

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DENEYSEL AKUT OTİTİS MEDİA VE EFFÜZYONLU OTİTİS
MEDİADA HİPERKALSEMİNİN TİMPANOSKLEROZ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Mustafa ÖZKAN

**UZMANLIK TEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Murat YARIKTAŞ

"Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
1859-TU-09 No.Su ile Desteklenmiştir"

2010 - ISPARTA

TEŞEKKÜR

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim, tezimin tamamlanması süresinde desteğini ve sabrını ve uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve samimiyetini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Murat Yarıktaş'a;

Eğitimim boyunca bilgi ve sabırlarıyla eğitimimime katkıda bulunan Anabilimdalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Tüz'e ve hocam Prof. Dr. Harun Doğru'ya, ilgi ve desteğiyle her zaman yanımda olan değerli hocam Doç.Dr. Hasan Yasan'a ve eski kıdemli ağabeyim Yrd. Doç. Dr. Giray Aynali'ya, histopatolojik incelememde tezimin tamamlanmasına yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Metin CİRİŞ'e;

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarım, KBB hemşire ve personellerine;

Sonsuz sevgileriyle hep yanımda olan çok değerli annem, babam ve kardeşlerime;

Türkiye'de eğitimim boyunca ilgi, sevgi ve emekleriyle hep yanımda olan amcam, yengem ve kuzenlerime;

Beraber hayat yolunda yürüdüğüm sevgisini hep hissettiğim biricik eşim Nimet'e ve hayata gözlerini açarak mutluluğuma mutluluk katan kızım Özden Defne'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mustafa ÖZKAN
Isparta - 2010

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kulak Embriyolojisi.....	2
2.1.1. Dış Kulak Yolu ve Aurikula Gelişimi	2
2.1.2. Kulak Zarı Gelişimi	2
2.1.3. Orta Kulak Gelişimi.....	2
2.1.4. Orta Kulak Kemikçiklerinin Gelişimi.....	3
2.1.5. İç kulağın Gelişimi.....	3
2.1.6. Temporal Kemiğin Gelişimi	3
2.2. Kulak Anatomisi	4
2.2.1. Kulak Kepeçesi.....	4
2.2.2. Dış Kulak Yolu	4
2.2.3. Orta Kulak.....	4
2.2.4. İç Kulak.....	5
2.2.4.1. Kemik Labirent.....	5
2.2.4.2. İç Kulak Kanalı.....	6
2.2.5. Kulak Zarı	6
2.3. Kulak Histolojisi ve İşitme Fizyolojisi	6
2.3.1. Kulak Histolojisi	6
2.3.2. İşitme Fizyolojisi	7
2.3.2.1. Hava Yolu ile İşitme	7
2.3.2.2. Östaki Tüpü.....	8
2.3.2.3. Orta Kulaktaki Kas Refleksleri.....	8
2.3.2.4. Kemik Yolu ile İşitme.....	9
2.3.2.5. İç Kulak.....	9
2.4. Akut Otitis Media	10

2.4.1. Tanım ve Terminoloji	10
2.4.2. Epidemiyoloji.....	10
2.4.3. Risk Faktörleri	10
2.4.4. Etyopatogenez.....	11
2.4.5. Klinik	11
2.4.6. Tanı	11
2.4.7. Laboratuvar.....	12
2.4.8 Tedavi	12
2.4.8.1. Medikal Tedavi.....	12
2.4.8.2. Cerrahi Tedavi	13
2.4.9. Komplikasyonlar.....	13
2.4.10. Otitis Medianın Sekelleri.....	14
2.5. Efüzyonlu Otitis Media.....	15
2.5.1. Tanım ve Terminoloji	15
2.5.2. Epidemiyoloji.....	15
2.5.3. Etyopatogenez.....	16
2.5.3.1. Östaki Tüp Disfonksiyonu	16
2.5.3.2. İnflamasyon ve Sitokinler.....	16
2.5.3.3. Gaz Değişim Teorisi	17
2.5.3.4. Adenoid Dokusu ve EOM.....	17
2.5.3.5. EOM ve Alerji	18
2.5.3.6. Otoimmün Faktörler	18
2.5.3.7. İnfeksiyon	18
2.5.3.8. EOM’da Effüzyonun Karakteri	19
2.5.4. Klinik	19
2.5.5. Tanı	20
2.5.6. Tedavi	21
2.5.6.1. Medikal Tedavi.....	21
2.5.6.2. Cerrahi Tedavi	22
2.6. Kalsiyum Metabolizması ve Patolojik Kalsifikasyon.....	23
2.6.1. Kalsiyum Metabolizması	23
2.6.2. Patolojik Kalsifikasyon.....	23

2.6.2.1. Distrofik Kalsifikasyon.....	24
2.7. Timpanoskleroz	24
2.7.1. Tanım ve Terminoloji	24
2.7.2. Epidemiyoloji.....	25
2.7.3. Etyopatogenez.....	25
2.7.3.1. İnflamasyon	25
2.7.3.2. Doku Travması	26
2.7.3.3. Otoimmün Faktörler	27
2.7.3.4. Serbest Oksijen Radikalleri	27
2.7.3.5. Genetik Faktörler	28
2.7.4. Kalsifikasyon	28
2.7.5. Klinik	29
2.7.6. Tedavi	30
2.7.6.1. Koruyucu Tedavi	30
2.7.6.2. Medikal Tedavi	30
2.7.6.3. Cerrahi Tedavi	30
3. MATERYAL – METOD	31
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	41
ÖZET	44
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

AOM	: Akut otitis media
EOM	: Effüzyonlu otitis media
m.	: Musculus
n.	: Nervus
OM	: Otitis media
SNİK	: Sensörinöral işitme kaybı
TS	: Timpanoskleroz
VT	: Ventilasyon tüpü
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
DKY	: Dış kulak yolu

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma gruplarının genel özellikleri	32
Tablo 2. Histopatolojik incelemede evre ve görünümünün karşılaştırmalı skorlaması ..	34
Tablo 3. Çalışma gruplarının inflamasyonun evrelerine göre dağılımı	37
Tablo 4. Kulak zarlarının ve orta kulak mukozasının histopatolojik değerlendirmelerine göre grupların istatistiksel karşılaştırılması	39
Tablo 5. Çalışma gruplarında Ca açısından normal ve zengin diyet alan grupların ortalama Ca ve P değerleri	40

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Çalışma grubuna dahil edilen ratların kulak zarının otoendoskopik doğal görünümü	32
Resim 2. Pars tensada effüzyona bağlı retraksiyon izlenmektedir	33
Resim 3. Timpanik membranda akut otitis mediaya bağlı hiperemi ve arka alt kadranda perforasyon izlenmektedir	33
Resim 4. Masson trikrom (x40) ile boyanmış spesimende normal kulak zarı (siyah ok) ve malleus (sarı ok) görülmektedir	34
Resim 5. Hematoxilen Eozin (x40) ile boyanmış spesimende kulak zarındaki eksuda hakimiyeti (kırmızı oklar) izlenmektedir	37
Resim 6. Masson Trikrom (x100) ile boyanmış spesimende zarın orta kulağa retraksiyonu ve vasküler neoformasyon izlenmektedir	37
Resim 7. Masson Trikrom (x40) ile boyanmış spesimende kulak zarında (siyah ok) hyalinizasyon izlenmektedir	38
Resim 8. Hematoxilen Eozin (x40) ile boyanmış spesimende kulak zarında hyalinizasyon ve orta kulakta submukozal nötrofil hakimiyeti izlenmektedir	38

1. GİRİŞ

Timpanoskleroz (TS) orta kulak kronik ve rekürren inflamasyonu sonrası gelişen orta kulak bağ dokusu ve timpanik membranın kalsifikasyonudur. İnsidansı otitis media (OM) geçiren hastalarda % 20 ila % 43 düzeyindedir (1). Patogenezi hala net olarak anlaşılamamakla birlikte çalışmalarda, inflamasyonun süreci başlatan ana etken olduğu konusunda ortak bir görüş mevcuttur (2). Bu inflamatuvar süreçte bioaktif moleküllerin orta kulak mukozası ve vasküler yapıyla etkileşimi önemli rol oynar. Erken çalışmalar ayrıca değişik sitokinlerin, inflamatuvar mediatörlerin ve büyüme faktörlerinin orta kulak mukozasıyla olan etkileşiminin öneminden bahsetmektedir (3). Sadece timpanik membranın etkilendiği vakalar miringoskleroz olarak adlandırılır. Ayrıca timpanik membran TS'nin en sık görüldüğü odaktır. Sadece timpanik membranın etkilendiği vakalar işitme problemi oluşturmazken, epitimpanum, promontoryum veya iç kulağın etkilendiği vakalarda işitme problemi ortaya çıkar (1).

Histolojik olarak orta kulak ve mastoid mukozada hyalen dejenerasyonla seyreder. Ayrıca histolojik olarak kollajen fibrillerde artışa ve buna bağlı olarak kan damarları ve hücrelerde azalmaya neden olan progresif fibroblast infiltrasyonu görülür. Bu süreç ayrıca hyalinizasyon ve kalsifikasyona zemin hazırlar. Serum kalsiyum (Ca) düzeyi vücutta absorbe edilen ve ekskrete edilen Ca tarafından belirlenir. Persistan hiperkalsemi özellikle serum fosfat düzeyinde yüksekse renal parankim, damar duvarları, kalp kapakları, gastrik mukoza, eklemlere yakın tendonlarda ektopik kalsiyum birikintileri görülebilmektedir. Akut otitis media (AOM) varlığında TS patogenezinin araştırılması ve Ca'dan zengin diyetle hiperkalsemi varlığında TS oluşturulması modeli daha önceki bir çalışmada tanımlanmıştır. Burada AOM'da hiperkalseminin TS'ye gidişte normokalsemiye göre daha fazla bir yatkınlık gösterdiği belirtilmiştir (4). Ancak hiperkalseminin orta kulağın inflamatuvar süreçleri olan AOM ve effüzyonlu otitis media (EOM) daki etkileri konusunda çalışmalar mevcut değildir.

Çalışmamızda amacımız EOM ve AOM'da hiperkalseminin TS'ye olan eğilimini karşılaştırmalı olarak değerlendirerek TS patogenezinde önemli olabilecek etkenleri ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kulak Embriyolojisi

Dış, orta ve iç kulağın gelişimi 3 ayrı germ yaprağından olur.

2.1.1. Dış Kulak Yolu ve Aurikula Gelişimi

Aurikula ilk üç tanesi birinci brankial arkta geri kalan üç tanesi ise ikinci brankial arkta kaynaklanan altı tane kıkırdak noktadan gelişerek oluşur. Birinci brankial arkta kaynaklanan kıkırdak noktalardan tragus, heliks kökü ve heliks üst kısmı gelişirken ikinci brankial arkta kaynaklanan kıkırdak noktalardan ise antitragus, antiheliks ve lobül gelişir. Dış kulak yolu ise birinci ektodermal yarık dorsalinden kaynaklanan bir boru şeklinde içeri doğru ilerleyerek oluşur (5).

2.1.2. Kulak Zarı Gelişimi

Kulak zarının dış yüzü birinci ektodermal yarığın ektoderminden, iç yüzü ise birinci endodermal cebin endoderminden gelişir. Bu ilişki 4. yada 5. haftalarda sağlanmaktadır. İki tabakanın arasına mezoderm girerek fibröz tabakayı oluşturur (5).

2.1.3. Orta Kulak Gelişimi

Orta kulak üçüncü haftadan itibaren gelişmeye başlar. Birinci endodermal cebin dışarıya doğru gelişmesiyle orta kulak boşluğu ve östaki borusu oluşmaya başlar. Birinci endodermal cepten gelişen östaki borusunun şekillenmesi tamamlandıktan sonra sakkus antikus, medius, süperior ve postikus adlı dört kese meydana gelir. Bu keseler orta kulak, mastoid, petröz kemik havalı hücrelerini yapacak şekilde organize olurlar. Birleşen keselerin arasındaki mukozal katlantılar orta kulaktaki oluşumlara kan damarları taşır. Sakkus antikus anterior Von Tröltsch cebini, sakkus medius: attik ve petröz hücrelerin havalanmasını, sakkus superior: arka Von Tröltsch cebini ve alt inkuidal boşluğu, antrum ve mastoid hücrelerin skuamöz parçasını havalandırır. Sakkus süperior ve mediustaki mukozal katlantı pnömatisasyon sürresi boyunca ortadan kalkmaz ise Körner septumu meydana gelir (5).

2.1.4. Orta Kulak Kemikçiklerinin Gelişimi

Kemikçikler birinci ve ikinci brankial arkın mezenşimal dokusunun orta kulakta yoğunlaşmasıyla meydana gelir. İnkudomalleolar taslak yaklaşık 4,5 haftalık embriyoda izlenebilmektedir. Malleus ve İnkus Meckel kıkırdağından tek bir taslak halinde gelişir. Dört aylık embriyoda kemikleşmeye başlarlar. Malleus processus brevisi Meckel kıkırdağından bağımsız olarak intramembranöz kemikleşmeyle ortaya çıkar. Stapes gövdesi, bacakları ile tabanının timpanik yüzü Reichert kıkırdağından gelişirken, tabanının vestibüler yüzü otik kapsülden gelişir (5).

2.1.5. İç kulağın Gelişimi

Kulağın 3 ana bölümünden ilk önce gelişen iç kulaktır. Ektodermden gelişir. Embriyonel hayatın 3. haftasında yüzeyel ektodermin kalınlaşarak lamina otikayı oluşturur. Kısa bir süre sonra içe çöker. Böylece nöral oluk ve akustiko fasial tümsek ortaya çıkar. Bunlar birleşerek iç kulak taslağı yüzey epitelinden ayrılarak vezikül halini alır. Otik vezikül adını alan bu yapıdan ayrılan hücre grubu rhombensefalın ile vezikül arasında statoakustik ganglionu yapar. Statoakustik ganglion daha sonra üst ve alt olmak üzere ayrılarak spiral ve vestibüler ganglionları yapar. Bir tanesi Corti organına diğeri utrikulus ve duktus semisirkularis içine doğru ilerler. Zar labirent yüzey ektodermi kökenli epitelyal yapı tarafından oluşturulur. Membranöz labirentin etrafını mezenşim sarar. Mezenşim zamanla kıkırdağa daha sonra ise kemik yapıya dönerek kemik labirenti oluşturur (5).

2.1.6. Temporal Kemiğin Gelişimi

Temporal kemik nörokranial iskelete ait bir kemik yapısıdır. Petröz, mastoid, timpanik ve skuamöz olmak üzere 4 ana parçaya ayrılmaktadır. Bu parçalardan petröz olanı enkondral kemikleşme mekanizması ile gelişmekte iken, mastoid, timpanik ve skuamöz parça intramembranöz kemikleşme mekanizması ile gelişmektedir. Enkondral yolla gelişen petröz kemik ile intramembranöz yolla gelişen skuamöz, timpanik ve mastoid kemikler daha sonra birleşerek tek bir kemik yapıya dönüşerek temporal kemiği oluştururlar (5).

2.2. Kulak Anatomisi

Kulak anatomisi dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç ana bölüme ayrılır.

2.2.1. Kulak Kepçesi

Başın yan tarafına 30 derecelik açı yaparak tutunurlar. Lateral yüzünde çıkıntı ve girintiler yapar. Heliks kulağın çıkıntılı kenarına verilen addır. Konka, heliks tarafından üstte cymba, altta cavum conchae olmak üzere ikiye ayrılır. Cavum conchae yı alttan sınırlayan antitragus ile tragus arasında insisura intertrajika bulunur. Konka arka ve üst taraflarda antiheliks ile sınırlanır. Kulak kepçesi dışta deri ve içte elastik bir kıkırdaktan yapılmıştır (6).

2.2.2. Dış Kulak Yolu

Tragustan timpanik membrana uzaklık 4 cm, konkadan timpanik membrana uzaklık 2,5 cm dir. Membran kanalın iç ucundadır ve oblik seyirlidir. Bu nedenle kanalın tabanı ve ön duvarı posterior duvar tavanından 6 mm daha uzundur. İç kısmı anteroposterior, orta kısmı posterior yönündedir. Kıkırdak ve kemik olmak üzere iki kısma ayrılır. Kıkırdak kısım 8 mm uzunluğunda olup lateral 1/3 ünü oluşturur. Kemik kanala ve aurikuler kartilaja sıkıca yapışmıştır. Kıkırdak kısım derisi kıl, yağ ve serumen bezleri içerir. Kemik kısımda bunlar kaybolur, deri altı dokusu azalır ve cilt doğrudan periosta yapışır. Dış kulak yolunun duyarlılığını V. sinir sağlar. Ayrıca VII, IX ve X. sinirlerinde dal verdikleri kabul edilir. Dış kulak yoluna kulak kepçesine dal veren arterlerden başka A. maksillaris internadan bazı dallar da gelir. Lenfatikleri kulak kepçesi ile aynıdır (5,6).

2.2.3. Orta Kulak

Orta kulak sagittal planda yerleşme gösteren yarık yapılı boşluktur. Anterosüperior 15 mm, vertikal 15 mm, transvers olarak epitimpanumda 6 mm, mezotimpanumda umbo seviyesinde 2 mm, hipotimpanumda 4 mm dir. Orta kulak tabanını ağırlıklı olarak juguler bulbus, tabanın posterior kısmını da stiloid proçes, posterior duvarını, piramidal, kordal ve stiloid eminensler oluşturur. Anterior duvarını, karotis kanalının petröz bölümü, tensör timpani kası ve östaki tüpünün ağzı yapar. Orta

kulağın lateral bölümünü, kulak zarı ve skuamöz kemiğin skutum kısmı oluşturur. Orta kulak tavanını tegmen timpani yapar. Medial duvarını promontoryum, pontikulus ve subiculum oluşturur. Orta kulaktaki önemli yapılar: Üç adet kemikçik (malleus, inkus, stapes), iki adet kas (m. tensör timpani ve m. stapedius) ve fasial sinirin timpanik segmentidir (6).

2.2.4. İç Kulak

2.2.4.1. Kemik Labirent

Uzun eksenini 20 mm uzunluğundadır. Petröz piramidin arka yüzüne paralel seyrederek. Kemik labirent santraline vestibül lokalize olmuştur. 4 mm çapındadır. Medial duvarında eliptik reses, sferik reses ve vestibüler akuadukt bulunur. Modiolus adı verilen santral eksen etrafında 2,5 tur atan 32 mm uzunluğunda spiral kanala koklea adı verilir. Spiralin tepesi aşağı, laterale ve öne doğru seyrederek. Kokleanın bazal kıvrımındaki timpanik kanalda koklear akuadukt başlar. Petröz piramidin inferior yüzünde huni şeklinde bir delik olarak sonlanır. Semisirküler kanallar 3 tanedir. Lateral veya horizontal, süperior veya anterior, posterior veya inferior olarak adlandırılırlar. Her biri yaklaşık bir dairenin üçte ikisi kadar uzunluktadır. Oval pencere önündeki vestibül ve kokleiform prosese komşu timpanik kavitenin periostu arasında uzanan yapı fissula antefenestram adını alır. Oval pencerenin posteriorundaki otik kapsüle doğru olan invajinasyonu ile fissula postfenestram meydana gelir. Skala media, iç yanda osseos spiral lamina ve dış yanda kokleanın kemik duvarı arasında uzanan spiral epitelyal kanaldır. Utrikül, eliptik reseste yerleşmiş eliptik bir tüptür. İnferiorundan utrikuler kanal çıkar ve sakkuler kanal ile birlikte endolenfatik kanalı oluşturur. Utrikuler kanal bu yapıdan çıkarak sakkuler kanal ile beraber endolenfatik kanalı oluşturur. Sakkül, sferik resete yerleşmiş eliptik yassı kesedir. Duktus reuniens aracılığıyla koklear kanalla ve utrikuler ve sakkuler kanallar aracılığıyla utrikülle birleşir. Endolenfatik kanal, utrikuler ve sakkuler kanalların bir uzantısı olarak ortaya çıkar. Vestibülün posterolateral duvarındaki bir olukta yerleşmiştir ve vestibüler akuadukt içinde ilerleyerek endolenfatik keseye açılır. Membranöz labirent kemik labirent içine yerleşmiştir (6).

2.2.4.2. İç Kulak Kanalı

Posterior kraniyal fossa ve petröz kemik arasında uzanan kemik yapılı nörovasküler kanaldır. Fasyal, koklear, vestibüler siniri ve labirentin arter ve veni içerir. Medial ucu porus veya meatus olarak adlandırılır. Horizontal çapı yaklaşık 3,68 mm, vertikal çapı 3,72 mm, uzunluğu ise ortalama 8 mm dir. Membranöz labirentin kanlanması büyük oranda anterior inferior serebellar arterin dalı olan arasıra direk olarak baziller arterden sağlanır (6).

2.2.5. Kulak Zarı

Meatus acusticus internus ile cavitas tympanicayı ayırır. DKY tabanı ile ortalama 55 derecelik bir açı yapar. En uzun çai 9-10 mm olup yukarıdan aşağıya ve önden arkaya doğru uzanır. En kısa çapı ise 8-9 mm kadardır. Zarın sulcus tympanica yapışan kısmı daha kalındır ve anulus fibrocartilagineus adını alır. Anulus tympanicusun üst kısmında incisura tympanica (Rivinus çentiği) bulunur. Bu çentiktem başlayarak malleusun proc. lateralisine uzanan iki plika bulunur. Bu yapılara plika mallearis anterior ve posterior adı verilir. Bu plikalar arasındaki kulak zarı bölümünde orta tabaka bulunmadığı için diğer bölümden daha incedir. Bu zar bölümüne pars flaksida adı verilir. Geri kalan bölümü pars tensa adını alır. Kulak zarının dış yüzünde manibrum malleinin yapışma yeri yukarıdan aşağıya ve önden arkaya doğru bir çizgi şeklinde uzanmaktadır. Bu yapıya stria mallearis adı verilir. Bunun üst ucundaki kabartıya prominentia mallearis adı verilir ve malleusun processus lateralis tarafından oluşturulur. Zarın en çökük merkezi umbo olarak adlandırılır. Işıkla kulak muayenesinde zarın ön-alt kısmında parlak üçgen şeklinde saha görülür. Işığın yansımalarıyla oluşan bu sahaya Politzer üçgeni denilir (7).

2.3. Kulak Histolojisi ve İşitme Fizyolojisi

2.3.1. Kulak Histolojisi

Timpanik membran dış kulak yolunun en sonunda yer alır. Dış yüzeyi ince bir epidermisle, iç yüzeyi ise timpanik kavite ile devamlı basit küboidal epitelle örtülüdür. Bu iki örtü arasında kollajen, elastik ve fibroblastlardan oluşmuş bağ dokusu vardır.

Membranın ön üst kadranı bağ dokusu tabakasının ince olması nedeniyle gevşek ve daha şeffaftır. Bu bölge Schrapnell zarı adını alır.

Orta kulak boşluğu periosta sıkıca yapışık ince lamina propria'nın üstünde bulunan tek katlı yassı epitelyum ile döşelidir. Östaki borusunun yanında ve iç kısımlarda, orta kulağı çevreleyen tek katlı epitelyum yavaşça titretilen tüylü yalancı çok katlı silindirik epitele dönüşür (8).

2.3.2. İşitme Fizyolojisi

İşitme; ses dalgalarının dış, orta, iç kulak ve koklear sinir aracılığı ile beyin sapından geçip kortekste işitme merkezi tarafından algılanmasıdır (9). İşitmenin meydana gelebilmesi için ses kaynağı, ses dalgalarını ileten uygun bir ortam ve bunları algılayan reseptör organına ihtiyaç vardır. Normal insan kulağının işitme seviyesi 0-120 dB arasındadır. İşitmede en rahat aralık ise 50-70 dB arasındadır. Dış kulak yolunda başlayıp oval pencerede sonlanarak giden ses enerjisi akımına "hava yolu işitme" denir. Bu işitme ses uyarısına en büyük duyarlılık gösterecek anatomik ve fizyolojik özelliğe sahiptir. Bununla birlikte sağlam koklea çevresindeki kemiklerin ses enerjisi akımıyla uyarılmasıyla işitme sağlanabilir ki buna "kemik yolu ile işitme" denir (10).

2.3.2.1. Hava Yolu ile İşitme

Dış ortamdaki ses dalgaları ilk olarak kepçe ile karşılaşmaktadır. Kepçe sesleri toplayarak dış kulak yoluna iletir. Dış kulak yolunda ses amplifiye edilir. Özellikle 4000 Hz'de bu amplifikasyon 12 dB'e ulaşır. Kulak zarına ulaşan ses dalgaları kemikçikler yoluyla oval pencereye iletir. Yuvarlak pencereye olan iletimi engeller. Böylelikle ses dalgaları oval pencereden sıvı ortama geçmiş olur.

Sıvı ortama iletilmiş olan ses dalgaları sıvı ortama geçişte belli bir oranda enerji kaybına uğramaktadır. Havadan sıvı ortama geçen ses dalgası yaklaşık 30 dB kadar kayba uğrar. Kulak zarı ve kemikçiklerin görevi burada hava ortamından sıvı ortama geçişi ve iç kulak sıvılarının akustik direncinden oluşan enerji kaybını önlemektir.

1. Malleus ve inkus arasındaki kaldıraç şeklindeki eklemün işitsel enerjisinin malleustan inkusa 1.3 kat fazla olarak aktarılmasına imkan sağlar.

2. Kulak zarının titreşen bölümünün genişliği ve stapes tabanının genişliği arasında yaklaşık 1/18 oranında fark vardır. Bu hidrolik etkiyle birlikte kulak kemikçiklerinin kaldıraç etkisi ses enerjisi iç kulağa yaklaşık 22 kat daha artırılmış olarak iletilir. Bu değer dB hesabı olarak 24 dB'e eşittir. Enerji kaybını karşılama konusunda bir başka görüş ise Helmholtz'un "Konik Kaldıraç Hipotezi" dir. Buna göre sirküler ve radial liflerden oluşan kulak zarı üzerine çarpan sesler umboda toplanıp, burada 30 dB'lik bir amplifikasyona neden olur. İnsan kulağında oval ve yuvarlak pencereler sağlam olsa bile, orta kulak iletici sistemin yokluğu 40-60 dB'lik kayba yol açar. Bu durum faz farkı olmaksızın her iki pencereye birden gelen ses dalgaları iç kulak sıvılarına yeteri kadar geçememektedir. Aynı şekilde kulak zarı yokluğunda dış kulak yolundan gelen sesler oval pencere ile birlikte yuvarlak pencereye çarpılmaktadır. Bu durumda iki pencereye gelen enerji farkı kadar iç kulak sıvıları titreşecektir. Bu nedenle işitme kaybı faz farkı teorisi nedeniyle daha fazla olacaktır (10).

2.3.2.2. Östaki Tüpü

Sesin zardan kemikçik sistemine ve iç kulağa iletiminde en önemli özellik dış ve orta kulak ortamının eşit basınca sahip olmasıdır. Bu basınç eşitleme östaki tüpü tarafından sağlanmaktadır (10).

2.3.2.3. Orta Kulaktaki Kas Refleksleri

Orta kulak boşluğunda insan vücudunun en küçük kasları olan m. tensor tympani ve m. stapedius yer almaktadır.

M. tensor tympani malleusu gerip gevşeterek zarın akustik impedansında değişime neden olur. Böylece zarın sese karşı duyarlılığını değiştirir. Yüksek şiddetteki seslerde zarı gevşeterek iç kulağa aşırı derecede ses gitmesine engel olur. M. Stapedius ise 70-90 dB ses şiddetinde kasılır. Böylece stapes tabanını orta kulağa doğru çekerek iç kulağı yüksek şiddetteki seslerden korur (10).

2.3.2.4. Kemik Yolu ile İşitme

Koklea, etrafındaki kemik dokuların titreşimi ilede uyarılabilir. Bu iletimde iki yol tanımlanmıştır. Birincisi kafatası kemiklerinin titreşmesinin koklear kapsülü titreştirmesi şeklindedir. İkinci yol ise osseotimpanik yol olarak adlandırılan kafa kemiklerinin orta kulak iletici mekanizmalarına yansması şeklindedir. Böylece orta kulak kemikçikleri titreşmeye başlar.

Fizyolojik olarak önemli olmadığı düşünülen kemik yolu iletiminin odyolojik açıdan önemli bir değeri vardır. Çünkü bu işitme sensörinöral işitme kaybı (SNİK) nın bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır. Hem hava yolu hem kemik yolu ile iletilen ses enerjisinin kokleaya ulaşma mekanizmaları temelde aynıdır. Kokleaya ulaşan ses enerjisi koklear sıvıda dalgalanmaya ve baziller membranda titreşime neden olur (10).

2.3.2.5. İç Kulak

Stapes tabanı oval pencere içerisinde, ses dalgasının siklusuna uyan sıklıkta içeri ve dışarı hareket eder. Böylece her bir siklusun bir fazında, lamina basillaris üzerindeki belli noktada lamina basillaris yukarı doğru hareket eder. Tüylü hücre stereosiliumlar demetler halinde dışyan taraf doğru hareket eder. Stereosiliumlar içindeki potasyum kanalları açılır. Bu kanallar yardımıyla endolenften içeri doğru potasyum girdikçe, tüylü hücreler depolarize olur. Depolarize tüylü hücreler n. koklearis liflerine ek nörotransmitterler salar. Her siklusun diğer fazı boyunca, aynı 5 olay bu defa zıt polarizasyon ile ortaya çıkar. Böylelikle bu beş olayın hepsi uyaran sesin frekansında bir osilasyon meydana getirir. Tek tek her biri sözkonusu olduğunda ise, ses basıncı arttıkça amplitüdde yükselir. Bir saf sesin her bir siklusunda, stapes oval pencereye girip çıkar. Buna bağlı olarak lamina basillaris deplase eden bir basınç dalgası meydana gelir. Lamina basillarisin tümü boyunca, maksimum deplasmanı uyaranın primer frekansı ile uyumlu bir “ilerleyen dalga” meydana gelir. Lamina basillaris maksimum deplasmanı, yüksek frekanslar için tabana yakın bölgede, alçak frekanslar için apekse yakın bölgede pik değer ulaşır. Tonotopik organizasyon kokleadan kortekse kadar olan tüm işitme sistemi boyunca korunmuştur (11).

2.4. Akut Otitis Media

2.4.1. Tanım ve Terminoloji

AOM, orta kulak ve temporal kemiğin havalı boşlukları ile östaki tüpünü kaplayan mukozanın ani başlangıçlı enfeksiyonuna denir (12). Çocuklarda en sık görülen ve en sık antibiyotik kullanımına neden olan enfeksiyondur (13).

2.4.2. Epidemiyoloji

Üç yaşına kadar bütün çocukların hepsi en az bir kez AOM geçirir. Bebek ve küçük çocuklarda risk en fazladır, pik dönem 6-15 aylar arasındadır (14).

2.4.3. Risk Faktörleri

İnsidansı arttıran risk faktörleri:

1. Erkek cinsiyet,
2. Yarık damak veya diğer kraniofasyal anomalilerin mevcudiyeti,
3. Kreş-yuva gibi kalabalık ortamlarda bulunma,
4. Pasif sigara içimi,
5. Anne sütü almama,
6. Ailede (kardeş veya ebeveyn) OM öyküsü,
7. Reflü varlığı,
8. Üst solunum yolu enfeksiyonu atakları (viral veya bakteriyel) ,
9. Hipertrofik adenoid dokusu,
10. Lokal ve genel bağışıklık yetersizliği,
11. Biberon kullanımı,
12. Alerji (5,12,15,16).

2.4.4. Etyopatogenez

AOM'lerin %70'i bakteriyel enfeksiyonlar sonrası oluşmaktadır. Son yıllarda AOM'nin, bakteriyel patojenlerin virüsler tarafından nazofarenksten orta kulağa yayılmalarının kolaylaştırıldığı bir koenfeksiyon olduğu görüşü yaygınlık kazanmaktadır. Buna ilaveten AOM'lı hastaların orta kulak sıvılarının %30'unda virüs tespit edilmiştir (17). AOM'lerin %25'inde orta kulak sıvısında hiçbir patojen mikroorganizma saptanamazken AOM'lerin %10'undan azında virüsler sorumlu gibi görünmektedir. AOM'nin en sık rastlanan bakteriyel etkenleri *Streptococcus pneumoniae* (%40-50), tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* (%30-40), ve *Moraxella catarrhalis*'tir (%10-15). *Staphylococcus aureus*'a ve anaeroplara seyrek rastlanır. A grubu streptokoklar büyük çocuklarda sıktır ve daha çok, perforasyon ve mastoiditle ilişkilidir. Gram-negatif basiller yenidoğanlarda, bağışıklığı baskılanmış bireylerde ve kronik süpüratif OM'de görülür (18).

AOM veya Rekürren OM insidansını en çok arttıran risk faktörünün üst solunum yolu enfeksiyonlarının olduğu literatürde belirtilmektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonları ile birlikte östaki tüp disfonksiyonu AOM patogenezinde en önemli mekanizmadır (16). Gerçektende özellikle 2 yaş altı çocuklarda bu hassasiyet oldukça fazladır. Çocuklarda östaki borusu daha kısa, horizontal ve nazofarengal konumludur (17). Bu nedenle adenoid vejetasyon veya viral enfeksiyonlar sırasında geçici gelişen nasofarengal lenfoid hiperplazi östaki ağzını mekanik bloke edebilir, adenoidit; ödem ve enfeksiyonun yayılabilmesi açısından da risk oluşturabilir (15).

2.4.5. Klinik

Kulak ağrısı ve otore; en önemli lokalize edici bulgulardır. Otore perforasyon sonucu gelişir. Ateş 1 yaş altı bebeklerde % 70 oranında görülür (15).

2.4.6. Tanı

AOM'nin kesin tanısı için üç özellik aranır:

1. Hastalığın akut başlangıçlı olması,

2. EOM,

3. Akut yangı belirtileri veya bulgularının varlığı (19).

Kulak akıntısı, kulak zarının bombe görünmesi, kulak zarının arkasında kabarcıklar veya hava-sıvı seviyesi görülmesi veya kulak zarının hareketlerinde azalma saptanması; effüzyonu düşündürür. Kulak zarı hareketlerindeki azalmayı tespit edebilmek için pnömatik otoskopi yapılması gereklidir (17,20). Akut yangı bulguları kulak zarında belirgin kızarıklık ve kulak ağrısıdır. Kulak ağrısı, bebeklerde daha önce var olmayan kulak çekiştirme veya kulak ovma hareketleri ile de kendini gösterebilir (19).

2.4.7. Laboratuvar

Rutin laboratuvar testleri tanıda yardımcı olmaz. Lökosit, sedimantasyon ve CRP de artış görülebilir. Steril kulak kültürü saptanan vakalarda bu testlerin normal çıkma ihtimali daha yüksektir (21-24).

2.4.8 Tedavi

2.4.8.1. Medikal Tedavi

Tedavinin ilk aşaması, kulak ağrısının giderilmesidir. Tedavide parasetamol veya ibuprofen kullanılabilir (25). Komplike olmamış AOM'nın tedavisi empiriktir. Komplike olmamış vakalarda antibakteriyel ajan verimden bekleme yapılabilir fakat antibakteriyel ajan verilecekse ilk tecih amoksisilin olmalıdır. İlk 48 saat içinde tedaviye yanıt yoksa hasta tanı doğruluğu açısından değerlendirilmelidir. Antibiyotiksiz izlenmişse amoksisilin başlanır, amoksisilin almaktaysa ikinci sıra ilaçlara (yüksek dozaj amoksisilin/klavulonat, sefdinir, sefpodoksim, sefüroksim, azitromisin, klaritromisin) geçilir. Üç gün boyunca, günde tek doz parenteral seftriakson da uygulanabilir. İkinci sıra ilaçlara da yeterli bir yanıt alınamıyorsa timpanosentezle kültür alınması ve hastaya klindamisin başlanması önerilir (18). Son zamanlarda antibiyotik direnci AOM tedavisinde sorun yaratmaya başladığından antibiyotik seçiminde toplumdaki antibiyotik direnci saptanarak tedavi uygulaması gerekliliği savunulmaktadır (26).

2.4.8.2. Cerrahi Tedavi

AOM da cerrahi olarak timpanosentez uygulanabilir. AOM'da cerrahi endikasyonlar şu şekildedir.

1. Genel tablosu ağır, şiddetli kulak ağrısı olan hastalar,
2. Antibiyotik tedavisine yetersiz cevap,
3. Antimikrobiyal tedavi alan hastada OM gelişimi,
4. Süpüratif otit komplikasyon riski ve süpüratif otit komplikasyonu geçirmiş hastalar,
5. Yenidoğan ve immun sistem yetersizliği olan hastalar (27).

2.4.9. Komplikasyonlar

AOM'li çocuklarda infratemporal ve intrakraniyal komplikasyon sıklığı 1/100000 civarındadır (18). En sık görülen komplikasyon, kulak zarı perforasyonudur.

AOM'a bağlı komplikasyonlar aşağıdaki gibidir:

Intratemporal Kemik

Orta Kulak

İletimsel işitme kaybı

Fasiyal paralizi

Ossikuler hasar

Zar perforasyonu

Temporal kemik

Mastoidit

Petrozit

İç kulak

Labirentit

Sinirsel tip işitme kaybı

Ekstratemporal

Intrakraniyal Komplikasyonlar

Menenjit

Epidural abse

Subdural abse

Beyin absesi

Sinus lateralis trombozu

Otitik Hidrosefali

Ekstrakranial Komplikasyonlar

Bezold Absesi

Zigomatik Abse

Postaurikuler Abse(5,11,15)

2.4.10. Otitis Medianın Sekelleri

OM'de sekel orta kulak ve mastoid hücrelerdeki iltihabi reaksiyonun bu boşluklardaki mukoperiosteumun dışına taşmadığı durumlara denir (5).

OM'ye bağlı sekeller aşağıdaki gibidir:

Atelektazi,

Adeziv OM,

Retraksiyon poşları,

TS,

Kulak zarı perforasyonu,

Kemikçik erozyonu,

İletim tipi işitme kaybı,

SNİK (28-33).

2.5. Efüzyonlu Otitis Media

2.5.1. Tanım ve Terminoloji

EOM, genel ve lokal enfeksiyon belirti ve bulguları olmadan sağlam kulak zarı arkasında sıvı toplanması sonucu ortaya çıkan orta kulak inflamasyonuna denir (34). Süpüratif olmayan OM, serotimpanum, glue ear, sekretuar OM gibi birçok tanımlama getirilmiştir. Orta kulakta sıvı birikmesinde hala net olarak ortaya konamayan pek çok etken bilinmekle beraber hastalıkla ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (35).

EOM'da de üç haftalık süre boyunca sıvının kalıcı olması durumu, akut dönem olarak kabul edilir. Effüzyon üç aydan uzun sürüyorsa kronik olarak değerlendirilir (36). AOM ve EOM arasında yarı yarıya bir ilişki mevcuttur. AOM'ların iyileşmesinden sonra orta kulakta sağlam kulak zarı arkasında geçici effüzyon olabilir. Effüzyonların %50'si dört hafta içinde ve %80'i sekiz hafta içinde kaybolur. AOM sonrası % 10 oranında EOM'un 3 ay kadar persiste olabileceği belirtilmektedir (37). Bu nedenle bir AOM atağının ardından orta kulakta kalan efüzyon, ancak üç aylık kritik süreyi geçerse EOM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir (5,38). Ayrıca Marchisio ve ark. (39), yaptıkları çalışmada kronik EOM'da nazofarengeal florada taşıyıcılık oranını, 2-12 yaş arası çocuklarda kronik olmayan vakalara göre yüksek bulmuşlar ve oranı % 90 gibi yüksek bir rakam olarak belirtmişlerdir.

2.5.2. Epidemiyoloji

Toplum kaynaklı çalışmalarda %7 ile %15 arasında insidans oranı bildirilmiştir (40,41).

Bu hastalığın nemli iklimlerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha sık olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur. İmamoğlu ve ark. (42) yapmış oldukları çalışmada yarı kırsal kesimde yapılan ilkokul taramalarında EOM insidansını % 10,19, şehir merkezindeki ilkokullarda ise % 5,55 bulmuşlardır.

2.5.3. Etyopatogenez

EOM orta kulakta sıvı birikimi ile karakterize ve orta kulak mukozasında patolojik değişikliklerle giden OM tipidir. Östaki tüpü disfonksiyonu, virüs ve bakterilerin katılımı, immünolojik ve biyokimyasal etkenler EOM patogenezinde rol almasına rağmen etyopatogenez hala tam olarak anlaşılamamıştır (35, 43, 44). Bununla birlikte patogeneze birçok faktör bulunmasına rağmen iki ana etkenin, orta kulak mukozasında değişiklikle giden inflamasyon ve östaki tüp disfonksiyonu olduğu yönündedir (44-46). EOM yukarıda bahsettiğimiz etyolojik etkenlerin olaya katıldığı inflamatuvar mediatörlerin görev aldığı, immunité aracılıklı bir hastalıktır (44).

2.5.3.1. Östaki Tüp Disfonksiyonu

Östaki tüp disfonksiyonu EOM'da düşünülen en önemli patogenetik mekanizmadır. Buna göre intrinsik veya sonradan kazanılmış östaki tüp disfonksiyonu EOM patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Normalde östaki tüpü mekanik olarak açılarak orta kulak basıncı dış atmosfer basıncını dengeler ve orta kulakta biriken sıvı ve debrisini temizler. Fiziksel tıkanıklık veya kasların çalışmamasına bağlı gelişen östaki tüp disfonksiyonu direkt olarak effüzyon oluşmasına ve diğer faktörler tarafından oluşturulan OM tablosunun düzelmemesine neden olur. Yine burada orta kulakta meydana gelen inflamasyonun persistansı yine intrinsik yada kazanılmış östaki tüp disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (43). Tensor veli palatini kasının anatomik ve fizyolojik varyasyonuna bağlı östaki tüp disfonksiyonu nedeniyle yarık damaklı çocuklarda EOM çok sıktır (47).

2.5.3.2. İnflamasyon ve Sitokinler

İnflamasyon EOM patogenezinde en önemli patogenetik mekanizmalardan biridir (45). Kültür negatif orta kulak effüzyonlarında % 67 saptarken, kültür pozitif kulakların effüzyonlarında ise % 80 oranında endotoksin bulunur (48). Bakteri hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit yapılı endotoksin, inflamatuvar süreci başlatabilen bir etkidir. Bakteri lizisi sonrası açığa çıktığı için effüzyonlarda bakteri saptanmadan da bulunabilmektedir (49,50). EOM ile ilgili son çalışmalar ise orta kulakta mikrobiyal yayılım ve endotoksin maruziyeti sonrası TNF- α ve IL-1 β 'nin öneminden

bahsetmektedir. Maeda ve ark. (48), yaptıkları çalışmada EOM'un erken döneminde IL-1 β seviyesi artarken, TNF- α seviyelerinin erken ve kronik dönemde artış gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Yellon ve ark. (51) ile Himi ve ark. (52), yaptıkları çalışmalarda TNF- α düzeyinin orta kulak effüzyonlarının süresi ile korele olduğunu göstermişlerdir. Bu sitokinlerden TNF- α doku hasarı, kemik rezorpsiyonu ve fibrozis ile ilgili olduğu düşünülmektedir. TNF- α ve IL-1 β haricinde IL-6 ve IL-8 inflamasyonun başlaması ve devamında önemli bir role sahiptir (43). Lee ve ark. (53) ise yaptıkları çalışmada TNF- α 'nın mikrovasküler permeabilite artışı, nötrofil infiltrasyonu ve subepitelyal ödeme neden olduğunu göstermişlerdir.

Bu nedenle son zamanlarda EOM patogenezinde, 'ortak sitokin sistemi' adı verilen glukoprotein yapıdaki moleküllerin etkileşimi sonrası meydana gelen inflamatuvar süreçten bahsedilmektedir. TNF- α , IL1 β , IL-8 ve bu sitokinlerin etkilerini inhibe eden IL-10 yukarıda bahsettiğimiz gibi EOM'da meydana gelen immunolojik yanıtın parçaları olarak inflamatuvar süreçte rol alırlar (54).

2.5.3.3. Gaz Değişim Teorisi

EOM'da ortaya atılan bir başka teori ise gaz değişim teorisi olarak adlandırılmaktadır. Bu teori orta kulağın östaki borusu ile havalanmadığını, asıl havalanmanın orta kulak ve mastoid mukozası altındaki venöz damarlardan gaz değişimi ile olduğunu ileri sürmektedir. Mukozal gaz değişiminin yetersiz olması, orta kulakta kısmi CO₂ basıncının yükselmesine neden olarak orta kulak pH'sını asit tarafa kaydıracağı düşünülmektedir. Ayrıca orta kulaktaki enfeksiyon ve enflamasyonla CO₂ yapımı artmaktadır. Silia hareketlerinin bozulmasına zemin hazırlayarak drenajı etkiler. Sonuç olarak, orta kulak mukozasında sekretuar hiperplaziye (metaplazi) neden olarak effüzyon oluşumuna zemin hazırladığı belirtilmektedir (35).

2.5.3.4. Adenoid Dokusu ve EOM

Adenoid dokusu ve EOM arasındaki ilişki uzun zamandan beri tartışılmasına rağmen EOM patogenezinin açıklamaya yetmemektedir (54). Adenoid ile EOM arasındaki ilişki ilk olarak 1870 yılında Meyer tarafından belirtilmiştir. EOM'u östaki borusunun mekanik tıkanıklığı ile açıklayan Politzer'in 'Hydrops ex vacuo' teorisinin

geçerliliğini kaybetmesine rağmen, adenoid dokusunun Toynbee etkisiyle östaki borusunun fonksiyonel çalışmasını etkilediğini ve buna bağlı orta kulakta negatif basınç oluştuğu düşünülmektedir. Adenoid hipertrofinin EOM patogenezindeki rolü sadece östaki borusu fonksiyonuyla sınırlı değildir. Aynı zamanda nazal solunumu ve mukosilier sistemi etkileyerek de rol almaktadır. Son yıllarda adenoidin kronik veya tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu kaynağı olduğu ve bu nedenle EOM patogenezinin etkilediği görüşü belirginlik kazanmaktadır. Sonuçta nazofarenkste patojen mikroorganizma kolonizasyonu artmakta ve bunların fonksiyonu bozuk olan östaki borusu ile orta kulağa iletilmesi sonucu tekrarlayan OM veya EOM ortaya çıktığı öne sürülmektedir (35).

2.5.3.5. EOM ve Alerji

EOM'un alerjik ve atopik bünyeli hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Tedaviye dirençli olguların ev tozu ve yiyecek alerjisi yönünden değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Yine tüm bunlara karşıt olarak alerjinin EOM etyopatogenezinde rol almadığını belirten yayınlarda mevcuttur (45,55).

2.5.3.6. Otoimmün Faktörler

Orta kulakta effüzyon içerisinde antikorlar, antijenler ve kompleman sistemi elemanlarının tesbit edilmesi, bunun bir immüno kompleks hastalığı olduğu fikrini doğurmuştur. Ancak, EOM'un bir immüno kompleks hastalığı olup olmadığı konusunda tartışmalar sürmektedir. Bununla birlikte persistan EOM vakaları yetersiz serum antikor yanıtı olarak düşünülmektedir (34).

2.5.3.7. İnfeksiyon

Daha önceleri EOM non enfektif bir inflamasyon olarak düşünülmesine rağmen son çalışmalar enfeksiyon ajanlarında EOM gelişiminde rol aldığını göstermiştir. Effüzyondan yapılan kültür çalışmalarında % 10 ila % 30 oranında enfeksiyon ajanları olarak *Str. Pneumonia*, *Hemophilus Influenzae* ve *Moraxella Catarrhalis* izole edilmiştir (34). OM ataklarında, nazofarenkste aynı mikroorganizmalar saptandığından dolayı nazofarenksin OM için kaynak odak olduğu

düşünülmektedir. Bu ajanlar içinde *Hemophilus Influenzae* EOM'da en sık izole edilen ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu gram negatif patojenden salınan endotoksin daha öncede belirttiğimiz gibi EOM'da inflamatuvar süreci başlatan stimulus olarak değerlendirilmektedir (50). Effüzyondaki endotoksinin konsantrasyonu effüzyonun viskozitesi ile doğru orantılıdır (49). Kim ve ark. (37), yaptıkları çalışmada orta kulak effüzyonlarında PCR ve fungal kültür ile fungal ajan arayarak, izole etmişler, persistan EOM ve AOM'da fungusun potansiyel etyolojik ajan olduğunu göstermişlerdir. Karlıdağ ve ark. (56), yaptıkları çalışmada oral kavite, adenoid dokusu ve tonsil dokusunda *Helicobacter Pylori* bulunması nedeniyle, orta kulak effüzyonundan PCR yöntemiyle *Helicobacter Pylori* aramışlar ve vakaların % 16,3'ünde *Helicobacter Pylori* saptamışlardır. Fakat ön çalışma olması nedeniyle ileri düzeyli çalışma gerekliliğinden bahsetmişlerdir. Ayrıca Tasker ve ark. (57), yaptıkları çalışmada orta kulak sıvısında pepsin düzeyine bakmışlar ve saptanan düzeyin mideden kaynaklandığını düşündürecek nitelikte olduğunu belirterek, reflününde orta kulakta inflamatuvar süreci başlatarak EOM'a neden olabileceğini belirtmişlerdir.

2.5.3.8. EOM'da Effüzyonun Karakteri

EOM'da orta kulakta biriken sıvı için iki ayrı mekanizma tarif edilmektedir. Bunlardan birincisinde effüzyon mukozal kapillerlerden transuda vasfında sızmaktadır. İkinci mekanizma ise orta kulak mukozasından eksudasyon şeklinde gerçekleşmektedir (44). EOM'lularda orta kulak mukozasındaki goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde belirgin bir artış vardır. Yapılan histopatolojik çalışmalarda, mononükleer hücrelerle karakterize subakut, kronik enflamatuvar reaksiyon ve tunika propriadaki damarlarda dilatasyon, silialı hücrelerde azalma, goblet hücrelerinde ve sekretuar granüllü siliasız epitelde artış gösterilmiştir. Goblet hücreleri ve submukozal bezlerin yaptığı salgı orta kulakta birikir ve bu durumda orta kulağın nazofarenksten gelen patojenlerle enfekte olması kolaylaşır (35).

2.5.4. Klinik

EOM'da çocuklarda lokal veya genel enfeksiyon belirtisi ve bulgusu yoktur. Çoğunlukla herhangi bir bulgu eşlik etmez. Çocukların sese cevap vermemeleri ve sese karşı tepkilerinin azlığı genellikle ebeveynlerin dikkatini çekmekte, böylece

çocuklardaki işitme kaybı farkedilmektedir. Denge bozukluğu eşlik edebilir. Ayrıca çocuklar kulaklarını çekiştirebilir ve tıkanıklık hissi olduğunu belirtebilirler. Küçük yaşlarda ortaya çıkan işitme kaybı çocukların konuşma ve dil yeteneği gelişimini engelleyebilir. Bilateral olgularda işitme kaybı daha ağır olacağı için fark edilmesi daha kolaydır (38). Çocuk ne kadar küçükse, çift taraflı olma şansı o kadar fazladır. Tek taraflı olgularda işitme kaybının farkına varılması daha da zordur (35). EOM'da işitme kaybı genelde 1 Khz altı frekanslarda gerçekleşmektedir. Orta kulaktaki effüzyon timpanik membran ve stapes tabanında hareket kısıtlılığına neden olmaktadır. Bu kısıtlılık lazer doppler vibrometre ile 200-8 Khz frekans aralığında kayıt edilmiştir (46).

2.5.5. Tanı

Otoskopik muayene hastalığın teşhsinde önemlidir. Normalde sedef renkli ve parlak olan kulak zarı, amber rengine bazen de gri toprak rengine dönebilir. Kulak zarı genelde şeffaftır. Kısmen retraksiyon olabilir. Kısmi effüzyonlarda hava sıvı seviyesi veya hava kabarcıklarına bağlı köpüksü görünüm olabilir. Ancak daha uzun süreli effüzyonlarda kulak zarı mat bir görünüm alır ve ışık üçgeni kaybolur. Ayrıca radyal kapiller damarlarda belirginlik görülebilir. Bazen zarın arkasında hava-sıvı seviyesi veya sıvı içinde hava kabarcıkları görülebilir. Bu kabarcıkların pozisyonla ve Valsalva manevrası ile yer değiştirmesi tipiktir. EOM için yüksek duyarlılığı olan pnömatik otoskopide, dış kulak yoluna uygulanan basınç değişiklikleri ile kulak zarı ve orta kulaktaki sıvının hareketleri değerlendirilebilir. Pnömatik otoskoplara yapılan muayenede ise seröz karakterdeki effüzyonda sıvı seviyesi izlenebilirken, müköz karakterdeki effüzyon da kulak zarı hareketsizdir. Ayrıca uygun hastalarda mikroskop altında kulak zarının değerlendirilmesi faydalıdır. EOM'un en önemli semptomu çoğunlukla iki taraflı olan işitme kaybı olduğundan, tanıda işitme testleri önem taşır. Diyapozon testleri uyumlu çocuklarda iletim tipi işitme kaybını ortaya koymada kullanılabilir. Küçük çocuklarda kooperasyon kurulamamakla beraber büyük çocuklarda diyapozon testi ile işitme kaybı olan kulakta Rinne negatifliği bulunur. Saf ses odyometrisinde biriken sıvının karakterine göre değişmekle beraber 25-40 dB arasında değişen iletim tipinde işitme kaybı saptanır. Ancak küçük çocuklarda yanlış sonuç verebileceğinden sınırlı değere sahiptir (35). Ayrıca bazı EOM'larda sensorinöral tipte işitme kayıpları da rapor edilmiştir. EOM'a bağlı AİK'de orta kulak ve koklea bazal tur arasındaki ilişki

nedeniyle tiz frekanslar etkilenir (58). İmpedans odyometrisinden timpanometri, EOM tanısında en çok kullanılan odyolojik tanı yöntemidir. İmpedans odyometrisi ile yapılan ölçümde genellikle B ve C2 tipi eğriler meydana gelir (45). Son yıllarda akustik refraktometre, EOM tanısında kullanıma giren diğer bir tetkiktir (35).

2.5.6. Tedavi

EOM tedavisinde yaş, kronik üst solunum yolu enfeksiyonları varlığı, adenoid hipertrofisi, nazal allerji vazomotor rinit, kraniyofasiyal anormallikler ve bağışıklık sistem bozuklukları gibi bünyesel risk faktörlerinin belirlenmesi gerekir. Ayrıca çevresel risk faktörleri de önemlidir. Tedavi planı yapılırken bu faktörler göz önüne alınmalıdır. Bunların dışında başta mevsim olmak üzere çevresel risk faktörleri de tedavi planında önemli rol oynarlar. Günümüzde EOM iki şekilde tedavi edilmektedir (35).

2.5.6.1. Medikal Tedavi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda EOM'da orta kulak sıvısında % 70'e varan oranlarda bakteri varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle tedavide antibakteriyel kullanımı uygundur. Seröz özellikte sıvı birikimi olduğunda medikal tedavi daha etkili olmakta, mukoid karakterdeki effüzyon varlığında ise medikal tedavinin etkinliği azalmaktadır. Sonuç olarak bu çalışmada EOM'nın tedavisinde azitromisin, amoksisilin-klavulonat, sefuroksim arasında anlamlı fark olmadığından maliyeti en düşük amoksisilini ilk tercih olarak belirtenler vardır (45). Ayrıca allerjik hiposensitizasyon ve östaki tüpü ventilasyon egzersizleri de kullanılabilir. Steroidlerin antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında yararlı olduğu bildirilmektedir. Steroidler orta kulaktan effüzyonun temizlenmesini kolaylaştırmaktadır. Ancak nüks oranını etkilememektedir. Bu oranı etkileyen etkenler çocuğun yaşı, mevsim, kronik ya da tekrarlayan bir ÜSYE kaynağı olup olmadığıdır. Antihistaminik, dekonjestan ve mukolitiklerin etkinliği yapılan çalışmalarda kanıtlanmamıştır. Pasif immünoglobulin uygulamasının EOM sıklığı üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (35).

2.5.6.2. Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviye yanıtız veya tekrarlayan kronik EOM olgularında, varsa öncelikle enfeksiyon odağı olabilecek adenoid dokusu ortadan kaldırılmalıdır. Adenoidektomi ile beraber parasentez ve aspirasyon uygulanır ve 2-3 aydan fazla süren kronik EOM'larda kulak zarına ventilasyon tüpü (VT) takılır. Adenoidektomi ve parasentez yapılan vakalarda effüzyon süresi ve nüksler azalmaktadır (59). EOM'un patofizyolojisi dikkate alındığında, sadece parasentez uygulamasıyla orta kulaktaki sıvının aspire edilmesi, yetersiz bir tedavi şeklidir. Parasentez deliği 48-72 saat içerisinde yeniden kapanır ve effüzyon birikmeye devam eder. EOM'daki asıl patoloji, mukozadaki inflamasyon ve sekretuar elemanlardaki hiperplazidir. Cerrahinin amacı biriken sıvıyı boşaltmak değil, bu süreci geri döndürmektir. Bunun için EOM'da tercih edilmesi gereken cerrahi tedavi parasentez ile birlikte VT takılmasıdır. Çocuklarda VT takılma endikasyonları şöyledir:

1. 20 dB üzeri işitme kaybı,
2. Konuşma ve dil gelişiminde gecikme açısından yüksek riskli hastalar (SNİK, kranyofasial anomaliler, nörolojik veya kognitif bozukluk),
3. Devam eden konuşma ve dil gelişiminde gerilik,
4. EOM ile ilişkili rekürren AOM atakları,
5. Adezyonlu veya adezyonsuz retraksiyon poşlarıyla giden zar değişiklikleri (38).

VT orta kulağın normal atmosfer basıncındaki hava ile havalandırılmasını sağlar. Böylece orta kulak basıncı normale döner, orta kulaktaki gaz konsantrasyonu normalleşir ve orta kulakta sıvı birikmesinin ve negatif basıncın neden olduğu işitme kayıpları düzelir. Timpanostomi tüplerinin spontan çıkmalarına izin verilmesi tavsiye edilir. Bunlar timpanik membranda yaklaşık 6-12 ay kalırlar. Tüp takılmasının en sık rastlanılan komplikasyonu otoredir. Timpanostomi tüpünün diğer komplikasyonları ise timpanik membranın kalıcı perforasyonu, TS, atrofik zar, kolesteatom, fasiyal paralizi ve sensörinöral işitme kayıplarıdır. EOM'un cerrahi tedavisinde tonsillektominin

herhangi bir rolü olmadığı saptanmıştır. EOM'un otolojik sonuç ve komplikasyonları kalıcı timpanik membran perforasyonu, kronik süpüratif OM, TS, adeziv OM, ossiküler nekroz, retraksiyon poşları, kolesteatom ve sensorinöral işitme kaybı olarak sıralanabilir. Etkili ve hızlı tedavi uygulanan hastalarda bu tür komplikasyonlar nadir görülmektedir (35). Lazer miringotomi ise ayaktan uygulanabilmesi nedeniyle son yıllarda popülerite kazanmıştır (60).

2.6. Kalsiyum Metabolizması ve Patolojik Kalsifikasyon

2.6.1. Kalsiyum Metabolizması

Erişkin vücudunda yaklaşık 1.3 kg Ca vardır. Ca % 99 oranında kemiklerde depo edilir, yalnızca % 1 kadarı ekstrasellüler sıvıda ve % 0,1 kadarı intrasellüler sıvıda bulunur. Kemikler bu nedenle ekstrasellüler Ca konsantrasyonu azaldığı zaman bir Ca kaynağı, Ca depolamak gerektiği zaman ise depo görevi görür (61). Normal total plazma Ca konsantrasyonu 10 mg/dl (2,5 mmol veya 5 meq/L) kadardır. Ca'nın %40'ı plazma proteinlerine bağlıdır. % 5-10'u sitrat ve fosfat anyonları ile noniyonize kompleksler yapar ve kalan % 50'si ise serbest iyonize Ca şeklindedir. Fizyolojik aktif olan miktar, serbest iyonize Ca'dır (62). Çoğu memeli, kuş, ve tatlı su balıklarında iyonize Ca 1,1-1,3 mmol/L arası bir derişimde tutulur. Ca'nın plazma proteinleri ile birlikteliği pH'ya bağlıdır; asidoz iyonize formu artırırken alkaloz azaltır (63). Ph'da ünite düzeyinde değişim iyonize Ca düzyinde 0,36 mmol/L'lik artışa veya azalmaya yol açar (64). Serum albumin düzeyinin 4 gr/dL altında olduğu durumlarda 4 gramdan eksik her gram albumin için Ca değerine 0.8 mg/dL eklenmelidir. Tersine albumin değeri 4gr/dL üzerinde ise 4 gr üzeri her albumin gramı için total Ca değeri 0.8mg/dL oranında azaltılır (63).

2.6.2. Patolojik Kalsifikasyon

Çeşitli hastalıklarda sık saptanan patolojik kalsifikasyon az miktarda demir, magnezyum ve diğer minerallerle birlikte Ca tuzlarının anormal depolanmasıdır. Ölmüş yada ölmekte olan dokularda meydana gelirse distrofik kalsifikasyon olarak adlandırılır. Distrofik kalsifikasyonda Ca metabolizma bozukluğu yoktur. Ca tuzlarının normal

dokularda depolanması ise metatstatik kalsifikasyon olarak adlandırılır. Metatstatik kalsifikasyon hiperkalsemi varlığında gerçekleşir (65,66).

2.6.2.1. Distrofik Kalsifikasyon

Distrofik kalsifikasyon deyimi dejenere doku ve/veya nekroze dokularda meydana gelen patolojik kalsifikasyonu tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. Bu patolojik kalsifikasyonla ilgili birçok mekanizma ortaya konmuştur. Bunlardan birtanesi hasar görmüş mitokondrinin Ca uptakeine neden olması ve pH değişikliklerinin lokal olarak hidroksil iyonunda artışa neden olması bunun ardından Ca düzeyini yükselterek hidroksiapatit oluşturması sayılabilir (65). Mitokondri, amorf yapılı $CaPO_3$ mineralleri için birikim yeri olarak görev yapar. Bu mineraller reverse fagositozla ekstrasellüler matrikse kaçmaktadır. Elektron dens Ca piroantimonat presipitatlarının kondrositlerde hücre iç membranına ve mitokondride interkristal aralığa çöker (67).

2.6.2.2. Metastatik Kalsifikasyon

Kan Ca ve fosfor (P) düzeyindeki biyokimyasal anormallik ile seyreden, normal dokuda Ca çökmesine metastatik kalsifikasyon denir. Tam olarak mekanizma bilinmemesine rağmen kan Ca ve P düzeyi ile ilişkilidir. Akciğer, mide mukozası ve böbrek gibi alkali ortama sahip dokularda görülme sıklığı diğer dokulara göre daha fazladır. Hiperparatiroidizm, kronik böbrek yetmezliği, kemik metastazına bağlı masif kemik hasarı ve artmış intestinal Ca absorpsiyunu sık görülen nedenlerdir. Bu patolojik kalsifikasyon süreci normal dokularda meydana gelebilmesi ve serum elektrolit seviyelerinin yüksek olması nedeniyle distrofik kalsifikasyondan ayrılır. Ayrıca hiperkalseminin distrofik kalsifikasyonda şiddetlendirdiği açıkça bellidir (65,68).

2.7. Timpanoskleroz

2.7.1. Tanım ve Terminoloji

TS, orta kulak enfeksiyonlarının iyileşme dönemindeki bir sekeli. Bu hastalık kalker birikimleri şeklinde ilk kez 1734 yılında Cassebohm tarafından tanımlanmıştır (69). 1956 yılında Zollner 'timpanoskleroz' sözcüğü kullanılarak orta kulakta kalsifikasyonla giden bu hastalığı metodolojik olarak tanımlamıştır (70).

Bundan sonraki yıllarda teknolojik gelişmelerin kulak muayenesinde rutin kullanıma girmesi ile TS yerleşim yerleri, klinik bulguları ve cerrahi tedavisi ile ilgili çalışmalar hızla artmıştır (69). Orta kulakta, kulak zarında ve nadiren de mastoid kavitede kalsifiye hyalen plaklar ile karakterizedir. TS tekrarlayan AOM veya EOM geçirenlerde ve VT takılanlarda sıklıkla görülmektedir (1,71). Sadece kulak zarının etkilendiği miringoskleroz vakaları genelde orta kulak cerrahisi geçiren veya VT takılan hastalardır (3).

Başlangıçta peynirimsi bir materyal iken hastalığın ileri evrelerinde kemiksi bir yapıya döner (1). Klinik olarak beyaz plaklar, sınırlı bir noktada olabileceği gibi at nalı şeklinde manibrium malleiyi çevreleyebilir. Plaklar elektron mikroskobu ile incelendiğinde düzensiz kollajen lifler ve Ca fosfattan oluştuğu gösterilmiştir (72). Plaklar sadece zarıda ise bu durum miringoskleroz olarak adlandırılmaktadır (71,73,74).

2.7.2. Epidemiyoloji

TS insidansı, kronik orta kulak enfeksiyonu olan hastaların değişik serileri arasında %20- %43 arasındadır (75). Bazı çalışmalarda kronik orta kulak enfeksiyonu sonrası kulakların üçte birinin TS'ye gittiği gösterilmiştir (70). VT uygulanan hastalarda insidansı %25- %35 arasındadır (73).

2.7.3. Etyopatogenez

TS'nin etiopatogenezi tam olarak anlaşılamamasına ve kapsamlı çalışmaların gerekliliğine rağmen, immunolojik reaksiyonların, enfeksiyon, inflamasyon, genetik yatkınlık ve travmanın etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (3, 71, 76-80). Bununla birlikte bu etyolojik ajanlar içinde inflamasyon sklerotik süreci başlatan ana etken olarak düşünülmektedir (3,81). Fakat inflamasyonun şiddeti göz önüne alındığında TS'nin gelişimi açısından fikir vermez. Yani hafif şiddetteki bir orta kulak inflamasyonunda dahi TS gelişebilmektedir (1).

2.7.3.1. İnflamasyon

TS'nin patogenezi tam olarak anlaşılmamakla beraber, araştırmacılar bunun orta kulakta meydana gelen non spesifik ve geri dönüşümsüz inflamasyon sonucu

oluşan hastalık tablosu olduğu konusunda birleşmişlerdir (70). TS gelişen hastalar daha önce AOM, EOM geçiren veya VT uygulanan hastalardır (82).

TS'nin inflamatuvar sürecinde üç evre mevcuttur:

1. Başlangıç evresi: İnflamasyon kollajen liflerini hasarlamaktadır. Bu inflamasyon esnasında orta kulak mukozası ve submukozal doku ödemlenir. Bu aşama reversibldir.

2. Onarım evresi: Fibroblast invazyonu meydana gelir. Kollajen birikimi ve hyalinizasyon meydana gelir. Doku düzgün yüzeyli bir hal alır. Geri dönüşümsüz aşama olarak kabul edilmektedir.

3. Son evre: Kalsifikasyon, nadiren de kemikleşme oluşabilir (83-88).

2.7.3.2. Doku Travması

Kulak zarında meydana gelebilecek her türlü travma miringoskleroza neden olabilir. Östaki tüpünün basınç düzenleme mekanizmasında meydana gelen aksama kulak zarı üzerine artmış bir basınç yüküne, sonuçta kulak zarının orta tabakasını oluşturan liflerde aşırı gerilme hatta yırtılmalara neden olmaktadır. Kulak zarı liflerinin aşırı gerilip yırtılması kulak zarında atrofi, retraksiyon ve sklerotik plakların oluşumuna yol açabilmektedir (89-91). Kulak zarı içine kanamanın uzun vadede miringoskleroz gelişimi ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar vardır (69,92).

Bu çalışmalara göre miringotomi sırasında oluşan kanamanın azaltılması uzun dönemde miringoskleroz gelişimini azaltabilmektedir (92). Hangi nedenle olursa olsun kulak zarına tatbik edilmiş olan ventilasyon tüpleri TS insidansında artışa sebep olur. Tos ve ark. (93), yaptıkları çalışmada normal titreşen zarın TS'ye neden olmayacağı VT takılması sonucu kulak zarı hareketlerini azaltan olayların kollajen tabakada hyalinizasyon ve kalsifikasyona neden olabileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte VT kulak zarının orta kısmındaki lifleri sürekli fiziksel ve inflamatuvar travmaya maruz bırakmakta ve membranın gerim yükünde artışa sebep olur. Hasar gören membran lifleri anormal iyileşme ile sonlanıp timpanosklerotik plak gelişebilir (90). Doku travmasıyla ilgili bir başka görüş ise EOM'da tanımlanmıştır. Bununla birlikte effüzyona bağlı

kulak zarındaki değişiklik ise ençok submukozal tabakada meydana gelir. Yapılan çalışmalarda bu tabakada ödem, fibrozis ve sirküler ve radyal liflerde azalma meydana gelmektedir (94). Sade (95), çalışmasında atelektazili kulaklarda bu lif tabakasının olmadığını göstermiştir. Wielinga ve ark. (96), yaptıkları çalışmada ise orta kulak effüzyonu sonrası gelişen TS'yi infektif süreçten çok mekanik hasar ve metabolik sorunlara bağlanmıştır.

2.7.3.3. Otoimmün Faktörler

TS otoimmun ve romatoid hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (81). Diğer bazı çalışmalarda önceden bir antijene karşı duyarlanmış bir organizmanın yeniden antijenle karşılaşması sonucu gelişen immunolojik reaksiyonların miringoskleroza neden olabileceğine dair görüşler mevcuttur (97). İnfeksiyonun otolitik enzim üretimi ve ödeme bağlı kulak zarı lamina propriasını hasara uğrattığı belirtilmiştir. Yıkım ürünleri dokuyu sensitize eden antijenik uyarılar şeklinde davranırlar. Bir sonraki enfeksiyonda lokal antikolar komplemanın rol aldığı güçlü bir immün yanıt oluştururlar (1).

Kolesteatom ve TS arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı yayınlarda bu iki hastalığın birbirinin insidansını artırdığı gösterilirken, diğer yayınlarda her iki durum arasında ilişki bulunamamıştır. Birçok yazar her iki hastalığın birlikte görülmesinin nadir ve rastlantısal olduğunda fikir birliğine varmışlardır (98,99).

2.7.3.4. Serbest Oksijen Radikalleri

İnflamatuar yanıt bioaktif moleküllerle, orta kulak mukozası ve vasküler yapılarıdaki hücreler arasında gerçekleşmektedir. Erken çalışmalar birtakım sitokinlerin, inflammatuar mediatörlerin ve büyüme faktörlerinin orta kulak mukozasına olan inflammatuar etkilerinden bahsetmektedir (1, 75, 100-103). Nitrik oksit ve diğer serbest oksijen radikalleri, sitokinlerin ve inflammatuar mediatörlerin intrasellüler ve ekstrasellüler etkileri sonucu salınmaktadır. Serbest oksijen radikalleri, ksantin oksidaz, nitrik oksit sentaz ve oksidatif fosforilasyondaki elektron transport zincirinden in vivo olarak üretilmektedir. Polimorf nüveli lökositlerden yine inflamasyonun bir parçası olarak serbest oksijen radikalleri salınmaktadır. Bununla birlikte geçici radikallerden olan süperoksit ve hidroksil radikalleri antioksidan mekanizmaları aşarak proteinlerin ve

nükleik asitlerin yapısını değiştirebilir ve lipid peroksidasyonuna neden olabilir. Bu hadiseler hücre ölümü veya yaşlanmasına, takip eden süreçte doku hasarına ve en nihayetinde kronik hastalık tablosuna neden olmaktadır (104). Bir çalışmada, TS oluşumunda OM'ler sırasında enflamatuvar hücrelerin ve bakterilerin ürettiği serbest oksijen radikallerinin önemli bir rolü olduğu ileri sürülmektedir (69).

Son çalışmalar kulak zarı travması veya VT uygulaması sonrasında serbest oksijen radikalleri vasıtasıyla miringoskleroz gelişimini sağladığını göstermiştir. Ayrıca antioksidanların TS'yi önleyici etkileri hayvan çalışmalarıyla da gösterilmiştir (73). *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyon ortamında önemli miktarda hidrojen peroksit üretmektedir. Serbest oksijen radikalleri en çok bağ dokudaki makrofajlar tarafından üretildiğinden hasarda en çok bu dokuda olmaktadır. Bir hayvan çalışmasında orta kulak enfeksiyonları ve parasentez sonrası doku hasarı ve sklerozun 9 saat gibi bir sürede oluşabildiği gösterilmiştir (69). Literatürde EOM'da ve travmatize kulak zarında serbest oksijen radikallerine ve nitrik okside bağlı miringoskleroz gelişimi üzerine çalışmalar mevcuttur (102, 105, 106).

2.7.3.5. Genetik Faktörler

Alpay ve ark. (107), yaptıkları çalışmada yüzey resptörü olan Toll-like reseptörlerin genetik zeminde TS'da farklı yanıt oluşturduğunu göstermişlerdir. Pirodda ve ark. (108), yaptıkları çalışmada ise TS ve atheroskleroz arasındaki ilişkiyi tanımlamışlar ve otoskopik muayene ile atherosklerozun önceden tanımlanması amacını taşımışlardır. Fakat bu sonuçların doğruluğunun ortaya konabilmesi için moleküler çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (69).

2.7.4. Kalsifikasyon

TS'de kalsifikasyon süreci yapılan ultrastruktürel çalışmalarla açıklığa kavuşmuştur. Buna göre kalsifikasyon, fibroblast mitokindrisinde başlamaktadır. Mitokondri içerisinde yoğun Ca, P ve alkalin fosfatın bulunduğu stoplazmik veziküller oluşur. Bunlara matriks vezikülleri denir. Bu yapılar hücre membranına girer ve apoptozis aracılığıyla hücre dışına çıkarak kalsisferülleri oluşturur. Kollajen matriksi

bu kalsisferüllerle kalsifiye olarak süreç tamamlanır. Sonuç olarak matriks vezikülleri normal ve patolojik durumlarda kalsifikasyon sürecini yapan ana yapıdır (109,110).

2.7.5. Klinik

Klinik olarak TS kulak zarının timpanosklerozu (miringoskleroz) ve orta kulak timpanosklerozu olarak iki ana başlık altında toplanır. Miringoskleroz sıklıkla ön kadranda daha az sıklıkla arka kadranda nadiren de at nalı şeklinde alt kadranı da içerecek şekilde izlenebilir. Sklerotik odaklar işitme üzerine 5-7 sene zarfında minimal etkili olmaktadır. Bu etki at nalı şeklindeki timpanosklerotik odaklarda daha fazladır. Orta kulak timpanosklerozlu vakaların çoğu çift taraflı olması ve ileri derecede iletim ya da mikst tip işitme kayıpları oluşturması bakımından önemli bir hastalıktır (5).

Kulak zarının durumuna göre TS iki tipe ayrılır:

1-Kapalı tip TS;

Kulak zarının sağlam olduğu olgularda genellikle, kulak zarının arka üstkadranda timpanosklerotik plak vardır. Daha az sayıdaki olgularda hem ön hem arka kadranda timpanosklerotik plak bulunur. Bu olguların miringosklerozdan farkı belirgin bir işitme kaybının olmasıdır (5).

2-Açık tip TS;

Orta kulak timpanosklerozlarının büyük çoğunluğu bu tipte olup kulak zarı santral perforedir (111). Ancak olguların %3'ünde marjinal perforasyon olabileceği belirtilmiştir (5). En sık manibrium mallei tutulumu görülmektedir. Bunu inkudostapedial eklem ve ardından stapes çevresi takip eder. Olguların yaklaşık yarısında TM hariç tutulmak üzere iki veya daha fazla sklerotik odak saptanmıştır (70).

Yuvarlak pencere vakaların çoğunda tutulmamıştır. Olguların büyük kısmında kemikçik zinciri hem orta kulakta hem de attikte timpanosklerotik plaklar tarafından fikse edilmektedir. Bu nedenle işitme kaybı genellikle 60 dB civarındadır. Otik kapsülün tutulduğu ciddi vakalarda iç kulak da etkilenebilir, bu durum sensörinöral işitme kaybına neden olur (84).

TS'ye bağlı işitme kaybı genellikle kemikçik fiksasyonuna bağlıdır (112).

2.7.6. Tedavi

2.7.6.1. Koruyucu Tedavi

Orta kulak inflamasyonu ile giden ve TS patogenezinde 3nemli rol oynayan OM atakları tedavi edilerek TS'ye gidiş engellenebilir (5).

2.7.6.2. Medikal Tedavi

Bu amaçla TS gelişimini 3nlemek amacıyla deneysel olarak Ca kanal blok3rlerinden diltiazem topikal olarak kullanılmış ve ratlarda TS gelişimini engellediği g3sterilmiştir. VT uygulanması sonrası antioksidan olarak E vitamini kullanılmış ve yine miringoskleroz gelişimini engellediği g3sterilmiştir. Ancak bu bulguların klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (73,113).

2.7.6.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavide yaklaşım hastanın Őikayetine ve hastalığın evresine g3re planlanmalıdır. Herhangi bir Őikayet tariflemeyen hastaya cerrahi m3dahale yapılmaz. Őikayet varsa hastalığın evresine g3re cerrahi planlanır. Buna g3re sadece TM'nın etkilendiği vakalarda miringoplasti uygulanır. TM ve kemikçik zincirde etkilenme s3z konusuysa timpanoplasti tip III uygulanır. TM ve oval pencere tutulmuşsa iki aşamalı timpanoplasti uygulanır. Promontoryum ve fasial kanal tutulumunda m3dahale yapılmaz (114).

3. MATERYAL – METOD

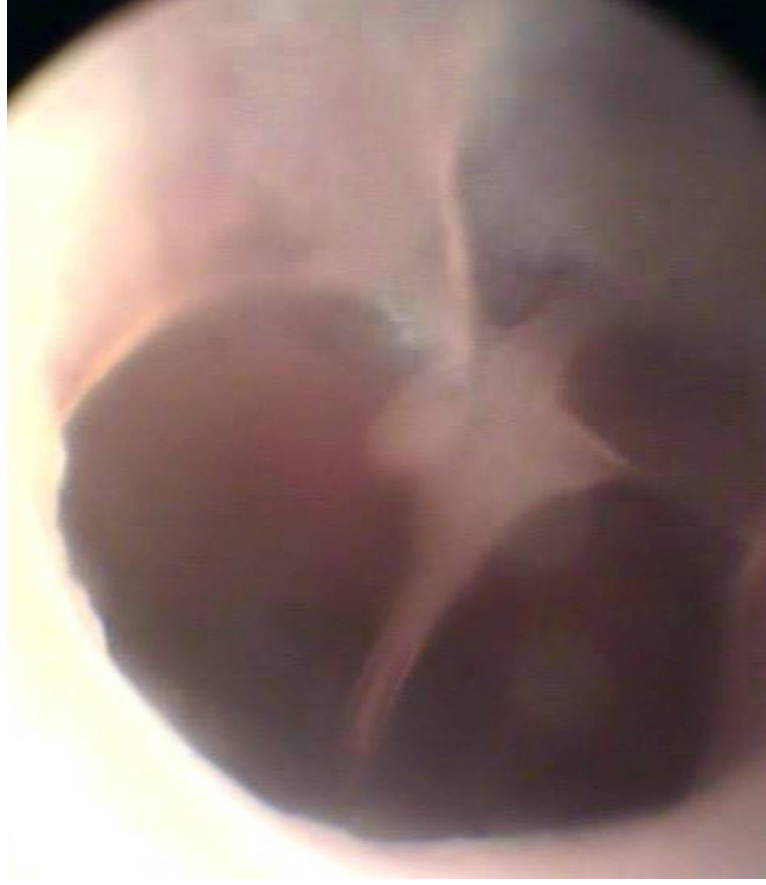
Bu çalışmada ağırlıkları 325±30 gram arasında değişen 30 adet Wistar Albino cinsi ratlar kullanıldı. Bilateral olmak üzere dış kulak yolları, timpanik membranları ve orta kulaklarının sağlıklı oldukları otomikroskopik muayene ve timpanometri ile kanıtlandı (Resim 1). Çalışma boyunca tüm hayvanlar standart laboratuvar koşullarında takip edildi.

Her birinde 5 rat olacak şekilde toplam 6 grup oluşturuldu. Grup I ve Grup II kontrol grupları olarak ayrıldı. Grup I'e % 0,67'lik Ca düzeyi normal, Grup II'ye % 3'lük Ca düzeyi yüksek diyet verildi. Grup III ve Grup IV, EOM'lu gruplar olarak ayrıldı. Grup III'e % 0,67 lik Ca düzeyi normal, Grup IV'e % 3'lük Ca düzeyi yüksek diyet verildi (Tablo 1).

Grup III ve Grup IV'teki ratların her iki kulağında histamin dihidrokloridle hazırlanan süspansiyonla effüzyon oluşturuldu. Histamin dihidroklorid (Histamine dihydrochloride, Sigma®) ml'de 1 mg olacak şekilde saline solüsyonu ile hazırlandı. Ratlara intraperitoneal olarak 90 mg/kg ketamin (Ketalar®) ve 10 mg/kg Ksilazin (Alsazin®) anestezisi verilerek, otomikroskopi altında 27 Gauge iğne yardımıyla her iki orta kulağa 0,1 ml histamin dihidroklorid solüsyonu transtimpanik olarak enjekte edilerek effüzyon oluşturuldu (Tablo 1, Resim 2).

Grup V ve VI AOM'lu grup olarak ayrıldı. Grup V'e yine aynı şekilde % 0.67'lik Ca düzeyi normal diyet, Grup VI'ya %3'lük Ca düzeyi yüksek diyet verildi. Her iki gruptaki ratların orta kulaklarında AOM oluşturulmaya çalışıldı. Bunun için *Streptococcus Pneumonia tip 3* içeren peletlerden (*Streptococcus Pneumonia type 3*, Microbiologics Inc.®) hazırlanan süspansiyon distile suda çözüldükten sonra kanlı besiyeri ve çikolata besiyerine ekildi. Kontrol amacıyla besiyerine optokin diski yerleştirdi. 24 saat inkubasyondan sonra oluşan koloniler optokine duyarlı *Streptococcus pneumonia* kolonileri olarak değerlendirildi. Daha sonra besiyerinden sıvı buyyona 10⁷ CFU'e uyacak şekilde 0,1 Mc Farland oranında ekilerek enjektabl forma getirildi. Yine aynı şekilde ratlara intraperitoneal olarak 90 mg/kg ketamin (Ketalar®) ve 10 mg/kg ksilazin (Alsazin®) anestezisi uygulandı. Ardından her kulağa 0,1 ml

hacminde olacak şekilde 27 Gauge iğne ile transtimpanik olarak enjekte edilerek AOM oluşturuldu (Tablo 1, Resim 3).



Resim 1. Çalışma grubuna dahil edilen ratların kulak zarının otoendoskopik doğal görünümü

Tablo 1. Çalışma gruplarının genel özellikleri

	<i>Rat (adet)</i>	<i>Çalışmada kullanılan kulak sayısı</i>	<i>OM Tipi</i>	<i>Diyet Ca seviyesi</i>	<i>Kullanılan ajan</i>
<i>Grup I</i>	5	10	Kontrol	% 0,67	Yok
<i>Grup II</i>	5	10	Kontrol	% 3	Yok
<i>Grup III</i>	5	10	EOM	% 0,67	Histamin Dihidroklorid
<i>Grup IV</i>	5	10	EOM	% 3	Histamin Dihidroklorid
<i>Grup V</i>	5	9	AOM	% 0,67	Str. Pnömonia suş
<i>Grup VI</i>	5	10	AOM	% 3	Str. Pnömonia suş



Resim 2. Pars tensada effüzyona bağlı retraksiyon izlenmektedir



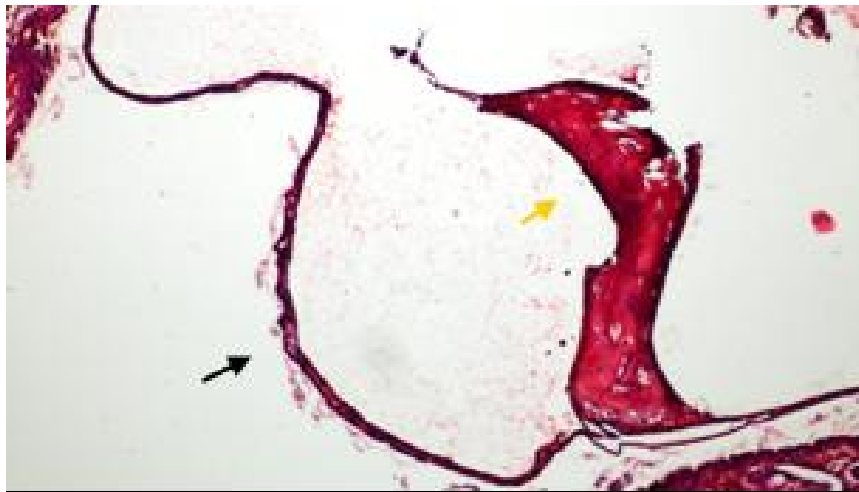
Resim 3. Timpanik membranda akut otitis mediaya bağlı hiperemi ve arka alt kadranda perforasyon izlenmektedir

Histopatolojik İnceleme

Dördüncü haftada hayvanlar sakrifiye edilerek vena cavadan kan örnekleri alındı ve her iki timpanik bullaları çıkarılarak % 10'luk formalinde fikse edildi. Ardından %10'luk formik asitte bekletilerek dekalsifikasyon uygulandı. Dekalsifikasyon sonrası manibrium malleiye dik kesitler alınabilecek spesmenler parafine gömüldükten sonra, kulak zarlarının pars tensa kısımlarından Leica RM 2155 mikrotom ile 5 mikronluk seri kesitler alındı. Alınan 6 ardışık kesitin 1. 3. 5'incileri hematoksilin eozin ile 2. 4. 6'ıncı kesitler ise Masson Trikrom ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu ile histopatolojik değerlendirme yapıldı (Resim 4). Lezyonlar 5 evre olacak şekilde değerlendirildi. Değerlendirmede hiçbir inflamatuvar bulgu yok ise evre 0, eksuda hakimiyeti evre 1, yoğun vasküler neoformasyon evre 2, fibrotik karakteristikler evre 3, kalsifikasyonlu ve kalsifikasyonsuz hyalinizasyon ise evre 4 olarak ayrıldı (4, Tablo 2).

Tablo 2. Histopatolojik incelemede evre ve görünümünün karşılaştırmalı skorlaması

<i>Evre</i>	<i>Histopatolojik görünüm</i>
<i>Evre 0</i>	Patolojik bulgu yok
<i>Evre 1</i>	Eksuda hakimiyeti
<i>Evre 2</i>	Vasküler neoformasyon
<i>Evre 3</i>	Fibrotik karakteristikler
<i>Evre 4</i>	Kalsifikasyonlu veya kalsifikasyonsuz hyalinizasyon



Resim 4. Masson trikrom (x40) ile boyanmış spesimde normal kulak zarı (siyah ok) ve malleus (sarı ok) görülmektedir

İstatistiksel değerlendirme “Mann Whitney U nonparametrik test” ile yapıldı. P değerleri 0,05’den küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma öncesi otomikroskopi ve timpanometri ile AOM ve EOM tablosunun oluşmadığı belirlenen 30 adet Wistar Albino cinsi rat, 24 saat sonra otomikroskopi ve timpanometri ile kontrol edildiğinde Grup III'te toplam 10 kulaktan 9'unda (% 90), Grup IV'te 10 kulağın hepsinde (% 100) efüzyon oluşturuldu. Grup V ve Grup VI'da takibin 1. haftasında yapılan otoskopik muayenede Grup V'te 1 kulak hariç tümünde (10 kulağın 9'unda) (% 90), Grup VI'da tüm kulaklarda (% 100) AOM tablosunun oluştuğu gözlemlendi.

Dört haftalık takip süresi sonunda sakrifiye edilen 30 ratın 60 bullasının patolojik incelemesinde Grup I'de 1 bulla hariç herhangi bir inflamatuvar bulguya rastlanmadı. İnflamatuvar bulgu olarak submukozal nötrofil infiltrasyonu gözlemlendi. Grup II'nin patolojik incelemesinde 4 bulla hariç herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. İki kulakta submukozal nötrofil infiltrasyonu (Resim 5), diğer iki kulakta ise bir miktar fibrotik karakteristik değişiklikler gözlemlendi. Bunların takip sürecinde gelişen OM atağı olduğu düşünüldü.

EOM'lu her iki grup (Grup III ve Grup IV) patolojik olarak incelendiğinde, Grup III'te 1 kulakta normal histolojik görünüm, 2 kulakta yoğun vasküler neoformasyon (Resim 6), 1 kulakta fibrotik değişiklikler ve geri kalan 6 kulakta yoğun hyalinizasyon gözlemlendi. Hyalinizasyon gösteren ratların hiçbirinde kalsifikasyon gözlenmedi. Grup IV'te yine aynı şekilde yoğun inflamasyon bulguları mevcuttu. Bu gruptaki ratların hepsinde yoğun bir şekilde hyalinizasyon gözlemlendi. Yine bu grupta 1 kulakta kalsifikasyon gözlemlendi.

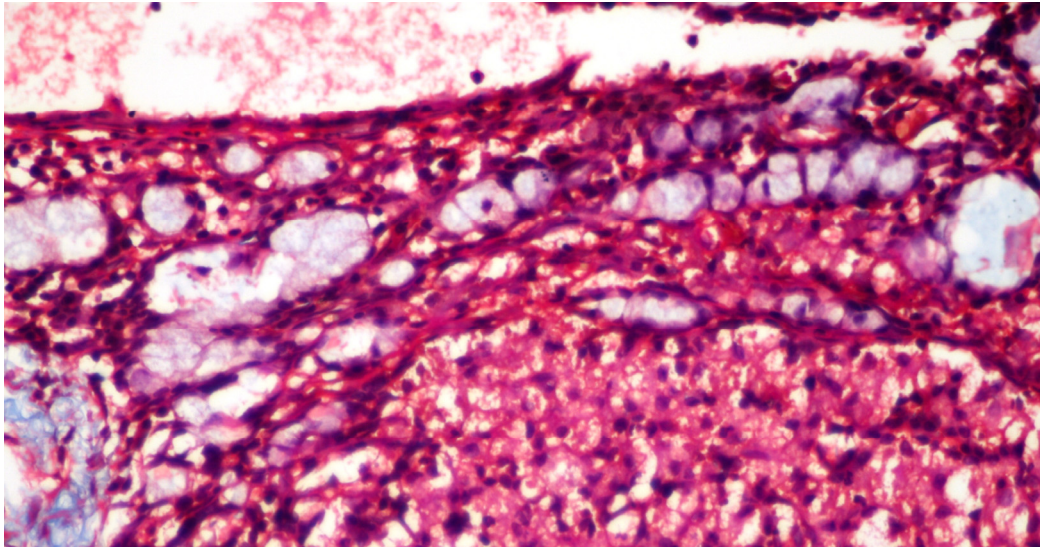
AOM'lu grupların (Grup V ve VI) her ikisinde yine aynı şekilde yoğun inflamasyon bulguları gözlemlendi. Grup V'te bir kulaktaki kesit değerlendirilemediğinden çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı bırakılan kulak hariç diğer 1 kulakta yoğun vasküler neoformasyon ve diğer 8 kulakta hyalinizasyon mevcuttu (Resim 7). Hyalinizasyon gösteren kulaklardan birinde kalsifikasyon mevcuttu. Grup VI'da 1 kulaktaki vasküler neoformasyon hariç diğer tüm kulaklarda yoğun hyalinizasyon ve yer yer submukozal nötrofil infiltrasyonu mevcuttu (Resim 8). Ratlardan hiçbirinde kalsifikasyon gözlenmedi (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma gruplarının inflamasyonun evrelerine göre dağılımı

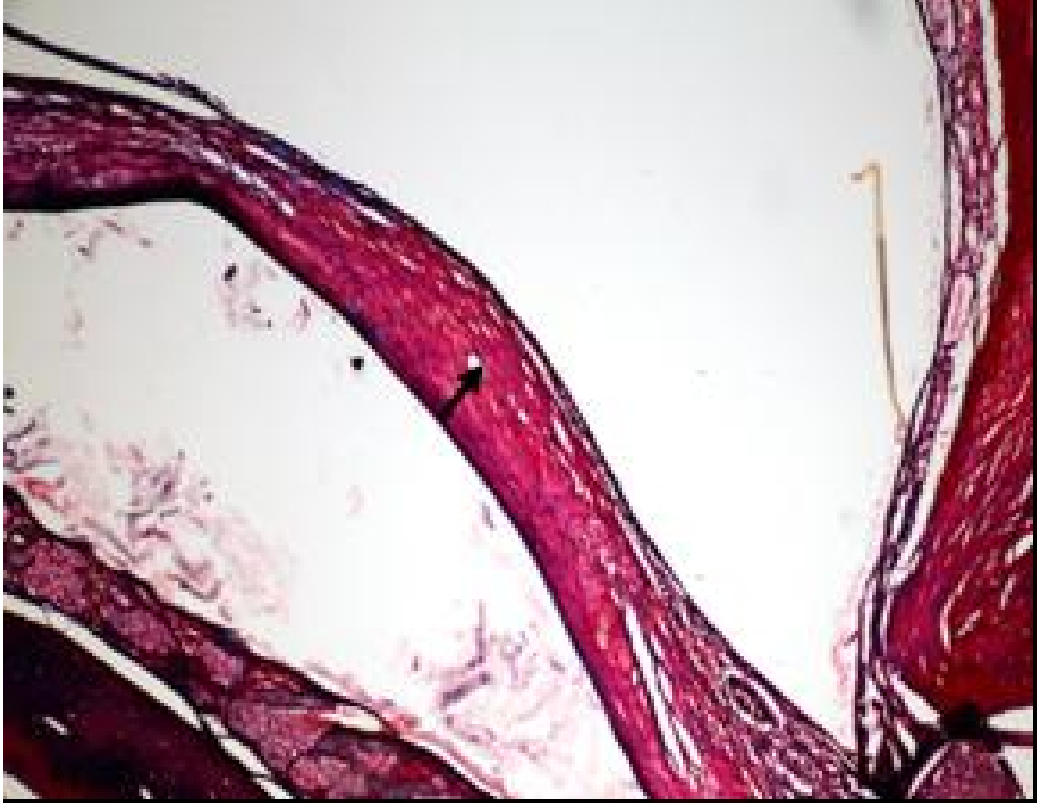
	0	1	2	3	4
<i>Grup I</i>	9	1	-	-	-
<i>Grup II</i>	6	2	-	2	-
<i>Grup III</i>	1	-	2	1	6
<i>Grup IV</i>	-	-	-	-	10
<i>Grup V</i>	-	-	1	-	8
<i>Grup VI</i>	-	-	1	-	9



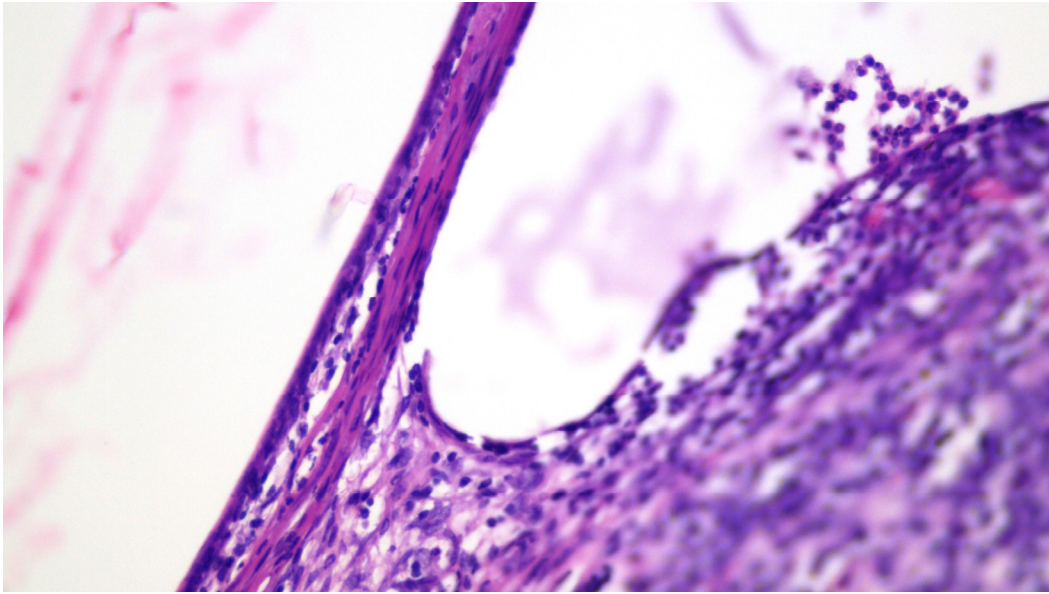
Resim 5. Hematoxylin Eozin (x40) ile boyanmış spesimde kulak zarındaki eksuda hakimiyeti (kırmızı oklar) izlenmektedir.



Resim 6. Masson Trikrom (x100) ile boyanmış spesimde zarın orta kulağa retraksiyonu ve vasküler neoformasyon izlenmektedir.



Resim 7. Masson Trikrom (x40) ile boyanmış spesimde kulak zarında (siyah ok) hyalinizasyon izlenmektedir.



Resim 8. Hematoxylin Eozin (x40) ile boyanmış spesimde kulak zarında hyalinizasyon ve orta kulakta submukozal nötrofil hakimiyeti izlenmektedir.

TM ve orta kulak mukozalarında tespit edilen inflamasyon evreleri karşılaştırıldığında, Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

saptanmadı ($p>0,05$). Ca düzeyi normal diyet alan kontrol grubu (Grup I) ile Ca düzeyi normal diyet alan EOM'lu grup (Grup III) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$). EOM'lu gruplar olan Grup III ve Grup IV arasında da inflamasyon evreleri açısından anlamlı fark var iken ($p<0,05$), AOM'lu gruplar olan Grup V ve Grup VI arasında fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Kulak zarlarının ve orta kulak mukozasının histopatolojik değerlendirmelerine göre grupların istatistiksel karşılaştırılması

<i>Eşleştirilmiş gruplar</i>	<i>P</i>
<i>Grup I – Grup II</i>	$P>0,05$
<i>Grup III – Grup IV</i>	$P<0,05^*$
<i>Grup V – Grup VI</i>	$P>0,05$
<i>Grup I – Grup III</i>	$P<0,05^*$
<i>Grup I – Grup V</i>	$P<0,05^*$
<i>Grup II – Grup IV</i>	$P<0,05^*$
<i>Grup II – Grup VI</i>	$P<0,05^*$

* Mann Whitney U testi ($P<0,05$ İstatistiksel olarak anlamlı)

Ca düzeyi normal diyet alan kontrol grubu (Grup I) ile Ca düzeyi normal diyet alan AOM'lu grubun (Grup V) inflamasyon evreleri arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Benzer şekilde Ca düzeyi yüksek diyet alan kontrol grubu (Grup II) ve Ca düzeyi yüksek diyet alan EOM'lu grup (Grup IV) arasında da anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Ca düzeyi yüksek diyet alan kontrol grubu (Grup II) ve Ca düzeyi yüksek diyet alan AOM'lu grup (Grup VI) kendi aralarında karşılaştırıldığında inflamasyon evreleri açısından yine anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4).

Ca düzeyi normal diyetle beslenen grupların Ca ve P değerleri ortalaması ile Ca düzeyi yüksek beslenen grupların Ca ve P değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında Ca'dan zengin diyet alan grupların Ca ve P değerleri yüksek olmakla beraber normal sınırlar içindedir (115). Bu değerler literatür ile uyumludur (Tablo 5) (116).

Tablo 5. Çalışma gruplarında Ca açısından normal ve zengin diyet alan grupların ortalama Ca ve P değerleri

	<i>% 0,67'lik Ca diyeti alan gruplar*</i>	<i>%3'lük Ca diyeti alan gruplar**</i>
<i>Ca</i>	2,54±0,07 mmol/lit	2,61±0,07 mmol/lit
<i>P</i>	2,3 ±0,26 mmol/lit	2,45 ±0,35 mmol/lit

*%0,67'lik Ca'dan normal diyet alan grup I, grup III ve grup V'in ortalama Ca ve P değerleridir.

**%3' lük Ca'dan zengin diyet alan grup II, grup IV ve grup VI'nın ortalama Ca ve P değerleridir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

TS orta kulakta kalsifikasyonla seyreden önemli bir otitis media sekeli (67). Tanımlanmış etkin bir tedavisinin olmaması ve önemli derecede işitme kaybı yapması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur (75). Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber orta kulak enfeksiyonlarının, inflamasyonlarının ve TM travmalarının TS'yi başlattığı düşünülmektedir (69). TS gelişen hastalar genellikle geçmiş öyküsünde kronik otitis media, AOM, EOM geçiren veya VT takılan hastalardır (69,75). Timpanik kavite, östaki borusu ve kulak zarı enfeksiyonunun lokal ve/veya sistemik bulgularının ani olarak ortaya çıktığı durum AOM olarak adlandırılır. Akut enfeksiyon belirti ve bulguları olmaksızın kulak zarı arkasında sıvı birikimiyle karakterize orta kulak inflamasyonuna EOM denir OM süpüratif ve süpüratif olmayan olmak üzere sınıflandırılır. Bu klinik sınıflandırma takip ve tedavi açısından önemlidir (117,118). Orta kulağın inflamasyonu ile giden AOM ve EOM orta kulağın önemli sekellerinden biri olan TS'a neden olduğundan bu çalışmada hiperkalseminin etkileri ortaya konmaya çalışıldı.

Sağlıklı bir insanda normal total plazma Ca konsantrasyonu 9-10.2 mg/dL (2.25-2.55 mmol/L = 4.5-5.1 mEq/L) düzeyindedir. Ca'un %40-43'ü plazma proteinlerine bağlıdır. %5-10'u sitrat ve fosfat anyonları ile noniyonize kompleksler yapar. Kalan %40-50'si ise serbest iyonize Ca şeklindedir. Fizyolojik aktif olan miktar, serbest iyonize Ca'dır. Kan pH'ı ve serum albumin düzeyleri total ve iyonize Ca oranlarını etkiler. Her 0.1 pH artışı iyonize Ca'da 0.16 mg/dL düzeyinde azalmaya yol açar. Kanda pH'ın 0.1 düzeyinde azalmasında ise iyonize Ca aynı oranda artar. Serum albumin düzeyinin 4 gr/dL altında olduğu durumlarda 4 gramdan eksik her gram albumin için Ca değerine 0.8 mg/dL eklenmelidir. Tersine albumin değeri 4 gr/dL üzerinde ise 4 gr üzeri her albumin gramı için total Ca değeri 0.8 mgr/dL oranında azalır (61-64). Bu nedenle total Ca değerleri normal olan fakat hiperkalsemik etkiler görülen hastalarda düzeltilmiş Ca değerlerine bakmak gerekebilir (119).

AOM'nın deneysel olarak oluşturulmasında *Streptococcus Pneumonia tip 3 suşu* kullanıldı (4). Çalışmamızda aynı suş kullanılarak orta kulak inflamasyonu oluşturuldu. Orta kulakta effüzyon oluşturulmasıyla ilgili birçok yöntem bulunmaktadır.

Farmakolojik stimulasyon, mikrobiolojik stimulasyon, immunolojik stimulasyon ve dış kulak yoluna soğuk stimulasyon gibi birçok yöntem mevcuttur (120-123). Çalışmamızda transtimpanik histamin enjeksiyonuyla effüzyon oluşturuldu (124,125). Ratların orta kulak anatomisi, çocukların ve infantların orta kulak anatomisine benzemesi nedeniyle rat orta kulakları deneysel çalışmalarda uygun bir modeldir.

Çalışmamızda orta kulakta EOM ve AOM oluşturulan gruplar ikiye ayrılarak hiperkalsemi karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Yine aynı şekilde iki adet kontrol grubu oluşturuldu. Karşılaştırmalı olarak istatistiksel değerlendirmede kontrol grupları arasında inflamasyon açısından anlamlı bir fark görülmedi. AOM'lu gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde yine aynı şekilde anlamlı bir fark yoktu. Yalnızca EOM'lu gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde %3'lük Ca'dan zengin diyet verilen grupta inflamasyon açısından anlamlı bir fark olduğu görüldü. Ayrıca %0.67'lik Ca'dan normal diyet ile %3'lük Ca'dan zengin diyet verilen gruplar serum Ca değerleri açısından kıyaslandığında %3'lük Ca'dan zengin diyet verilen grupların ortalaması rakamsal olarak yüksekti. Literatürde benzer şekilde %3'lük Ca'dan zengin diyet verilip Ca yüklemesi yapılan kontrol grubuna göre rakamsal olarak yüksek serum Ca değeri elde edilen ve %3'lük Ca'dan zengin diyet verilip serum Ca seviyeleri belirtilmeden hiperkalseminin indüklendiği kabul edilen çalışmalar vardır (4,116,126).

AOM'lu normokalsemik ve hiperkalsemik diyet alan gruplarda inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmememize rağmen, her iki grubunda inflamasyon basamaklarının ileri evrelerde olduğu saptandı. Ca verilmesi inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya koymadığından AOM'da TS oluşumunda anlamlı bir etkiye neden olmayacağı düşünüldü.

EOM'lu normokalsemik ve hiperkalsemik diyetle beslenen grupların karşılaştırmalı analizinde ise istatistiksel olarak inflamasyon açısından anlamlı fark bulunarak hiperkalsemik etki ortaya kondu. Ancak her iki grupta da total Ca düzeyi, rat Ca değerleri referans alındığında normal olarak değerlendirildi (115). Bu nedenle, total Ca değerleri normal olmasına rağmen hiperkalsemik etki görülen EOM'lu hiperkalsemik diyetle beslenen grupta, Ca değerlerinin total Ca değerinin ölçülmesiyle değil, bioaktif form olan iyonize Ca değerlerinin ölçülerek ortaya konmasının daha uygun bir yaklaşım olacağı kanısına varılmıştır. Ayrıca vücutta iyonize Ca değerlerinin

pH ve serum albumin düzeyindeki değişikliklerle etkilendiği de bilindiğinden, bu iki değerdeki değişikliklerinde TS sürecine gidişte önemli rol alabileceği düşünülebilir (64,119,127). Fakat bu vücut değerlerinin TS patofizyolojisine olan katkısının ultrastruktürel çalışmalarla desteklenmesi gerekir. Bu nedenle TS'ye gidişte serum albumin düzeyinin düşüşüne neden olabilecek her durum ve özellikle orta kulak inflamasyonunda meydana gelebilecek olası ortam pH değişikliklerinin mikroortamdaki iyonize Ca seviyelerini değiştirerek TS oluşumuna yönelik etkileri belirlenebilir.

Sonuç olarak EOM'lu hastalarda kronik süreçte iyonize Ca seviyelerinde meydana gelen değişiklikler TS gelişiminde önemli bir etkidir. TS, genetik zeminde inflamasyonun indüklediği ve birçok faktörün rol aldığı orta kulak sekolidir. Ortam pH'ı ve serum albumin seviyesi gibi olası faktörler ortaya konabilirse TS gelişmeden durdurulabilir veya bu faktörler ile inflamasyonun meydana getireceği olası iyonize Ca değişikliğine yönelik medikal tedavi geliştirilebilir. Böylelikle medikal ve cerrahi tedavisi halen tartışmalı olan bu hastalığın tedavisinde ilerleme kaydedilerek işitme kayıpları önlenebilir.

ÖZET

Deneysel Akut Otitis Media ve Effüzyonlu Otitis Mediada Hiperkalseminin Timpanoskleroz Üzerine Etkisi

Timpanoskleroz bir otitis media sekelidir. İnflamasyonun timpanosklerozu başlatan ana faktör olduğu düşünülmektedir. Çalışmada hiperkalseminin timpanoskleroz üzerine olan etkisi farklı otitis media tiplerinde karşılaştırmalı olarak araştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen ratlar 6 gruba ayrıldı. İki grup kontrol diğer ikişer grup akut otitis media ve effüzyonlu otitis media olarak ayrıldı. Her gruptan ilk olanlara % 0,67'lik kalsiyumdan normal diyet verildi. Aynı şekilde her gruptan ikinci sıradakiler %3'lük kalsiyumdan zengin diyet verilerek hiperkalsemi indüklenmeye çalışıldı. Effüzyon oluşturulan ratların her iki kulaklarına histamin dihidroklorid enjeksiyonu ile effüzyon indüklendi. Akut otitis media grubundaki ratların her iki kulağına Streptococcus Pneumonia suşu enjekte edilerek akut otit indüklendi. Effüzyonlu ve akut otitli grubun hem hiperkalsemik hem de normokalsemik olarak kontrol gruplarıyla karşılaştırılması ve effüzyonlu hiperkalsemik ve normokalsemik grup kendi aralarında karşılaştırılması inflamasyon açısından anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bu durum effüzyonlu otitis medianın hiperkalsemik süreçte normokalsemik duruma göre TS'ye gidişte anlamlı bir fark ortaya koymuştur. Hiperkalsemi indüklenen gruplarda total değerler normal sınırlar içinde görüldüğünden, kalsiyum seviyelerinin değerlendirilmesinde iyonize kalsiyum değerlerindeki değerlendirilmesi uygun olabilir. TS tanısı almış hastalarda total kalsiyum seviyeleriyle birlikte iyonize kalsiyum seviyelerinin ve iyonize kalsiyum seviyelerini değiştiren serum pH ve serum albumin düzeylerindeki değişikliklerin TS patogenezinde önemli vücut değerleri olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Timpanoskleroz, kalsiyum, pH, albumin

SUMMARY

Influence of Hypercalcemia in Experimentally induced Acute Otitis Media and Otitis Media with Effusion in the Formation of Tympanosclerosis

Tympanosclerosis is a sequela of otitis media. Inflammation is thought to be a major initiating factor. In our study we evaluated the effect of hypercalcemia on tympanosclerosis in different types of otitis media.

The investigated rats were divided into six groups. Two groups were divided as control, the other two groups were divided as acute otitis media and otitis media with effusion. The first one of each group were fed with rat feed, with calcium concentration of % 0,67 which would be normocalcemic. The second one of each group were fed, with calcium concentration of % 3 which would be hypercalcemic. Effusion was induced with transtympanic injection of histamine dihydrochlorid. Acute otitis media was induced with transtympanic injection of suspension of streptococcus pneumonia. Comparing the inflammation of groups of acute otitis media and otitis media with effusion with both control groups and comparing the groups of otitis media with effusion with normocalcemia and hypercalcemia between them was significant ($p < 0,05$). So in hypercalcemia otitis media with effusion is thought to have a much more prevalence on tympanosclerosis. Total calcium values was higher in hypercalcemia induced groups than the normocalcemic groups. In hypercalcemia induced groups, total calcium levels were in normal limits, so its thought that the calcium levels should be evaluated with ionized calcium levels. However, patients diagnosed with tympanosclerosis, changes in serum pH and serum albumin levels are also affecting the level of ionized calcium. So changes in these levels could be worthy in the pathogenesis of tympanosclerosis.

Keywords: Tympanosclerosis, calcium, pH, albumin

KAYNAKLAR

1. Forseni Flodin M, Hulcrantz M. Possible inflammatory mediators in tympanosclerosis development. *Int J of Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;63:149-54.
2. Forseni Flodin M. Macrophages and possible osteoclast differentiation in the rat bullar bone during experimental acute otitis media, with reference to tympanosclerosis. *Otol Neurotol* 2001;22:771-5.
3. Karlidağ T, İlhan N, Kaygusuz İ, Keles E, Yalcın S. Comparison of free radicals and antioxidant enzymes in chronic otitis media with and without tympanosclerosis. *Laryngoscope* 2004;114: 85-9.
4. de Carvalho Leal M, Ferreira Bento R, da Silva Caldas Neto S, Caldas N. Influence of hypercalcemia in the formation of tympanosclerosis in rats. *Otol Neurotol* 2005;27:27-32.
5. Akyıldız AN. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Ankara:Bilimsel Tıp Yayınevi, 3-7, 22-35, 247-473,1998.
6. Janfaza P, Nadol JB, Gala RJ, Fabian RL, Montgomery WW, (Çev ed. Cansız H,Yüksel S). Baş ve boyunun cerrahi anatomisi, Ankara:Nobel tıp kitabevi, 424-37, 441-53, 464-72,2002.
7. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 2. cilt. Ankara: Güneş Kitabevi,373,2006.
8. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. İstanbul:Barış Kitabevi, 574,1993.
9. Duckert LG. Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear, and middle ear. In; Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schüller DE. *Otolaryngology head & neck surgery*, third ed. St. Louis: Mosby,2533-46, 1998.
10. Koç C.Kulak Burun Boğaz Hastalıkları. Ankara:Güneş Kitabevi,63-5, 2004.
11. Seiden AM, Tami TA, Cotoon RT, Pensak ML, Gluckman J, (Çev. Ed. Kaleli Ç). *Otolaringoloji Temel Bilgiler İstanbul:Nobel Kitabevi,13-4,2003.*
12. Kansu L, Aydın Ö, Keskin G, Almaç A. Çocuklarda akut otitis media sonrası timpanometrik değişiklikler. *KBB ve Baş boyun cerrahisi dergisi* 2000;8:11-4.
13. Çiftçi E, Doğru Ü. Viruslar ve akut otitis media. *Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003;56:31-8.
14. Del Mar C, Glasziu P, Hayem M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 1997;314:1526-9.
15. Hacımustafaoğlu M. Çocuklarda akut otitis media. *Güncel Pediatri* 2003;1:29-34.
16. Homoe P, Christensen RB, Bretlau P. Acute otitis media and sociomedical risk factors among unselected children in Greenland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;49:37-52.
17. Corbeel L. What is new in otitis media? *Eur J Pediatr* 2007;166:511-19.

18. Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician* 2007;76:1650-8.
19. Öncel S. Çocuklarda akut otitis media. *Çocuk Enf Derg* 2009;3:39-42.
20. Pelton SI. Otoscopy for the diagnosis of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:540-3.
21. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Otitis Media); Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları Çalışma Grubu Raporu. İstanbul: Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları 49-63,2002.
22. Johnson CE, Shurin PA. Otitis Media. In: Jenson HB, Baltimore RS(eds). *Pediatric Infectious Diseases; principles and practice*. Philadelphia:WB Saunders Company, 748-59,2002.
23. Klein JO. Otitis media. In: Katz SL, Gershon AA, Hotes PJ (eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children, Tenth Ed*. St Louis: Mosby,302-11,1998.
24. Faden HS. Otitis Media. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.). *Pediatric Infectious Diseases*. New York:Churchill Livingstone,211-27,1997.
25. American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Task Force on Pain in Infants, Children, and Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents *Pediatrics* 2001;108:793-7.
26. Brook I, Gober AE. Antimicrobial resistance in the nasopharyngeal flora of children with acute otitis media and otitis media recurring after amoxicillin therapy. *J Med Microbiol* 2005;54:83-5.
27. Öz F, Kaytaç A, Aksoy E. Otitis Media. Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara klinik yaklaşımlar sempozyum dizisi İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2008;61:71-84.
28. Yates PD. Otitis media sequela. In; Lalwani AK. *Current diagnosis and treatment otolaryngology head and neck surgery, second ed*. New York:McGraw-Hill Companies,703,2007.
29. Dew LA, Shelton C. Complications of temporal bone infections. In; Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schüller DE. *Otolaryngology head & neck surgery, third ed*. St. Louis: Mosby,3047-75,1998.
30. Thumfart WF, Platzer W, Gunkel AR, Maurer H, Brenner E. *Surgical approaches in otorhinolaryngology*. Stuttgart: Thieme Verlag,256-60,1999.
31. Bak-Pedersen K. Goblet cell population in the pathological middle ear and eustachian tube of children and adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977;86:209-18.
32. Berger G. Eustachian tube submucosal glands in normal and pathological temporal bones. *J of Laryngol Otol* 1993;107:1099-105.
33. Matsune S, Sando I. Distributions of eustachian tube goblet cells and glands in children with and without otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:750-4.

34. Kılıç et al. Effect of 23 valent pneumococcal polysaccharide and haemophilus influenza conjugated vaccines on the clinical course of otitis media with effusion. *Laryngoscope* 2002;112:2042-5.
35. Koç C, Arıkan O. Pediatrik seröz otitler. *Klinik Pediatri* 2002;1:93-8.
36. Hizalan Mİ. Efüzyonlu otitis media. Çelik O. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*, İstanbul:Turgut Yayıncılık,116-42,2002.
37. Kim EJ, Catten MD, Lalwani AK. Detection of Fungal DNA in Effusion associated with acute and serous otitis media. *Laryngoscope* 2002;112:2037-41.
38. Lee KJ. *Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery*, eighth ed. New York:McGrawHill,479-84, 2003.
39. Marchisio et al. Differences in nasopharyngeal bacterial flora in children with nonsevere recurrent acute otitis media and chronic otitis media with effusion: implications for management. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22, 262-8.
40. Birch L, Elbrond O. Prospective epidemiologic investigations of secretory otitis media in children attending day care centers. *Otol Rhinol Laryngol* 1984;46:229-235.
41. Tos M. Epidemiology and natural history of secretory otitis. *Am J Otol* 1984;5:459-62.
42. İmamoğlu Mİ, Gedikli O, Muhtar H, Özel Z. İlkokul çağı çocuklarında seröz otitis media insidansı. *T Klin Araştırma* 1991;9:474-6.
43. Hebda PA, Piltcher OB, Swarts JD, Alper CM, Zeevi A, Doyle WJ. Cytokine profiles in a rat model of otitis media with effusion caused by eustachian tube obstruction with and without *Streptococcus pneumoniae* infection. *Laryngoscope* 2002;112:1657-62.
44. Rezes S, Késmárki K, Sipka S, Sziklai I. Characterization of otitis media with effusion based on the ratio of albumin and immunoglobulin G concentrations in the effusion. *Otol Neurotol*. 2007;28:663-7.
45. Kılıç R, Özdek A, Emir H, Tarhan E, Şafak MA, Samim E. Efüzyonlu otitis media tedavisinde farklı antibiyotiklerin etkinliklerinin karşılaştırılması: Ön Rapor. *Otoscope* 2004;2:49-53.
46. Dai C, Gan RZ. Change of middle ear transfer function in otitis media with effusion model of guinea pigs. *Hearing Research* 2008;243:78-86.
47. Valtonen H, Dietz A, Qvarnberg Y. Long-term clinical, audiologic, and radiologic outcomes in palate cleft children treated with early tympanostomy for otitis media with effusion: a controlled prospective study. *Laryngoscope* 2005;115:1512-6.
48. Maeda K, Hirano T, Ichimiya I, Kurono Y, Suzuki M, Mogi G. Cytokine expression in experimental chronic otitis media with effusion in mice. *Laryngoscope* 2004;114:1967-72.
49. Mason PS, Adam E, Prior M, Warner JO, Randall CJ. Effect of bacterial endotoxin and middle ear effusion on ciliary activity: Implications for otitis media. *Laryngoscope* 2002;112:676-80.

50. Schousboe LP, Ovesen T, Eckhardt T, Rasmussen L, Pedersen CB. How does endotoxin trigger inflammation in otitis media with effusion?; *Laryngoscope* 2001;111:297-300.
51. Yellon RF, Leonard G, Marucha PT, et al. Characterization of cytokines present in middle ear effusions. *Laryngoscope* 1991;101:165-9.
52. Himi T, Suzuki T, Kodama H, Takezawa H, Kataura A. Immunologic characteristics of cytokines in otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1992;157:21-5.
53. Lee DH, Park YS, Jung TT, Yeo SW, Choi YC, Jeon E. Effect of tumor necrosis factor-alpha on experimental otitis media with effusion. *Laryngoscope* 2001;111:728-33.
54. Skotnicka B, Hassmann E. Cytokines in children with otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:323-6.
55. Osma Ü, Cüreoğlu S, Erteni H, Meriç F, Topçu İ. Sekretuar otitis media'da inhalan allerjenlerin prick test sonuçlarıyla değerlendirilmesi. *Otoskop* 2000;1:20-4.
56. Karlidag T, Bulut Y, Keles E, Kaygusuz I, Yalcin S, Ozdarendeli A, et al. Detection of helicobacter pylori in children with otitis media with effusion: a preliminary report. *Laryngoscope* 2005;115:1262-5.
57. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, P Birchall J, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope* 2002;112:1930-4.
58. Bilgen C, Kirazlı T, Aydemir B. Effüzyonlu otitis media ve ani başlangıçlı sensorinöral işitme kaybı. *Otoskop* 2003;3:120-6.
59. Kadhim AL, Spilsbury K, Semmens JB, Coates HL, Lannigan FJ. Adenoidectomy for middle ear effusion: a study of 50,000 children over 24 years. *Laryngoscope*. 2007;117:427-33.
60. Lin SH, Lai CC, Shiao AS. CO2 laser myringotomy in children with otitis media with effusion. *J Laryngol Otol* 2006;120:188-92.
61. Guyton AC, Hall JE, (Çev. Ed. Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ) *Tıbbi Fizyoloji* 11. Baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi,371-2,2007.
62. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA.(Çev. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği) *Fizyoloji* 5. baskı. Ankara:Güneş Tıp Kitabevi,694-700, 794-817,2008.
63. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (Çev. Ed Dikmen N, Özgünen T). *Harper Biyokimya* 25. Baskı. İstanbul:Nobel Kitabevi,567-8,2004.
64. Wang S, McDonnell EH, Sedor FA, Toffaletti JG. Ph effects on measurements of ionized calcium and ionized magnesium in blood. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:947-50.
65. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL.(Çev. Ed. Çevikbaş U) *Temel Patoloji* 7. Baskı. İstanbul:Nobel tıp kitabevi,21-2, 2003.
66. Kuzey GM, Özdamar ŞO, Zergeroğlu S. *Temel Patoloji*. Ankara:Güneş Kitabevi, 37,2007.

67. Friedman I, Galey FR, Odnert S. The ultrastructure of tympanosclerosis. The source of the matrix vesicles and the pattern of calcospherules. *Am J Otol* 1981;3:144-9.
68. Tam KF, Wang K, Fan WC. Metastatic calcification. *J HK Coll Radiol* 2002;5:186-9.
69. Görür K. Timpanoskleroz ve Miringosklerozun Etiyopatogenezi. *Otoscope* 2004; 4:125-9.
70. Ho KY, Tsai SM, Chai CY, Wang HM. Clinical analysis of intratympanic tympanosclerosis: etiology, ossicular chain findings, and hearing results of surgery. *Acta Otolaryngol.* 2009;14:1-5.
71. Polat S, Oztürk O, Uneri C, Yüksel M, Haklar G, Bozkurt S, Küllü S. Determination of reactive oxygen species in myringotomized tympanic membranes: effect of vitamin e treatment. *Laryngoscope* 2004;11:720-5.
72. Schilder AG. Assessment of complications of the condition and of the treatment of otitis media with effusion, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (suppl 1) 49;247-51,1999.
73. Uneri C, Bağlam T, Yazici M. The effect of vitamin E treatment on the development of myringosclerosis after ventilation tube insertion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1045-8.
74. Uneri C, Sari M, Akboğa J, Yüksel M. Vitamin E coated tympanostomy tube insertion decreases the quantity of free radicals in tympanic membrane. *Laryngoscope* 2006;116:140-3.
75. Forseni M, Bagger-Sjoberg D, Hulcrantz M. A study of inflammatory mediators in the human tympanosclerotic middle ear. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:559-64.
76. Tos M, Stangerup ME, Hearing loss in tympanosclerosis caused by grommets, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 1989;115:931-35.
77. Riley DN, Herberger S, McBride G, Law K, Myringotomy and ventilation tube insertion: a ten year follow up, *J Laryngol Otol* 1997;111: 257-61.
78. Koc A, Uneri C, Sex distribution in children with tympanosclerosis after insertion of a tympanoplasty tube, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;258:16-9.
79. Costa SS, Paparella MM, Schachern PA, Yoon TH, Kimberly BP, Temporal bone histopathology in chronically infected ears with intact and perforated tympanic membranes, *Laryngoscope* 1992;102:1229-36.
80. Koc A, Uneri C, Genetic predisposition for tympanosclerotic degeneration, *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:180-3.
81. Makishima K, Toriya Y, Inoue S, Nakashima T, Igarashi Y. Clinicopathologic studies in tympanosclerosis. *Am J Otol* 1982;3:260-5.
82. Forseni M, Eriksson A, Bagger-Sjöbäck D, Nilsson J, Hulcrantz M. Development of tympanosclerosis: can predicting factors be identified? *Am J Otol* 1997;18:298-3.

83. Forseni M, Hansson GK, Bagger-Sjöback D, Hulterantz M. An immunohistochemical study of inducible nitric oxide synthase in the rat middle ear, with reference to tympanosclerosis. *Acta Otolaryngol* 1999;119:577-82.
84. Forseni M, Hansson GK, Bagger-Sjöback D, Hulterantz M. Infiltration of immunocompetent cells in the middle ear during acute otitis media. *Am J Otol* 1999;20:152-7.
85. Igarashi M, Konishi S, Alford BR, Guilford FR. The pathology of tympanosclerosis. *Laryngoscope* 1970;80:233-43.
86. Sorensen H, True O. Histology of tympanosclerosis. *Acta Otolaryngol* 1971;73:18-26.
87. Makishima K, Toriyo Y, Inoue S, Nakashima T, Igarashi Y. Clinicopathologic studies in tympanosclerosis. *AMJ Otol* 1982;3:260-5.
88. Isago H, Igarashi M. Tympanosclerosis and concentric lamellated bodies in middle ear. *Acta Otolaryngol* 1983;393:105-12.
89. Tos M, Stangerup SE, Holm-Jenson S, Sorensen CH. Spontaneous course of secretory otitis and changes in the ear drum. *Arch otolaryngol* 1984;110:281-9.
90. Williams KR, Blayney AW, Lesser HJ. Mode shapes of a damaged and repaired tympanic membrane as analysed by the finite element method. *Clin Otolaryngol* 1997;22:126-31.
91. Elnor A, Ingelsledt S, Ivarsson A. The elastic properties of the tympanic membrane system. *Acta Otolaryngol* 1971;72:397-403.
92. Banerjee AR, Jennings C, Marshall JN, Narula AA. The effect of topical adrenaline on the development of myringosclerosis after tympanostomy tube insertion. *Am J Otol* 2000;21:482-4.
93. Tos M, Bonding P, Poulsen G. Tympanosclerosis of the drum in secretory otitis after insertion of grommets. *J Laryngol Otol* 1983;97:489-96.
94. Sano S, Kamide Y, Schachern PA, Paparella MM. Micropathologic changes of pars tensa in children with otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120:815-9.
95. Sade J. Secretory otitis media and its sequela. *Monographs in clinical otolaryngology* 1979;1:64-88.
96. Wielinga EW, Peters TA, Tonnaer EL, Kuijpers W, Curfs JH. Middle ear effusions and structure of the tympanic membrane. *Laryngoscope* 2001;111:90-5.
97. Schiff M, Poliquin JF, Catanzaro A, Ryan AF. Tympanosclerosis. A theory of pathogenesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980;89:1-16.
98. Asiri S, Hahsam A, Anazy FA, Zakzouk S, Banjar A. Tympanosclerosis: review of literature and incidence among patients with middle-ear infection. *J Laryngol Otol* 1999;113:1076-80.

99. Pulec JL, Deguine C. Dry central perforation with tympanosclerosis and cholesteatoma. *ENT Journal* 2003;81:488.
100. Ryan AF, Bennett T. Nitric oxide contributes to control of effusion in experimental otitis media. *Laryngoscope* 2001;111:301–5.
101. Bhaya MH, Schachern PA, Morizono T, Paparella MM. Pathogenesis of tympanosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:413-20.
102. John EO, Russell PT, Nam B, Jinn TH, Jung TT. Concentration of nitric oxide metabolites in middle ear effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;60:55–8.
103. Koutnouyan HA, Baird A, Ryan AF. Acidic and basic FGF mRNA expression in the middle ear mucosa during experimental acute and chronic otitis media. *Laryngoscope* 1994;104:350-8.
104. Friedman AD, Shah JB, Takoudes TG, Haddad J Jr. The role of free radicals in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1055-7.
105. Parks RR, Huang CC, Haddad J Jr. Evidence of oxygen radical injury in experimental otitis media. *Laryngoscope* 1994;104:1389-92.
106. Mattsson C, Magnuson K, Hellström S. Myringosclerosis caused by increased oxygen concentration in traumatized tympanic membranes: experimental study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:625-32.
107. Alpay HC, Etem EO, Kaygusuz I, Yüce H, Karlidag T, Keles E, et al. Evaluation of the polymorphism in the Toll-like receptor 4 (TLR4) genes of tympanosclerosis patients. *Auris Nasus Larynx*. 2009:[Epub ahead of print].
108. Pirodda A, Ferri GG, Bruzzi C, Marini M, Faggioli G. Possible relationship between tympanosclerosis and atherosclerosis. *Acta Otolaryngol*. 2004;124:574-6.
109. Anderson HC. Vesicles associated with calcification in the matrix of epiphyseal cartilage. *J Cell Biol* 1969;41:59-72.
110. Katchburian E. Membrane bound bodies as initiators of mineralization of dentine *J Anat* 1973;116:285-302.
111. Gibb AG. Tympanosclerosis. *Acta otolaryngol Belg* 1971;25:956-64.
112. Wielinga EWJ, Kerr AG. Tympanosclerosis. *Clin Otolaryngol* 1993;18:341-9.
113. Adin S, Akdogan O, Ozcan I, Giray SG, Dere H, Ozogul C. Topical application of calcium canal blockers to reduce the progression of experimentally induced myringosclerosis and tympanosclerosis. *Laryngoscope* 2008;118:697-705.
114. Gurr A, Hidmann H, Stark T, Dazert S. Die therapie der tympanoskleroze. *HNO* 2008;6:651-8.
115. Kaynar Ö et al. Reference values for some physiological and biochemical parameters in rats at puberty. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 2006;5:1121-8.

116. Kähönen M, Näppi S, Jolma P, Hutri-Kähönen N, Tolvanen JP, et al. Vascular influences of calcium supplementation and vitamin D-induced hypercalcemia in NaCl-hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:319-28.
117. Koturoğlu G, Kurugöl Z. Çocuklarda akut otitis media tanı ve tedavisi. *Ege Pediatri Bülteni* 2007;14:47-52.
118. Oktay MF, Yıldırım M, Kılınc N. Sekretuar Otitis Media Patogenezinde Adenoid Mast Hücrelerinin Rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2007;34: 29-32.
119. Pfitzenmeyer P, Martin I, d'Athis P, Grumbach Y, Delmestre MC, et al. A new formula for correction of total calcium level into ionized serum calcium values in very elderly hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;45:151-7.
120. Kuijpers W, van der Beek JM, Willart EC. The effect of experimental tubal obstruction on the middle ear. Preliminary report. *Acta Otolaryngol* 1979;87:345-52.
121. Tos M, Wiederhold M, Larsen P. Experimental long-term tubal occlusion in cats. A quantitative histopathological study. *Acta Otolaryngol.* 1984;97:580-92.
122. Stenfors LE, Carlsoo B, Hellstrom S, Salen B, Winblad B. Structure of the pars flaccida after occlusion of the Eustachian tube or blockade of the tympanic isthmus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1982;4:251-8.
123. Salen B, Hellstrom S, Stenfors LE. Experimentally induced otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol Suppl* 1984;414:67-70.
124. Ucuncu H, Aktan B, Ozabacigil F, Buyukokuroglu ME, Akyuz M, Altas E. Protective effect of melatonin on experimental otitis media with effusion in guinea pigs. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:341-6.
125. Aktan B, Gundogdu C, Ucuncu H, Unal B, Sutbeyaz Y, Altas S. Anti-inflammatory effect of erythromycin on histamine-induced otitis media with effusion in guinea pigs. *J Laryngol Otol.* 2004;118:97-101.
126. Rechthand E, Murphy VA, Wadwhani K, Rapoport SI. Calcium in rat peripheral nerve during chronic alterations in plasma calcium. *Brain Res* 1987;406:185-91.
127. Sava L, Pillai S, More U, Sontakke A. Serum calcium measurement: total versus free(ionized) calcium. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2005;20:158-61.