

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

60158

TİMPANOSKLEROZİS - ATHEROSKLEROZİS  
ULTRASTRÜKTÜREL KARŞILAŞTIRMA

UZMANLIK TEZİ

60158

DR.AHMET KOÇ  
İSTANBUL - 1997

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ULUSLARARASI TIP VE  
DENEYİM MERKEZİ

**TİMPANOSKLEROZİS - ATHEROSKLEROZİS  
ULTRASTRÜKTÜREL KARŞILAŞTIRMA**

60158

## İÇİNDEKİLER

	sayfa no
GİRİŞ .....	3
GENEL BİLGİLER .....	4
MATERYAL VE METOD .....	9
BULGULAR .....	10
TARTIŞMA .....	26
SONUÇ .....	32
ÖZET .....	34
KAYNAKLAR .....	35

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Atheroskleroz ve timpanoskleroz, vücutta iki farklı dokuda oluşan ancak enflamasyon ve travmaya karşı lokal doku cevabının son ürünü olan durumlardır. Her iki klinik antitenin ortaya çıkmasında rol oynayan risk faktörleri, etkilenen organ ve dokular ve klinik görünümleri farklı dahi olsa, oluşan dokusal değişiklikler ve bu değişikliklerin seyri benzer olarak izlenmektedir. Bir diğer benzerlik ise, her iki durumun da, risk faktörlerine maruz kalan her bireyde görülmemesidir.

Atherosklerotik ve timpanosklerotik lezyonlardan alınan örnekler, histopatolojik özelliklerini ortaya koymak amacıyla Işık ve Elektron Mikroskobu incelemeleri ile karşılaştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Arteriosklerozis, arter duvarlarının kalınlaştığı ve elastisitesini kaybettiği bir grup hastalığı tanımlar. Arterioskleroz, çocukluk çağında başlayan, yavaş seyirli, progresif bir hastalıktır, ancak orta yaşa kadar belirgin hale gelmez. Orta yaştan itibaren arter lezyonu organ hasarı ile klinik belirtilere yol açar. Gelişmiş ülkelerde mortalite nedenleri arasında ilk sıralarda yer alır (1). Her arter etkilenebilir; aort, koroner ve serebral sistemler esas hedefler. Koroner ve serebral arterlerde neden olduğu infarkt ile mortalite nedenidir. ABD'de tüm ölümlerin % 20-25'i myokard enfarktüsündendir. Ayrıca arterioskleroz; kronik iskemik kalp hastalığı, bacakta gangren, mezenterik oklüzyon, iskemik ensefalopatiye neden olabilmektedir (2). Irklar ve ülkeler arasında hastalığın insidansı değişkenlik göstermektedir.

Arterioskleroz, büyük ve orta boy muskuler arterlerin (koroner, karotid, alt ekstremitte arterleri gibi); aorta ve iliak damarlar gibi elastik arterlerin hastalığıdır. Morfolojik yönden üç ayrı formda incelenir: 1) Atherosklerozis: atherom plağı ile karakterizedir, 2) Mönckeberg medial kalsifik skleroz: muskuler arterlerin media tabakasının kalsifikasyonudur, 3) Arteriolosklerozis: küçük arter ve arteriollerin duvarlarında hyalinizasyon ve proliferasyon ile kalınlaşmadır (2,3).

Aynı insanda değişik damarlarda hatta aynı damarda birden fazla patern aynı anda görülebilir. Atherosklerozda temel lezyon atherom plağıdır; fibröz plak, lipid plak, fibrolipid plak da denir. Makroskopik olarak beyaz-sarı görümlü, arterin lümenine doğru taşan, 0,3-1,5 cm arasında boyutu değişen lezyondur. İntimada yerleşen, ortada lipid (esas olarak kolesterol ve kolesterol esterleri) ve bunu çevreleyen fibröz

zarftan oluşan fokal bir plaktır. Hastalık ilerledikçe atheromların sayısı artar ve bazen tüm yüzeyi kaplar. Plak boyutu büyüdükçe, arterin lümenini progresif olarak kaplar. Atheroma, arteryel kan akımını bozar ve arter duvarını zayıflatır. Kalsifikasyon, ülserasyon, trombus oluşumu anevrizmal dilatasyon gibi değişik komplikasyonlar olur. Büyük plakların merkezinde atheroma denen sarı bir sıvı vardır. Histolojik olarak plakların 3 esas komponenti vardır: 1) hücreler: düz kas hücreleri, makrofajlar, lökositler, 2) bağ dokusu: kollajen, elastik fibriller, proteoglikan, 3) intra ve ekstrasellüler lipid depositler (1,4).

Tipik olarak plaklar, yüzeyel kısım (fibröz zarf) ki bu kısım düz kas hücresi, lökosit ve relatif olarak sıkı bağ dokusundan oluşur. Hücreli saha (makrofaj, düz kas hücresi, T lenfosit) ve derinde nekrotik saha içerir. Nekrotik alanda (kor tabakası) kolesterol, sellüler debris, fibrin ve plazma proteinlerinden oluşan lipid materyal kitlesi vardır. Lipid esas olarak kolesterol ve kolesterol esteridir. Plakların çevresinde proliferen olan küçük damarlar görülebilir. Tam gelişmiş atherom plağında bazı değişiklikler olabilir, o zaman komplike olmuş plak denir. Bu değişikliklerden hemen her zaman görüleni, noktasal veya yaygın kalsifikasyondur. Ayrıca luminal yüzeyde ülserasyon, mikroemboliler, tromboz, plak içine kanama da görülebilir. Atheroskleroz intima hastalığıdır, ama ilerlemiş olgularda media tabakasında atrofi ve elastik tabakada kayıp (anevrizmal dilatasyon) görülebilir.

Atherosklerozun gelişimi çok faktörlü bir süreçtir ve tek bir genetik veya çevresel faktör tek başına atherosklerotik damar hastalığının etyolojisini açıklayamamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, bazı genetik ve akiz faktörlerin atheroskleroz riskini artırdığını belirtmektedir (5,6). Bunlardan bazıları yaş, cinsiyet, ailesel yatkınlık gibi dönüşümü olmayan faktörlerdir. Diğerleri ise potansiyel olarak veya açıkça dönüşebilir

olanlardır; hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara öyküsü, diabetes mellitus ve obesite (7,8). Bazı ailelerde erken yaşta kalp krizi sıklığı fazladır. Bu ailesel yatkınlık, genetik predispozisyon olabileceği gibi diğer risk faktörlerinin aile içinde ortak olmasından da olabilir. Yine de bu risk faktörleri bulunmayan ancak atherosklerotik kalp hastalığı oranı yüksek aileler vardır.

Ailede koroner atherosklerotik hastalık öyküsü olması ileride atherosklerotik damar hastalığı gelişmesi yönünden güçlü bir göstergedir. Altta yatan faktörlerin kısmen herediter, kısmen çevresel olduğuna inanılmaktadır. Atheroskleroza karşı ailesel yatkınlık çevresel ve yaşam stili ile ilgili faktörler tarafından oluşturuluyor olabilir. Ailesel yatkınlıkta genetik komponente yönelik iki açıklama yapılmıştır: birincisi, ailede atheroskleroz öyküsü; total kolesterol, HDL-kolesterol, apolipoprotein-B, plazma fibrinojen seviyesi gibi bilinen kardiovasküler risk faktörleriyle asosiyel olarak, ileride atheroskleroz görülme riskini artırmaktadır (5,6). İkincisi, aile öyküsü ile artan risk, bilinen majör risk faktörlerinden bağımsızdır ve bazı bilinmeyen genetik faktörlerce oluşturuluyor olabilir. Risk faktörlerinden hiçbirisi (ailede diabetes mellitus öyküsü, glukoz tolerans durumu, total ve HDL-kolesterol seviyesi, total trigliserit, sigara, hipertansiyon) ailede atherosklerotik damar hastalığı öyküsü kadar güçlü değildir. Aile öyküsünün pozitifliği şu şekilde tanımlanmıştır: baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaş altında, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda ise 65 yaş altında myokard enfarktüsü olması.

Timpanosklerozis; timpanik zar ve orta kulakta karşımıza çıkan bir durumdur. Başlı başına bir hastalık olmaktan çok, müköz membranların sklerotik ve hyalinize değişikliği ile giden anormal bir lokal doku reaksiyonu olarak değerlendirilmektedir (10-13). Esas patoloji, bağ

dokusu tabakası olan submukozal lamina propria'dadır. Submukozal tabaka, kemikçikleri sarar, timpanik kavitenin kemik duvarlarını döşer ve timpanik zarın fibröz tabakasını oluşturur. Lamina propria tabakasında kollajen fibrillerin kalınlaşması ve füzyonu sonucu homojen bir kitle oluşur, hücre içi ve dışı kalsiyum ve fosfat kristallerinin birikmesi ile de timpanoskleroz olarak tanımladığımız tablo yerleşir. Erken evrelerde, mezenkimal komponentlerde minimal tutulum vardır, timpanik zarda küçük, beyaz makula veya skar görülür. İleri evrelerde ise mezenkimal komponentlerde hyalinizasyon ve kalsiyum iyonlarının çökmesiyle kalın, kalsifiye bir yapı oluşur. Sklerotik birikimler, timpanik zar veya orta kulakta izole depositler olarak bulunabileceği gibi yaygın da olabilir. Bu durumda orta kulağı kaplayarak orta kulak kemikçiklerini de sarabilir (14,15).

Timpanosklerozun, mukozal hasar ile ortaya çıkan bir reaksiyonun son ürünü olduğu düşünülmektedir (16-19). Mukozal hasar yaratan travma; miringotomi insizyonu, ventilasyon tüpü tatbiki, enfeksiyon, fiziksel travma, koterize edici ajanlarla yapılan tedavi, allerji, çeşitli ilaçlar ve lokal metabolik değişiklikler olabilir. Maruz kalınan travma ne olursa olsun, timpanoskleroz oluşumu için gerekli olan, lamina propria tabakasının etkilenmesidir.

Zardaki sklerotik plakların oluşumunda ventilasyon tüplerinin rolü ilgi çekmiştir (20,21). Plak formasyonu tüp kullanımı ile belirgin olarak artmaktadır. Bilateral seröz otitis medialı hasta serilerinde bir kulağa tüp takıldığında, plak oluşma insidansı diğer kulağa göre 3-5 kat fazladır (21). Tüp kalış süresi arttıkça bu oran da artmaktadır. Sklerotik doku oluşum nedeninin miringotomi travması, tüp tatbiki sırasında kanama veya yabancı cisim reaksiyonuna bağlı olarak lokal doku irritasyonu olduğu düşünülmektedir (22).



Değişik klinik ve deneysel çalışmalar, orta kulakta kollajen bozukluğuna, dolayısıyla timpanoskleroza yol açan mukozal hasarın orta kulağın viral veya bakteriyal enfeksiyonları olduğu görüşünü desteklemektedir (23,24). Timpanoskleroz ile otitis media arasındaki yakın ilişki, timpanosklerotik reaksiyonun orta kulak boşluğuna lokalize olan seyri, iki durum arasında neden-sonuç ilişkisini düşündürmektedir. Timpanosklerotik hastaların hikayelerinde değişmez bir şekilde otitis media episodları vardır. Orta kulak enfeksiyonlarında, yüksek virulanslı patojenler veya enflamasyona bağlı olarak ortama salınan doku ve plazma faktörleri, submukozaya penetre olarak kollajen dokuda reaksiyon oluşturmaktadır. Her enfeksiyon, mukoza ve submukozada ek bir lokal hasar oluşturmakta ve sklerotik süreci hızlandırmaktadır. Bakteri, virus veya östaki tüpünün tıkanıklığı sonucu orta kulakta oluşan effüzyon sonucu başlayan enflamasyon, sonuçta submukozada kalınlaşma, kollajen fibrillerde artış, kalsiyum ve fosfat tuzlarının birikimiyle sonuçlanmaktadır.

Orta kulak mukozasında hasarı başlatan bir diğer nedenin, temizlenemeyen sekresyonlar olduğu düşünülmüştür. Bu görüşe göre, timpanoskleroz, yuvarlak pencere gibi dar, sekresyonları temizleyecek silier fonksiyonun olmadığı bölgelerde, eksüdanın uzun süre kalması ile oluşmaktadır. Biriken sekresyon üzerine enfeksiyon da eklenebilmekte ve submukozal hasarı hızlandırmaktadır (18,23).

Timpanosklerotik reaksiyonun başlamasında immun mekanizmalar da suçlanmıştır. Etkilenen dokuda mononükleer hücrelerin saptanması, hayvan çalışmalarında immun komplekslerin gösterilmesi ve oluşturulan immun reaksiyon ile timpanoskleroz meydana getirilmesi, immüitenin mukozal hasarı başlatan faktör olabileceğini düşündürmüştür (19,23,24).

## **MATERYAL ve METOD**

Ultrastrüktürel çalışma için materyaller, kronik otitis media nedeniyle opere edilen 7 timpanosklerotik hasta ile koroner arterial bypass greftleme operasyonu uygulanan 4 hastadan alındı. Yaşları 27 ila 49 arasında değişen timpanosklerotik hastaların 4'ü erkek ve 3'ü kadındı. Hastalığın süresi 8 ila 24 yıl arasında değişmekteydi. Sklerotik dokular promontoryum mukozasından, oval pencere nişi bölgesinden ve epitimpanumdan alındı. Timpanosklerotik dokular, mikroskop altında tipik görünümüleriyle saptanarak, alttaki mukoza veya kemikçikten total veya parsiyel olarak alındı. Koroner anjiyografi ile koroner tıkanıklık saptanan ve opere edilen 4 erkek hastanın yaşları 56 ile 68 arasında değişmekteydi. Bu hastalara uygulanan operasyon sırasında tıkanıklığın olduğu damar segmenti atherom plağı ile birlikte çıkartıldı. Tüm materyaller alındıktan hemen sonra ışık mikroskobu ve elektron mikroskobunda incelenmek üzere iki gruba ayrıldı ve fikse edildi. Işık mikroskobu için spesmenler nötral tamponlu formaldehit içinde 24 saat fikse edildikten sonra rutin doku takibine alındı. Parafin bloklara gömüldü ve Hematoxylin-Eosin ve Van Gieson ile boyandı. Elektron mikroskobu için alınan sklerotik spesmenler, 1mm<sup>3</sup>'lük parçalara ayrılarak, % 2 glutaraldehit (pH=7,4; 0,1 M fosfat tampon) içinde, +4 C'de 2 saat süreyle fikse edildi. Sekonder fiksasyon %1 osmium tetroksid (OsO<sub>4</sub>)'de 1 saat süreyle sağlandı. Spesmenler dereceli etil alkol serilerinden geçirildi ve toluen ile şeffaflaştırma işleminden sonra Epon ile bloklandı. Epon bloklardan ultramikrotom ile ışık mikroskobu incelemeleri için 1 mikrometre kalınlığında kalın kesitler alınıp %1'lik toluidin mavisiyle boyandı ve gerekli bölgeler arandı. Daha sonra ince kesitler alınarak Jeol Transmisyon Elektron Mikroskobu'nda incelendi.

## **BULGULAR**

Timpanosklerotik spesmenler ışık ve elektron mikroskobu ile incelendiğinde ilk göze çarpan bulgu; tüm sahalarda, kalınlaşmış submukozada yerleşen, düzensiz ancak yoğun fibrotik doku artışı idi. Örneklerin tamamında bu tipik görüntüyü oluşturan kollajen fibril demetleri, düzensiz ancak değişik yönlerde uzanmakta idi (Resim 1). Yer yer kalsiyum birikimleri şeklinde dejeneratif değişiklikler ve hyalenizasyon saptandı. Hyalen bölgeler toluidin mavisıyla metakromatik olarak boyanmakta ve hemen tüm spesmenlerde görülmekteydi (Resim 2). Etkilenen bölgelerde kalsiyum birikimleri bazofilik boyanmalar olarak görüldü. Bazı spesmenlerde üstteki epitel intakttı. Basit kolumnar ve küboidal epitelle karşılaşıldı. Diğer spesmenlerde epitel mevcut değildi.

Timpanosklerotik dokularda vaskülarizasyon oldukça seyrekti. Doku alımı sırasında yaratılan travmaya bağlı olarak yer yer yaygın eritrosit kümeleri mevcuttu. Bir tek spesimde kollajen doku ile temas eden ve orta kulak kemikçiklerinden birine ait olduğu düşünülen kemik dokusu saptandı. Örneklerde glandlar oldukça nadir olarak izlendi (Resim 3). Spesmenlerin bir kısmında glandlar hiç gözlenmedi. Fibrotik doku arasında ve çevresindeki az sayıda hücresel eleman incelendiğinde, baskın hücrenin fibroblastlar olduğu görüldü (Resim 4). Fibroblastlar haricinde hücre sayısı azdı. Bu az sayıdaki hücrenin de polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar olduğu saptandı. Bu hücreler esas olarak fibröz doku demetleri arasında kümeler halinde yerleşmişti (Resim 5). Kalsifiye veya hyalen bölgelerle temasları saptanmadı. Fibroblastların ise hem bağ dokusu demetleri arasında hem de diğer bölgelerde yaygın olarak dağıldığı görüldü. Fibrotik doku artışı ile kalınlaşmış olan

submukoza tabakasında bir diğere önemli bulgu kalsifiye alanların varlığı idi. Kalsiyum birikimleri gerek kollajen liflerin arasında ve çevresinde gerekse hyalen bölgelerde bazofilik boyanma alanları şeklinde yaygın olarak dağılmakta ve fibrotik doku artışıyla birlikte timpanosklerotik spesmenlerin esas dejeneratif değişikliğini oluşturmaktaydı (Resim 4).

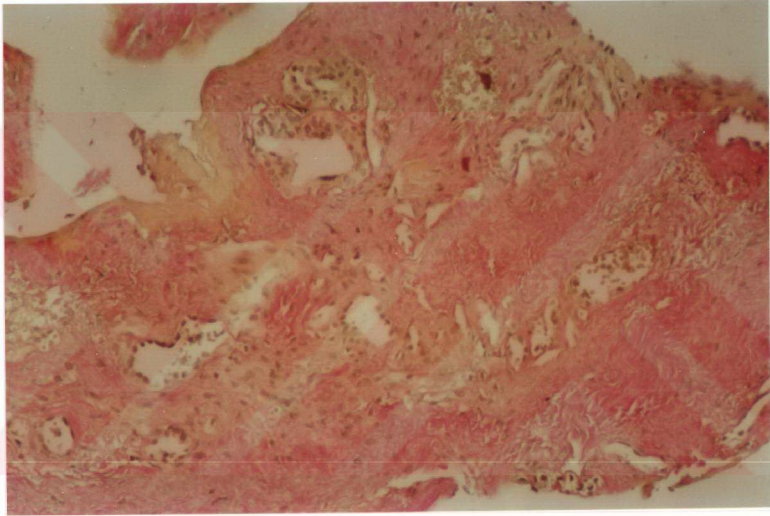
Timpanosklerotik spesmenlerde belirgin bulgular; lamina propria tabakasında kalınlaşma, az sayıda hücresel eleman varlığı, kollajen fibrillerde artış ve hyalen dejenerasyon olarak saptandı.

Timpanosklerotik spesmenler transmisyon elektron mikroskobu ile incelendiğinde; kollajen fibrillerde belirgin bir artış göze çarpmaktaydı. Kollajen fibriller tesadüfi olarak uzanmakta, yer yer superimpoze olmaktaydı. Bazı alanlarda gevşek bazı alanlarda ise sıkı olarak birleşmekteydi. Kollajen fibriller arasında çok sayıda kalsiyum birikimleri görüldü. Kalsifiye materyal yer yer kollajen fibrillerin yerini almaktaydı. Elektron mikroskobu ile iltihabi hücreler görüldü ve bu hücrelerin yapısal bir anormallik taşımadığı saptandı. Fibroblastlar esas hücre grubunu oluşturmaktaydı. Bu hücrelerin düzensiz olarak dağıldığı görüldü (Resim 6,7).

Damar greftleme operasyonu sırasında çıkartılan damar segmentinde, atherom plağının olduğu kısım, damarın gross olarak normal değerlendirildiği kısımlardan ayrılarak incelendi. Atherom plağından ve sklerotik damar duvarından alınan kesitler ışık ve elektron mikroskobunda incelendi. Atherosklerotik spesmenler, Hematoxylin-Eosin ve Van Gieson boyamayla Işık Mikroskobu, ve sonra Elektron Mikroskobu'nda incelendiğinde; timpanosklerotik spesmenlerle benzer olarak, kollajen dokuda ileri derecede ve düzensiz yapıda artış olduğu gözlemlendi (Resim 8,9). Özellikle atherom plağının damar lümenine yakın

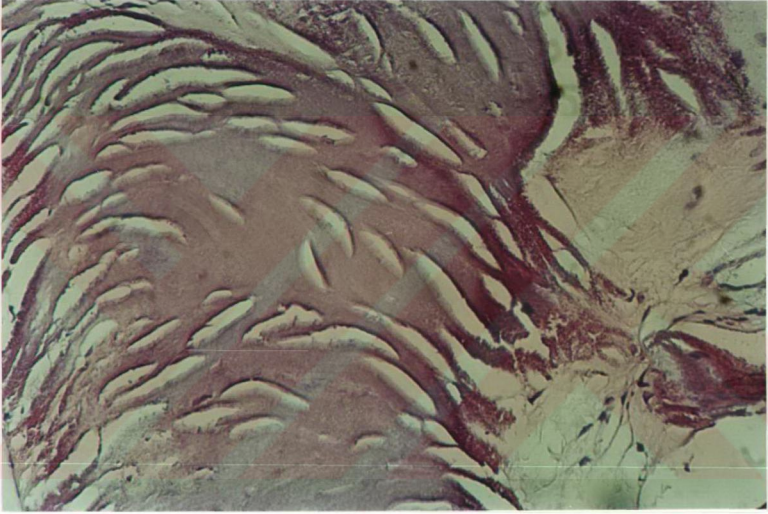
kısımında daha fazla olmak üzere, kollajen lifler arasında ve çevresinde kümeler halinde hücre grupları gözlemlendi (Resim 9). Makrofaj, lökosit ve trombosit kümelerinden oluşan bu hücre grupları, damar çeperinde daha az yoğunlukta izlenmekteydi. Elektron mikroskobu ile bu hücrelerin yapısal olarak normal oldukları saptandı. Atherosklerotik spesmenlerde görülen hücreler arasında sayıca baskın hücrenin fibroblastlar olduğu saptandı. Fibroblastlar tüm spesmenlerde ve hemen tüm alanlarda kollajen lifler arasında yaygın olarak dağılmaktaydı (Resim 10,11). Bir diğer hücre grubu da fokal alanlarda görülen köpüksü histiositler idi (Resim 12). Örneklerde düz kas hücrelerinin ileri derecede proliferasyon olarak intima ve damar lümenine doğru ilerlediği görüldü. Kollajen fibriller, düz kas hücre proliferasyonu ile birlikte örneklerin bir diğer özelliği de, kalsiyum birikimleri idi. Kalsiyum birikimleri kollajen yapılar içinde yaygın olarak dağılmıştı (Resim 13).

Timpanosklerotik ve atherosklerotik doku örneklerinin ışık ve elektron mikroskobu incelemeleri karşılaştırıldığında; her iki spesmen grubunda en önemli ortak özellik; kollajen liflerde belirgin artış ve kalsifiye alanların varlığı idi. Kollajen lifler, her iki grupta da düzensiz olarak dağılmakta, liflerin arasında ve çevresinde kalsifiye birikimler gözlenmekteydi. Yine her iki spesmen grubunda, iltihabi hücrelerin ve özellikle fibroblastların artışı bir diğer ortak özellikti. Atherosklerotik spesmenlerde izlenen köpüksü histiositler ve düz kas hücre grupları, timpanosklerotik örneklerde görülmedi.

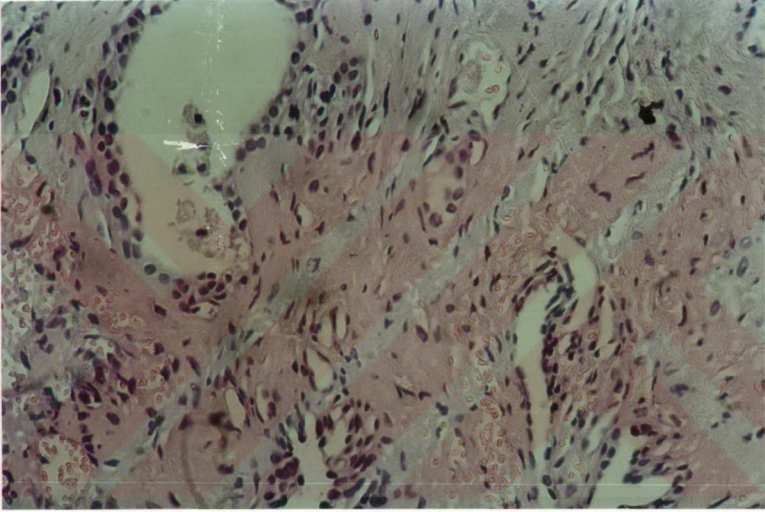


Resim 1) Timpanosklerotik doku, ışık mikroskobu incelemesi.  
Van Gieson, X 100.  
( kollajen lifler)



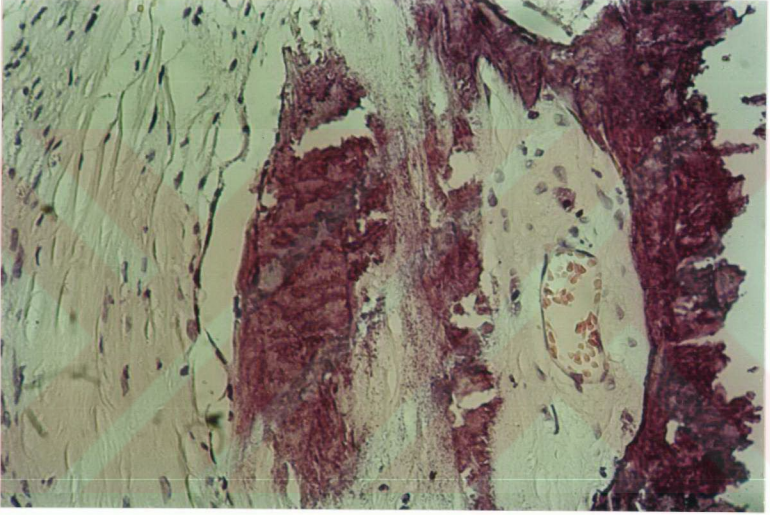


Resim 2) Timpanosklerotik doku, ışık mikroskobu incelemesi.  
Hematoxylin-eosin, X 250.  
( hyalen alanlar)



Resim 3) Timpanosklerotik doku, ışık mikroskobu incelemesi.  
Hematoxylin-eosin, X 250.  
( gland)

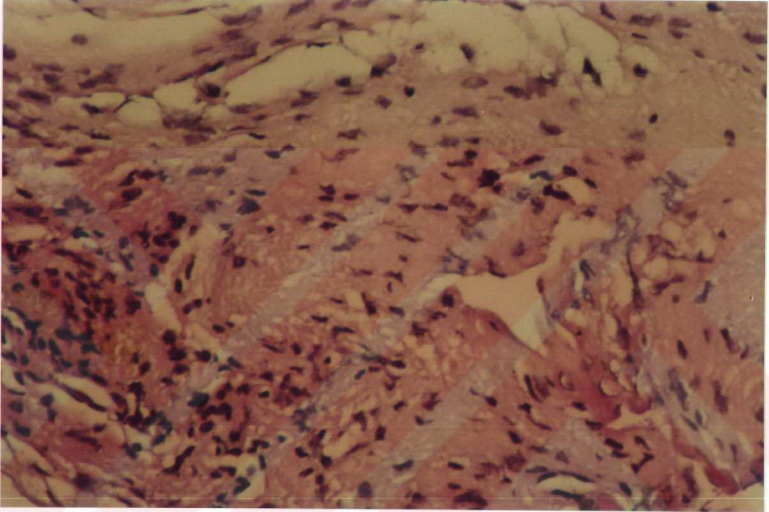




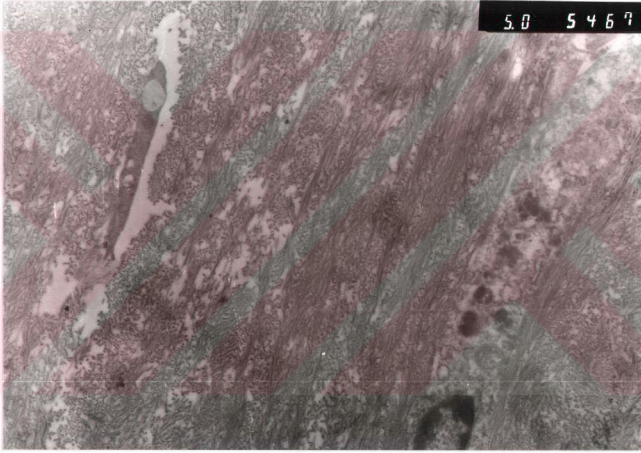
Resim 4) Timpanosklerotik doku, ışık mikroskobu incelemesi.

Hematoxylin-eosin, X 250

( kalsifikasyon ve fibroblast)



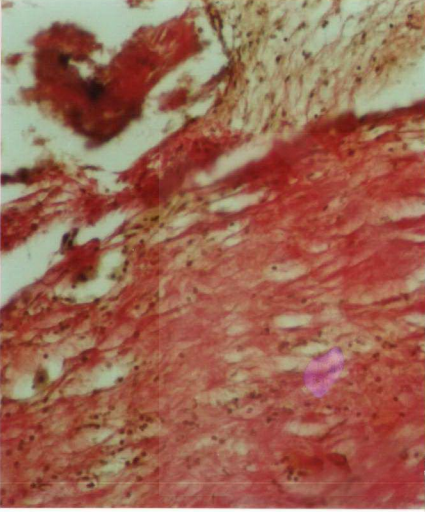
Resim 5) Timpanosklerotik doku, ışık mikroskobu incelemesi.  
Hematoxylin-eosin, X 200.  
(iltihabi hücreler)



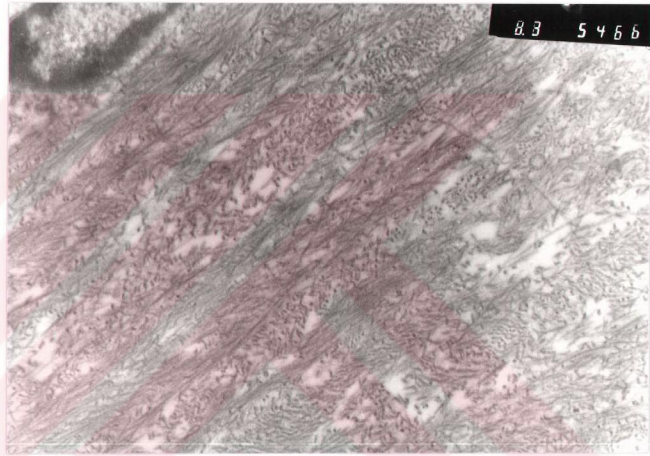
Resim 6) Timpanosklerotik doku, elektron mikroskobu incelemesi.

X 8500

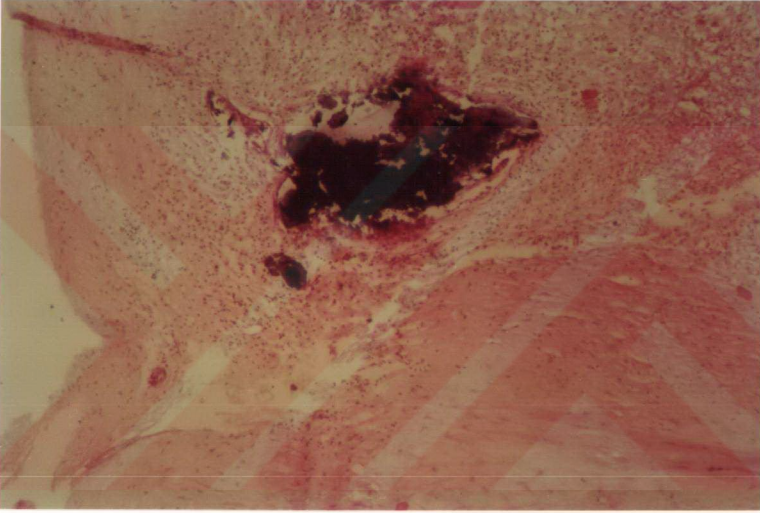
( kollajen lifler ve kalsifikasyon)



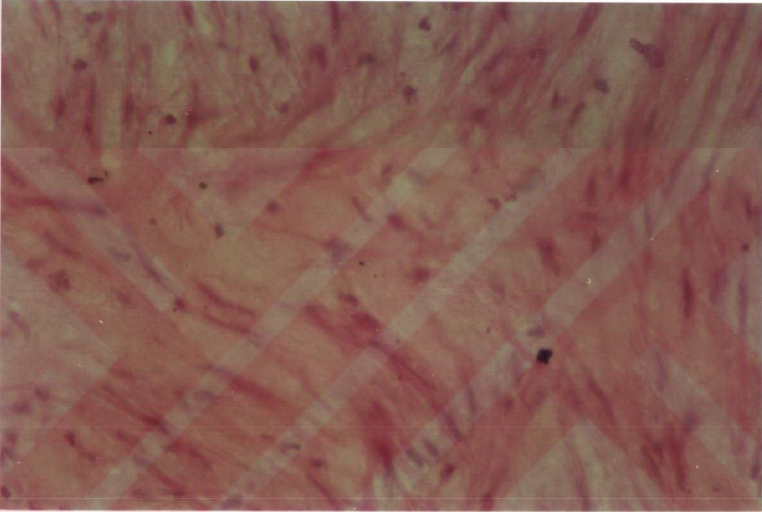
Resim 8) Atherosklerotik doku, ışık mikroskopu incelemesi.  
Van Gieson, X 100.  
( kollajen lifler ve kalsifikasyon)



Resim 7) Timpanosklerotik doku, elektron mikroskopu incelemesi.  
X 14000  
( kalsifikasyon ve kollajen lifler)

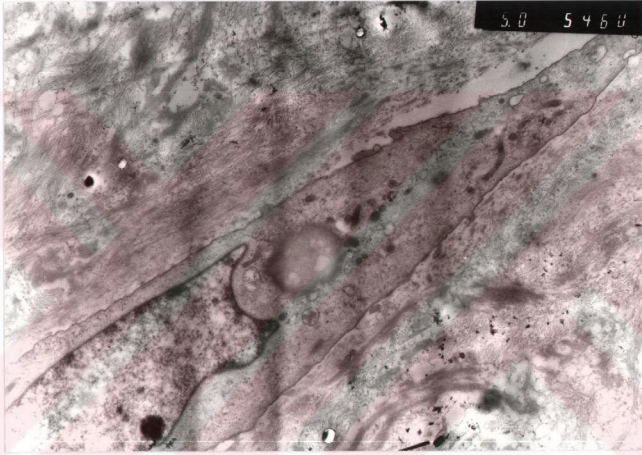


Resim 9) Atherosklerotik doku, ışık mikroskobu incelemesi  
Hematoxylin-eosin, X 40.  
(kalsifikasyon, kollajen lifler ve iltihabi hücreler)



Resim 10) Atherosklerotik doku, ışık mikroskobu incelemesi.  
Hematoxylin-eosin, X 200.  
( fibroblast)

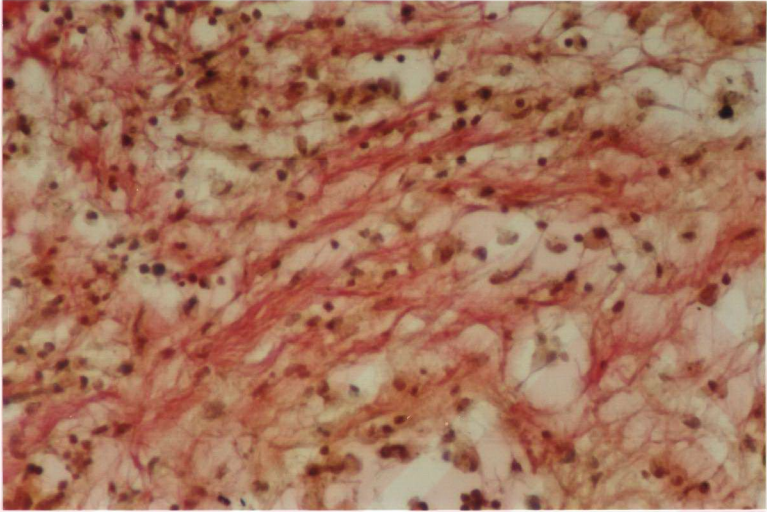




Resim 11) Atherosklerotik doku, elektron mikroskop incelemesi.

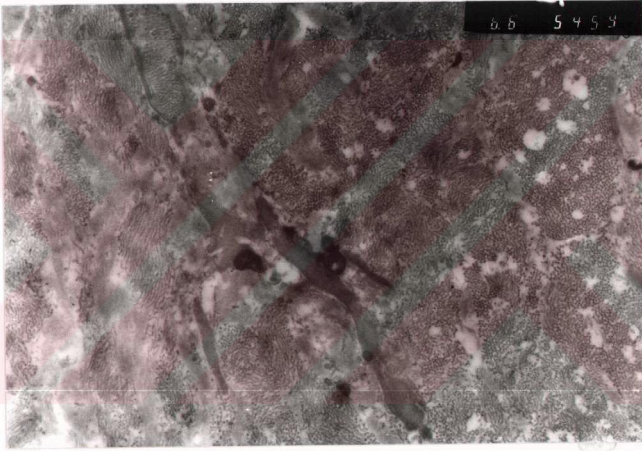
X 8500.

( fibroblast)



Resim 12) Atherosklerotik doku, ışık mikroskobu incelemesi,  
Van Gieson, X 40.  
( köpüksü histiositler)





Resim 13) Atherosklerotik doku, elektron mikroskop incelemesi.  
X 11000.  
( kalsifikasyon)

## **TARTIŞMA**

Atherosklerozun bazı risk faktörleriyle seyri hızlanmakta olsa bile, esas olarak irritasyona karşı gelişen kronik bir enflamasyon olma özelliği, benzer şekilde timpanosklerozda da görülmektedir. Timpanoskleroz, orta kulakta travma, enflamasyon, effüzyon gibi nedenlerle başlayan sürecin son cevabı olarak ortaya çıkmaktadır. Her iki durumun irritasyona karşı lokal doku cevabı olması ve bağ dokusunda enflamasyonun son cevabı olarak görülmesi, ancak riske maruz kalan her bireyde ortaya çıkmaması, gerek atheroskleroz gerekse timpanosklerozda genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (1,19).

Vücutta çok farklı iki dokuda oluşmakla birlikte, atheroskleroz ile timpanoskleroz arasında gerek fizyopatolojik gerekse histopatolojik yönden pekçok benzer nokta olduğu düşünülmektedir. Her iki durumda da lezyonu esas olarak neyin başlattığı bilinmemektedir. Atherosklerotik proses, vasküler endotelde lokalize lezyon ile başlamaktadır (3,4). Yaşamın erken dönemlerinde damar duvarlarında başlayan değişiklikler ile ciddi veya tekrarlayan endotel hasarı, bu lezyonun başlatılmasında suçlanmıştır. Fizyopatolojide bazı noktalar nispeten aydınlatılmış olsa bile lezyonu başlatan faktörler halen tartışmalıdır. Benzer şekilde timpanosklerotik kulaklarda da, orta kulak kavitesindeki sklerotik doku tam olarak tariflenmiştir, ancak skleroz ile sonuçlanan bu dejenerasyonun oluşumunda tetiği çeken neden bilinmemektedir (16).

Bilinen risk faktörlerini taşımayan kişilerde atherosklerotik hastalık görülmesi veya birden fazla risk faktörünü bulundurmasına rağmen klinik olarak atherosklerotik lezyon görülmeyen kişilerin varlığı bilinen bir durumdur. Yine ailesel yatkınlığın en önemli risk faktörü olarak

görülmesi nedeniyle; atherosklerotik lezyonun esas olarak genetik temeli olduğu akla gelmektedir (5,6). Risk faktörleri yönünden ele alındığında, timpanoskleroz gelişiminde kulak ventilasyon tüpünün rolü bilinmektedir. Tüp tatbiki uygulanan çocukların bir kısmında miringoskleroz oluşması bilinen bir sonuçtur. Ventilasyon tüpünün zara yaptığı mekanik basınç, parasentez sırasında uygulanan travma ve tüp tatbiki sırasında oluşan kanama sonucu kalsifikasyon olduğu öne sürülmüştür. Ancak tüp tatbiki yapılan her kulakta aynı şekilde kalsifiye lezyon görülmemesi, parasentez yerinin kalsifikasyon olmadan epitelizasyonla iyileşmesi de bilinen bir durumdur.

Orta kulak kavitesinde effüzyon olduğunda, eğer bu effüzyon temizlenemez ise kavitenin bazı bölümlerinde birikmektedir. Temizlenemeyen bu effüzyonun endotelde dejenerasyona yol açtığına ve submukozada reaksiyona neden olduğuna dair görüşler vardır. Akut veya kronik otitis mediada, orta kulakta bulunan mikroorganizmalar ve bunlara ait toksik ürünler ile endotelde hasar meydana gelmektedir. Oluşan hasar mukozada başlamakta ancak esas reaksiyon submukoza tabakasında meydana gelmektedir. Gerek effüzyonlu otitis media, gerekse supuratif otitis mediada oluşan reaksiyon sklerotik değişiklik ile sonuçlanabilmektedir. Bu durumda, orta kulağın ses iletim fonksiyonunu gerçekleştiren kemikçik sistemde ve/veya kulak zarında skleroza bağlı olarak hareket kısıtlılığı ve mukozada kalınlaşma olmaktadır. Sonuçta bu hastalar işitme kaybı şikayeti ile karşımıza çıkmaktadır. Ancak timpanoskleroz oluşumunda etkisinden söz edilen seröz otitis media, akut ve kronik otitis media ve kolesteatomlu her vakada sklerotik dokuya gidiş görülmemektedir (20,21). Bu durum risk faktörlerinin önemi yönünden tartışılması gereken bir noktadır. İnsanda kronik hiperlipidemi, hipertansiyon ve sigara gibi risk faktörlerinin endotel hasarını başlattığı ve endotelde geçirgenliği artırarak atheroskleroza başlattığı öne

sürülmektedir. Ancak tüm bu risk faktörlerini bulundurmasına rağmen sağlıklı olan kişilerin varlığı da, vücuttaki dokuların bilinen risk faktörlerine aynı oranda cevap vermediğini göstermektedir (1,2).

İki değişik dokunun değişik iritanlara karşı aynı patolojik yollar üzerinden bir reaksiyon vermesi ve bu reaksiyon mekanizmasının benzerliği dikkat çekmektedir. Damar duvarı ile orta kulak kavitesini döşeyen doku, irritasyona karşı aynı bağ dokusu cevabını vermektedir. Bu cevap, timpanosklerotik ve atherosklerotik spesmenlerimizde gerek ışık gerekse elektron mikroskopuyla gösterdiğimiz şekilde, bağ dokusunda anormal artış ile karakterizedir. Her iki dokuda, bağ dokusu esas elemanı olan kollajen fibrillerde artış ile giden bir dejenerasyon görülmekte ve kalsifikasyon ile sonuçlanmaktadır. Hem orta kulakta hem de damar duvarında, irritasyon ile fibroblastlar uyarılmakta ve miktarı artmaktadır. çoğalan bu hücreler anormal miktarda kollajen lif üreterek damar lümenini dolduran ve damar dışına doğru da uzanan sklerotik plakları oluşturmaktadır. Kulakta ise aynı şekilde çoğalan fibroblastlar ile kollajen lif sayısı artmakta ve submukoza tabakasını kalınlaştırarak bazen tüm orta kulak kavitesini kaplayacak kadar yaygın sklerotik plaklar oluşturmaktadır. Her iki dokuda da oluşan bu bağ dokusu kitlesi üzerine kalsiyum iyonları çökerek dejenerasyonu tamamlamakta ve maruz kalan doku-organa göre değişik klinik bulgular yaratmaktadır. Sklerotik doku nedeniyle orta kulakta kemikçiklerin hareketinin engellendiği hastalar işitme kaybı ile, damar akımının bozulduğu hastalar ise akut veya kronik dolaşım bozukluğuna bağlı şikayetler ile karşımıza çıkmaktadır. Hastayı bize getiren neden bu kadar farklı olsa dahi, tüm hastalarda bu semptomlara yol açan patolojik yapı aynıdır (2-4,22-24).

Işık mikroskobu incelemelerimiz ile hem atheroskleroz hemde timpanosklerozda gördüğümüz, her yönde düzensiz uzanan kollajen fibriller ve bunlar arasındaki kalsifiye alanlar, elektron mikroskobu çalışmaları ile de desteklenmiştir. Damar duvarının yapısında var olan düz kas hücreleri ile dolaşımdan gelerek intimada oluşan lezyondan giren ve mediaya doğru ilerleyerek atherom plağının yapısına katılan lipidler, dokuda oluşan dejenerasyona sekonder olarak ortamdaki değişikliklere katılan elemanlardır. Damar endotelinde hasar olduğunda başlayan enflamasyon bir yandan fibroblastların sayısını artırarak kollajen artışına yol açarken diğer yandan da düz kas hücrelerini stimule etmektedir. Düz kas hücrelerinin sayısı artmakta ve bu hücreler lezyona katılmakta ancak bu stimülasyon ve katılma tamamen bu hücrelerin ortamda bulunmasından ve primer patolojik süreçten etkilenmesi ile olmaktadır. Düz kas hücreleri ve lipid elemanlar lezyonun başlamasında etkili değildirler, sadece lezyonun ilerlemesinde rol alırlar. Atherosklerotik doku oluşumu uzun yıllar boyunca devam eden bir süreç olduğundan, bu hücrelerin reaksiyona katılması kaçınılmazdır. Orta kulak spesmenlerimizde, düz kas ve lipid elemanların sklerotik alanlarda gözlenmemesi, bu yapılara gerek olmadan da sklerotik doku oluşabileceğini ve bu yapıların ikincil rolleri olduğu görüşümüzü desteklemektedir.

Her iki doku incelemelerimizde, az sayıda da olsa iltihabi hücrelerin varlığı dikkat çekicidir. Damarın intima tabakasındaki iltihabi hücre proliferasyonu, "hasara karşı reaksiyon" olarak açıklanmaktadır. Trombosit, makrofaj ve lökositlerden oluşan küçük trombusların endotelial hasar üzerinde toplandığı, organize olduğu ve dejeneratif sürece katıldığı düşünülmektedir. Damar duvarındaki düşük dereceli inflamasyonun göstergesi olan bu hücreler, benzer şekilde orta kulakta karşılaştığımız sklerotik yapı içinde de yer almaktadır. Bu hücrelerin

varlığı, orta kulaktaki effüzyon veya iltihabi eksüdanın timpanoskleroz oluşumundaki katkısını gösteriyor olabilir. Her iki dokuda da, artmış bağ dokusu arasında yaygın olarak dağılan bu hücreler, patogeneizde iltihabi cevabın rol aldığını düşündürmektedir (24-29).

Atherosklerozis ve timpanosklerozis; travma, endotel hasarı, enfeksiyon gibi bir nedenle başlayan ve uzun yıllar devam eden bir sürecin son görünümüdür. Bu süreç; bağ dokusunun hasara karşı verdiği reaksiyon sonucu, kalınlaşma, hyalenizasyon ve kalsifikasyon ile gider. Işık ve elektron mikroskobu çalışmalarımız ile hem damar duvarında ve atherom plağında, hem de orta kulakta gözlediğimiz bu durum, hasara yol açan etken ve maruz kalan bireylerin özellikleri farklı dahi olsa, dokuların herhangi bir irritasyona karşı verdiği reaksiyon ile bu reaksiyonun histopatolojik görünümünün temel olarak aynı olduğunu göstermektedir. Organ fonksiyonuna göre dokuların yapısına eklenmiş bulunan bazı özellikli hücre grupları da bu süreçten etkilenmekte ve dejenerasyona katılmaktadır. Bu katılma, tamamen ortamda bulunmalarından ileri gelen sekonder bir etkilenme olduğundan, değişik dokularda patolojik görünümlerin farklı olduğunu düşünmek yanlış olur.

Reaksiyonun temel mekanizmalarının aynı yollardan geçmesi ve son cevabın benzer görünümü, risk faktörlerinin doku değişikliklerine olan etkisini düşündürmektedir. Atherosklerozda risk faktörleri uzun yıllardan beri ayrıntılı klinik ve deneysel çalışmalarla tariflenmiş ve tedavi protokollerinde de yerini almıştır. Yine de, bilinen tüm risk faktörlerini taşımak atheroskleroz gelişimine yeterli olmamaktadır. Ailede atherosklerotik hastalık bulunmasının, en önemli risk faktörü olarak gösterilmesi, hastalığın genetik temeli olduğunu düşündürmektedir. Diabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi diğer riskler, bu genetik temelin üzerine eklenen daha az önemli faktörlerdir.

**Atherosklerotik ve timpanosklerotik dokularda gösterdiğimiz ortak reaksiyon yolları, vücutta herhangi bir irritasyonla karşılaşarak reaksiyon veren tüm dokular için aynı olabilir. Bu durum, atherosklerozda gösterilen genetik-ailesel yatkınlığın, tüm dokular tarafından paylaşıldığını ve timpanosklerozun da aynı genetik özelliğin orta kulaktaki görüntüsü olduğunu düşündürmektedir. Bu konunun klinik çalışmalarla desteklenmesi ve timpanosklerozun, yaşamın ileri dönemlerinde oluşabilecek atherosklerotik bir lezyonun erken belirtisi olarak kabul edilip edilemeyeceğinin ortaya konması gerekmektedir.**





## **SONUÇ**

**1) Atherosklerozis ve timpanosklerozis; iki farklı dokuda, değişik uyarılara karşı verilen reaksiyonun son ürünleridir.**

**2) Timpanosklerotik spesmenler ışık mikroskobu ile incelendiğinde; kollajen liflerde belirgin artış, kalsifikasyon, iltihabi hücrelerde ve özellikle fibroblastlarda artış saptanmıştır.**

**3) Timpanosklerotik spesmenler elektron mikroskobu ile incelendiğinde; kollajen liflerin hemen tüm alanlarda değişik yönlerde düzensiz olarak dağıldığı, liflerin aralarında ve çevresinde kalsifiye birikimlerin yer aldığı, iltihabi hücrelerin özellikle fibroblastların yapısal bozukluk göstermeden artış gösterdiği saptanmıştır.**

**4) Atherosklerotik spesmenler ışık mikroskobu ile incelendiğinde; kollajen liflerde belirgin artış, kalsifikasyon, iltihabi hücrelerde ve özellikle fibroblastlarda artış ve köpüksü histiositler ile düz kas hücreleri izlenmiştir.**

**5) Atherosklerotik spesmenler elektron mikroskobu ile incelendiğinde; kollajen liflerde düzensiz artış, liflerin çevresinde ve aralarında kalsifiye birikimler, düz kas ve iltihabi hücrelerde yapısal bozukluk olmadan artış saptanmıştır.**

**6) Atherosklerotik spesmenlerde timpanosklerotik spesmenlerden farklı olarak, damar lümeni ve cidarının yapısı gereği köpüksü histiositler ve düz kas hücreleri görülmüştür.**



**7) Her iki dokunun gösterdiği reaksiyonun benzerliği, risk faktörlerinin rolü de düşünöldüğünde, genetik-ailesel yatkınlığı ön plana çıkarmaktadır. Bu genetik yatkınlık timpanosklerotik bireylerde de göz önüne alınmalı ve timpanosklerozun yaşamın ileri dönemlerinde atheroskleroz geliştirme potansiyeli yönünden prognostik kriter olarak ele alınıp alınamayacağı klinik çalışmalarla değerlendirilmelidir.**



## ÖZET

Atherosklerozis, mortalite nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan ve arter duvarlarının kalınlaşmasıyla giden bir hastalıktır. Temel lezyonu atherom plağı olan bu hastalıkta hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve obesite gibi risk faktörleri öne çıkmaktadır. En önemli risk faktörü olarak ise, aile öyküsünün pozitifliği gösterilmektedir. Timpanosklerozis, orta kulağın enfeksiyon, effüzyon ve travma gibi irritanlara karşı verdiği bir reaksiyonun son ürünüdür. Orta kulakta oluşan sklerotik birikimler, kemikçik sistemi etkileyerek işitme kaybına yol açmaktadır. Hem atherosklerozda hemde timpanosklerozda belirgin olan; risk faktörlerine maruz kalan her bireyde hastalığın görülmemesidir.

Atherosklerotik ve timpanosklerotik lezyonlar ışık ve elektron mikroskopu ile karşılaştırıldıklarında, her iki dokuda ortak özellikler göze çarpmaktadır. Hem damar duvarında, hemde orta kulak mukozasında kollajen dokuda artış, hyalenizasyon, kalsifikasyon ve iltihabi hücreler saptanmıştır. Bu ortak bağ dokusu cevabı, iki değişik dokunun değişik irritanlara karşı verdiği cevabın son ürünlerinin benzer olduğunu göstermektedir. Bu benzerlikler, atherosklerozda görülen genetik yatkınlığın orta kulakta da karşımıza çıktığını düşündürmektedir.

## **KAYNAKLAR:**

- 1.** Berliner J, Navab M, Fogelman A, Frank J, et al: Atherosclerosis: Basic mechanisms. *Circulation*, 91(9): 2488-2496, 1995
- 2.** Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 366: 801-805, 1993
- 3.** Atherosclerosis. In: Cotran R, Kumar V, Robins S. (eds). *Robins Pathologic Basis of Diseases*. Fifth edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp: 473-488, 1994
- 4.** Robert L: Aging of the vascular wall and atherosclerosis: role of the elastin-laminin receptor. *Atherosclerosis*, 123: 169-179, 1996
- 5.** Goldstein JL, Brown MS: Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver CR, Beaudet AC, Sly Ws and Valle D. (eds). *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. McGraw-Hill Book Co, New York, 1215-1250, 1989
- 6.** Betteridge DJ, Broome K, Durrington PN, Mann JI, et al: Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Br Med J*, 303: 893-899, 1991
- 7.** Godsland IF, Wynn V, Path FRC, Crook D: Sex, plasma lipoproteins and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions. *Am Heart J*, 114: 1467-1503, 1987
- 8.** MPM de Maat, Pittersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluft C: Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis*, 121: 185-191, 1996
- 9.** Kekalainen P, Sarlund H, Pyörälä K, Laakso M: Family history of coronary heart disease is a stronger predictor of coronary heart disease morbidity than family history of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 123: 203-213, 1996
- 10.** Sheehy JL, House WF: Tympanosclerosis. *Arch Otolaryngol*, 76: 151-157, 1962
- 11.** Zöllner F: Tympanosclerosis. *Arch Otolaryngol*, 78: 533-544, 1963
- 12.** Chang IW: Tympanosclerosis. Electron microscopic study. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 68: 62-72, 1969
- 13.** Igarashi M, Konishi S, Alford BR, Guilford FR: The pathology of tympanosclerosis. *Laryngoscope*, 80: 233-243, 1970

- 14.** Sorensen H, True O: Histology of tympanosclerosis. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 73: 18-26, 1971
- 15.** Smyth GDL: Tympanosclerosis. *J Laryngol Otol*, 86: 9-14, 1972
- 16.** Tos M, Bak-Pedersen K: Middle ear mucosa in tympanosclerosis. *J Laryngol Otol*, 88: 119-126, 1974
- 17.** Dennis RG, Whitmire RN, Jackson RT: Action inflammatory mediators on middle ear mucosa. *Arch Otolaryngol*, 102: 420-424, 1976
- 18.** Ferlito A: Histopathogenesis of tympanosclerosis. *J Laryngol Otol*, 93: 25-37, 1979
- 19.** Schiff M, Poliquin JF, Catanzaro A, Ryan AF: Tympanosclerosis. A theory of pathogenesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 89 (suppl 70): 1-16, 1980
- 20.** lack RW, Maw AR, Capper JWR, Kelly S: Prospective study of tympanosclerosis developing after grommet insertion. *J Laryngol Otol*, 98: 771-774, 1972
- 21.** Söderberg O, Hellström S, Stenfors LE: Structural changes in the tympanic membrane after repeated tympanostomy tube insertion. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 102: 382-390, 1986
- 22.** Moller P: Tympanosclerosis of the ear drum. A scanning electron microscopic study. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 91: 215-221, 1981
- 23.** Schiff M: Tympanosclerosis: clinical implications of the theory of pathogenesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 92: 625-639, 1983
- 24.** Moller P: Tympanosclerosis of the ear drum in secretory otitis media. *Acta Otolaryngol (suppl) (Stockh)*, 414: 171-177, 1984
- 25.** Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G, et al: Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation*, 88: 359-362, 1993
- 26.** Bauriedel G, Kandolf R, Schluckeiber S, Welsch U: Ultrastructural characteristics of human atherectomy tissue from coronary and lower extremity arterial stenoses. *Am J Cardiol*, 77(7): 468-474, 1996
- 27.** Bobryshev YV, Lord RS, Warren BA: Calcified deposit formation in intimal thickenings of the human aorta. *Atherosclerosis*, 118 (1): 9-21, 1995

**28.** van Zanten GH, de Graaf S, Slootweg PJ, Heijnet HF, Connolly TM, de Groot PG, Sixma JJ: Increased platelet deposition on atherosclerotic coronary arteries. *Atherosclerosis*, 93 (2): 615-632, 1994

**29.** Babaev VR, Bobryshev YV, Sukhova GK, Kasantseva IA: Monocyte/macrophage accumulation and smooth muscle cell phenotypes in early atherosclerotic lesions of human aorta. *Atherosclerosis*, 100 (2): 237-248, 1993

