza sahalarında sağlıklı epitelyal ve subepitelyal dokular tespit edilmektedir.

ÖZET

Otorinolarenjolojiyi ilgilendiren sorunlar arasında mide içeriğinin üst solunum yollarına reflüsü giderek artan bir önem kazanmaktadır. Pediatrik hasta grubunda gastroözofageal ve reflü otiti üzerine yapılan çalışmalar, mide içeriğinin üst solunum yolu ve devamını oluşturan orta kulak mukozasında patolojik etkiler oluşturmada potansiyel güce sahip olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, orta kulak cerrahisi sonrası sıklıkla görülen kusmanın nazofarenkste oluşturduğu pozitif basınç, cerrahi işlemler sonrası orta kulak hava yastığının kaybolması, tubal fizyolojinin değişmesi ve anestezi etkisi altında koruyucu reflekslerin azalması mide içeriğinin orta kulak kavitesine reflüsüne yol açarak cerrahi başarı şansını azaltacaktır.

Çalışmamız, östaki borusu yoluyla sıçan orta kulak kavitesine uygulanan mide içeriğinin orta kulak mukozası üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Çalışmaya, Sprague-Dawley cinsi 20 erişkin sıçandan elde edilen 40 temporal kemik dahil edildi. Sıçanların, timpanik bulla anteroinferioru leze edildikten sonra, mide içeriği ve fizyolojik serum, kurulan bir düzenek yardımıyla, östaki borusundan orta kulak kavitesine tatbik edildi. Bir hafta sonra sakrifiye edilen sıçanların orta kulak mukozaları histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bu çalışmada, mide içeriğinin orta kulak mukozası üzerindeki etkilerine ilişkin gözlemler, mide içeriğinin epitelyal ve subepitelyal sahada şiddetli enflamasyon dokusu oluşumuna yol açtığı ve epitelizasyonu geciktirdiği yönündedir. Bu bulgulara dayanarak mide içeriğinin orta kulak mukozası üzerinde olumsuz etkileri ortaya konulmaktadır.

KAYNAKLAR

- . Sando I, Takahashi H, Matsune S. Update on functional anatomy and pathology of human eustachian tube related to otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North Am.* 1991;24(4):795-811.
- . Barbero GJ. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29(1):27-38.
- . Yellon RF. The spectrum of reflux-associated otolaryngologic problems in infants and children. *Am J Med.* 1997 Nov 24;103(5A):125S-129S.
- . Bouchard S, Lallier M, Yazbeck S, Bensoussan A. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: when is a pH study indicated? *J Pediatr Surg.* 1999 Jul;34(7):1053-6.
- . Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1991;22:249-256
- . Gaynor EB. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal disease. *Am J Gastroenterol* 1991;86:801-8
- . Deschner WK, Benjamin SB. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1-5
- . Contencin P, Viala P, Narcy P. Variations of nasopharyngeal pH in nasopharyngitis in children. *Presse Med.* 1991 Oct 19;20(33):1595-8.
- . Gibson WS, Cochran W. Otolgia in infants and children-a manifestation of gastroesophageal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994 Jan;28(2-3):213-8
- . Contencin P, Maurage C, Ployet M, Seid AB, Sinaasappel M. Gastroesophageal reflux and ENT disorders in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1995;32(supp):S135-S144
- . Contencin P, Viala P, Mashako L, Lachiver X, Maherzi A, Francois M, Narcy P. Measurement of pH of the rhinopharynx in children with gastroesophageal reflux. *Presse Med* 1989;18(1):13-6
- . Contencin P, Adjoua P, Viala P, Erminy M, Narcy P. Long-term esophageal and oropharyngeal pH-metry in ORL manifestations of gastroesophageal reflux in children. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1992;109(3):129-33

4. Bluestone CD, Klein JO. Physiology, pathophysiology, and pathogenesis. In: Bluestone CD, Klein JO, eds. *Otitis media in infants and children*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:34-57
5. Luk CK, Dulfano MJ. Effect of pH, viscosity and ionic-strength changes on ciliary beating frequency of human bronchial explants *Clin Sci (Colch)*. 1983 Apr;64(4):449-51.
6. Fujii Y, Tanaka H, Kobayashi N. Prevention of nausea and vomiting after middle ear surgery: granisetron versus ramosetron. *Laryngoscope*. 1999 Dec;109(12):1988-90.
7. Richter JE, Hicks DM. Unresolved issues in gastroesophageal reflux-related ear, nose, and throat problems. *Am J Gastroenterol*. 1997 Dec;92(12):2143-4.
8. Koufman JA, Panetti M, Doellgast GJ. Clinical implications of active human pepsin in airway secretions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119(2):P67. Abstract.
9. Ishii Y, Kobayashi J, Kitamura S. Chemotactic factor generation and cell accumulation in acute lung injury induced by endotracheal acid instillation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1989 Jul;37(1):65-70.
10. Mamikoglu B, Okar İ, Şehitoğlu MA. The regeneration of the middle ear mucosa of the rat. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1995 Jul-Aug;57(4):194-7.
11. Lim DJ, Coticchia JM, Ueno K, Heiselman FA, Bakaletz LO. Glycoconjugates in the chinchilla tubotympanum. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991 Nov;100(11):933-43.
12. Johansson U, Hellstrom S, Anniko M. Round window membrane in serous and purulent otitis media. Structural study in the rat. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993 Mar;102(3 Pt 1):227-35.
13. Maeda S, Mogi G, Oh M. Fine structures of the normal mucosa in developing rat middle ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85(supp 31)
14. Sade J. Middle ear mucosa. *Arch Otolaryngol* 1966;84:137-43
15. Caye-Thomasen P, Hermansson A, Tos M, Prellner K. Changes in goblet cell density in rat middle ear mucosa in acute otitis media. *Am J Otol* 1995;16:75-82
16. Kato H, Watanabe N, Bundo J, Mogi G. Lymphocyte migration to the middle ear mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994 Feb;103(2):118-24.
17. Hentzer E. Ultrastructure of the middle ear mucosa. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;414:19-27.

7. Tos M, Bak-Pedersen K. Goblet cell population in the normal middle ear and eustachian tube of children and adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976 Mar-Apr;85(2 Suppl 25 Pt 2):44-50.
3. Shimada T, Lim DJ. Distribution of ciliated cells in the human middle ear: electron and light microscopic observations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972;81:203-211
9. Göksu N, Hazıroğlu R, Kemaloğlu Y, Karademir N, Bayramoğlu I, Akyıldız N. Anatomy of the guinea pig temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992 Aug;101(8):699-704.
9. Albiin N, Hellström S, Stenfors LE, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986;126 (Supp):2-15
1. Albiin N, Hellström S, Salen B, Stenfors LE, Södenberg O. The anatomy of the eustachian tube in the rat. *Anat Rec* 1983;207:513-21
2. Harada T, Juhn SK, Kim Y, Sakakura Y. Immunohistochemical distribution of extracellular matrix components and keratin in experimentally induced otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999 Aug;108(8):769-76.
3. Dennis RG, Whitmire RN, Jackson RT. Action of inflammatory mediators on middle ear mucosa. A method for measuring permeability and swelling. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1976;102:420-24
4. Sütbeyaz Y, Yakan B, Özdemir H, Karaşen M, Döner F, Küfrevioğlu I. Effect of SC-41930, a potent selective leukotriene B4 receptor antagonist, in the guinea pig model of middle ear inflammation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996 Jun;105(6):476-80.
5. Yamashita T, Okazaki N, Kumazawa T. Relation between nasal and middle ear allergy. Experimental study. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1980 May-Jun;89(3 Pt 2):147-52.
5. Velepici M, Rozmanic V, Velepici M, Bonifacic M. Gastroesophageal reflux, allergy and chronic tubotympanic disorders in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000 Oct 16;55(3):187-90
7. Chan KH, Swartz JD, Tan L. Middle ear mucosal inflammation: an in vivo model. *Laryngoscope*. 1994 Aug;104(8 Pt 1):970-80.
3. Juhn SK, Tolan CJ, Antonelli PJ, Giebink GS, Goycoolea MV. The significance of experimental animal studies in otitis media. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991 Aug;24(4):813-27.

1. Nonomura N, Giebink GS, Zelterman D, Harada T, Juhn SK. Early biochemical events in pneumococcal otitis media: arachidonic acid metabolites in middle ear fluid. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991 May;100(5 Pt 1):385-8.
2. Johnson M, Leonard G, Kreutzer DL. Murine model of interleukin-8-induced otitis media. *Laryngoscope*. 1997 Oct;107(10):1405-8.
3. Johnson MD, Fitzgerald JE, Leonard G, Burleson JA, Kreutzer DL. Cytokines in experimental otitis media with effusion. *Laryngoscope*. 1994 Feb;104(2):191-6.
4. Hebda PA, Alper CM, Doyle WJ, Burckart GJ, Diven WF, Zeevi A. Upregulation of messenger RNA for inflammatory cytokines in middle ear mucosa in a rat model of acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998 Jun;107(6):501-7.
5. Brodsky L, Faden H, Bernstein J, Stanievich J, DeCastro G, Volovitz B, Ogra PL. Arachidonic acid metabolites in middle ear effusions of children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100(7):589-92.
6. Yellon RF, Leonard G, Marucha PT, Craven R, Carpenter RJ, Lehmann WB, et al. Characterization of cytokines present in middle ear effusions. *Laryngoscope*. 1991 Feb;101(2):165-9.
7. Caye-Thomasen P, Tos M. Effect of penicillin on polyp formation in acute otitis media. *Am J Otol*. 1998 Jan;19(1):42-5.
8. Sudo M, Sando I, Suzuki C. Three-dimensional reconstruction and measurement study of human eustachian tube structures: a hypothesis of eustachian tube function. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998 Jul;107(7):547-54.
9. Ishijima K, Sando I, Balaban C, Suzuki C, Takasaki K. Length of the eustachian tube and its postnatal development: computer-aided three-dimensional reconstruction and measurement study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:542-48
10. Mulder JJ, Kuijpers W, Peters TA, Tonnaer EL, Ramaekers FC. Development of the tubotympanum in the rat. *Laryngoscope*. 1998 Dec;108(12):1846-52.
11. Bunne M, Falk B, Magnuson B, Hellstrom S. Variability of Eustachian tube function: comparison of ears with retraction disease and normal middle ears. *Laryngoscope*. 2000 Aug;110(8):1389-95.
12. Knops JL, McCaffrey TV, Kern EB. Inflammatory diseases of the sinuses: physiology. Clinical applications. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993 Aug;26(4):517-34.

1. Bluestone CD, Paradise JL, Beery QC. Physiology of the eustachian tube in the pathogenesis and management of middle ear effusions. *Laryngoscope*. 1972;82:1654-70
 2. Bunne M, Magnuson B, Falk B, Hellstrom S. Eustachian tube function varies over time in children with secretory otitis media. *Acta Otolaryngol*. 2000 Sep;120(6):716-23
 3. Monsell EM, Harley RE. Eustachian tube dysfunction. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996 Jun;29(3):437-44.
 4. Eden AR, Laitman JT, Gannon PJ. Mechanisms of middle ear aeration: anatomic and physiologic evidence in primates *Laryngoscope*. 1990 Jan;100(1):67-75.
 5. Mulder JJ, Kuijpers W. Rat eustachian tube and its musculature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999 Mar;108(3):277-85.
 6. Little JP, Matthews BL, Glock MS, Koufman JA, Reboussin DM, Loughlin CJ, McGuirt WF. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double-probe pH monitoring of 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1997 Jul;169:1-16.
 7. Walner DL, Stern Y, Gerber ME, Rudolph C, Baldwin CY, Cotton RT. Gastroesophageal reflux in patients with subglottic stenosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 May;124(5):551-5.
 8. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996;25(1):75-102.
 9. Adams J, Heintz P, Gross N, Andersen P, Everts E, Wax M, Cohen J. Acid/pepsin promotion of carcinogenesis in the hamster cheek pouch. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(3):405-9.
 10. Benjamin SB. Extra-esophageal complications of gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8 Suppl 1:68-71.
 11. Fennerty MB. Extraesophageal gastroesophageal reflux disease. Presentations and approach to treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999 Dec;28(4):861-73.
 12. Burton DM, Pransky SM, Katz RM, Kearns DB, Seid AB. Pediatric airway manifestations of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992 Sep;101(9):742-9.
 13. Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Pharyngeal acid reflux in patients with single and multiple otolaryngologic disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Dec;121(6):725-30.
-

4. Halstead LA. Role of gastroesophageal reflux in pediatric upper airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Feb;120(2):208-14.
5. Hanson DG, Conley D, Jiang J, Kahrilas P. Role of esophageal pH recording in management of chronic laryngitis: an overview. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2000 Oct;184:4-9.
6. Bauman NM, Bishop WP, Sandler AD, Smith RJ. Value of pH probe testing in pediatric patients with extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: a retrospective review. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2000 Oct;184:18-24.
7. Postma GN. Ambulatory pH monitoring methodology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2000 Oct;184:10-4.
8. Ulualp SO, Toohill RJ. Laryngopharyngeal reflux: state of the art diagnosis and treatment. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000 Aug;33(4):785-802.
9. Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q, Hofmann CL. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology.* 1995;109(5):1575-82.
10. Andze GO, Brandt ML, St Vil D, Bensoussan AL, Blanchard H. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J Pediatr Surg.* 1991 Mar;26(3):295-9;
11. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G. Proximal esophageal pH-metry in patients with 'reflux laryngitis'. *Gastroenterology.* 1991 Feb;100(2):305-10.
12. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 May;120(5):672-7.
13. Koufmann JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(supp 53):1-78
14. Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985;94:516-9

6. Loughlin CJ, Koufman JA, Averill DB. Acid induced laryngospasm in a canine model. *Laryngoscope* 1996;106:1506-9
 7. Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Mar;162(3):621-6.
 8. Aviv JE, Parides M, Fellowes J, Close LG. Endoscopic evaluation of swallowing as an alternative to 24-hour pH monitoring for diagnosis of extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2000 Oct;184:25-7.
 9. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Jul;126(7):831-6.
 10. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol.* 1999 May-Jun;13(3):197-202.
 11. Biacabe B, Gleich LL, Laccourreye O, Hartl DM, Bouchoucha M, Brasnu D. Silent gastroesophageal reflux disease in patients with pharyngolaryngeal cancer: further results. *Head Neck.* 1998 Sep;20(6):510-4.
 12. Bain WM, Harrington JW, Thomas LE, Schaefer SD. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope.* 1983;93:295-300
 13. Chodosh PL. Gastro-esophago-pharyngeal reflux. *Laryngoscope* 1977;87(9 Pt 1):1418-27
 14. Megerian CA, Reily J, O'Connell FM, Heard SO. Outpatient tympanomastoidectomy: factors affecting hospital admission. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Nov;126(11):1345-8.
 15. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology.* 1992 Jul;77(1):162-84.
 16. Honkavaara P, Pyykko I. Effects of atropine and scopolamine on bradycardia and emetic symptoms in otoplasty. *Laryngoscope.* 1999 Jan;109(1):108-12.
 17. Dickins JR. Comparative study of otologic surgery in outpatient and hospital settings. *Am J Otol* 1986;96:774-85
 18. Fenton JE, Turner J, Shirazi A, Fagan PA. Post-stapedectomy reparative granuloma: a misnomer. *J Laryngol Otol.* 1996;110(2):185-8.
-

3. Dawes JD, Cameron DS, Curry AR, Rannie I. Post-stapedectomy granuloma of the oval window. *J Laryngol Otol.* 1973;87(4):365-78.
2. Burtner D, Goodman ML. Etiological factors in poststapedectomy granuloma. *Arch Otolaryngol* 1974;100(3):171-3
3. Gacek RR. The diagnosis and treatment of poststapedectomy granuloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970;79(5):970-5
1. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Nov;117(5):438-47.
2. Aoki K, Mitani Y, Tuji T, Hamada Y, Utahashi H, Moriyama H. Relationship between middle ear pressure, mucosal lesion, and mastoid pneumatization. *Laryngoscope.* 1998 Dec;108(12):1840-5.
3. Ohashi Y, Nakai Y, Koshimo H, Esaki Y. Ciliary activity in the in vitro tubutympanum. *Arch Otorhinolaryngol* 1986;243:317-9
4. Contencin P, Narcy P. Gastropharyngeal reflux in infants and children. A pharyngeal pH monitoring study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Oct;118(10):1028-30.
5. Pinckney LE, Currarino G. Reflux of barium into the middle ear during upper gastrointestinal series. *Radiology* 1980;125(3):653-4
5. Bluestone CD, Klein JO. Anatomy. In: Bluestone CD, Klein JO, eds. *Otitis media in infants and children.* Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:16-33
7. Gibbins JR. Migration of stratified squamous epithelium after injury in vivo and in organ culture. *Pathology* 1969 Jul;1(3):225-34

