

**T.C.  
Süleyman Demirel Üniversitesi  
Tıp Fakültesi**

**KSEROSTOMİ OLUŞTURULAN RAT MODELİNDE  
GASTRİK REFLÜNÜN ÖSTAKİ TÜP FONKSİYONLARI  
ÜZERİNE OLAN OLUMSUZ ETKİLERİNE KARŞI  
TÜKÜRÜĞÜN KORUYUCU ETKİLERİ**

**Dr. Tamara ARSLANTAŞ**

**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Mustafa TÜZ**

**2009 - ISPARTA**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanlığı  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi: 17/07/2009

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa TÜZ (S.D.Ü)

Üye : Prof. Dr. Harun DOĞRU (S.D.Ü)

Üye : Doç. Dr. Murat YARIKTAŞ (S.D.Ü)

Üye : Doç. Dr. Hasan YASAN (S.D.Ü)

Üye : Prof. Dr. Yavuz BARDAK (S.D.Ü)

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu Kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR  
Dekan

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlere bilgi ve deneyimleriyle öncülük eden ve cesaretlendiren, tez çalışmam esnasında sabır ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Tüz'e; uzmanlık eğitimimin çoğu boyunca anabilim dalı başkanlığı görevini yürüten değerli hocam Prof. Dr. Harun Doğru'ya; operasyonlar esnasında tecrübelerini bizimle paylaşan, kendisinden hayata dair yeni bakışaçıları edindiğim değerli hocam Doç. Dr. Murat Yarıktaş'a; ilgi ve bilgisi ile bizleri aydınlatan hocam Doç. Dr. Hasan Yasan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Klinikte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve benden yardımlarını esirgemeyen bütün asistan arkadaşlarım ve diğer sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezime, histopatolojik inceleme aşamasındaki eşsiz yardımları için SDÜ Histoloji Anabilim Dalına teşekkür ederim.

Dr. Tamara ARSLANTAŞ

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tükürük .....	3
2.1.1. Giriş .....	3
2.1.2. Tükürük Fonksiyonları .....	4
2.2. Kserostomi .....	5
2.2.1. Giriş .....	5
2.2.2. Kserostominin (Ağız kuruluşunun) Etiyolojisi .....	5
2.2.3. Kserostominin Belirtileri .....	7
2.2.4. Kserostominin Tanı ve Değerlendirilmesi .....	7
2.2.5. Kserostominin Önlenmesi .....	7
2.3. Ekstraözefageal Reflü (EÖR) .....	9
2.3.1. Giriş .....	9
2.3.2. Patofizyoloji .....	9
2.3.3. Semptomlar .....	10
2.3.4. Tanı Metodları .....	12
2.3.5. GÖRH ve EÖR’de Tedavi Prensipleri .....	12
2.4. Timpanik Membran ve Tuba Östaki Anatomisi .....	13
2.5. Tuba Östaki Histolojisi .....	15
2.6. Sıçan Orta Kulak ve Tuba Östaki Karşılaştırmalı Anatomi ve Histopatolojisi ..	18
2.7. Tuba Östaki Fizyolojisi .....	21
2.7.1. Basınç Regülasyonu (Ventilasyon Fonksiyonu) .....	21
2.7.2. Koruyuculuk (Protection) Fonksiyonu .....	22
2.7.3. Drenaj (Klirens) Fonksiyonu .....	22
2.7.4. Yüzey Gerilim Faktörleri Üretimi .....	23
2.8. Tuba Östaki Fonksiyonunun Değerlendirilmesi ve Tuba Östaki Disfonksiyonu (ETD) .....	23
2.8.1. Tuba Östaki Fonksiyonunun Değerlendirilmesi .....	23

2.8.2. Östaki Tüp Disfonksiyonu (ETD).....	26
2.9. Effüzyonlu Otitis Media.....	28
2.9.1. Giriş.....	28
2.9.2. OME Histopatolojisi .....	29
2.9.3. OME Etyolojisi .....	30
2.9.4. Klinik Belirtiler ve Öykü .....	31
2.9.5. OME Tedavisi .....	32
3. MATERYAL VE METOD .....	33
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	51
ÖZET .....	61
SUMMARY .....	62
KAYNAKLAR .....	63

**KISALTMALAR**

- AOM- Akut Oitis Media  
EÖR- Ekstraözefageal Reflü  
ESR- Özefago-salivar (Esophago-salivary) refleks  
ET- Östaki (Eustachian) Tüpü  
ETD- Östaki (Eustachian) Tüp Disfonksiyonu  
GCD- Goblet Cell Density  
GÖRH- Gastroözefageal reflü hastalığı  
HCl- Hidroklorik Asit  
KOME- Kronik Otitis Media Effüzyonlu  
LVP- Levator Veli Palatini  
NF- Nazofarenks  
OME- Otitis Media Effüzyonlu  
ROM- Rekürren Otitis Media  
TVP- Tensor Veli Palatini

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tükürük, majör ve minör tükürük bezleri tarafından salgılanan, su, elektrolitler ve organik maddelerden (müsin, EGF, PGE2 gibi) oluşan bir sıvıdır. Üst solunum yolu lümeninde kaygan bir yüzey oluşturarak kuruluk ve çevresel irritanlara karşı (örn.: gastrik asidin klirensi yoluyla) epiteli koruyucu görevi üstlenir. Aynı zamanda epitel hücrelerini yüzeylerine tutunmuş bakterilerin proteazlarından da korur (1). İçeriğindeki Karbonik anhidraz (KA) VI enzimi tükürüğün bikarbonatını kullanarak asid fazlasının nötralizasyonunu sağlar (2).

KBB pratiğindeki en önemli sorunlardan biri muküs ve tükürük miktarını azaltan ve kserostomiye yol açan durumlardır. Kserostomiye neden olan antiteler aynı zamanda özefagusta motilite bozukluğuna ve özefagus mukoza direncinin azalmasına da yol açabilmektedirler. Örneğin baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulaması, total larenjektomiler, ağız içi majör cerrahiler, majör tükürük bezlerine yönelik cerrahiler, bazı sistemik hastalıklar (Sjögren sendromu, skleroderma, kistik fibrozis, progresif sistemik skleroz) ve antihistaminik, antihipertansifler gibi bazı ilaçların kullanımı sonucunda, gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) riski artar. Bu riskin artmasına ve tükürüğün eksikliğine bağlı olarak üst solunum yolunda GÖRH komplikasyonları (orta kulak effüzyonu ve reküren otitis media, sinüzit, larengofarenjit, özefajit) da artmaktadır (3).

GÖRH, gastrik asidin alt sfinkteri aşır özefagusa kaçıışı ile semptomların ve histopatolojik değişikliklerin ortaya çıkmasıdır. Ekstraözefageal reflü (EÖR) ise mide içeriğinin alt ve üst sfinkterlerin her ikisini de aşarak farinkse ulaşmasıdır. KBB hekimlerinin esas ilgi alanı EÖR'dür (3).

Yukarıda sayılan özefajit haricindeki GÖRH komplikasyonları aslında EÖR'e aittir. Bu komplikasyonlardan biri olan effüzyonlu otitis medianın (OME) patogenezi diğer birçok çevresel ve bünyesel faktör yanı sıra EÖR ile de ilişkilendirilmiştir (4-7). EÖR, tubal orifislerde ödeme neden olur. Böylece östaki tüp disfonksiyonu (ETD) gelişir, timpanik kavitenin basınç regülasyonu bozulur ve bu durum özellikle çocuklarda effüzyonlu otit (OME) gelişmesine neden olabilir (4,8,9,10). Öte yandan

EÖR reküren otitis medianın (ROM) da olası nedenleri arasında bildirilmektedir (11-13).

Çalışmamızda, majör tükürük bezlerine sialoadenektomi uygulanarak kserostomi oluşturulmuş rat modelinde, mikroorganizmalara karşı koruyucu etkisi olmayan ancak, mukozada kaygan bir tabaka oluşturarak gastrik reflü içeriğine karşı ET fonksiyonlarını koruması planlanan yapay tükürük preparatları kullanılmıştır.

Kserostomili hastalarda eksik tükürüğün yerine su, gliserin ve yapay tükürük preparatları kullanılabilir (14). Ancak yapılan çalışmalarda az sayıda kserostomili hastanın yapay tükürük preparatlarını tercih ettiği tespit edilmiştir (15).

Bu çalışmada, EÖR'i olan kserostomili hastalarda yapay tükürüğün, ET fonksiyonlarına koruyucu etkisi **akut dönemde** gösterilmek istenmektedir. Böylelikle EÖR'i olan kserostomili hastalarda effüzyonlu otit gelişiminin önlenileceği ortaya konabilecektir. Bu amaçla sialoadenektomili ratların ET histopatolojisi incelenmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tükürük

#### 2.1.1. Giriş

Tükürük parotis, submandibüler, sublingual majör tükürük bezleri ve oral kavite, burun, sinüs, larenks, farenks mukozası şeklinde tüm üst solunum ve sindirim mukozası altına yerleşmiş 700-1000 kadar minör tükürük bezi tarafından salgılanan visköz, berrak, sulu sıvıdır. Tükürük bezi salgıları üç çeşittir: müköz, seröz, miks (sero-müsinöz). Tükürüğün çoğu majör tükürük bezleri tarafından salgılanır. Minör tükürük bezleri tüm tükürük sekresyonun % 5- 8'ini üretirler (16). Tükürük %99 su ve % 1 oranında inorganik ve organik maddelerden oluşur. Tükürüğün organik maddelerinden olan proteinler başlıca iki çeşittir; seröz salgı bir sindirim enzimi olan pityalini ve müköz salgı kayganlaşmaya yardımcı bir grup glikoprotein olan müsinleri içerir. Müsin yumuşak ve sert dokuları kaplayan koruyucu bir film tabakası oluşturarak kayganlığı sağlar, bakterilerin adezyon ve agregasyonundan sorumludur. Bunun dışında yağların sindirimini başlatan lingual lipaz da tükürükte bulunur. İnsan tükürüğü plazmaya göre her zaman hipotoniktir. Tükürüğün pH'ı 6.7-7.4 arasındadır. Tükürük aynı zamanda çok miktarda potasyum ve bikarbonat iyonları ve daha az oranda sodyum ve klorid iyonları içerir. Ayrıca tükürük tiosiyanat, sialoperoksidazlar, lizozim, immunglobulinler (sIgA), laktoferrin, transferrin, glikoproteinler, sistatin ve histatinler gibi birçok antimikrobiyal bileşen içerir.

Maksimal uyarı durumunda tükürük dinlenme durumundaki hafif asidik halinden alkali haline değişir (pH: 8). Bu alkaliye dönüş tükürük salgısının daha seröz şekilde akmasının ve  $\text{HCO}_3^-$  ün tükürükteki artışının sonucudur. Yüksek akım durumlarında tükürükteki alkalinite artışının yanı sıra  $\text{Na}^+$  and  $\text{Cl}^-$  sekresyonunda da artış olur. Bunun nedeni bezin kanallarından  $\text{Na}^+$  and  $\text{Cl}^-$  absorpsiyonunun gerçekleştirilememesidir (17).

### 2.1.2. Tükürük Fonksiyonları

- Tükürük içerdiği müsin ile ağız kavitesinin nemlenmesi ve kayganlaştırılmasını sağlayarak gıdaların çiğnenmesi ve yutulmasına yardımcı olur. Aynı zamanda konuşmayı kolaylaştırır.
- Tükürük sindirim için gerekli enzimleri içerir. Amilaz ve pityalin ile karbonhidratların, lingual lipaz ile yağların ilk parçalanma yeri ağızdır.
- Yiyeceklerle alınan toksinleri nötralize eder.
- Tükürük yüksek oranda oksijen içermektedir. Oksijen ağız içi dokuların sağlıklarını sürdürebilmeleri için gereklidir. Tükürük salgısındaki azalma ağız içerisinde daha az oksijen olması demektir. Oksijenin az olması da diş çürümelerine, diş eti hastalıklarına ve ağız kokusuna neden olan birçok anaerob bakterinin kolayca üremesine yol açmaktadır.
- Enamel mineralleri çözülebilir özelliktedir. Tükürüğün yapısında bulunan fosfor ve kalsiyum gibi mineraller diş üzerinde oluşan çürük odaklarında remineralizasyon prosesini başlatarak dişleri korurlar.
- Tükürük ağız içinin kendi kendini temizleyebilmesi için gerekli ortamın oluşmasını sağlar. Ağız kuruluğu durumunda az salgılanmakta olan tükürük yıkama işlevini yerine getiremeyeceği için dişler üzerinde gıda ve plak birikimi fazla olur. Bu nedenle de diş eti hastalıkları ve diş çürükleri artmaktadır.
- Tükürük bakterilerin neden olduğu ve reflünün oluşturduğu asidik ortamı içerdiği bikarbonat iyonları ve bazik peptitler ile tamponlayarak ağız içi pH'nın stabilizasyonunu sağlar. Birçoğumuz farkına varmadan gastrik reflü atakları yaşarız ve aralıklarla tükürüğümüzü yutkunarak nazofarenks (NF), farenks ve özefagus duvarlarını tükürükle yıkarız. Tükürük içerdiği bikarbonat iyonları ile asidi tamponlar ve bu alanlardaki asidin klirensini sağlar. Nazofarenks, farenks ve özefagustaki etkili asid klirensi daha çok özefago-salivar refleks (ESR) ile ilişkilidir. Özefagusa kaçan asit ESR'yi stimule ederek tükürük salgılanmasını uyarır. Bunun sonucunda GÖRH komplikasyonlarının gelişmesi önlenir. Ancak Sjögren sendromu veya baş-

boyun bölgesine RT uygulaması gibi nedenlerle tükürük bezi disfonksiyonu görülmesi durumunda GÖRH riski artar (18).

- Tükürük devamlı olarak salgılandığından ve ağıza birikmesi yutkunmayı gerektirdiğinden, yutkunma hareketleri sırasında ET nazofarengeal orifisi açılmakta ve bu sırada orta kulağın havalanması sağlanmaktadır.
- Tükürük içerdiği müsinden zengin koruyucu bariyer, proteaz inhibitörleri ve doku büyüme faktörleri (TGF) ile yumuşak dokuların korunması ve onarımına yardımcı olur.
- Çinko elementini içeren Gustin maddesi ile tat almayı da sağlar.
- Tükürüğün yapısında bulunan aglutinin, histatin, immunglobulin, peroksidaz, laktoferrin gibi bazı proteinler bakteri, mantar ve virüs üremesini baskılayarak diş çürüklerinin oluşumunu ve enfeksiyonları durdurmaktadır (17).

## **2.2. Kserostomi**

### **2.2.1. Giriş**

Kserostomi bir hastalık değildir, fakat birçok hastalığa ait bir semptom olarak ortaya çıkabilir. Tükürük salgısının 0.2 ml/ dk altına inmesi ile karakterizedir.

Ciddi hastalıklara veya bazı ilaçlara ait bir yan etki olarak ortaya çıkabilir.

Genellikle yaşlı kişilerde görülen ve yaşlıların %20 sinde saptanan ağız kuruluşunda mukoza kuru, kalınlaşmış, hiperemik veya atrofiktir (19, 20).

Ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene etyolojiyi saptamada değerlidir.

### **2.2.2. Kserostominin (Ağız kuruluşunun) Etyolojisi**

- Kullanılan bazı ilaçların yan etkileri, ağız kuruluşunun muhtemelen en yaygın nedenidir (bu soruna neden olabilecek 500 den fazla ilaç vardır). Belli başlılar: antihistaminikler, antidepresanlar, antikolinerjikler, anoreksikler,

antihipertensifler, antipsikotikler, anti-Parkinson ajanlar, diüretikler, sedatifler, antiemetikler, anksiyolitikler, dekonjestanlar, analjezikler, bronkodilatatöler ve miyorelaksanlardır.

- Bazı sistemik hastalıklar (Sjögren sendromu, HIV'in tükürük bezi tutulumu, sarkoidoz, amiloidoz, romatoid artrit, SLE, skleroderma, beslenme bozuklukları, kistik fibrozis, diyabet, tirod bezi hastalıkları, nörolojik hastalıklar-Bell palsi, serebral palsi, psikolojik durumlar-depresyon, anksiyete, stres, korku, vs. ) (21,22).
- Baş ve boyun standart fraksiyone (aralıklı) radyoterapisi: Radyasyona bağlı akut kserostomi akut inflamatuvar bir reaksiyona bağlı iken RT'den 1 yıl sonrasına dek oluşan geç kserostomi tükürük bezinin fibrozisine bağlı olarak gelişir ve kalıcıdır (23). RT sonrasında salgılanan tükürük azalır ve viskozitesi artar, böylece kalın ve yapışkan bir tükürük salgısı oluşur. Toplam RT dozunun 5,200 cGy ulaşması ile bu değişiklikler görülür ve kalıcı hale gelir (24).
- Kanser kemoterapötikleri olarak kullanılan bazı ilaçlar da geçici kserostomiye neden olurlar (24).

RT ve KT'ye ait durumlarda oral kaviteye ait komplikasyonlar mukozit, enfeksiyon, tükürük bezi disfonksiyonu, tat alma bozukluğu, ağrı, dehidratasyon, boğaz ağrısı, malnütrisyon, sistemik enfeksiyon, ağız kuruluğu, diş çürükleridir. Primer kemoterapi (5-FU, Metotreksat, Doksorubisin, Bisulfan, Bleomisin, Sisplatin, Karboplatin) %40, hematopoetik kök hücre transplantasyonu %80, oral kaviteyi içine alan baş-boyuna RT uygulamaları %100 oranında oral komplikasyonlara neden olur (25).

- Kafein (fazla kahve-kola kullanımı), alkol (ağız ortamının kurummasına yol açar ve tükürük salgısını azaltır)
- Ağız solunumu (burundaki tıkanıklık veya kapanış bozuklukları nedeniyle solunumun özellikle geceleri sadece ağızdan yapılır)
- Bazı fizyolojik durumlarda: ileri yaş (60 yaş üstü), gebelik, menopoz
- Diğerleri (sialoadenitler, majör tükürük bezi eksizyonu, baş- boyun travması, dehidratasyon, hiperventilasyon, biliyer siroz vs) (25).

### 2.2.3. Kserostominin Belirtileri

Kötü ağız kokusu, dilde yanma hissi, kuru yiyecekleri çiğneme ve yutma zorluğu, konuşma zorluğu, sık sık susamak, hareketli protezlerde kullanma zorluğu, dudaklarda kuruma ve dudak köşelerinde çatlama, tad alma duyusunda azalma, diş plağı ve çürük oluşumunda artış veya hızlanma, oral enfeksiyonlar izlenir. Akut stomatit ve oral kandidiazis gelişir (26,27).

### 2.2.4. Kserostominin Tanı ve Değerlendirilmesi

Ağız kuruluşunun tanısı hastadan alınan öyküye, oral kavitenin muayenesine ve/veya sialometri, sialografi, tükürük bezi sintigrafisi, majör ve minör tükürük bezi biyopsilerine dayanılarak konabilir.

Anamnezde kserostomiye düşündürülecek özellikle geceleri ağız kuruluşu, katı gıdaları yerken zorlanma gibi şikayetler vardır. Ağız muayenesinde dil basacağı yanak mukozasına yapışabilir. Ağız mukozası yapışkan ve kuru veya Candida albicans çoğalmasına bağlı olarak eritemli olabilir. Bu eritemli yama şeklinde alanlar genellikle yumuşak ve sert damak ve dilin dorsal kısmında yer alırlar. Bazen psödomembranöz kandidiazis herhangi bir mukozal yüzeyde kaldırılabilen beyaz plaklar şeklinde bulunabilir. Ağız tabanında hiç ya da çok az miktarda göllenmiş tükürük ve dilde az sayıda papilla izlenebilir. Tükürük ipsi ve köpüksü şekilde izlenebilir. Dişlerin boyun kısmında çürükler bulunabilir (26,27).

### 2.2.5. Kserostominin Önlenmesi

- Kullanılan bir ilacın yan etkisi olarak ortaya çıkmışsa, ilacı değiştirmek.
- Altta yatan hastalığı belirlemek ve tedavisine yönelik *spesifik* uygulamalarda bulunmak.
- Altta yatan hastalığın gidişatını değiştirmek mümkün olmuyorsa etkili bir *semptomatik* tedavi uygulamak.

Semptomatik tedavi tipik olarak dört alanı içerir: mevcut tükürük salgısını artırılması, kayıp salgıların yerine konması, diş çürüklerinin kontrolü ve enfeksiyon tedavisinin yapılması.

Semptomatik tedavi yöntemleri arasında C vitamini kullanmak, sık sık ağız ıslatmak ve sulu gıda alımını artırmak, günde en az iki kez özel floridli diş macunları ile dişleri fırçalamak, asitli olan turunçgil suyu ve domates suyu içmemek, şekerli sakız çiğnemek suretiyle mevcut fonksiyonel bezleri uyarmak, şeker oranı yüksek yiyeceklerden kaçınmak, sigara ve alkol kullanmamak gibi günlük alışkanlıkların değiştirilmesine yönelik tedbirler sayılabilir.

Semptomatik tedavi amacıyla kullanılan medikal ajanlar ise yapay tükürük preparatları, gargaralar ve medikal tükürük stimulanlarıdır.

*-Yapay tükürük preparatları:* Ağızda nem ve kayganlığı sağlamak amacıyla kullanılırlar. Solüsyon, sprej, jel ve pastil şeklinde genellikle viskoziteyi artırmaya yarayan karboksimetilsellüloz, hidroksimetilsellüloz, kalsiyum ve fosfat iyonları ve florid gibi mineraller, propilparaben gibi koruyucular ve tatlandırıcı ajanlar içeren karışımlardır. Karboksimetilsellüloz, hidroksimetilsellüloz solüsyonları içeren preparatlara örnek olarak Glandosane® (Kenwood/Bradley) sprej, Moi-Stir® (Kingswood Labs) sprej, Saliva Substitute® (Roxane Labs) sıvısı, • **Salivart® (Gebauer)** (çalışmamızda kullanılan) preservative-free aerosol, Xero-Lube® Artificial Saliva (Scherer) sodium-free sprej verilebilir (27,28,29).

- *Günlük gargaralar:* Biotène, Oral Balance veya Zendium.
- *Tükürük stimulanları:* Rezidüel sekretuar kapasite mevcut ise kullanılırlar: Natrol Dry Mouth Relief ve Pilocarpin, Cevimeline içeren preparatlar

Bu alandaki son çalışmalar ise antimikrobiyal peptid içeren bio-aktif gargara ve yapay tükürük preparatları üretimi üzerinedir (15).

## 2.3. Ekstraözefageal Reflü (EÖR)

### 2.3.1. Giriş

Mide sıvısının özefagusa aralıklı olarak kaçışı fizyolojik bir süreçtir. Meydana gelme nedeni özefagusun mideye bitişik kısmındaki sfinkterin aralıklı relaksasyonudur.

Mide sıvısı renksiz, güçlü asidik (pH: 1-3), mide mukozasındaki bezler tarafından salgılanan bir sıvıdır. İçeriğinde sindirim enzimleri (pepsin, rennin), hidroklorik asit ve mukus bulunmaktadır. Pepsin proteinleri daha basit, kolay emilebilir alt gruplara dönüştürür. Rennin süt proteinlerinin sindirimini sağlar. Pepsinin daha aktif olması için gerekli asidik ortamı oluşturan ise hidroklorik asittir (HCl). Mide bezleri tarafından salgılanan mukus ise gastrik sıvının etkilerine karşı mide mukozasını korur. Gastrik asidin alt sfinkteri aşır özefagusa kaçışı semptomlara ve histopatolojik değişikliklere neden oluyor ise bir hastalık olarak kabul edilir ve *gastroözefageal reflü hastalığı* (GÖRH) adını alır.

GÖRH erişkinler arasında sıklıkla izlenen ve iyi dokümente edilmiş bir hastalıktır. Öte yandan son yirmi yıldır tanı yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak yenidoğan ve çocuklar arasında da hiç de azımsanmayacak yüksek oranlarda görüldüğü anlaşılmıştır. Bu durum alt özefageal sfinkterin postnatal dönemde 18. aya kadar matüriteye ulaşmamış olmasıyla alakalıdır.

*Ekstraözefageal reflü* (EÖR) ise kusma ya da öğürme olmadan mide içeriğinin alt ve üst sfinkterlerin her ikisini de aşarak farinkse ulaşmasıdır. Araştırmalar, EÖR'ün hem çocuk hem de erişkinlerde alt ve üst solunum yollarında hastalıklara neden olabileceğini göstermektedir (30).

### 2.3.2. Patofizyoloji

Asid ve sindirim enzimi olan pepsin reflüye ait hasarlardan sorumludur. Mide mukozası hasara karşı en dayanıklı olmakla birlikte burada dahi erozyon ve ülserler gelişebilmektedir. Özefagus mukozası da mide kadar olmamakla birlikte fizyolojik

reflülere karşı koyabilir. Özefagusa ait peristaltik hareketler de reflünün geri mideye itilmesine yardımcı olabilir. Özofagusun peristaltizmi ve tükürük bikarbonatı özofageal asit klirensini sağlayan mekanizmalardır. Nöromusküler hastalıklar ve total larinjektomiden sonra gelişen özefagus motilite bozukluklarında ve tükürük bikarbonatının azaldığı durumlarda reflü ve semptomları ortaya çıkabilir. Özefagus aynı zamanda lümenin yüzeyinde erozyona karşı koruyucu bir bariyer oluşturan mukus salgılar. Özefagus, mukoza yüzeyindeki çok katlı yassı epitelin salgıladığı bikarbonatla asite karşı korunur. Mukus ve tükürük miktarını azaltan, özofagusta motilite bozukluğuna da yol açan sorunlardan baş-boyun bölgesine radyoterapi uygulaması, sjögren sendromu, skleroderma, kistik fibrozis, özefagus mukoza direncinin de azalması ile hem GÖRH'ün ortaya çıkmasına, hem de GÖRH komplikasyonlarının oluşmasına zemin hazırlayabilmektedir (2,31,32). EÖR'e yatkınlık oluşturan nedenler incelenmiş ve uyku esnasında üst özofageal sfinkterin istirahat basıncının düştüğü tespit edilmiştir. Ancak, reflü atakları ile korele olduğu ispat edilememiştir. EÖR'ün, farenkse yükselen asidin farenksle daha fazla temasını engelleyen 'farengo- sfinkterik refleksi' ve larenkse temas eden asidin larenkse kaçışını engelleyen 'farengo-glottal kapanma refleksi' gibi daha komplike nörofizyolojik mekanizmalardaki bozukluklarla ilgili olduğu düşünülmektedir (33).

Özefagus ve mide mukozası mide sıvısına karşı oldukça dirençlidir. Buna karşın solunum yolları mide sıvısının zararlı etkilerine karşı oldukça hassastır. Solunum yolları yalancı çok katlı, silialı kolumnar epitel ile örtülüdür. Siliaların muküsü respiratuar epitelde süpürmesi ile bakteri, virus, toz, polen veya küfler buradan uzaklaştırılmaktadır. Ancak solunum epitelinin uzun süre gastrik sıvıya maruz kalması ile epitel aside daha dayanıklı stratifiye skuamöz epitele dönüşür ve bu epitelde silialar mevcut değildir. Böylelikle EÖR direkt olarak solunum epitelinin klirensine zarar vermiş olur. Bir KBB kliniğine başvuran tüm hastaların % 5-10'u EÖR'e bağlı semptomlar ile başvurmaktadır (34).

### **2.3.3. Semptomlar**

GÖRH kusma, karın ve göğüs ağrısı, göğsünde yanma ve regürjitasyon ile semptom verir. GÖRH'e semptomları nedeniyle kolay tanı konabilmesine karşın



EÖR'e tanı koymak daha zordur. Bu tür hastalarda reflüye ait semptomlar olmaksızın alt- üst solunum yoluna ait komplikasyonlar gelişebilir. Larenksin birçok yerinin EÖR nedeniyle irrite olması ile farklı semptom ve bulgular ortaya çıkabilir. Bunlardan bazıları kronik öksürük, ses kısıklığı, vokal kord nodülleri, larengeal ülserler, paradoksik vokal kord disfonksiyonu, stridor, laringomalazi, krup ve subglottik stenoz dur (35-37).

**Öksürük:** Öksürük iritanların ve mikroorganizmaların uzaklaştırılmasına yarayan koruyucu bir reflekstir. Sıklıkla larinksin irritasyonu ile ortaya çıkar ancak, solunum yolunun herhangi bir bölgesine yerleşmiş “öksürük reseptörleri” tarafından iritanların algılanması ile de ortaya çıkabilir. Öksürük reseptörleri olarak adlandırılan sinir sonlanmaları nazo-orofarenks, paranazal sinüsler ve kulakta da bulunur. Öksürülerek hava yolu asiti uzaklaştırılmak istenir. EÖR'e bağlı öksürük 3-8 hafta sürebilir, maruziyet süresi uzarsa öksürük kronikleşebilir. İnfeksiyöz hastalıklar hariç tutulduğunda EÖR çocuklarda en sık kronik öksürük nedenidir.

**Ses kısıklığı:** Ses kalitesindeki herhangi bir anormallik için kullanılan bir terimdir. Sesin gücü kord vokallerin rezinstansına karşı hava basıncının miktarına bağlıdır. Ses kalitesi primer olarak kord vokallerin titreşen bölümünün uzunluğu, gerginliği, hareketin gücü, kitle varlığı veya kord vokallerin pozisyonu tarafından belirlenir. Bunlardan herhangi birindeki değişiklik ses kısıklığı ile sonuçlanabilir. Altı aydan uzun süreli kronik ses kısıklığı olan 2-12 yaş arası çocukların % 70' inde aynı zamanda EÖR mevcudiyeti ortaya konmuştur (38).

EÖR sadece larenksi irrite etmez, aynı zamanda nazo-orofarenkse, nazal sinüslere ve hatta kulağa ulaşarak globus faringea, aftlara, gingivite, diş çürükleri ve diş şekil bozukluklarına, adenoid hipertrofisine, rinosinüzite, orta kulak enfeksiyonlarına da neden olabilir (39).

**Rinosinüzit:** Sinüsleri veya nazal kaviteyi irrite eden alerji, sigara içmek, tekrarlayan viral enfeksiyonlar, EÖR gibi durumlar ödeme sonuçlanabilir. Bakteriyel enfeksiyonlar ise ödeme bağlı sinüslerden drenajın bozulmasına ikincil olarak gelişir.

**Orta kulak enfeksiyonları:** Orta kulak ve ET'nin asit ve pepsine maruziyeti ET'nin sekresyonları uzaklaştırma ve basınç regülasyonu fonksiyonlarını

bozmaktadır. Kronik effüzyonlu otiti ve basınç hissi olan hastaların Omeprazol tedavisi ile çoğunda iyileşme gözlenmiştir (40). EÖR oluşturulan bir rat modelinde ET histopatolojisinde goblet hücre yoğunluğunda, lenfosit ve PMN lokosit sayısında görülen belirgin artış ET disfonksiyonunda gastrik kaçışın rolü olduğunu göstermiştir (41).

#### 2.3.4. Tanı Metodları

GÖRH tanısında sıklıkla uygulanan yöntem alt özefageal sfinkter düzeyine yerleştirilen PH probu ile asiditenin ölçülmesidir (24 saatlik intralüminal özefageal pH monitörizasyonu) ancak, bu yöntem ile EÖR sıklıkla çocuklarda gözden kaçırılmaktadır. EÖR tanısında en uygun yöntem farinks veya üst özefageal sfinkter düzeyinde PH'nin ölçülmesidir (24 saatlik 2 kanallı özefageal pH monitörizasyonu). İncelemede teknik zorluklar bulunması ve reflünün bazı hastalarda intermittan olması nedeniyle ampirik deneme tedavisine olumlu cevap alınması EÖR için yeterli bir tanı yöntemidir (31,34,35).

#### 2.3.5. GÖRH ve EÖR'de Tedavi Prensipleri

**Sosyal tedbirler alınması:** Reflüye neden olan veya reflüyü arttıran günlük alışkanlık ve yaşam koşullarının değiştirilmesidir. Kilo verme, egzersiz ve stresi azaltma, yatağın başucunun yükseltilmesi, gıda alımında değişiklikler; yatmadan 3 saat önce gıda alımının kesilmesi ve kahve, çikolata, alkol, baharatlı, yağlı yenmemesi önerilmektedir (31,35,41).

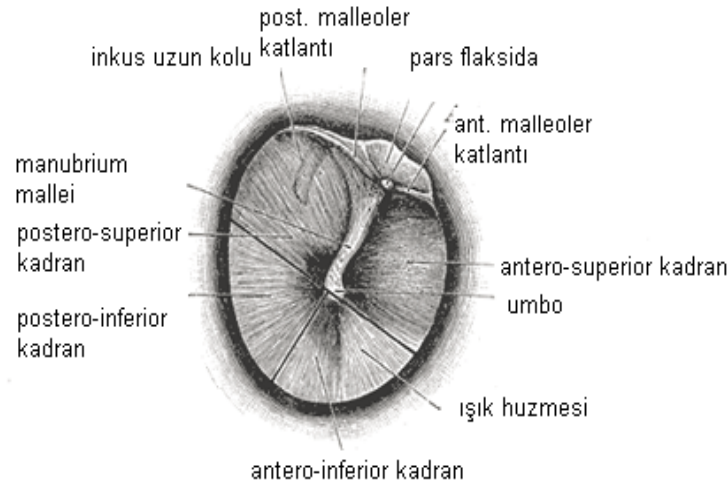
**Medikal tedavi:** *Antiasit ve aljinik asit, Prokinetikler* (Sisaprid vs.), *H2 reseptör antagonistleri* (Ranitidin 150-300 mg tablet, famotidin 20-40 mg tablet, nizatidin 150-300 mg kapsül), *Proton pompa inhibitörleri* (Omeprazol 20 mg, lansoprazol 15-30 mg, pantoprazol 20-40 mg, rabeprazol 20-40 mg, esomaprazol mide ülseri ve GÖRH'de tek doz EÖR'de ise en az 3 ay boyunca çift doz kullanılır).

**Cerrahi Tedavi:** Laparoskopik Nissen Fundoplikasyonu gibi cerrahi yöntemler kullanılır. Semptomları nedeniyle ilaçları (özellikle PPI) bırakamayanlar, yineleyen

pnömoni, astım, özafago-trakeal aspirasyon gibi özefagus dışı sorunlar endikasyonlar içine girer. Farmakolojik tedaviye cevap alınamayan hastalarda %75 ve üzerinde başarı elde edilmektedir (35,42).

## 2.4. Timpanik Membran ve Tuba Östaki Anatomisi

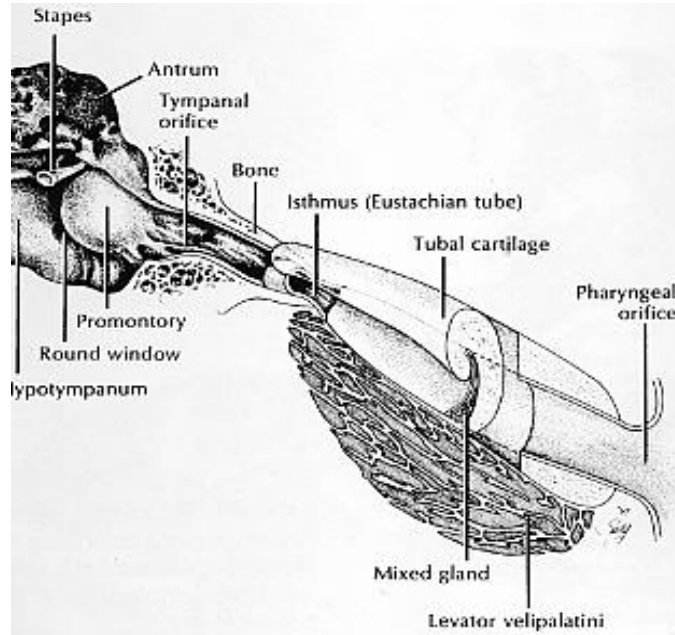
*Timpanik membran* (TM) dış kulak yolunu (DKY) timpanik kaviteden ayıran, vertikal uzunluğu 9-10 mm ve horizontal uzunluğu 8-9 mm olan şeffaf bir yapıdır. DKY arka duvarı ile geniş, ön duvarı ile dar bir açı yapar. TM timpanik kemik anulusunda (timpanik halka) yerleşmiş olan fibröz anulusa tutunur. TM anterior ve posterior malleolar ligamanlar ile üstte pars flaksida ve altta pars tensa olmak üzere iki bölüme ayrılır. Pars flaksida insanlarda pars tensaya göre çok daha küçüktür. Manubrium malleinin oluşturduğu stria mallearisten geçen hat ile ön-arka ve umbodan geçen öncekine dik bir hat ile alt-üst olarak ikiye ayrılır. Zar böylelikle dört kadrana ayrılmış olur (Resim 1).



Resim 1: İnsan kulak zarının anatomik yapısı

*Tuba Östaki:* Burun, damak, NF, timpanik kavite ve mastoid hücrelerle devamlılık gösteren sistemin bir parçasıdır. Timpanik kavite ile NF'yi birbirine bağlayan huni şeklinde bir yapıdır. Mukozası ile birlikte bir lümen, kıkırdak, peritubal yumuşak doku, peritubal kaslar (tensor veli palatini, levator veli palatini, salpingofaringeus, tensor timpani), Ostmann'ın yağ yastıkçığı ve üst kemik destek

olan sfenoid sinüsten ibarettir. Çocuklarda boyu 17- 18 mm iken yetişkinlerde 31- 38 mm arasındadır. Yetişkin boyuna 7 yaşındaki çocuklarda ulaşır. Timpanik kaviteden NF'ye doğru petröz temporal kemik içinde anteroinferomedial bir uzanımı vardır. Çocukluk döneminde bu seyir daha horizontaldir. Erişkinde Frankfort horizontal planı ile 45 derecelik bir açı oluştururken erken çocuklukta bu açı 10 derecedir. Timpanik kavite tarafında kalan 1/3 posterolateral (intratemporal) kısmı kemik, NF tarafında kalan 2/3 anteromedial kısmı ise kıkırdaktan oluşur. İkisinin birleşme yeri istmus adını alır ve burada tüp 2.5 x 1.5 mm ile en dar çapa ulaşır. Tüpün timpanik orifisinin çapı 5x4 mm dir ve bu düzeyde tüp en geniş çapa ulaşmıştır. Kemik kısmın (Protimpanum) 10 mm lateral duvarı onu mandibüler fossadan, medial duvarı onu karotis arterinden ince bir kemik tabaka ile ayırır, üst duvarı tensor timpani semikanalı tarafından oluşturulur. Kemik kısmın uzunluğu ortalama 11 mmdir. İstmusun fonksiyonel obstrüksiyonunun (açılma mekanizmasının bozukluğu) orta kulak iltihabı gelişmesindeki rolü ispatlanmıştır. Kıkırdak kısım 'kanca' şeklinde kalın bir bağ dokusu ile birbirine bağlanan ve medial parçası daha geniş olan lateral ve medial olmak üzere iki kıkırdak parçadan oluşmaktadır (43-47) (Resim 2).



Resim 2: İnsanlarda östaki tüpünün yapısı

Normalde bu kısmın lümeninin valvlerle kapalı olması nedeniyle orta kulak yüksek ses basıncı ve solunum seslerinden korunmuş olmaktadır. Esneme ve

yutkunma esnasında ET'nin açılmasından tensor veli palatini ve levator veli palatini kasları sorumludur (48).

*Tensor veli palatini (TVP)* tüpün aktif olarak açılmasından primer sorumlu kastır. Lateraldeki TVP ve daha medialdeki dilatatör tuba olarak ikiye ayrılır. Kafa tabanındaki skafoid fossadaki tutunma yerinden köken alarak membranöz tubanın dışında ve sert damağın arka kenarında sonlanmadan önce hamulusun etrafında seyrederek. TVP tubal kıkırdağın lateral lamelini inferiora doğru çekerek ET'yi açar.

*Levator veli palatini (LVP)* üstte kafa tabanındaki tutunma yerinden kıkırdağ tüpe paralel olarak seyrederek uvulanın nazal yüzeyine tutunur. Primer görevi yumuşak damağı konuşma esnasında eleve etmektir. ET ile ilgili olarak ise lümeni eleve ederek ET'nin NF orifisini açar. ET ile ilişkili LVP haricindeki tüm kasları trigeminal sinir innerve eder.

ET'nin NF sonlanma yeri sert damağın 20mm üstündedir. Kartilajın nazofarenkse protrude olduğu bölgeye torus tubarius denir. Rosenmuller fossa NF'deki torus tubarius üzerinde kalan alandır.

ET'nin arteriyel beslenmesi internal maksiller arter, asendan faringeal arter ve asendan palatine arterdendir.

NF'nin orifis düzeyinde, sensoriyel innervasyonu otik gangliondan gelen sfenopalatin sinir ve faringeal pleksus tarafından sağlanır. Geri kalan bölümünün sensorial innervasyonu timpanik ve faringeal pleksuslardan gelir. Parasempatik innervasyonu N. Glossofaringeusun timpanik dallarından, sempatik innervasyonu ise sphenopalatine ganglion, otic ganglion, glossopharyngeal sinir, petrosal sinir ve karotiko-timpanik sinirden gelir. TVP motor innervasyonu mandibüler sinirden ve LVP innervasyonu N. Vagustan gelir (49-51).

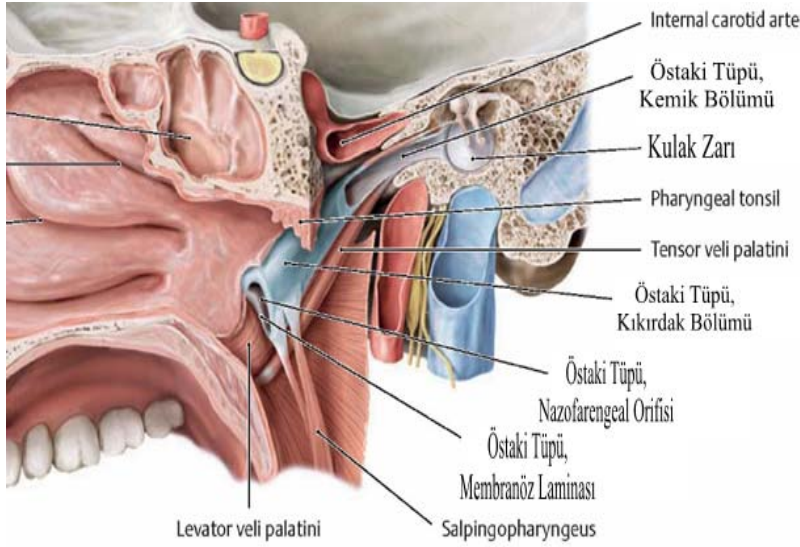
## **2.5. Tuba Östaki Histolojisi**

Orta kulak tek katlı kübik epitel ile örtülüdür. Attik, antrum ve mastoid hücreleri düzeyinde titrek tüyler, salgı hücreleri (goblet hücreleri) ve salgı bezleri çok seyrek; öne gidildikçe ET'ye yakın kısımlarda bu oran artmaktadır.

Yaş itibariyle incelenecek olursa goblet hücre dansitesi normal prematürelere düşüktür, infantlarda artar ve 7- 14 yaşları civarında ve yetişkinlerde tekrar azalır (52).

OME gibi bir patolojinin varlığında yapılan elektron mikroskopik incelemeler silialı hücrelerin tamamına yakınının hastanın epitelinde izlenemediğini ortaya koymuştur. Öte yandan salgı hücrelerinin, aktif salgılama fazını gösterecek şekilde, sitoplamik parçalarının artmış olduğu fark edilmiştir. Bu hücrelerdeki çok sayıdaki granülün hem seröz hem de müköz karakteristik gösterdiği tespit edilmiştir (53). Bir diğer araştırmanın sonucunda ise inflamasyonlu ET ve orta kulak boşluğunda epitel hücreleri birbiyle olan ve hücre içindeki bağlantılarını kaybetmişler ve bazı yerlerde subepitelyal kalınlaşma izlenmiştir (54).

ET 'jel' olarak isimlendirilen mukusten oluşan visköz örtü ve sellüler debris NF'ye süpüren yalancı çok katlı, silialı kolumnar epitel ile örtülüdür. Bu düşük enerjili hareket sadece silialar 'sol' adı verilen sıvı tabakasında yüzüyorlar ise mümkündür. Bu alttaki perisilier tabaka için olan fiziksel özellikler normal mukosilier klirens için şarttır. 'Sol' miktar olarak artmış ise silialar 'jel' ile irtibatını kaybedecek ve 'jel' hareketsizleşecektir. Öte yandan 'sol' tabakasının azalması ile silier hareketin etkinliği azalacaktır. Tüm hücrelerin apikal membranlarındaki mikrovillusların iyon ve su geçişinden sorumlu olduğu ve düzgün çalışmaları ile 'sol' tabakasının dengede kaldığı düşünülmektedir. Otitis medialarda transüstasyon vs. nedeniyle bu denge bozulmakta ve mukosilier klirens disfonksiyonu gelişmektedir (55). Epitel üst sınırında orta kulak mukozasıyla alt sınırında NF mukozası ile devamlılık gösterir. Mukosilier epitel ET'nin tabanında- ventromedial duvarında yer alır (Resim 3 ve Resim 6) ve NF'ye doğru gidildikçe kapladığı alan genişler. Tüpün çatısına gidildikçe ise yoğunluğu azalır. Tüpün çatısını keratinize olmayan yassı epitel kaplar ve timpanik kaviteye doğru gidildikçe kapladığı alan artar.

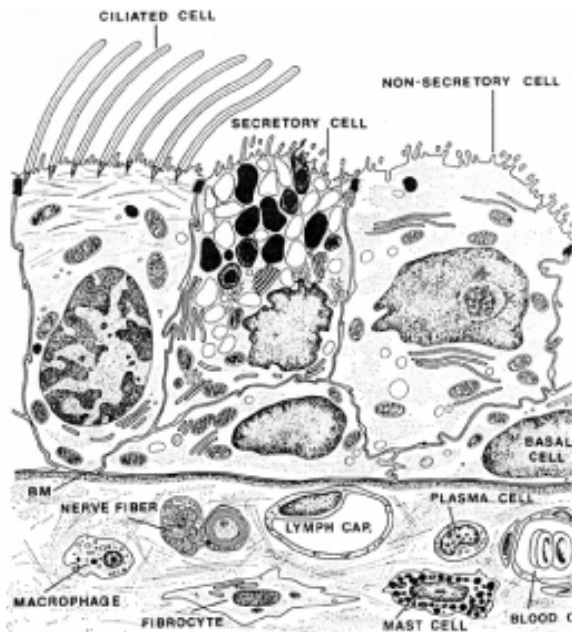


Resim 3:

İnsanlarda östaki tüpünün sagittal kesiti-soldan bakış: ventro-medial= floor (taban), kranial= roof (çatı). (Thieme Atlas of Anatomy, Head and Neuroanatomy)

Kıkırdak ET'de epitel yüksek yalancı çok katlı silindirik solunum epitel şeklinde iken kemik ET içinde 2-3 sıralı kübik epitel tarzındadır. Silialı epitel hücreleri drenaj görevini üstlenir. Silialı epitel hücreleri ile ilintili olarak tüm epitel hücre popülasyonunun % 20'sini oluşturan goblet hücreleri bulunur (56). Erişkinlerde en yoğun oldukları yer NF orifisidir. Enflamasyon varlığında ET'deki goblet hücre sayısı artmaktadır (57,58).

ET mukozasında bazal membran ile temas halinde olan iki tip hücre daha vardır: destek hücreleri ve yuvarlak farklılaşmamış bazal hücreler (Resim 4).



Resim 4: İnsanlarda östaki tüpünün histolojik yapısı (Lim DJ. Functional morphology of the lining membrane of the middle ear and Eustachian tube. Ann Otol Rhinol Laryngol 1974;83)

ET'nin kıkırdak kısmının ön yarısının submukoza bazı sero-müsinöz bezler içerir. Artan yaşla birlikte goblet hücrelerindeki gibi muküs üreten hücrelerin sayısında da azalma olur. Bu bezlerin ürünü: mukopolisakkaritler, lizozim, sekretuar immunglobulinler ve sürfaktan gibi yüzey aktif maddelerdir. ET'nin aktivitesi bu maddelerce etkilenir. Histolojik bulgular ışığında ET üst kısmı ventilasyondan, alt kısmı ise drenajdan sorumlu olarak tahmin edilmiştir (59).

Normal ve patolojik temporal kemiklerde ET'deki submukozal bezler üzerine yapılan araştırmalarda şu sonuca ulaşılmıştır; orta kulak iltihabı olmayan temporal kemiklerde ET'nin lateral bölgeleri az miktarda submukozal bez içermekte iken otitis medialı kemiklerde bez oluşumunda belirgin bir artış izlenmiştir. Basit kronik otitis media ve OME gibi kronik inflamatuvar hadiselerde akut otitis mediaya göre ET'nin lateral bölgelerinde submukozal bez oluşumu inflamatuvar sürece daha sıklıkla eşlik eder (60).

ET'nin alt yarısında yer yer mukoza kıvrımları görülür. Epitelin altında Gerlach bademciği adı verilen lenfositler grubu yer almaktadır ve kıkırdak parçanın dış kısmında Ostmann'ın yağ dokusu vardır (56).

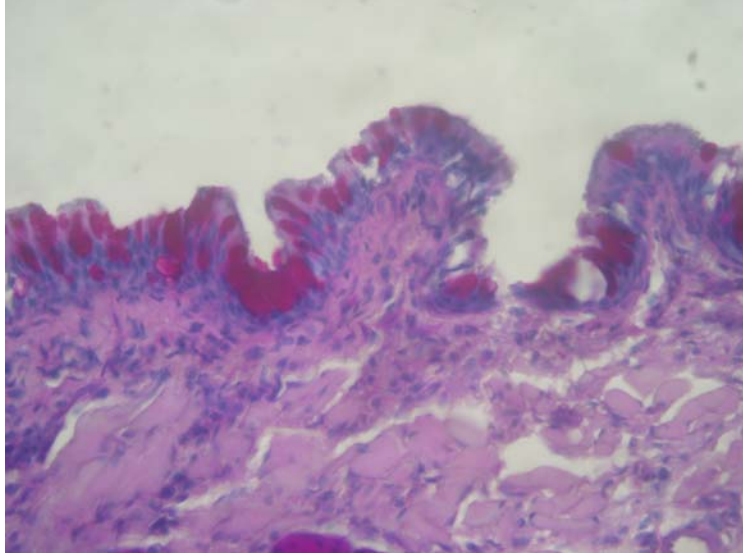
## **2.6. Rat Orta Kulak ve Tuba Östaki Karşılaştırmalı Anatomi ve Histopatolojisi**

Rat orta kulağı, insan orta kulağındaki tüm anatomik yapıları içerir. Rat orta kulağı temporal kemikte yerleşmiş ve iyi korunmuştur, yine de timpanik membrana muayene için sıradan bir otomikroskop ile kolayca ulaşılabilir. Ratlarda mastoid hücreler yerine kavite tabanından çıkıntı yapan timpanik bulla mevcuttur (61,62). Pars tensa ve geniş pars flaksidası ile timpanik membran, lateral duvarın büyük kısmını oluşturur. Pars flaksida timpanik membranın 1/4 ile 1/3'ünü oluşturur. İnsanlarda, timpanik membran alanı  $\sim 66 \text{ mm}^2$  'dir. Oysa ratlarda yalnızca  $\sim 11 \text{ mm}^2$  dir (63,64). Rat orta kulağının küçük bullası ve genellikle kapalı olan, horizontale yakın ET'si vardır. Nazofarengeal orifisten timpanik orifise kadar tüm kanalın boyu 4.5 mm'dir. Bunun nazo-medialdeki 1.5 mm'lik membranöz kısmı nazofarengeal

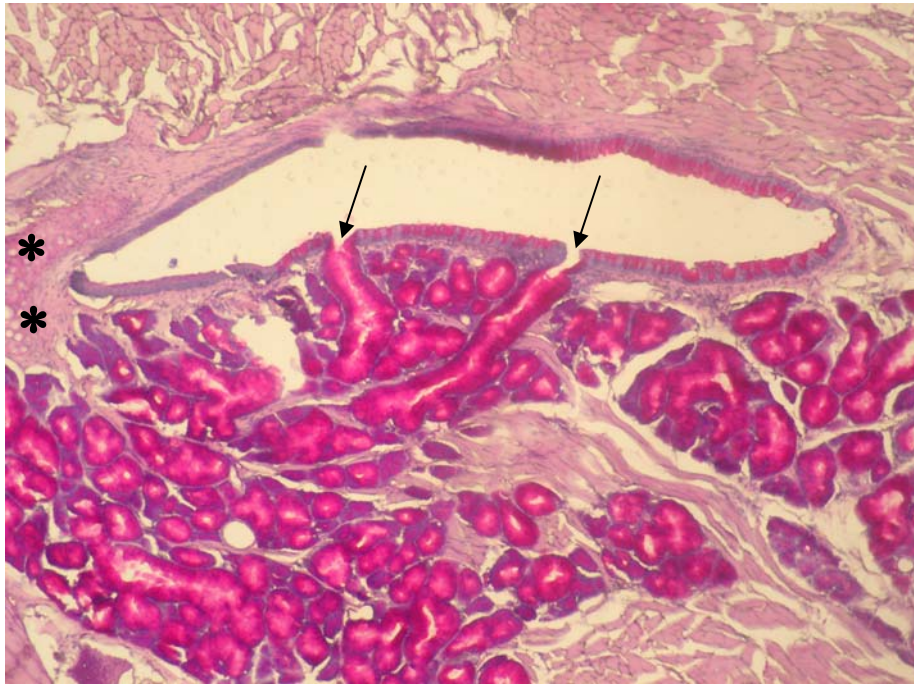


orifisi ve oksipito-lateraldeki 3 mm'lik kemik parçası diğer bölümlerini oluşturur. Nazofarengeal orifisi daha ventraldedir ve dudak benzeri kıvrımları vardır (Resim 5). Bu kıvrımlar ET'nin açılıp kapanmasından sorumludur. Kasların ise ET açılmasında rolü vardır. Salpingofaringeus kası kranialdeki kıvrımı gererek ET girişini açar. Ventral kıvrımdan köken alan TVP ve LVP kaslarının kasılması orifisin açılmasına yardımcı olur. Son çalışmalar yumuşak damaktan köken alan bu iki kasın fonksiyonunun diğer iki kastan daha önemli olduğunu göstermiştir (62). Rat ET açılma basıncı insanlarla benzerlik gösterir (65). Tensor timpani kası kartilajın en timpanal kısmından köken alır, bu nedenle tüpün açılıp- kapanmasında etkili değildir. ET'nin büyük bir kısmı kısmi bir kartilaj tarafından desteklenen bir mukozal tüpten oluşur. Tüpün mukozal kısmı NF'nin devamı olan solunum yolu epiteli ile kaplıdır. ET mukozası, büyük yoğunlukta goblet hücreleri, daha az miktarda da muköz glandlar içerir (66). Hem insan hem de ratlarda silialı hücreler ve salgı hücreleri tüpün medio-ventral duvarında( taban) yoğunlaşır ve orta kulak kavitesine doğru gidildikçe bu hücreler azalır (52). ET'nin lamina propriası damarlardan zengindir ve çok sayıda bez, sinir ve mast hücresi içerir. Ratlarda lamina propriada kaslarla karışık yerleşimli 2 kat subepitelyal bez tabakası mevcuttur (67). Tüpün membranöz çeyreğinde nazofarengeal orifiste bezler tüpün kranial ve ventralde yer alır. ET'nin kartilajınöz ve kemik kısmına ait sero-müsinöz bezlerden zengin lamina propriası ise ventro-medialdedir. Latero-kranialde ise çok sayıda kollajen ve fibroblast lifi vardır. Bu iki katman birkaç sero-müsinöz bezin bileşiminden oluşmuştur ve her birinin ET lümenine açılan kendi salgı kanalı vardır (Resim 6). Seröz ve müköz komponentlerin dağılımı yaklaşık olarak 1:1 şeklindedir. Çoğunluğu sero-müsinöz olmakla beraber bütünüyle seröz olan bezlere de rastlanır. Ratlarda silialı hücreler ve salgı hücreleri timpanik orifisten orta kulağın medial duvarına doğru iki şerit şeklinde devam eder. Biri kranial olarak fossa nazalise ve ikincisi oksipital olarak yuvarlak pencere nişine doğru devam eder (67). Rat ve insan mukozası mukosilier transport sistemi dağılımında benzerlik gösterir (68). Daniel ve ark. çalışmalarında rat ET epitelinin kolumnar ve silialı yalancı çok katlı olduğunu ancak orta kulak kavitesine yaklaştıkça keratinize olmayan yassı epitele dönüştüğünü bildirmişlerdir (65). ET kartilajı NF'ye yakın kısmında düz ve küçük iken timpanik kısımda tüpü inkomplet olarak saracak şekildedir.

Ratlarda siliyalı ve sekretuar iki kanal dışında timpanik kavite, basit, yassı küboidal, silyasız epitel ile döşelidir. İnflamasyon gibi patolojik koşullarda bu basit yassı epitelin metaplazisi ile sekretuar hücreler kanallar dışında yüksek sayıda görülmeye başlar.



Resim 5: Östaki tüpünün nazofarengal orifisi düzeyindeki membranöz parçasına ait kıvrımlar (PASx 40)



Resim 6: Bir rata ait normal östaki tüpü timpanik orifisi bölgesinden tüpün uzun aksına dik kesit: tüpün ventro-medialinde (floor) koyu kırmızı boyanmış goblet hücrelerini içeren mukosilier epitel ve bu epitele açılan ekskretuar duktuslar (oklar ile işaretli) izlenmekte, lamina propria içinde sero-müsinöz bezler izlenmekte ve '\*' ile işaretli olarak tüpün çatısı (roof) düzeyinde ET'ye ait kartilaj izlenmekte (PAS x10)

## 2.7. Tuba Östaki Fizyolojisi

Tuba östaki, orta kulakta küçük bir negatif basınç varlığı ile kişi dinlenmekte iken kapalıdır. Yutkunma, hapşırma, esneme ile açılır. ET kapanmasının tüp duvarlarının dış kuvvetler ve elastik lif demetince pasif olarak yaklaştırılması ile gerçekleştiği düşünülür.

ET'nin orta kulağa yönelik olarak en az üç fonksiyonu vardır: ventilasyon, koruma ve drenaj (Şekil 1).

### 2.7.1. Basınç Regülasyonu (Ventilasyon Fonksiyonu)

Orta kulaktaki hava ile DKY'deki atmosferik basınç eşitlendiğinde duyma optimumdur. Tubal fonksiyon ideal olduğunda yutkunma esnasında TVP kasının kasılmasıyla elde edilen aralıklı ET aktif açılması tek başına orta kulakta çevreye eşdeğerde bir basıncı sağlayabilir (69). Ancak bazı koşullarda orta kulak basıncındaki değişiklikler patolojik değişikliklerle sonuçlanabilecek büyüklüğe erişebilir; bu durumun en önemli nedeni orta kulağın kollabe olmayan orta kulak boşluğu ile mukoza arasında gaz değişimini gerçekleştiren mukozal membranla çevrili bir hava boşluğu olmasıdır. Atmosferik basınçtaki orta kulak boşluğu ile mukozal membrana ait mikrosirkülasyon arasındaki diferensiyel basınç 54 mmHg'yi aşar. Bu orta kulak boşluğundan mukozaya doğru difüzyonun yönlendirdiği bir gradientin 600 mm H<sub>2</sub>O'e ulaşabilen çevre basıncına göre daha düşük olan bir negatif basıncı orta kulak boşluğunda ortaya çıkarır. Bu görev ET lümeninin üst kısmına aittir. Lümeninin üstünde iç ve dış lamina olmak üzere iki parçadan oluşan kıkırdak yapı yer almaktadır ve TVP kası kartilajın dış laminasına yapışmaktadır. TVP dış laminayı etkileyerek açılmayı başlatmaktadır. İç ve dış laminaların birbirinden uzaklaşması ile ET lümeni sirküler olarak genişler. İki laminayı birbirine bağlayan elastik lifler yaşla daha büyük bir esneklik kazanarak ventilasyon fonksiyonunu desteklemektedirler.

Yapılan bir çalışma ile otoskopileri normal olan çocuklara ve erişkinlere ait iki gruptan; çocukların % 36'sının yutkunmakla negatif intratimpanik basıncı normale çeviremedikleri yetişkinlerin ise bunu %95 oranında başardıkları gösterilmiştir 3- 6

yaş arası çocuklardaki aktif tubal açılmanın, 7- 12 yaşındaki çocuklara göre daha az efektif olduğu görülmüştür (70). Bu durum çocukların orta kulak hastalıklarına yatkınlığını açıklamaktadır.

*Basınç regülasyonu fonksiyonunun ölçümü:*

Timpanik membran intakt olduğunda: Klinikte uygulanan manevralar (Valsalva, Toynbee ve Politzer), timpanometri, sonometri.

Timpanik membran intakt olmadığında: Akustik immitans cihazının pompalı manometre sistemi (İnflasyon / Deflasyon testi), zorlu yanıt testi (69).

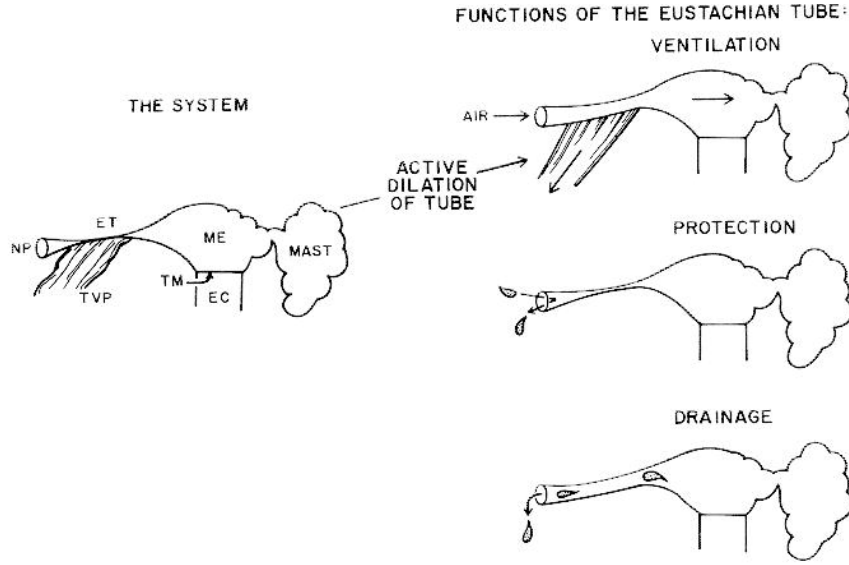
### **2.7.2. Koruyuculuk (Protection) Fonksiyonu**

Fizyolojik koşullarda kapalı kalarak NF'deki ses basıncı ve patolojik sekresyonlardan orta kulağın korunmasını tanımlamaktadır. Elastin liflerin görevi önemlidir. ET'nin etkin olarak kapanmasını sağlarlar. Ayrıca ET alt kısım mukozasının daha girintili- çıkıntılı olması, lenfoid dokuların ET alt kısmında daha fazla bulunması ve burada yer alan Ostmann'nın yağ yastıkçığının kitle etkisi de ET'nin koruyuculuk fonksiyonuna katkıda bulunmaktadır (71-73).

Koruyuculuk fonksiyonu sadece radyolojik tekniklerle değerlendirilebilmiştir. Normal fizyolojik koşullarda kontrast madde NF'ye verildiğinde yutkunma esnasında ET'nin NF orifisine gireceği ancak, istmusun dar olması nedeniyle orta kulağa ulaşmaması gerektiği, tüp lümeninde bir obstrüksiyon olması durumunda ise kontrast maddenin ET'nin NF ucuna bile giremeyeceği düşünülmekte iken yapılan çalışmalar ile NF'deki mayinin orta kulak boşluğuna özellikle çocuklarda daha kolaylıkla ulaştığı gösterilmiştir (4,5,74).

### **2.7.3. Drenaj (Klirens) Fonksiyonu**

Orta kulakta üretilen sekresyonların NF'ye ET'nin mukosilier sistemi yardımı ile tüp kapalı iken atılmasıdır. ET'nin silialı hücrelerinin yoğunlukta olduğu alt kısmı bu görevi üstlenmiştir (69). Klirens testi ile ET'nin drenaj fonksiyonu değerlendirilir (75).



Şekil 1: Östaki tüpünün fonksiyonları (ET: Östaki tüpü, NP: Nazofarenks, ME: Orta kulak boşluğu, Mast: Mastoid, TM: Kulak zarı, EC: Dış kulak yolu, TVP: Tensör veli palatini kası. The Pediatric Infectious Disease Journal: Pathogenesis of otitis media: role of eustachian tube BLUESTONE, CHARLES D. MD)

#### 2.7.4. Yüzey Gerilim Faktörleri Üretimi

Birçok araştırmacı yüzey gerilim faktörlerinin normal ET fonksiyonları ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (76,77). ET tarafından üretilen sürfaktanlar ET'nin pasif açılma basıncını düşürerek sağlıklı bir drenaj fonksiyonunun devamını sağlarlar (76).

### 2.8. Tuba Östaki Fonksiyonunun Değerlendirilmesi ve Tuba Östaki Disfonksiyonu (ETD)

#### 2.8.1. Tuba Östaki Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

ET fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan birçok metod vardır.

Klinikte fizik muayene esnasında uygulanan otoskopi, otomikroskopi, pnömotik otoskopi, indirekt nazofaringoskopi, NF endoskopisi ve impedans

odyometri ET'nin durumu konusunda ipuçları verebilir. Manometri ve sonometri ise genellikle araştırmalarda kullanılır.

***İmpedans Odyometri (Timpanometri):*** İmpedans, bir sistemin kendisini harekete geçirmeye çalışan enerjiye gösterdiği karşı koyma, dirençtir. Orta kulak bütünlüğünün objektif olarak test edilmesini sağlar. Çeşitli bileşenleri vardır. Bunlar:

***a- İmpedans Ölçülmesi:*** Timpanometri DKY'de basınç farklılıkları yaratarak orta kulak, kulak zarı ve orta kulak kemikçiklerinin mobilitesini ve ET'nin durumunu test etmekte kullanılır.

Test DKY'ye basıncını değiştirecek bir alet konarak gerçekteştirilir. DKY'ye 226 Hz frekansında, 82 dB şiddetinde pür ton bir ses farklı basınçlar verilerek kulak zarının cevapları timpanograma kaydedilir. İmpedansmetre ancak sağlam kulak zarı varlığında kullanılabilir. İmpedans ölçülmesi iki şekilde yapılır: 1) Statik impedansın ölçülmesi, 2) dinamik impedansın ölçülmesi

Statik impedans atmosfer basıncında geri dönen enerjinin ölçülmesidir. Pratikte büyük bir önem taşımaz, çünkü normal kişilerin veya belli hastalıkların paternleri ile karşılaştırmak gerekir.

Dinamik impedansın ölçülmesi, sonda ile kulak zarı arasında kalan havanın basıncını değiştirmek suretiyle yapılır.

Bir timpanogram birçok bilgi sağlar:

- Orta kulak kompliansı (geçirgenliği)
- Orta kulak basıncı
- DKY hacmi
- Önemli hastalıklara işaret eden impedans tiplerini tanıır

***Orta kulak kompliansı:*** Timpanogramda vertikal olarak işaretlenmiştir. Orta kulağın maksimal kompliansı ve minimal impedansı orta kulak boşluğunun basıncı DKY'dekine eşitlendiğinde ortaya çıkar. Pozitif ve negatif basınçlar oluşturulduğuında kulak zarı sertleşir ve komplians düşer.

*Orta kulak basıncı:* Basınç timpanogramda horizontal olarak işaretlenir. DKY’de basınç impedans monitörize edilmekte iken -200 daPa ile + 400 daPa arasında değişmektedir.

*DKY hacmi:* Kural olarak DKY hacmi için değerler 0.2-2.0 ml arasında olmalıdır. Kişinin yaşı ve kulak yapısına göre farklılıklar görülecektir. Örneğin 2.0 ml. hacminde elde edilmesi yetişkin için normal iken küçük bir çocukta zardaki bir perforasyonu veya ventilasyon tüpünün göstergesi olabilir.

*İmpedans Tipleri:* Jerger tipleri tepe noktasının kompliansına ve tepe noktasının bulunduğu yere göre sınıflandırmıştır.

‘Tip A’ eğrisi normal timpanogramı gösterir. ‘Tip A’ eğrisinde kompliansın tepe noktası orta kulakta normal basıncı gösterecek şekilde normal atmosferik basınca yakın düzeyde iken izlenir. ‘Tip Ad’ uzun zirveli derin eğri orta kulak kemikçik zincir dislokasyonu gibi durumlarda orta kulak sisteminde anormal komplians varlığında izlenir. ‘Tip As’ sığı eğrisi otoskleroz ve kulak zarı kalınlaşması gibi sert sistemlerde izlenir.

‘Tip B’ eğrisi sivri bir zirveye sahip değildir ve impedansta hiçbir değişiklik yoktur. Orta kulakta otitis media gibi durumlarda sıvı varlığında, zar perforasyonunda veya DKY’de buşon varlığında izlenir.

‘Tip C’ eğrisi zirve kompliansı sıfırın altındadır (genellikle -200 altındadır). Orta kulakta negatif basınç varlığında görülür. ETD’nin bulgusudur.

‘Tip D’ timpanogram ise tepe noktasının çift olmasıdır. Kemikçik zincirdeki bir kopukluğa veya anormal zara işaret eder.

#### ***b- Akustik refleks ölçümleri:***

Akustik refleks veya stapez kas kasılması yeterli şiddetteki bir sesin (normal kişilerde işitme eşiğinin 70- 90 dB üzerinde) DKY’ye verilmesi ile ortaya çıkar. Kasın kasılması orta kulağın kompliansını (geçirgenliğini) değiştiren kemikçik zincirde sıkışma ile sonuçlanır.

Sıvı yokluğunda ETD’de refleks hastalığın düzeyine göre var olabilecektir. OME’de ise refleks yoktur veya azalmıştır.

Orta kulak olaylarını kesinleştirmek için timpanogram sonuçları aküstik refleks ölçümleri ile kombine edilmelidir.

Timpanometri non-invaziv, kolaylıkla ve hızlıca herhangi bir yaştaki hasta üzerinde uygulanan bir yöntem olarak muayenehanelerde sıklıkla kullanılmaktadır (78).

### 2.8.2. Östaki Tüp Disfonksiyonu (ETD)

Bluestone ETD'yi *obstrüktif olanlar* ve *anormal açıklığı olanlar* olmak üzere iki grupta inceler. Obstrüktif sorunlar *mekanik* veya *fonksiyonel* olabilir.

*Mekanik obstrüksiyon* alerji, gastrik sıvı reflüsü veya akut/ kronik enfeksiyona bağlı olarak gelişen mukozal enflamasyon gibi intralüminal faktörler ile intrinsik (79,80) veya lümenin dıştan basılmasına bağlı olarak ekstrinsik olabilir. Ekstrinsik ostrüksiyon hastanın supin yatışındaki gibi fizyolojik olabileceği gibi neoplazm veya adenoid vegetasyon gibi bir kitle lezyonu tarafından da oluşturulabilir (81).

*Fonksiyonel obstrüksiyon (ET açılma mekanizmasının bozukluğu);*

1. Artmış tubal komplians (elastin dansitesi az, sertliği kaybolmuş, kollabe tubal kartilaj, Ostmann'ın yağ dokusu hacim olarak küçük)
2. Anormal aktif açılma mekanizması (onarılmış/ onarılmamış yarık damak)
3. Her ikisine bağlı olarak gelişen uzun süreli ET kapanmasının bir sonucudur.

Fonksiyonel obstrüksiyon çoğunlukla yeni doğanlarda ve erken çocuklukta normal veya anormal gelişimsel faktörlerle ilgilidir. Bunlardan bazıları şunlardır:

*Kısa östaki tüpü* infant ve küçük çocuklarla büyük çocuklar ve yetişkinler arasında ET yapısındaki en önemli farktır. Tüp 7 yaşın altındaki çocuklarda kısadır. Yarık damak ve Down sendromlu çocuklarda ise yaşlarına göre daha kısadır. Tüp ne kadar kısa ise orta kulağa kaçış o kadar fazladır. Bu nedenle infant ve küçük çocuklarda, özellikle yarık damak ve Down sendromlu iseler, orta kulak enfeksiyonu sık karşılaşılan bir durumdur.



*Anormal nazofarengal hava basınçları:* Burun temizleme, infantın ağlaması veya adenoid hipertrofisi veya inflamasyona sekonder burun tıkanıklığında yutkunma hareketinin yapılması sırasında oluşan yüksek pozitif nazofarengal basınçlar orta kulağa enfekte sekresyonların girişi ile sonuçlanabilir (82).

Yüzme ve dalma, uçak yolculuğu veya hiperbarik basınç tedavileri esnasında oluşan hızlı basınç değişimleri de orta kulağa sekresyonların girişi ile sonuçlanabilir.

*İntakt olmayan orta kulak ve mastoid sistem:* Nazofarengal sekresyonları normal tubal yapı mevcudiyetinde orta kulağa giremezler, ancak bunun için aynı zamanda normal bir orta kulak ve mastoid hücre sistemi içinde hava yastığı da var olmalıdır. Timpanik membran perforasyonu veya örneğin radikal mastoidektomide sekresyonların NF'den orta kulağa kaçışını engelleyen hava cebi yoktur (82).

Onarılmış veya onarılmamış *yarık damaklı* hastaların her ikisinde de otitis medianın sıklıkla görülmesine neden olan ET fonksiyonel obstrüksiyonu mevcuttur. Bu onların ET'yi aktif açmadaki bozukluklarına ve ET kısalığına bağlanmaktadır. Bifid uvula ve submukozal yarık damakları olan hastaların da ET'lerinde fonksiyonel obstrüksiyon mevcuttur (83). Bu anormallikler muhtemelen kraniofasiyal defektler ile TVP kası arasındaki anormal ilişki ile alakalıdır.

*Klirens fonksiyonunun hasarlanması:* Çalışmalarla bakteriler ve bakteri toksinleri, iç dış iritan maddeler, ışın tedavisi gibi birçok etkenin klirens fonksiyonunu bozarak orta kulakta effüzyonla seyreden hastalıklara neden olabileceği belirlenmiştir (84,85).

*ETD'ye neden olan diğer durumlar:* Nazal septum deviasyonu, kubbe damak, pterigoid kemik veya TVP kasına travma veya tümöral invazyon, trigeminal sinir hasarlanması durumunda da tüpün açılma mekanizması zayıflamıştır.

ETD ile ilgili diğer bir durum *patalous ET (anormal açıklığı olan ET)*'dir. Patalous ET hava akımının direkt olarak orta kulağa geçişine izin vermesinin yanı sıra 'reflux otitis media'ya da yatkınlık yaratır. Aktif tubal açılma esnasında nazofarengal sıvılar pozitif basınç ile daha kolaylıkla orta kulağa geçebilirler.

ET fonksiyonunun fizyoloji ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve erişkinlerde virüsler, alerji ve mediatörlerin burun içine etkisi ile burun ve ET'nin

fonksiyonunun bozulduğunun son çalışmalarla ortaya konması orta kulak iltihabının patofizyolojisine yönelik bilgimizi ciddi düzeyde arttırmıştır. Bu da tedavideki gelişmelerin temelini oluşturmaktadır. İlerleyen yaşlarda immun sistemin matürasyonuna ek olarak ET'ye ait yapıların da matürasyonu ile otitis media insidansı azalmaktadır. Yeni ve daha etkili antimikrobiyal ajanlar ve buna eklenen inflamasyona yönelik inhibitör ve reseptör blokerlerinin anormal ET fonksiyonu durumunda tedavide faydalı olabileceği ön görülmektedir. Viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının genellikle orta kulak iltihabına öncülük etmesi nedeniyle bunlara karşı geliştirilebilecek aşılarda da tedavide etkili olacaktır.

## **2.9. Effüzyonlu Otitis Media (OME)**

### **2.9.1. Giriş**

OME enfeksiyona ait lokal ve sistemik belirti ve bulgular olmaksızın orta kulakta sıvı birikimidir (86,87).

Nonsüpüratif ve nonenfeksiyöz otitis mediaların bir alt grubu olarak kabul edilmektedir. Tüm otitlerde olduğu gibi primer OME'de de 3 haftaya kadar olan süre akut, 3 hafta ile 3 ay arası subakut, 3 aydan uzun süre ise kronik evre olarak adlandırılır (88).

ETD ve OME 7 yaşına kadar çocukların % 70'ini etkilemektedir ve gelişmiş ülkelerde çocukluk dönemi işitme kayıplarının en yaygın nedenidir. OME'ye bağlı olarak 15- 50 dB arasında işitme kaybı görülebilir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda OME prevalansı %11.2- 18.3 arasında değişmektedir (86). Gelişmiş ülkelerdeki OME'li çocukların prevalansı ülkemize göre daha yüksek oranda (%14-40 arasında) saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada erkeklerde (%10.9) kızlara göre (%6.6) daha sık, 3-6 yaş grubunda (%13.6), 6-9 yaş grubuna göre (%7) daha sık olarak saptanmıştır (89).

### 2.9.2. OME Histopatolojisi

AOM'de olduğu gibi geçirilmiş veya kronik/ rekküren ÜSYE gibi bir olayın varlığından bahsedilebilir. OME: 1) bir akut otitis media atağının ardından en az 3 aydan beri devam eden bir effüzyon olarak ortaya çıkabilir veya 2) orta kulakta yüksek negatif basınç varlığında olduğu gibi bağımsız olarak ortaya çıkabilir. İlk durumda orta kulakta effüzyon birikmesinin nedeni, transüstasyon ya da eksüstasyon değildir, primer olarak orta kulak bezleri tarafından yapılan bir sıvıdır. İkinci durumda ortaya çıkan effüzyon ilk aşamada transüstasyona ait bir effüzyondur. Bunun nedeni orta kulak mukozal membranındaki inflamatuvar hücrelerden İnterlökinler 1, 2, 6, doku nekroz faktörü, gamma interferon gibi sitokinlerin salınımının aktiflenmesini izleyen iki enflamatuvar yoldur (90): 1) öncelikli olarak sitokin ve inflamatuvar mediatörleri üreten lenfositleri mukozada hapseden selektin ve integrinler gibi submukozal reseptörlerin artışı 2) lökotrienler, prostoglandinler, tromboksan, prostasiklin ve trombosit aktive ededici faktör gibi müköz membrandan sıvı akışını artıran inflamatuvar mediatörlerin stimülasyonu (91). Bu aşamada muhtemelen müköz membran kan akışında artış olur. Kan damarlarının genişlemesi ve anjiogenezisi kaynaklı olarak N<sup>2</sup>'nin mukozal mikrosirkülasyonuna perfüzyonun artması ile daha ileri orta kulak negatif basınç artışı görülür (92). Ek olarak üretilen effüzyon örneğin dar çıkışı olan bir kapalı boşluk olan ET gibi bir sistemin anatomisi nedeniyle orta kulakta hapsolür. Aynı zamanda mukosilier klirens bozukluğu da persistan OME ile sonuçlanır. persistan OME'li çocukların ROM'u da sıktır.

OME ileri dönemlerinde orta kulak epitelinde goblet hücre proliferasyonlu metaplazi nedeniyle müsinden zengin visköz effüzyon hipersekresyonu veya submukozal sero-müsinöz bezlerdeki artış nedeniyle serö-müsinöz sekresyon artışı izlenmekte ve bu durum işitmeyi bozarak konuşmada gecikme, artikülasyon bozukluğu, derslerde uyumsuzluk ve psikolojik- sosyal sorunlar ile sonuçlanabilmektedir. OME'li çocukların %15'inde retraksiyon poşu, adeziv otit, KOM, kolesteatom gibi tedavisi daha zor hastalıklar gelişir.

Orta kulak mukozasındaki bu sekretuar elemanların artışı ile ilgili olarak ileri sürülen iki teori vardır: 1) orta kulak ve üst solunum yollarında rekküren veya kronik

enfeksiyon ve enflamasyonun varlığı, 2) ETD ve mastoid hücrelerin yetersizliğine bağlı olarak orta kulağın havalanma fonksiyonunun bozulması.

### 2.9.3. OME Etyolojisi

OME multifaktöriyel nedenli olarak düşünülen kronik inflamatuvar bir hadisedir. Bakteriye enfeksiyon, solunum yolunun viral enfeksiyonları, adenoid hipertrofisi, yetersiz antibiyotik tedavisi, ETD, bozuk bir mukosilier klirens sisteminin tümünün bu durumun oluşmasında rolü vardır (93,94).

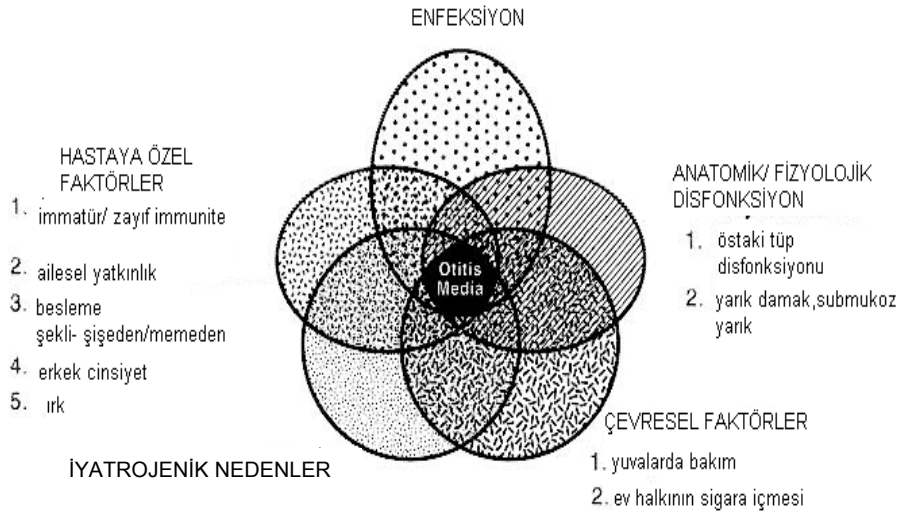
EÖR de inflamatuvar bir kofaktör ve çocuk ve yetişkinlerde otitis media da dahil üst solunum yolu rahatsızlıklarının gelişiminde olası suçlu bir faktör olarak kabul edilmektedir (6,7). Pepsin ve mide asidinin NF'den orta kulağa kaçıışı çocuklarda kafa tabanı anatomisinin immatüritesi ile ilgili olarak ET açısının darlığı nedeniyledir (7). Bu basınç regülasyonunu güçleştiren ETD ile sonuçlanan NF ve ET enflamasyonunu doğurur.

#### OME Etyolojisinde Etkili Risk Faktörleri (95) (Şekil 2):

1. *Enfeksiyonlar*: ÜSYE sıklığını artıran nedenler: iklim (uzun soğuk ve yağışlı kışlar), mevsimler (sıklıkla kış ve sonbahar), yetersiz anne sütü alma, bağışıklık sistemi yetersizlikleri, lenfoid hiperplazi, adenoid dokusu, silier aktivite yetersizliği, pasif sigara içiciliği, kalabalık yaşam (kreşe veya okula gidiyor olmak), düşük sosyoekonomik düzey ve kötü hijyen şartları, üst solunum yolu alerjisi.
2. *Hastaya özel faktörler*: Yaş (AOM için 6-24 ay ve 4-6 yaş/ OME için 2-9 yaş), cinsiyet (erkek), ırk (Amerika ve Avustralya yerlileri), prematüre doğum/ düşük doğum ağırlığı/ uzun doğum eylemi/ mekonyum aspirasyonu, biberon/ emzik alışkanlığı, nazal ve NF patolojileri (sinüzit, septal eğrilik, konka hipertrofisi, koanal atrezi veya stenoz, NF rabdomyosarkomu, lenfoma, skuamöz hücreli karsinom gibi malign tümörler yanı sıra, antrokoanal polip, dermoid kist gibi benign patolojiler), obezite, EÖR, alerji (96,97).
3. *Çevresel faktörler*: Yuvalarda bakım, ev halkının sigara içmesi, besleme pozisyonu (yatarak beslemede ET fonksiyonu bozulur), formula sütlerle

beslenme (anne sütünün sağladığı immuniteden çocuğun yoksun kalmasına neden olur).

4. *İyatrojenik nedenler:* Yanlış ve yetersiz antibiyotik kullanımı, radyoterapi uygulaması, adenoidektomi sonrasında torus tubarius travması, entübasyon ve nazogastrik tüp uygulamaları.
5. *Anatomik ve fizyolojik disfonksiyon:* Mastoid pnömatizasyon azlığı, çocuklarda ET'nin bakterilerin burundan kulağa daha kolay yayılmasına fırsat verecek şekilde daha kısa ve küçük olması, konjenital malformasyonlar (Down sendromu, yarık damak), sürfaktan eksikliği (98), ETD; kraniofasiyal anomaliler (95).



Şekil 2: OME etyolojisinde yer alan faktörler

#### 2.9.4. Klinik Belirtiler ve Öykü

OME çocuklardaki iletim tipi işitme kaybının en sık sebebidir. Ortalama 25 desibell (dB) olarak seyreden işitme kaybı dil ve algılama sorunlarına yol açabilir. Konuşma öncesi dönemde oluşan OME çocuğun konuşma ve dil testlerini etkileyebilir. Fakat işitme sorunları çoğunlukla gizli kalır. Ebeveynler genellikle çocuğun ilgisizliğine, televizyonun sesinin fazla açılmasına, yakından seyretmesine bağlı olarak işitme kaybını fark ederler.

OME'nin gizli belirtilerinden biri de çocuğun okuldaki derslere ilgisizliği, düşük başarı durumudur.

### **2.9.5. OME Tedavisi**

OME tedavisinde konservatif, medikal ve cerrahi tedavi yöntemlerinin yeri vardır. Günümüzde OME tedavisinde en çok kullanılan cerrahi yöntem olan VT uygulanması, cerrahi girişime ve genel anesteziye bağlı riskleri de beraberinde taşır. Bu nedenle OME hastalarında cerrahi bir müdahalede bulunmadan önce konservatif yöntemlerin yeterince uygulandığından emin olunmalıdır (95).

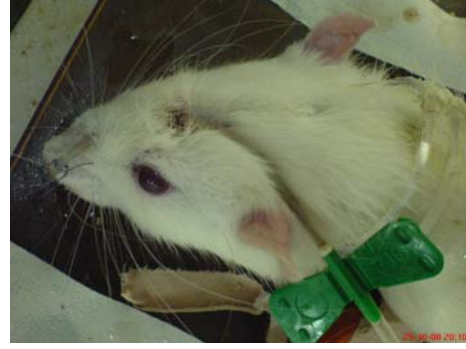
### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanı Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarında (HÜDAL) gerçekleştirildi. Çalışma esnasında 5199 numaralı “Hayvanları Koruma Kanunu”ve Helsinki Nihai Senedi (1986)’nin deney hayvanları ile ilgili maddelerine uyuldu.

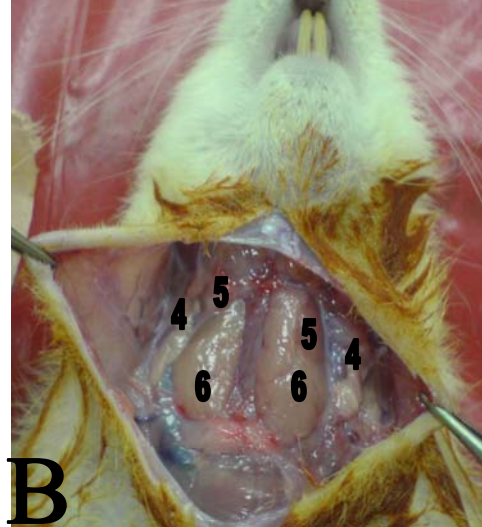
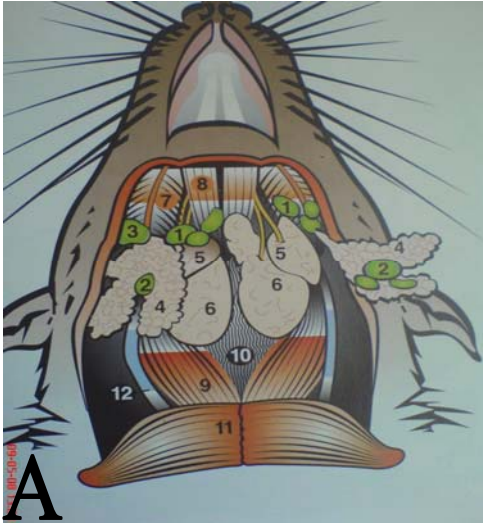
Sıçanlar, 12 saat aydınlık - 12 saat karanlıkta, 21-22 santigrat derece sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri bir ortamda barındırıldı.

Çalışmada, ağırlıkları 280-350 gram arasında değişen, sağlıklı, timpanogram ve otomikroskopileri olağan olarak izlenen, 50 adet Wistar tipi albino rat alınarak, 10’arlı 5 gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm ratlara çalışmaya başlamadan otomikroskopi, timpanogram uygulandı ve değerler kaydedildi

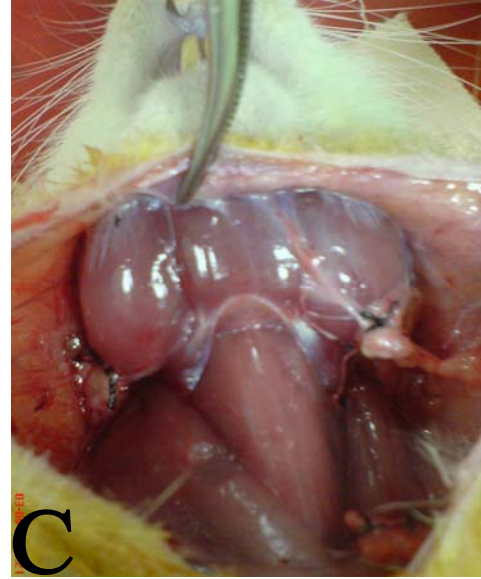
Tüm gruplardaki ratlara NF’ye ilaç infüzyonu için 0.8 mm çapında polietilen tüpler Ketamin+ Xylazin (90/10 mg IP) anestezisi altında uygulandı. Öncelikle nazal kemiklerin orta hattındaki cilde insizyonla girildi. Tüpler cilt altından ilerletilerek sol nazal kaviteye bir uçları NF’ye gelecek şekilde tek taraflı olarak implante edildi ve sütürlenerek sabitlendi (Resim 7- A ve B). Transoral olarak tüp ucunun yumuşak damağı geçtiği ve ET ağzının 4 mm yakınına ulaştığı izlendi. Post-operatif 1.’nci haftada otomikroskopi, timpanogram yenilenerek, değerleri normal olmayan iki rat çalışma dışı bırakıldı. Aşağıdaki gruplardan 3’üne bilateral parotis bezi, submandibüler- sublingual bez kompleksi eksizyonu (Sialoadenektomi) uygulandı (Cheyne cerrahi prosedürü modifikasyonu) (Resim 8) (99). Orta hat anterior servikal insizyonu ile girilerek bilateral submandibüler- sublingual bezler çevre fasyadan disseke edildi ve vasküler yapıları bağlanarak eksize edildiler. Parotis bezini bulmak üzere kulak inferioruna doğru gidilerek parotis bezi yüzeysel fasyadan disseke edildi. Bilateral parotis bezleri vasküler yapılarının bağlanması ardından çıkarıldı. Tüm gruplardaki ratlara post-operatif dönemde ‘ad libitum’ su verildi.



Resim 7:A- Sol nazal kaviteden nazofarenkse polietilen tüp uygulaması B- nazofarenkse mayii infüzyonu



Resim 8: A- Rat majör tükürük bezi şematik görünümü (4- parotid glandlar, 5- sublingual bezler, 6- submandibüler bezler) (The Laboratory Rat. George J. Krinke Handbook of Experimental Animals), B- Rat majör tükürük bezleri fotoğrafik görünümü, C- Sialoadenektomi sonrası cerrahi bölgenin görünümü.





Çalışmadaki gruplar şu şekilde belirlendi (Tablo 1):

**Grup 1 (Kontrol grubu):** Fosfat tamponlu % 0.9 NaCl günde iki kez polietilen tüp infüzyonu yolu ile 2x20 dk/gün şeklinde ve 1 ml/ sa hızında 7 gün süre ile NF'ye infüze edildi.

**Grup 2:** Bilateral sialoadenektomi uygulandı. Post-operatif 5. günden itibaren fosfat tamponlu %0.9 NaCl 2x20 dk/gün şeklinde ve 1 ml/ sa hızında 7 gün süre ile NF'ye infüze edildi.

**Grup 3:** Bilateral sialoadenektomi uygulandı. Post-operatif 5. gününden itibaren yapay gastrik sıvı 0.01HCl( %37 SİGMA FLUKA)/ 0.5 mg/ ml Pepsin (MERCK) 2x20 dk/ gün şeklinde 7 gün süre ile 1 ml/ sa şeklinde infüzyon ile NF'ye uygulandı.

**Grup 4:** Bilateral sialoadenektomi uygulandı. Post-operatif 5. gününden itibaren yapay gastrik sıvı 0.01HCl/ 0.5 mg/ ml Pepsin 2x20 dk/ gün şeklinde 7 gün süre ile 1 ml/ sa şeklinde infüzyon ile NF'ye uygulandı. Grup 3'e ilave olarak 'ad libitum su' yanı sıra yapay tükürük (SALİVART® (**Gebauer**) Oral Moisturizer), 0.01HCl/ 0.5 mg/ ml Pepsin uygulanmasından 5 dk önce ve sonra polietilen tüpten 10 ml/ sa 4x5 dk/gün şeklinde infüze edildi.

**Grup 5:** Sialoadenektomi uygulanmadı. Sadece yapay gastrik sıvı 0.01HCl/ 0.5 mg/ ml Pepsin 2x20 dk/ gün şeklinde 7 gün süre ile 1 ml/ sa şeklinde infüzyon ile NF'ye uygulandı.

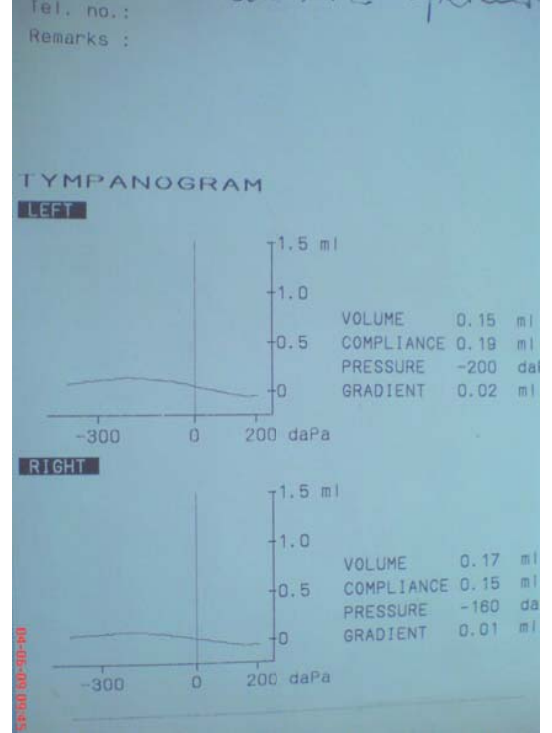
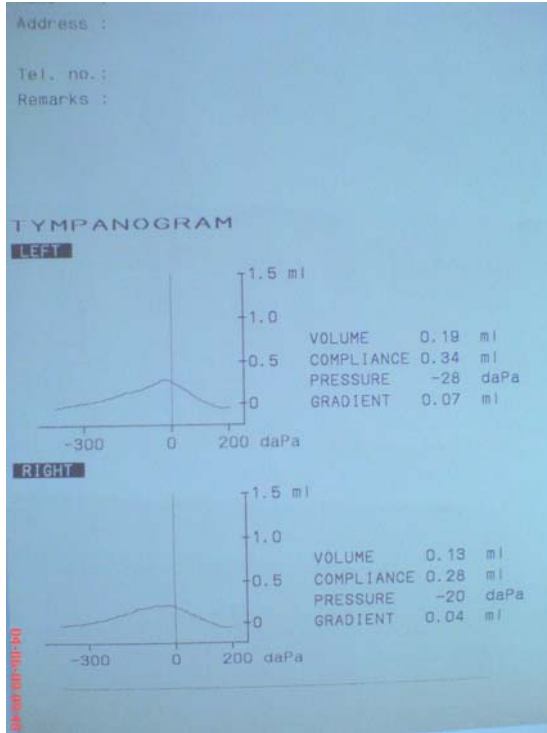
Tablo 1: Gruplardaki ratlara yapılan uygulamalar

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Nazal polietilen tüp tatbiki	+	+	+	+	+
Fosfat tamp. %0.9 NaCl uygulama	+	+	-	-	-
Sialoadenektomi	-	+	+	+	-
HCl+ Pepsin uygulaması	-	-	+	+	+
Yapay tükürük uygulaması	-	-	-	+	-

HCl ve Pepsin uygulama prosedürüne başlanmasının 7. gününde tüm gruplardaki ratlara (5 grup, n=43) Ketamin+ Xylazin (90/10 mg İP) anestezisi altında timpanogram ve otomikroskopi uygulandı ve değerler kaydedildi (Resim 9-A ve B) ardından ratlar dekapite edildi. Tümünün bilateral timpanik bulla ve ET örnekleri, %4'lük paraformaldehit solüsyonunun sol kardiyak ventriküle verilmesi ile perfüzyon fiksasyon yöntemi uygulanarak hayvan fiske edildikten sonra çıkarıldı. Örnekler %4'lük paraformaldehit solüsyonunda en az 24 saat süreyle fikse edildi. Dokudaki kemik yapılarının yumuşatılması için fiksatiften alınan dokular %10'luk formik asit çözeltisinde 12 saat boyunca dekalsifiye edildi. Ardından 12 saat akan suda yıkama işlemine tabi tutulduktan sonrasında dehidratasyon, şeffaflaştırma, emdirme ve gömme işlemlerden geçirildi.

Gömme işleminden önce örnekler ET bulladan timpanik orifis korunacak şekilde bistüri ile ayrıldı. Takip işlemine alınmadan önce ET'nin nazofaringeal ve timpanik orifisi incelenmek üzere örnekler ET uzun aksına dik olarak ikiye bölündü. Her kulak için 'N' (nazofaringeal ostiumu komşuluğundaki) ve 'T' (timpanik kavite ostiumu komşuluğundaki) olmak üzere iki parafin blok hazırlandı. Hazırlanan parafin bloklardan, Leica tipi kızaklı mikrotom kullanılarak 4-5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Histolojik değerlendirme için preparatlar Hematoksilen- Eozin (HE) ve Periodik Asit Schiff (PAS) boyaları ile boyandı. Boyanan örnekler Olympus BX50 tipi binoküler mikroskopta incelendi ve fotoğraflar elde edilerek değerlendirildi.

Elde edilen dokular submukozal doku inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal bez hasarı ve hipertrofisi ve bağ dokusu artışı açısından 4 ana patoloji ele alınarak değerlendirildi. Değerlendirmede her bir preparata yukarıdaki sözü edilen parametreler doğrultusunda (yok, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere) sırasıyla 0'dan 3'e kadar puanlandı ve doku hasarı skorlandı. Değerlendirmeler 3 kişi tarafından birbirinden habersiz olarak (körlemesine) yapıldı. Ayrıca oküler mikrometresi olan mikroskopta non-keratinize skuamöz epitelin tüm ET epiteline olan oranı belirlendi. Yalancı çok katlı mukosilyer epitelin uzunluğu ölçülerek goblet hücreleri sayıldı. Elde edilen sayı epitelin 1 mm'sindeki sayıya oranlandı. Bu değer çalışmada araştırılan 5. parametre idi.



Resim 9: A- Normal rat kulak zarı otomikroskopik görüntüsü ve timpanogramı: pars flaksida insanlara göre daha geniş, B- Yapay gastrik sıvı uygulama prosedürünün ilk haftasında sol akut otitis media gelişen rata ait kulak zarı otomikroskopik görüntüsü ve timpanogramı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya timpanogram ve otomikroskopisi normal olan 50 adet Wistar tipi sağlıklı albino rat dahil edildi. Ratlar NF'ye uzanan sol taraflı polietilen tüp uygulanmasının ardından 1 hafta süre ile herhangi bir işlem yapılmadan takip edildiler. 1. haftanın sonunda timpanogram ve otomikroskopisi tekrarlandı. Timpanogram ve otomikroskopik bulguları olağan olmayan 2 rat çalışmadan çıkarıldı.

Ratlardan 10'u grup 1, 9'u grup 2 ve diğer 9'u grup 3'e; kalan 20 rat iki grup halinde grup 4 ve 5'e dahil edildi.

Grup 2'deki 1 adet rat sialoadenektomi bölgesinde abse tespit edilerek çalışma dışında bırakıldı. Grup 3, 4 ve 5 'teki 1'er adet ratta ise % 20'yi aşan ağırlık kaybı tespit edilerek ratlar çalışma dışına alındılar. Grup 3'teki 1 adet rat ölü olarak bulundu (ölüm nedeni malnütrüsyon olarak tahmin edildi).

Histolojik çalışmamız 43 rat üzerinde gerçekleştirildi. Üçüncü, 4, 5. gruplardaki ratlara yapay gastrik sıvı uygulamasına başlanmasının 7.'nci gününde tüm ratlar dekapite edildi. Dekapite edilen ratların 10'u kontrol grubu olan grup 1'e, 8'i sadece kserostomili ratlardan oluşan grup 2'ye, 7'si kserostomili olup yapay gastrik sıvı alan ratlardan oluşan grup 3'e dahil edildi. Ratların 9'u kserostomili olup yapay gastrik sıvı ve ek olarak yapay tükürük alan ratların oluşturduğu grup 4'e ve diğer 9'u kserostomi oluşturulmadan yapay gastrik sıvı alan ratlardan oluşan grup 5'e dahil edildi (Tablo 2). Ratların tümünün her iki kulağı için ET'nin timpanik orifisi- 'T' ve NF orifisi- 'N' bölümünden olmak üzere 4 adet histolojik materyal çalışıldı. Toplam olarak 172 materyal incelendi.

Tablo 2: Gruplara göre histolojik çalışmaya dahil edilen ratların sayıları

Gruplar	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Toplam
Gruptaki rat sayısı (n)	10	8	7	9	9	43

ET'e ait histolojik materyaller aşağıdaki parametrelere göre değerlendirildi

A- Goblet hücre yoğunluğu (ET'nin 1 mm'sinde sayı olarak)

B- Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyi (0- yok,1- minimal, 2- orta, 3-şiddetli)

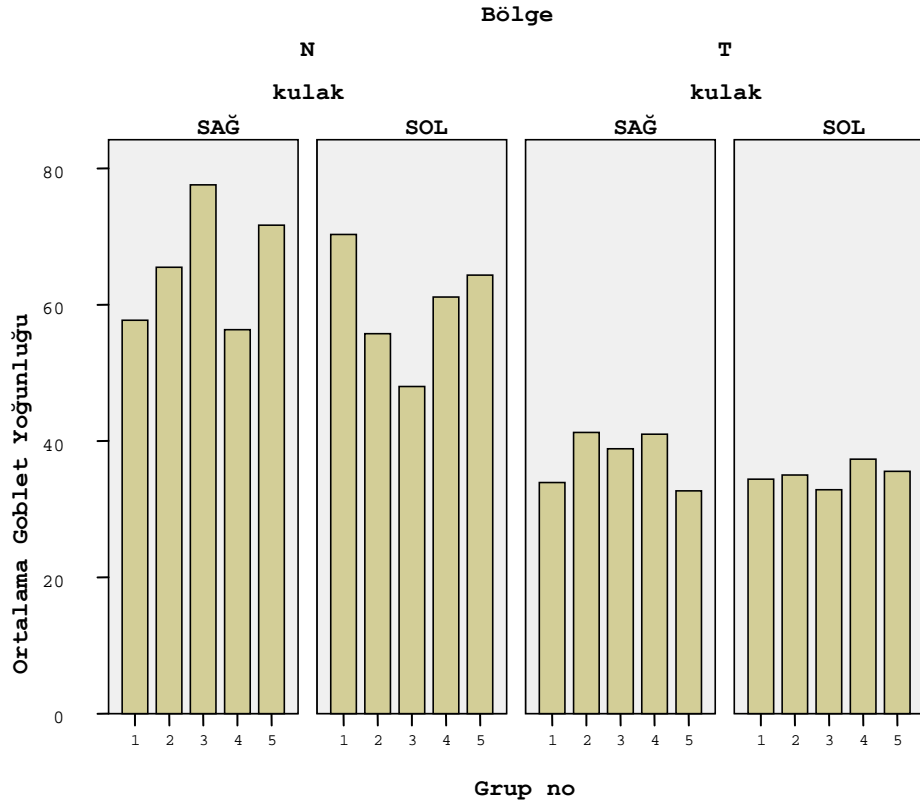
C- Submukozal sero-müsinöz bezlerin hasar düzeyi (0- yok,1- minimal, 2-orta, 3-şiddetli)

D- Submukozal sero-müsinöz bezlerin hipertrofi düzeyi (0- yok,1- minimal, 2- orta, 3-şiddetli)

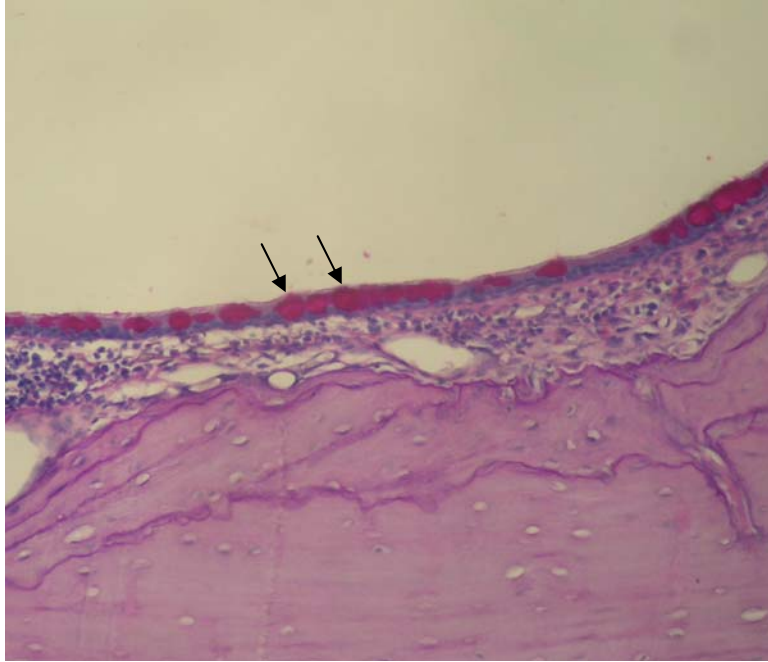
E- Bağ dokusu artışı düzeyi (0- yok,1- minimal, 2-orta, 3-şiddetli)

Elde edilen değerler için gruplar arasındaki çoklu karşılaştırmalarda non-parametrik çoklu karşılaştırma (Kruskal Wallis testi), gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içindeki kulak (sağ/sol) ve bölgeye ('N'/ 'T') göre yapılan istatistiklerde yine non-parametrik Mann Whitney U testi kullanıldı

1- 'N' bölgesi için deney gruplarındaki **goblet hücre sayısı** kontrol grubuyla kıyaslandığında hücre artışı saptanmadı, 'T' bölgesi için goblet hücre sayısı kontrol grubuna göre tüm gruplarda yüksek saptandı (Resim 10) ancak, istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.923$ ). Ayrıca tüm gruplardaki ratların sağ ve sol kulaklarında da kontrol grubuna göre hiçbir grup için belirgin goblet hücre artışı saptanmadı (Grafik 1).



Grafik 1: Bölge ve kulağa göre gruptaki ortalama goblet hücre yoğunluğu



Resim 10: Grup 4'teki bir ratın östaki tüpünün 'T' bölgesine ait epitelde goblet hücre yoğunluğunda ve hücrelerinin hacminde artış izlenmekte (HE x 40)

2- Test sonuçları ‘N’ ve ‘T’ bölgeleri ve sağ/ sol kulaklar için **submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal bez hasarı ve bez hipertrofisi, bağ dokusu artışı parametreleri** kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm gruplar için fark anlamlı idi, fakat sadece kserostomili olan grup 2 ve kserostomili gastrik sıvı ve yapay tükürük verilen grup 4 ile kontrol grubu arasında bez hasarı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sadece kserostomili olan grup 2’de grup 3’te olduğu gibi diğer deney gruplarına göre belirgin bez hipertrofisi izlendi. ‘N’ ve ‘T’ bölgeleri ve sağ/sol kulağın her ikisinde 3. grup ve 5. grup, kserostomili olup gastrik sıvı ve yapay tükürük uygulanan 4. grup ile kıyaslandığında submukozal bez hasarı ve bez hipertrofisi açısından fazla etkilenmişlerdi. 3 ve 5. gruplar arasında genel olarak değerler benzer idi. Fakat bez hipertrofisi açısından her iki kulak ve kulakların her iki bölgesinde grup 3’te bez hipertrofisi daha belirgindi, ancak sadece ‘T’ bölgesinde anlamlı bir fark saptandı. (Tablo 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve Grafik 2, 3, 4, 5)

Tablo 3: Kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı parametrelerinin karşılaştırılması ( $p < 0.05$  anlamlı)

<i>p</i> değeri	Grup1<->Grup 2	Grup1<->Grup 3	Grup1<->Grup 4	Grup1<->Grup 5
Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	0.00*	0.00*	0.00*	0.00*
Submukozal bez hasarı	0.39	0.00*	0.81	0.00*
Submukozal bez hipertrofisi	0.00*	0.00*	0.007*	0.03*
Bağ doku artışı	0.00*	0.00*	0.00*	0.00*

Tablo 4: Deney grupları arasındaki submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı parametrelerinin karşılaştırılması ( $p < 0.05$  anlamlı)

<i>p</i> değeri	Grup2<->Grup3	Grup2<->Grup4	Grup2<->Grup5	Grup3<->Grup4	Grup3<->Grup 5	Grup4<->Grup 5
Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	0.00*	0.00*	0.00*	0.45	0.77	0.61
Submukozal bez hasarı	0.00*	0.25	0.001*	0.00*	0.41	0.00*
Submukozal bez hipertrofisi	0.47	0.006*	0.02*	0.006*	0.015*	0.71
Bağ doku artışı	0.12	0.30	0.21	0.58	0.62	0.91

Tablo 5: ‘N’ bölgesinde kontrol grubu ile diğer grupların submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı parametreleri açısından karşılaştırma sonuçları (  $p < 0.05$  anlamlı)

<i>p</i> değeri	Grup1<->Grup2	Grup1<->Grup3	Grup1<->Grup4	Grup1<->Grup5
Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	0.00*	0.00*	0.00*	0.00*
Submukozal bez hasarı	0.51	0.00*	0.4	0.002*
Submukozal bez hipertrofisi	0.001*	0.004*	0.09	0.03*
Bağ doku artışı	0.002*	0.00*	0.00*	0.00*

Tablo 6: ‘T’ bölgesinde kontrol grubu ile diğer grupların submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı parametreleri açısından karşılaştırma sonuçları (  $p < 0.05$  anlamlı)

<i>p</i> değeri	Grup1<->Grup2	Grup1<->Grup3	Grup1<->Grup4	Grup1<->Grup5
Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	0.00*	0.00*	0.00*	0.00*
Submukozal bez hasarı	0.58	0.007*	0.18	0.021*
Submukozal bez hipertrofisi	0.00*	0.00*	0.035*	0.04*
Bağ doku artışı	0.007*	0.001*	0.02*	0.00*

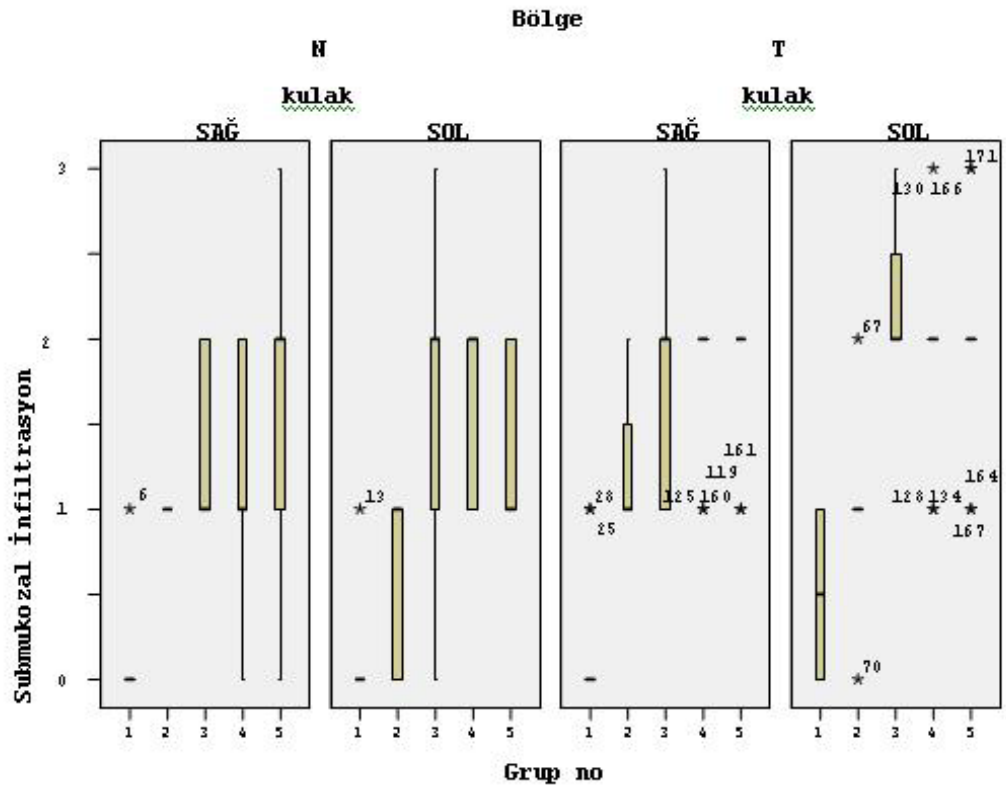
Tablo 7: Sağ kulak için kontrol grubu ile diğer grupların submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı parametreleri açısından karşılaştırma sonuçları (  $p < 0.05$  anlamlı)

<i>p</i> değeri	Grup1<->Grup2	Grup1<->Grup3	Grup1<->Grup4	Grup1<->Grup5
Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	0.00*	0.00*	0.00*	0.00*
Submukozal bez hasarı	0.5	0.007*	1.0	0.004*
Submukozal bez hipertrofisi	0.002*	0.008*	0.087	0.044*
Bağ doku artışı	0.003*	0.002*	0.094	0.01*

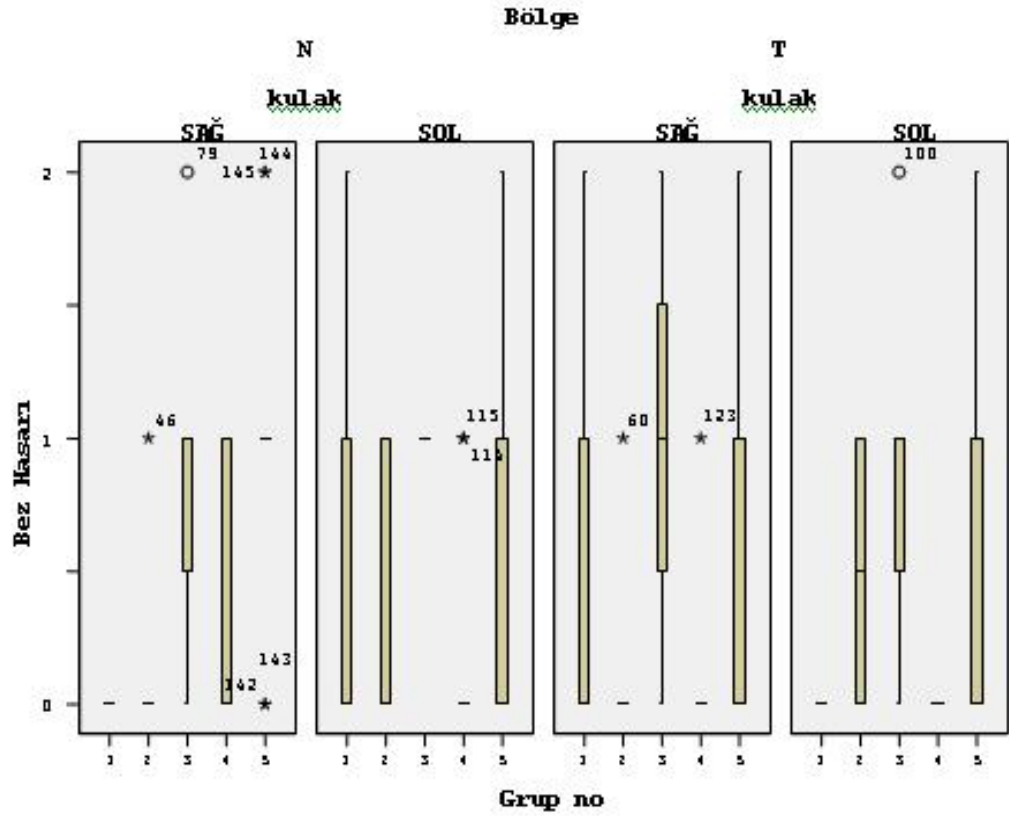
Tablo 8: Sol kulak için kontrol grubu ile diğer grupların submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı parametreleri açısından karşılaştırma sonuçları (  $p < 0.05$  anlamlı)

<i>p</i> değeri	Grup1<->Grup2	Grup1<->Grup3	Grup1<->Grup4	Grup1<->Grup5
Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	0.007*	0.00*	0.00*	0.00*
Submukozal bez hasarı	0.083	0.00*	0.69	0.013*
Submukozal bez hipertrofisi	0.00*	0.00*	0.037*	0.031*
Bağ doku artışı	0.003*	0.00*	0.00*	0.00

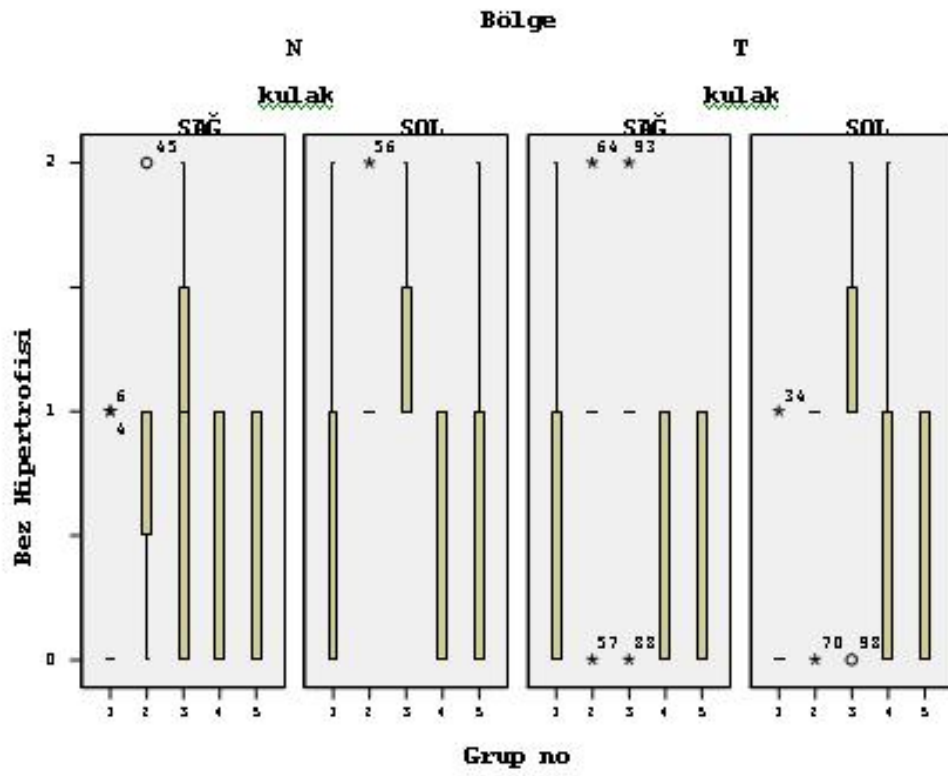




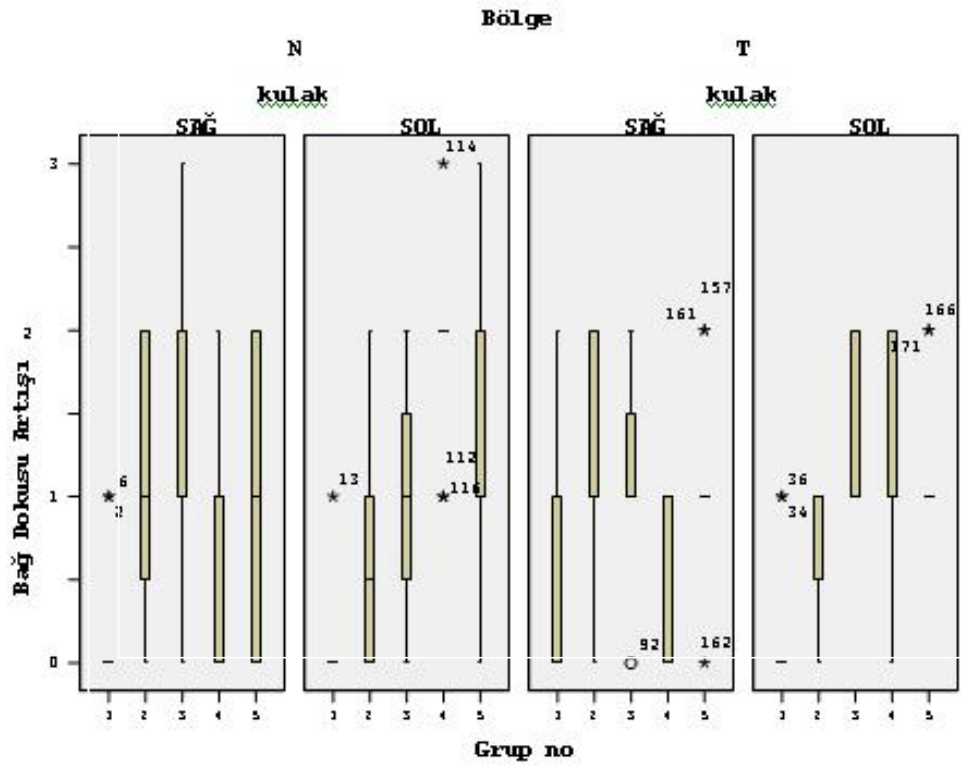
Grafik 2: Bölge ve kulağa göre gruplardaki ortalama inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyi



Grafik 3: Bölge ve kulağa göre gruplardaki ortalama bez hasarı düzeyi



Grafik 4: Bölge ve kulağa göre gruptaki ortalama bez hipertrofisi düzeyi

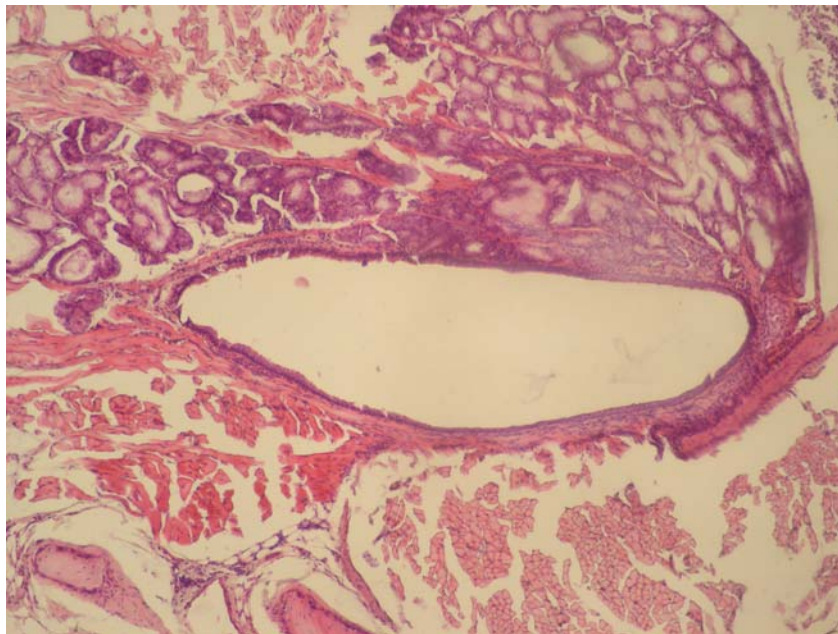


Grafik 5: Bölge ve kulağa göre gruptaki ortalama bağ dokusu artışı düzeyi

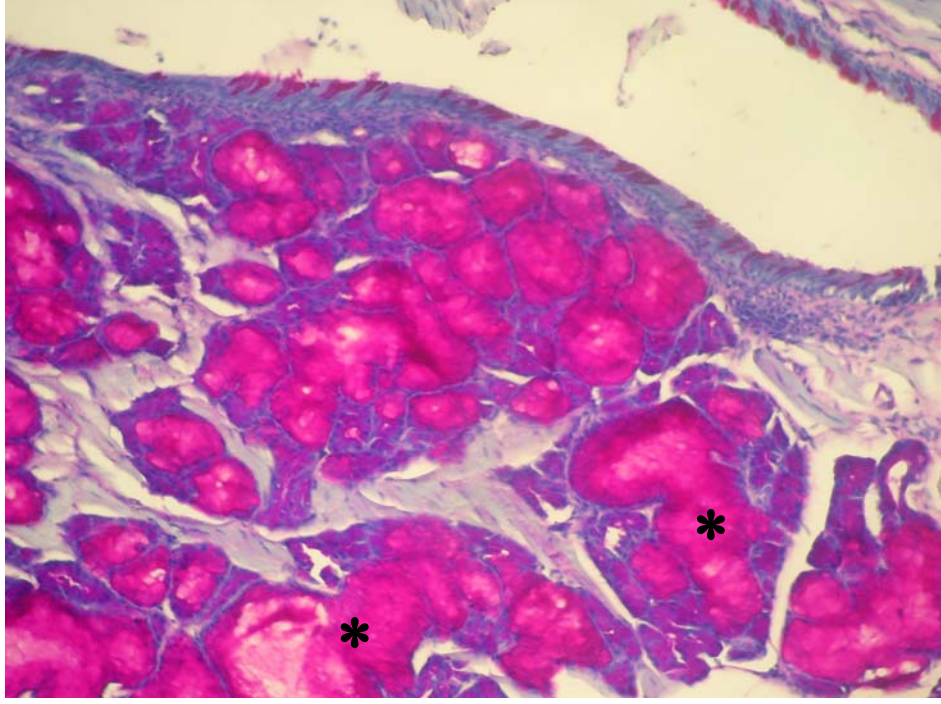
A- Grup 3, 4 ve 5'in 'N' bölgesindeki submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı grup 2 ile Unpaired Mann Whitney Testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalarda grup 3, 4 ve 5'te submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve grup 3'te bez hasarı anlamlı yüksek olarak saptandı. Grup 2'de submukozal bez hipertrofisi grup 3'te olduğu gibi yüksek idi (Resim 11, Resim 12). Grup 4'te submukozal bez hasarı 3 ve 5'e göre göre anlamlı düzeyde az idi (Resim 13). Gruplar arasında bağ doku artışı açısından fark saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9: 'N' bölgesi için gruplar arası submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı parametrelerinin karşılaştırma sonuçları(  $p^* < 0.05$  anlamlı)

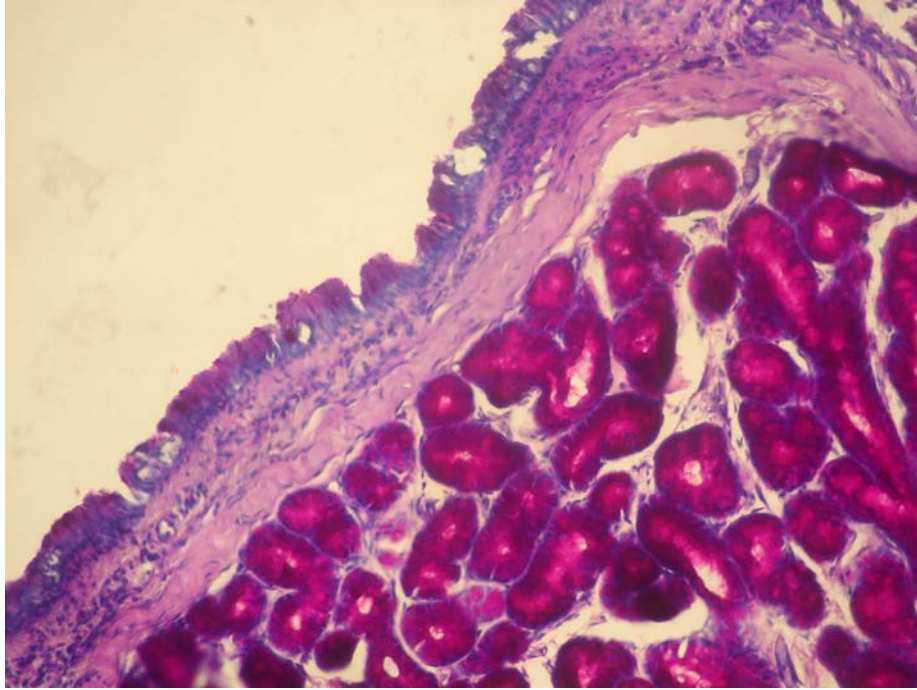
<i>p</i> değeri	Grup2 <->Grup3	Grup2 <->Grup4	Grup2 <->Grup5	Grup3 <->Grup4	Grup3 <->Grup 5	Grup4 <->Grup 5
Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	0.05*	0.04*	0.02*	0.68	1.0	0.660
Submukozal bez hasarı	0.01*	0.857	0.11	0.01*	0.59	0.01*
Submukozal bez hipertrofisi	0.73	0.039*	0.25	0.06	0.24	0.46
Bağ doku artışı	0.31	0.086	0.34	0.51	0.88	0.39



Resim 11: Grup 2'deki rata ait sol östaki tüpünün 'N' bölgesi mediali düzeyinde belirgin paratubal bez hipertrofisi, minimal submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu (HEx10)



Resim 12: Grup 5'teki bir ratın sağ kulak 'N' bölgesinde submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal bez hipertrofisi (\* ile işaretli) ve bağ doku artışı (PASx 20)

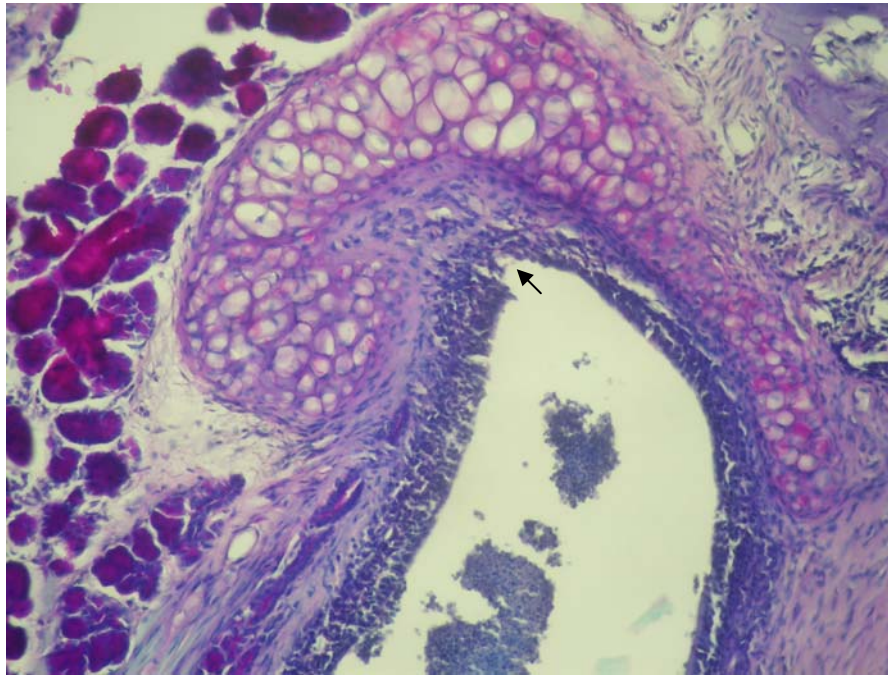


Resim 13: Grup 4'teki bir rata ait sağ östaki tüpünün 'N' bölgesinde olağan görünümde epitel, paratubal bezler, ancak belirgin submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu (PAS x20)

**B-** 3, 4 ve 5 deney gruplarının ‘T’ bölgesindeki submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı grup 2 ile Unpaired Mann Whitney Testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalarda grup 3, 4 ve 5’te submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu (Resim 14) ve grup 3 ve 5’te bez hasarı anlamlı yüksek olarak saptandı. Grup 2’de submukozal bez hipertrofisi grup 3’te olduğu gibi yüksek idi, grup 5’e göre ise anlamlı yüksek idi. Grup 4’te submukozal bez hasarı 3 ve 5’e göre anlamlı düzeyde az idi. Gruplar arasında bağ doku artışı açısından fark saptanmadı (Tablo 10).

**Tablo 10:** ‘T’ bölgesi için gruplar arası submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı parametrelerinin karşılaştırmalı test sonuçları ( $p < 0.05$  anlamlı)

<i>p</i> değeri	Grup2 <->Grup3	Grup2 <->Grup4	Grup2 <->Grup5	Grup3 <->Grup4	Grup3 <->Grup 5	Grup4 <->Grup 5
Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	0.01*	0.001*	0.001*	0.45	0.62	0.78
Submukozal bez hasarı	0.015*	0.053	0.05*	0.00*	0.55	0.00*
Submukozal bez hipertrofisi	0.48	0.07	0.03*	0.04*	0.021*	0.85
Bağ doku artışı	0.21	0.61	0.41	0.09	0.50	0.17



Resim 14: Grup 3’teki bir rata ait sağ östaki tüpünün ‘T’ bölgesinde belirgin submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bu alanda yüzey epitelinde inflamasyona bağlı travmatik değişiklikler (ok ile işaretli), tüpün kranialinde kartilaj izleniyor (PAS x 20)

C- 3, 4 ve 5 deney gruplarının **sağ ve sol kulaktaki** submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı grup 2 ile Unpaired Mann Whitney Testi kullanılarak karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalarda grup 3, 4 ve 5'te submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve grup 5'te sağ kulakta, grup 3 ve 4'te sol kulakta bez hasarı anlamlı yüksek olarak saptandı. Grup 2'de submukozal bez hipertrofisi grup 3'te olduğu gibi yüksek idi. Grup 4'e göre anlamlı yüksek idi. Grup 4'te submukozal bez hasarı 3 ve 5'e göre göre anlamlı düzeyde az idi. Grup 3 ve 5'teki tüm parametrelerin sonuçları benzer idi. Grup 2'de sol kulakta bağ doku artışı 4. ve 5. gruba göre az idi (Tablo 11 ve 12).

Tablo 11: Sağ kulak için gruplar arası submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı parametrelerinin karşılaştırmalı test sonuçları (  $p < 0.05$  anlamlı)

<i>p</i> değeri	Grup2 <->Grup3	Grup2 <->Grup4	Grup2 <->Grup5	Grup3 <->Grup4	Grup3 <->Grup 5	Grup4 <->Grup 5
Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	0.02*	0.025*	0.05*	0.94	0.52	0.42
Submukozal bez hasarı	0.11	0.46	0.00*	0.003*	0.95	0.002*
Submukozal bez hipertrofisi	0.94	0.05*	0.10	0.136	0.20	0.739
Bağ doku artışı	0.84	0.068	0.58	0.05*	0.47	0.16

Tablo 12: Sol kulak için gruplar arası submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı parametrelerinin karşılaştırmalı test sonuçları (  $p < 0.05$  anlamlı)

<i>p</i> değeri	Grup2 <->Grup3	Grup2 <->Grup4	Grup2 <->Grup5	Grup3 <->Grup4	Grup3 <->Grup 5	Grup4 <->Grup 5
Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	0.00*	0.00*	0.00*	0.29	0.31	0.92
Submukozal bez hasarı	0.014*	0.034*	0.35	0.00*	0.17	0.005*
Submukozal bez hipertrofisi	0.20	0.05*	0.11	0.016*	0.37	0.84
Bağ doku artışı	0.39	0.001*	0.012*	0.19	0.96	0.15

**D- Grup içinde bölgelere göre** yapılan kıyaslamada tüm gruplar için 'T' bölgesindeki submukozal bez infiltrasyonu 'N' bölgesine göre artmıştı (Resim 14). Ancak bu değer sadece 4. grup için anlamlı idi ( $p=0.029$ ) (Tablo 13).

Tablo 13: Grup içinde bölgeler arasında submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı parametrelerinin karşılaştırmalı test sonuçları (  $p < 0.05$  anlamlı)

$p$ değeri	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	0.06	0.06	0.08	0.02*	0.08
Submukozal bez hasarı	0.65	0.69	0.95	0.07	0.79
Submukozal bez hipertrofisi	0.49	0.71	0.97	0.89	0.31
Bağ doku hasarı	0.22	0.59	0.74	0.06	0.94

**E- Grup içinde kulağa göre** yapılan kıyaslamada sol kulakta genel olarak submukozal inflamatuvar hücreler sağa göre artmış izlense de hiçbir grup için anlamlı değildi (Tablo 14).

Tablo 14: Grup içinde kulaklar arasında submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı parametrelerinin karşılaştırmalı test sonuçları (  $p < 0.05$  anlamlı)

$p$ değeri	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu	0.26	0.26	0.14	0.14	0.97
Submukozal bez hasarı	0.65	0.65	0.95	0.95	0.24
Submukozal bez hipertrofisi	1.0	1.0	0.26	0.26	0.69
Bağ doku artışı	0.22	0.22	0.9	0.9	0.43

### **Bulgularımızı özetleyecek olursak;**

1. ‘N’ ve ‘T’ bölgeleri ve sağ/sol kulaklar için kontrol grubu ile deney grupları goblet hücre sayısı açısından kıyaslandığında fark saptanmadı.
2. ‘N’ ve ‘T’ bölgeleri ve sağ/sol kulağın her ikisinde kontrol grubu ile deney grupları submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku hipertrofisi açısından kıyaslandığında deney gruplarının tümünde kontrol grubuna göre bu parametrelerin tümü açısından anlamlı fark saptandı. Fakat grup 2 ve 4 ile kontrol grubu arasında bez hasarı açısından anlamlı fark saptanmadı.
3. ‘N’ ve ‘T’ bölgeleri ve sağ/sol kulağın her ikisinde sadece kserostomili olan grup 2’de submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bez hasarının diğer deney gruplarına göre anlamlı düzeyde az olduğu saptandı.
4. Sadece kserostomili olan grup 2’de grup 3’te olduğu gibi diğer deney gruplarına göre belirgin bez hipertrofisi izlendi( Tablo 4)

5. 'N' ve 'T' bölgeleri ve sağ/sol kulağın her ikisinde 3. grup ve 5. grup, kserostomili olup gastrik sıvı ve yapay tükürük uygulanan 4. grup ile kıyaslandığında submukozal bez hasarı ve bez hipertrofisi açısından fazla etkilenmişlerdi.
6. 3 ve 5. gruplar arasında genel olarak değerler benzer idi ( Tablo 4). Fakat bez hipertrofisi açısından her iki kulak ve kulakların her iki bölgesinde grup 3'te bez hipertrofisi daha belirgindi, ancak sadece 'T' bölgesinde anlamlı bir fark saptandı.
7. Grup içinde 'N' ve 'T' bölgeleri arasında yapılan karşılaştırmalarda genel olarak 'T' bölgesinde 'N' bölgesine göre submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonunda artış saptandı. Ancak sadece grup 4'te 'T' bölgesinde 'N' bölgesine göre anlamlı bir submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı.
8. Grup içinde sağ ve sol kulak arasında kıyaslama yapıldığında submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu açısından tüm gruplarda sol kulağın daha çok etkilendiği saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Submukozal bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı açısından ise kulaklar arasında fark saptanmadı.



## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kserostomi KBB pratiğinde sıklıkla karşılaşılan baş edilmesinde ciddi güçlükler bulunan durumlardandır. Kserostomi bir hastalık değil, tükürüğün azalması veya hiç olmaması ile karakterize bir semptomdur. Sıklıkla ilaçların yan etkisi olarak ve baş- boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonucunda ortaya çıkmakla beraber, tükürük bezi cerrahilerine, yaşlılık gibi durumlara bağlı olarak da görülebilir.

Baş- boyun bölgesindeki malign tümörlere yönelik radyoterapi uygulanan hastalar KBB pratiğinde özel bir öneme ve yere sahiptir. Bu tedavi sonucunda radyasyonun dozu ile orantılı olarak tükürük salgısında azalma görülmektedir. Eğer bezlerin salgı kapasitesi tamamen kaybolmamış ise mekanik veya gustatuar uyarımlarla salgının stimule edilmesi önerilir veya salgı pilocarpin gibi kolinerjik farmasötik ajanlarla uyarılabilir. Ancak yüksek doz radyasyon uygulamasında olduğu gibi tükürük bezlerinin fonksiyonlarını tamamen yitirdiği durumlarda yapay tükürük preparatları veya gargaraların kullanımı önerilmektedir (30,100). Bir hafta süren çalışmamızda bilateral sialoadenektomi uygulanarak kserostomi oluşturulan bir grup rata ‘Salivart’ isimli yapay tükürük preparatı NF’ye infüzyon şeklinde uygulandı ve iritan ajan olarak seçilen yapay gastrik sıvının ET’de yaratacağı inflamatuvar süreçte yapay tükürüğün hangi parametreleri değiştireceği histopatolojik olarak değerlendirildi.

Kserostomiye bağlı olarak ET ve orta kulakta görülen hastalıklar genel olarak ETD ve OME şeklinde kendini gösterir. Çalışmalar genel olarak Sjögren sendromu ve Nazofarenks karsinomu tedavisi amacıyla verilen RT sonrası gelişen ET’deki histolojik ve fizyolojik değişiklikler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu çalışmalarda ETD’nin nedeni olarak, ET’deki paratubal sero-müsinöz bezler, intraepitelyal bezler, goblet hücreleri ve silialı hücrelerdeki hasar ve ET’ye çevre dokulardaki fibrotik değişiklikler gösterilmektedir (85,101,102). Biz de çalışmamızda bu parametreler üzerine odaklandık.

Araştırmacılar tarafından çeşitli deneysel kserostomi modelleri ortaya konmuştur. Bunlardan birisi tükürük salgısını inhibe eden Hyoscine hydrobromide

gibi biyokimyasal ajanların uygulanmasıdır (103). Diğeri ise Cheyne'nin 1939 yılında tarif ettiği gibi ratlardaki tükürük bezlerinin eksizyonu ile ilgili cerrahi prosedürdür (99). Biz de çalışmamızda Cheyne'nin tarif ettiği parotis bezi ve submandibüler- sublingual bez kompleksinin total eksizyonunu (sialoadenektomi) içeren prosedürü modifiye ederek ratlarda kserostomi oluşturduk.

Ratların tükürük bezleri anatomik olarak ve cerrahi eksizyon sonrasında oluşan klinik açısından insanlara göre farklılık göstermekle beraber, yine de anatomik ve fonksiyon olarak insanlar ve ratlar yakın iki türdür. İnsanlarda iki temel grup tükürük bezi vardır; major (parotis, submandibular, sublingual) ve minör bezler. Ratlarda ise temel olarak 3 grup tükürük bezi vardır: (1) parotis; (2) submandibüler- majör sublingual bez kompleksi; (3) minör tükürük bezleri: minör sublingual ve lingual bezler (104). Ratlarda tüm majör tükürük bezlerinin çıkarılması tükürük hacmini % 75 azaltarak ciddi kserostomiye neden olur iken, insanlarda çok daha sınırlı problemlere bağlı olarak tükürük salgısı % 40-50 azaldığında kserostomi kliniği ortaya çıkabilir (105,106).

Literatürde sadece majör tükürük bezlerinin yetersiz çalışması veya hiç çalışmamasına bağlı olarak ortaya çıkan kserostomide, ET'deki değişiklikleri ortaya koyan bir çalışmaya rastlamadık. Ancak bu gibi durumlarda, tükürük eksikliğine bağlı olarak üst solunum yolunun devamı olan ET ve orta kulağın enfeksiyöz ve irritan ajanlara karşı normal kişilere göre daha hassas olabileceği öngörüsünden yola çıkarak kserostomi oluşturduğumuz ratlarda, yapay gastrik sıvı gibi bir irritan ajan NF'ye infüze edilerek, ET'de erken dönemde oluşan histopatolojik değişiklikleri ortaya koyduk.

ET fonksiyonlarını olumsuz olarak etkileyen bir diğer faktör ise EÖR'dür. Üstelik kserostomi durumunda EÖR alevlenmektedir. EÖR orta kulak effüzyonu, rekürren otitis media (ROM), sinüzit, larengofarenjitin olası nedenlerindedir (30,37,107). Hatta literatür sinüs ve larinks maligniteleri ile de potansiyel bir neden-sonuç ilişkisini desteklemektedir (30).

Literatürde ETD ve orta kulaktaki hastalıklar (OME, ROM) ile gastrik reflü bağlantısını araştıran çalışmalar vardır. Genel olarak araştırmacılar bu bağlantıyı göstermek üzere üç çeşit çalışma tasarlamışlardır:

1. OME'li hastaların kulak effüzyon mayiinde pepsin/ pepsinojenin veya *Helicobacter Piloni* bakterisinin varlığının saptanması, GÖRH tanısının konması (6,12,108,109, 110)
2. GÖRH öyküsü olan hastalarda orta kulak patolojilerinin ortaya konması (12)
3. Gastrik mayii verilerek veya cerrahi ile deneysel olarak reflü oluşturulan hayvan modellerinde ETD'nin veya OME'nin oluştuğunun gösterilmesi (4,41,111,112)

Deneysel olarak Butehorn ve ark. tek bir uygulama ile (111), Heavner ve ark.ise tekrarlayan transtimpanik HCl ve pepsin uygulamaları ile (112) ve David White ve ark.'ı ise tekrarlayan nazofarengal HCl ve pepsin uygulaması ile (4) ET'nin havalanma ve mukosilier klirens fonksiyonlarında bozukluk geliştiğini göstermişlerdir. Öte yandan Yazıcı ve ark.'ı ise ratlarda üst abdominal orta hat pilor stenozu ve ridge ligasyonu ile oluşturdukları deneysel reflü modelinde ET'de gastrik reflüye maruziyet sonucu oluşan histolojik değişiklikleri değerlendirmişlerdir (41). Biz de David White ve ark.'nın tanımladığı deneysel gastrik reflü modelini oluşturarak (sol nazal kaviteden NF'ye kadar uzanan polietilen tüp vasıtasıyla tekrarlayan nazofarengal HCl ve pepsin uygulamaları ile) ET'deki erken dönem histopatolojik değişiklikleri değerlendirdik.

EÖR'e bağlı olarak ET'de görülen histopatolojik değişiklikler erken ve geç dönem olarak iki bölümde değerlendirilmektedir. İki haftaya kadar olan değişiklikler erken dönem değişiklikleridir. Bunlar bölgesel inflamasyon, ödem ve mukosilier klirens bozukluğu şeklinde kendini gösterir. Bunlardan *mukosilier klirens bozukluğu* ortamdaki pH değişikliğinin epitele direkt etkisinden kaynaklanabileceği gibi düşük pH ve pepsinin proteolitik etkisinin dokulara olan hasarına sekonder de olabilmektedir (4). Akut dönemde epiteldeki goblet hücre yoğunluğunda bir değişiklik olmamaktadır. Geç dönemde ise mukosilier epiteldeki goblet hücre yoğunluğunda artış ve intraepitelyal anormal muköz bez oluşumu saptanırken submukozal dokudaki sero-müsinöz bezlerde artış saptanmaktadır (41). Çalışmamızda majör tükürük bezleri tümüyle olarak çıkarılan ve aside maruz bırakılan ratları uzun süre yaşatamayacağımızı düşünerek çalışmamızı sadece erken dönemle (1 hafta) sınırlı tuttuk.

EÖR'e bağlı olarak ET'de gelişen ilk değişiklikler ET mukozası ile asid/pepsinin direkt temasına atfedilmekte iken ikincil değişiklikler ET'nin inflamasyon nedeniyle obstrüksiyonuna bağlı olarak düşünölmektedir (113). Paranasal sinüs ostiumunun obstrüksiyonunda olduğu gibi üst solunum yolundaki enfeksiyon, allerji veya çevresel iritanlara bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon ET'de de obstrüksiyon oluşturmakta ve orta kulakta *havalanma bozukluğu* ortaya çıkmaktadır. Bu paranasal sinüslerde kronik sinüzit, ET'de kronik ETD ve orta kulakta KOME ile sonuçlanmaktadır (4,114,115).

EÖR'den sıklıkla etkilenen ET üst solunum yolunun bir parçasıdır. Epiteli NF'deki psödostratifiye mukosilier epitele benzer şekilde goblet hücreleri, silialı ve silialı olmayan hücreler ve bazal membran üzerindeki bazal hücrelerden oluşur. Mukosilier epitel ET'nin tabanında (floor- ventromedial duvarında) yer alır (Resim 6) ve NF'ye doğru gidildikçe kapladığı alan genişler. Tüpün çatısına (roof) gidildikçe ise yoğunluğu azalır. Tüpün çatısını keratinize olmayan skuamöz epitel kaplar ve timpanik kaviteye doğru gidildikçe kapladığı alan artar (52,67,113). Biz de hem kontrol hem de deney gruplarındaki ratların nazofarengeal orifis ve timpanik orifisi düzeyinden hazırladığımız histolojik kesitlerde mukosilier epitelin kapladığı alanın ve goblet hücre yoğunluğunun timpanik orifis düzeyinde nazofarengeal orifise göre daha az olduğunu tespit ettik.

Etd ve OME'ye yönelik deneysel çalışmalarda ratlar tercih edilmiştir. Rat orta kulak anatomisi ve histolojisi çocukların ve infantlarınkine çok benzer. Ayrıca insanlarda olduğu gibi ratların ET'si de horizontal seyretmektedir ve açılma basınçları da benzerlik göstermektedir (116). Farklı yönü ise goblet hücrelerinden zengin iki mukosilier epitel uzantısının orta kulaktan gelerek ET timpanik orifisinde birleşmesidir. Bu nedenle insanlardakine göre goblet hücre yoğunluğu ratlarda timpanik orifiste daha fazladır (67).

ET ve orta kulaktaki benzerlikleri nedeni ile çalışmamızda ratlar tercih edildi. Ratlardan elde edilen dokular goblet hücre yoğunluğu, submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ dokusu hasarı olmak üzere 5 ana parametre ele alınarak değerlendirildi.

Caye- Thomasen ve Tos'un Streptococcus pneumonia ile oluşturdukları AOM atağı sırasında erken dönemde goblet hücrelerinin hacim olarak küçük olduğunu ve sayılarının değişmediğini izlemişlerdir (4. ve 8. günlerde). ET tıkanıklığı da mevcut ise orta kulak medial duvarında ve ET kemik kısmındaki goblet hücre sayısında ve anormal müköz bez oluşumunda geç dönemde belirgin bir artış saptanmıştır (58,117). Caye Thomasen ve Tos bu çalışmalarında enfeksiyona sekonder olarak ET'de ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler üzerinde odaklanmakla beraber inflamatuvar kaskatta etkili olan mediatörler enfeksiyon ve gastrik reflünün sonucunda gelişen enflamasyon için ortaktır (41,114,118). Enfeksiyondan farklı olarak ilk aşamada gastrik sıvı ile mukozanın direkt temasının ardından gastrik sıvının düşük pH'ı etkisi ile silia stazı oluşmakta; pepsinin proteolitik etkisi ve aside bağlı olarak da ödem ve inflamasyon ile kendini gösteren doku hasarı gelişmektedir. Böylelikle mukosilier klirens bozukluğu ve ET inflamasyonunun tetiklediği orta kulağın ventilasyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır (4,41). Caye- Thomasen ve Tos'un enfeksiyona sekonder olarak ET timpanik orifisi düzeyinde izledikleri mukus glikoproteinlerinin goblet hücre sitoplazmalarında birikimi ile oluşan kupa şeklindeki goblet hücrelerini çalışmamızda biz de saptadık (Resim 11) ve bu kesitlerde mukosilier epiteldeki goblet hücre yoğunluğunun arttığını izledik ancak, Caye- Thomasen ve Tos'dan farklı olarak ratların hiç birinde ET çatısı düzeyinde patolojik goblet hücrelerine rastlamadık. Caye- Thomasen ve Tos'un yaptığı AOM'de bakteri türlerine göre ET'ye ait bezlerdeki değişikliklerin incelendiği araştırmada bakterinin türünden bağımsız olarak goblet hücre dansitesinin 6 aya kadar arttığı saptanmıştır (119). Yazıcı ve arkadaşları ise oluşturdukları gastrik reflü modelindeki ratların ET'sinde histolojik değişiklikleri değerlendirdikleri çalışmalarında; goblet hücre dansitesinin 3.'ncü haftaya doğru artarak pik yaptığını polimorf ve lenfositlerin ise daha erken dönemde (1.ve 3. haftalarda) tabloya hakim olduklarını gözlemişlerdir (41). Öte yandan timpanik orifis düzeyinde mukosilier epitel nazofarengeal orifise göre daha az oranda bulunmakla birlikte Caye- Thomasen ve Tos yaptıkları araştırmada, enfeksiyon sırasında buradaki goblet hücre artışının nazofarengeal orifise göre daha erken dönemde başladığını ve daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (117). Yapılan çalışmalar goblet hücre hiperplazisinin

polimorfonükleer lokositlerin lizatlarının stimülasyonu ile gerçekleştiğini göstermiştir (120-122).

Çalışmamızda gastrik sıvıya maruziyetin 1 hafta sürdürülmüş olması nedeniyle ET'ye ait erken dönem değişiklikler izlenmiştir. Üç, dört ve beşinci gruba yapay gastrik sıvı uygulamasına başlanmasının 1. haftasında sakrifiye edilen kontrol grubu ile diğer deney gruplarındaki ratların ET'lerinin nazofarengeal ve timpanik orifisleri ve sağ/sol kulakları goblet hücre sayısı açısından kıyaslandığında aralarında fark saptanmadı. Goblet hücre yoğunluğunun timpanik orifis düzeyinde kontrol grubuna göre tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek saptanması ( $p=0.923$ ) bu bölgedeki yüksek submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonunun nazofarengeal orifis bölgesindekinden daha yoğun olması ile ilişkilendirildi.

Submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, sero-müsünöz bez hasarı, bez hipertrofisi ve bağ doku artışı açısından kıyaslandığında deney gruplarının tümünde kontrol grubuna göre bez hasarı hariç bu parametrelerin tümü açısından anlamlı fark saptandı. Sadece sialadenektomi uygulanan 2. deney grubunda submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bez hasarı diğer deney gruplarına göre anlamlı düzeyde az olarak belirlendi. Bu submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonunda esas etkili olanın HCl ve pepsin uygulamasının olduğunu ve kserostominin tek başına submukozal inflamasyon ve bez hasarına daha az etkili olduğunu düşündürmektedir.

Kserostomili olmayıp gastrik sıvı uygulanan grup (kendi tükürüğü olan) ile kserostomili olup gastrik sıvı ve yapay tükürük uygulanan grubun, kserostomili olup gastrik sıvı uygulanarak yapay tükürük uygulanmayan gruba göre ET mukozasındaki goblet hücrelerinde bir farklılığın olmadığı ve submukozal inflamatuvar hücre düzeyinin benzer olduğu saptandı. Fakat yapay tükürük verilen grupta submukozal alandaki seromüsünöz bez hasarı ve hipertrofisi belirgin olarak az tespit edildi. Bez hasarından korunmanın tükürük varlığı ile ilişkilendirilebilmesi için, kendi tükürüğü olan yapay gastrik mayii uygulanan grupta da daha az hasar gözlenmesi gerekli idi. Ancak hasar bu grupta yapay tükürük almayıp HCl ve pepsin uygulanan gruptaki kadar yüksek idi. Bu tespitlerimizin sonucunda tükürüğün HCl ve pepsin verilen ratlarda bez hasarına karşı koruyucu özelliği olduğu söylenemez.

Literatürde gastrik reflünün ET'nin paratubal bezlerinde oluşturduğu histopatolojik değişikliğe ait bilgi mevcut değildir ancak,örneğin Caye Thomasen ve ark.'nın 2003'te yayınlanan Streptococcus Pneumonia'nın neden olduğu AOM esnasında ve sonrasında ET'deki goblet hücrelerine yönelik yapılan araştırmasında; paratubal bezlerdeki sekretuar aktivite artışının AOM sonrasında lümende muküs birikimine neden olabileceğinden bahsedilmekte, fakat akut enfeksiyon döneminde bu bezlerin histomorfolojisine dair bilgi elde edilemediği ifade edilmektedir (117). Caye Thomasen ve Mirko Tos'un daha sonraki yıllarda AOM'de bakteri türlerine göre ET'deki bez dokusu değişiklikleri üzerine yaptıkları çalışmalarında: submukozal bezlerde, 4. günde hacim artışının başladığını ve 16. günde pik yaptığını, daha sonraki dönemde bir miktar normale dönüş olmasına karşın hipertrofinin 3. aya kadar devam ettiğini tespit etmişlerdir. Bu artışta primer olarak bezlerin müköz komponentinin hipertrofinin etkili olduğu ifade edilmektedir. Bu araştırma ile AOM sonucunda ET'nin aşırı artmış olan salgı kapasitesinin ET fonksiyonunu bozarak orta kulağın hastalığını kötüleştirdiği sonucuna varılmıştır (119). Çalışmamızda tüm deney gruplarında 7. günde paratubal (submukozal) bezlerde hipertrofi izlendi. Tükürüğü olan ve yapay tükürük verilen gruplarda HCl+ pepsin uygulamasına cevap olarak ortaya çıkan bez hipertrofisi daha az oranda idi. Aynı zamanda sadece kserostomili olan grupta sadece HCl+ pepsin uygulanan deney grubundakinden daha belirgin paratubal bez hipertrofisi izlendi. Kserostomi, HCl ve pepsin uygulamasına göre paratubal bez hipertrofisi üzerine daha etkili idi. Bez hipertrofisi sadece kserostomili olan grupta ve özellikle kserostomili olup HCl+ pepsin uygulanan ancak, yapay tükürük almayan grupta en belirgin idi. Bu iki gruptaki ratların ET timpanik orifisi düzeyinde hipertrofisi en belirgin olarak saptandı. Bu veriler ışığında, paratubal bez hipertrofisine yol açan en önemli faktörün kserostomi olduğu düşünüldü. Reflü varlığına bağlı olarak oluşan asidik ortamın bez hipertrofisine kserostomiden daha az etkili olduğu kanaatine varıldı.

Yutkunma fonksiyonunu yerine getirebilen uyanık (anestezi almamış) deneklerle yapılan çalışmamızda deney grupları içinde nazofarengeal ve timpanik orifis bölgeleri arasında submukozal inflamatuvar hücre düzeyi açısından yapılan karşılaştırmalarda genel olarak timpanik ostium düzeyinde inflamasyon daha yoğun olarak saptandı ancak, sadece yapay tükürük verilen grupta bu fark anlamlı idi.

Timpanik orifisin nazofarengeal orifis kadar yapay gastrik mayiden etkilenmesi şu şekilde açıklanmaktadır; ET normalde orta kulağı nazofarengeal içeriğe karşı korumak amacıyla çoğunlukla kapalı kalmaktadır, sadece yutkunma esnasında açılmaktadır. Wittenborg ve Neuhauser normal fizyolojik koşullarda yutkunma esnasında NF'deki sıvının minimal bir pozitif basınç varlığında nazofarengeal orifisten girerek timpanik kaviteye kadar ulaştığını radyolojik olarak göstermişlerdir (74). Bu çalışma ET'nin nazofarengeal orifisi yanısıra timpanik orifis bölgesinin de gastrik reflüye maruz kalma mekanizmasını aydınlatmaktadır. Yazıcı ve ark'ının nazofarengeal orifis düzeyinde daha belirgin polimorfonükleer ve lenfosit infiltrasyonu saptamaları (41) çalışmamızı onlarınkinden ayıran nokta olmuştur. Enflamasyon ile ilgili bu bulgumuz Caye- Thomasen ve ve Mirko Tos'un AOM sonrası ET histolojisine ait çalışmanın bulguları ile uyumludur.

Grup içinde yine sağ ve sol kulaklar arasında kıyaslama yapıldığında tüm deney gruplarında sol kulağın submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonunun daha belirgin olduğu saptandı. Sol nazal kavitedeki polietilen tüpten yapay gastrik sıvının NF'ye infüze edilmesinin iki kulak arasındaki farkta etkili olduğu düşünüldü. Ancak sağ kulakta da soldakine yakın düzeyde submukozal inflamasyon saptanması Sudhoff'un 'bir kulağa ulaşan mide içeriği genellikle diğer kulağa da ulaşmaktadır' hipotezini doğrulamaktadır. Sudhoff çalışmasında ayrıca larinksinde gastrik reflü saptadığı deneklerin tümünün ET ve timpanik kavitesinde de asid saptamıştır (5).

ET'de çalışılan bölgeler veya kulaklar arasında bağ doku artışı açısından gruplara göre anlamlı farklar saptanmadı. Bağ doku artışı tüm deney gruplarında mevcut idi. Submukozal bağ doku artışı ve buna bağlı olarak ortaya çıkan ET lümen daralmasının lümende muküs birikimine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Submukozal bağ doku artışında etkili faktör submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyidir.

David White ve ark'ı bir hafta boyunca gastrik reflüye maruz bırakılan ratlarda ETD tespit etmişlerdir. Bu çalışmada yazarlar en belirgin olarak yutkunma ile orta kulaktaki negatif basıncın yenilmesine yönelik olarak uygulanan aktif klirens negatif basınç testinde (ventilasyon testi) ve mukosilier klirens testinde bozukluk saptamışlardır (4). Çalışmamızdan elde ettiğimiz ET'deki histolojik değişikliklere ait



bulgular ışığında 1 hafta boyunca düzenli olarak nazofarengial HCl ve pepsine maruz bıraktığımız ratlarda inflamatuvar kaskada sekonder olarak ETD gelişebileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak bizim elde ettiğimiz bulgular diğer çalışmalardaki bulguları doğrulayacak şekilde nazofarengial reflünün kronik ETD ve OME için primer bir patofizyolojik faktör olduğunu ispatlamaktadır. Çalışmamız bununla kalmayıp bazı yönlerden de bir ilktir. Bu çalışma ile;

1. Kserostominin EÖR'ün ET'ye ulaşmasını kolaylaştırmakla kalmadığı oral kavite, dişler, farenks, larenks ve özefagus yanı sıra ET ve orta kulakta da primer etkilere sahip olduğu.
2. Özellikle paratubal bezlerdeki belirgin hipertrofi, bağ doku artışı ve az miktardaki submukozal inflamasyonun ET ve orta kulaktaki hastalıklar açısından kserostomili kişilerde riski artıran faktör olabileceği
3. Tükürük varlığının HCl ve pepsinin etkilerine karşı rat ET'sini bez hipertrofisinden bir miktar koruduğu, ancak paratubal bez hasarı, bağ doku artışı ve submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu üzerine olumlu etkisi olmadığı ortaya konmuştur.

Baş- boyun bölgesi tümörlerine yönelik olarak uygulanan radyoterapide olduğu gibi, yapılan bazı tedavilere ve hastalıklara sekonder olarak gelişen kserostomi nedeniyle erişkin hastalarda EÖR ve EÖR'e bağlı komplikasyonlar artmaktadır. Kserostomide EÖR komplikasyonlarını arttıran nedenlerden biri özefago-salivar refleksin etkinliğini 'end organ disfonksiyonu' nedeniyle kaybetmesi ile gastrik asidin daha üst bölgelere ulaşması iken (22) çalışmamız kserostominin ET'ye direkt olarak paratubal bez hipertrofisi, submukozal inflamasyonda artış ve bağ doku artışı yolu ile de etkilediğini ortaya koymuştur. EÖR'ün tetiklenmesi ile ET'ye çok miktarda gastrik sıvının ulaşması ve üst solunum yolu mukozası için bariyer görevini üstlenen tükürüğün eksikliğine bağlı olarak özellikle tubal bezlerde ortaya çıkan değişikliklerin sinerjistik etkisi ile, gastrik sıvıya maruziyetin de uzaması durumunda, ET fonksiyonları geri dönüşü olmayan şekilde bozulmakta ve KOME gelişimi tetiklenmektedir. Yapay tükürük kullanımı bez hipertrofisini azaltarak ET lümeninde muküs birikimini bir miktar önleyebilmektedir. Böylece EÖR nedeniyle gelişen ETD ve OME gibi komplikasyonlar azalacaktır. Ancak, GÖRH'ün medikal

tedavisinde kullanılan ilaçların mı, inflamatuvar kaskadı önleyen yeni ajanların mı, kserostomiye yönelik kullanılan yapay tükürük gibi yıkayıcı, kayganlaştırıcı ve aynı zamanda antimikrobiale özellikteki preparatların kullanımının mı kserostomili kişilerdeki EÖR'de daha etkili olacağını araştırılması ileri klinik çalışmaların konusu olmalıdır.

## ÖZET

### **Kserostomi Oluşturulan Rat Modelinde Gastrik Reflünün Östaki Tüp Fonksiyonları Üzerine Olan Olumsuz Etkilerine Karşı Tükürüğün Koruyucu Etkileri**

Kserostomi erişkin hastalarda ekstraözefageal reflü (EÖR) ve EÖR komplikasyonlarına yatkınlık oluşturabilir. EÖR'ün kulaktaki komplikasyonları östaki tüp disfonksiyonu (ETD) ve effüzyonlu otitis mediadır. Bununla birlikte literatür kserostomi ile orta kulak hastalıkları arasındaki bağlantıyı gösteren çalışmalardan yoksundur.

Bu çalışma ile sialoadenektomili ratlarda tekrarlayan nazofarengeal HCl/Pepsin infüzyonun östaki tüpüne (ET) etkilerini ve HCl/Pepsin'e karşı yapay tükürüğün koruyucu etkilerini değerlendirdik.

Toplam 43 albino rat HCl/Pepsin ve/ veya yapay tükürük verilir verilmemesine veya sialoadenektomi uygulanıp uygulanmamasına göre 5 gruba ayrıldı. İlaç infüzyonu amacıyla ratların tümünün nazofarengisine polietilen tüpler yerleştirildi. Gruplardan üçüne sialoadenektomi uygulandı. Gruplardan üçüne HCl/Pepsin uygulamasına başlandı.

HCl/Pepsin uygulamasının 7.'nci gününde tüm hayvanlar sakrifiye edilerek ET'lerine ait kesitler alındı. Goblet hücre yoğunluğu, submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal bezlerdeki hasar, hipertrofi ve bağ doku artışı olmak üzere 5 parametre gruplar arasında karşılaştırıldı.

Deney gruplarındaki goblet hücre yoğunluğu kontrol grubuna göre değişmedi, diğer parametreler arttı. Sialoadenektomi bezlerdeki hipertrofiyi ve HCl/Pepsin uygulaması da inflamasyonun şiddetini belirgin olarak arttırdı. Sonuç olarak, kserostomi ve nazofarengeal gastrik reflünün ET üzerine, EÖR'ün erken dönemlerinde bile submukozal bez hipertrofini, inflamasyonun şiddetini ve bağ dokusunu arttırarak ETD oluşturmasını sağlayan sinerjik etkileri görüldü.

Tükürük salgılama fonksiyonu kalmayan EÖR'lü hastalara komplikasyonları engellemek amacıyla yapay tükürük preparatları önerilebilir, bununla birlikte en uygun tedavinin belirlenmesi ileri çalışmaların amacı olmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Ekstraözefageal Reflü, Kserostomi, Östaki Tüp Disfonksiyonu, Östaki Tüpü Histopatolojik Değişiklikleri, Yapay Tükürük.

## SUMMARY

### **Protective Effects of Saliva Against Harmfull Effects of Gastric Reflux on Eustachian Tube Functions in a Xerostomised Rat Model**

Xerostomia may predispose to extraesophageal reflux (EER) and EER complications in adult. The otologic complications due to EER are eustachian tube dysfunction (ETD) and otitis media with effusion. However literature is void of articles adressing the relationship between xerostomia and middle ear disease.

In the present study, we investigated the effect of repetitive nasopharyngeal HCl/Pepsin infusion on eustachian tube (ET) and protective effects of artificial saliva against HCl/Pepsin in sialoadenectomised rats.

Total of 43 albino rat were divided into five groups according to being exposed to HCl/Pepsin and/or artificial saliva, or being sialoadenectomised or not. Polyethylen tubes were inserted into the nasopharynx in all rats for medicine infusion. Rats in three groups were sialoadenectomised. In three groups HCl/Pepsin exposure was performed.

On the seventh day of HCl/Pepsin exposure all animals were sacrificed and cross section of ETs were obtained. Five parameters were compared among the groups: goblet cell density (GCD), submucosal inflammatory cell infiltration, hypertrophy and depredation level of the submucosal glands and submucosal connective tissue thickening.

GCD in the experimental groups didn't differ from the control group, the other parameters increased. Sialoadenectomy increased gland hypertrophy and HCl/Pepsin exposure increased the inflammation severity markedly. Eventually xerostomia and nasopharyngeal HCl/Pepsin exposure had a synergistic effect upon ET, by triggering submucosal gland hypertrophy, inflammation severity and thickening connective tissue that leads to ETD even in early stages of HCl/Pepsin exposure.

Patient with EER which fail to secret saliva may be advised saliva substitutes to avoid complications, however to determine the convenient treatment further studies are required.

**Key Words:** Extraesophageal Reflux, Xerotomia, Eustachian Tube Dysfunction, Eustachian Tube Histopathological Changes, Artificial Saliva.

## KAYNAKLAR

1. Kinoshita M, Kume E, Igarashi S, Saito N, and Narita H. Role of salivary mucin in the protection of rat esophageal mucosa from acid and pepsin-induced injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver* 1999;277:796-800.
2. Lindkog S. Structure and mechanism of carbonic anhydrase. *Pharmacol Ther* 1997;74:1-20
3. Shaker R. Gastroesophageal reflux disease: beyond mucosal injury. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2007;41(2):160-2.
4. White DR, Heavner SB, Hardy SM, Prazma J. Gastroesophageal reflux and Eustachian tube dysfunction in an animal model. *Laryngoscope* 2002;112: 955-61.
5. Sudhoff H, Bucker R, Groll C, Shagdarsuren S, Dazert S, Schreiber S. Tracing of gastric reflux into the middle ear in a mongolian gerbil model. *Otol Neurotol* 2007;28:124-8.
6. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufmam JA. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope* 2002;112:1930-4.
7. Poelmans J, Tack J, Feestra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? *Otol Neurotol* 2001;22:447-50.
8. Serra A, Cocuzza S, Poli G, La Mantia I, Messine A, Pevone P. Otologic findings in children with gastroesophageal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:1693-7.
9. Paradise JL. Otitis media in infants and children. *Pediatrics* 1980;65:917-43.
10. Bluestone CD, Klein JO. Otitis media, atelectasis and eustachian tube dysfunction. In: Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA Eds. *Pediatric Otolaryngology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders;1996
11. Lieu JEC, Muthappen PG, Uppaluri R. Association of reflux with otitis media in children. *Otolaryngol- Head and Neck Surg* 2005;133:357-61.
12. Sone M, Yamamuro Y, Hayashi H, Yanagi E, Niwa Y, Nakashima T. Prediction of gastroesophageal reflux in otitis media with effusion in adults. *Acta Oto-Laryngologica* 2007;127:470-3.
13. Sade J. Middle ear mucosa. *Arch Oto-Laryngologica* 1966;84:137-43.
14. Nieuw Amerogen AV, Veerman EC Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Supportive Care in Cancer* 2003;11(4): 226-31.
15. Reijden WA, Kwaak H, Vissing A. Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1996; 39:57-63.
16. Kaya S. Tukruk Bezi Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara; Güneş Kitabevi; 1997;27.
17. Dennis E. Lopatin. Chemical composition and functions of saliva. [www.umich.edu/20.11.2008](http://www.umich.edu/20.11.2008).

18. Chen SD, Kao CH, Chang CS, Chen GH. Salivary function in patients with reflux esophagitis: Effect of Cisapride. *J Nucl Med* 1998; 39:1449-52.
19. Greenspan D. Xerostomia: Diagnosis and management. *Oncology* 1996;10(Suppl):7-11.
20. Dyke S. Clinical management and review of Sjögren's syndrome. *Int J Pharm Compound* 2000;4:338-41.
21. Fox RI. Sjögren syndrome: New approaches to treatment. [www.medscape.com/Medscape/rheumatology/TreatmentUpdate/2008](http://www.medscape.com/Medscape/rheumatology/TreatmentUpdate/2008).
22. Korkmaz C, Üsküdar D. Sjögren sendromu. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2007; 29(1): 39-51.
23. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, et al. American society of clinical oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999;17:3333-55.
24. Jansma J, Vissink A, Spijkervet FKL, Roodenburg JLN, Panders AK, Vermey A, et al. Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer* 1992; 70:2171-80
25. Astor FC, Hanft KL, Ciocon JO. Xerostomia: A prevalent condition in the elderly. *Ear Nose Throat J* 1999;78:476-9.
26. Mc Donald E, Marino C. Dry mouth: Diagnosing and treating its multiple causes. *Geriatrics* 1991;46:61-3.
27. Flynn AA. Counseling special populations on oral health care needs: Patients who are at increased risk for oral disease need to take special care of their teeth. *Am Pharm* 1993;33:33-9.
28. Anon. Treatment of xerostomia. *Med Lett Drugs Ther* 1988;30(771):74-76.
29. Killion KH, Kastrup EK. Drug Facts and Comparisons. 57th ed. St. Louis: Facts and Comparisons; 2003
30. Jecker P, Orloff LA, Mann WJ. Extraesophageal reflux and upper aerodigestive tract diseases. *ORL* 2005;67:185-91
31. Yorulmaz İ. Derl. Laringofaringeal reflü. *KBB Forum* 2002; 1: 22-34
32. Dodds WJ, Dent J, Hoga WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982;307:1547-52.
33. Yorulmaz İ. Atipik Gastro-özefageal reflü semptomları bulunan hastalarda 24-saatlik özefageal pH monitörizasyonunda reflü insidansı ve özellikleri. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahi Dergisi* 1997; 5: 176-83
34. Söğüt L. Uzmanlık tez çalışması. Larengofarengal reflü tanısında 24 saatlik çift problu pH monitorizasyonu. [istanbulsaglik.gov.tr./](http://istanbulsaglik.gov.tr/) 21.11.2008
35. Extra esophageal reflux and symptoms of the ear, nose, throat marcy kids [www.marcy-kids.com/eeintro.html](http://www.marcy-kids.com/eeintro.html)/ 21.04.2009
36. Mosca F, Rossillo V, Leone CA. Manifestations of gastro-pharyngo-laryngeal reflux disease. [Actaitalica.it/issues/2006/5-06/morca/18.09.2008](http://Actaitalica.it/issues/2006/5-06/morca/18.09.2008)
37. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24- hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101(53): 1-64.

38. Kalach N, Gumpert L, Contencin P, Dupont C. Dual probe pH monitoring for the assessment of gastroesophageal reflux in the course of chronic hoarseness in children. *Turk J Pediatr* 2000; 42:186-91.
39. Carr MM, Poje CP, Ehrig D, Brodsky LS. Incidence of reflux in young children undergoing adenoidectomy. *Laryngoscope*. 2001;111:2170-2.
40. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Prospective study on the incidence of chronic ear complaints related to gastroesophageal reflux and on the outcome of antireflux therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111:933-8.
41. Yazici ZM, Sari M, Uneri C, Midi A, Tugtepe H. Histologic changes in eustachian tube mucosa of rats after exposure to gastric reflux. *Laryngoscope* 2008;118(5):849-53.
42. Deveney CW, Benner K, Cohen J. Gastroesophageal reflux and laryngeal disease. *Arch Surg* 1993; 128:1021-7.
43. Ronald WD. High-yield embryology. 2nd ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; Chapter: Ear: 25-70 p.
44. Justin G. Embryology and Anatomy of the Ear. [www.uhc.edu/~otomain/Powerpoint%20Presentations/Anatomy%20and%20Embryology%20of%20the%20Ear/20.04.2009](http://www.uhc.edu/~otomain/Powerpoint%20Presentations/Anatomy%20and%20Embryology%20of%20the%20Ear/20.04.2009).
45. Edit. Koç Can. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş- Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi 2004; 55-6.
46. Proctor B. Anatomy of the eustachian tube. *Arch Otolaryngol* 1973 ; 97:2-9.
47. Janfaza P, Fabian RL. Baş ve Boyunun Cerrahi Anatomisi, Çev. Güçlü E, Bozan S. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi 2002; 419- 480.
48. Fulmer RP. Anatomy and Physiology of the Eustachian Tube. Dept. of Otolaryngology, UTMB, Grand Rounds, April 29, 1992.
49. Djeric D, Savic D,: Anatomical variations and relations of the bony portion of the eustachian tube. *Acta Otolaryngol* 1985;99:543-50.
50. Cummings CW. Anatomy and Physiology of the Eustachian Tube. eds, Otolaryngology- Head and Neck Surgery, Second Edition, St.Louis, Vol: 4, Mosby Year Book, 1993; 2548-65.
51. Bluestone CD, Pradise JL, Beery QC. Physiology of the eustachian tube in the pathogenesis and management of middle ear effusions. *Laryngoscope* 1972;82:1654-70.
52. Tos M, Bak-Pedersen K. Goblet cell population in the normal middle ear and eustachian tube of children and adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85(2):44-50.
53. Kiroglu F, Kaya M, Ozşahinoglu C, Soylu L, Polat S. Changes of middle ear mucosa in secretory otitis media treated with ventilation tubes. *Acta Otolaryngol* 1990;110(3-4):266-73.
54. Noto K. Electron microscopic observations of the porcine middle ear- inflammatory changes. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 1992;95(4):576-84.
55. Mudry A. Fibrocartilaginous Eustachian Tube- Middle Ear Cleft in Ars B Eds, The Hague, The Netherlands: Krugler Publication 2003; 3-10.
56. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Cilt 1, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1998. sf: 288
57. 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.

58. 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.
59. Sando I, Matsune S. Localization of function in the eustachian tube: A hypothesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:311.
60. Berger G. Eustachian tube submucosal glands in normal and pathological temporal bones. *J Laryngol Otol* 1993;107:1099-105.
61. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of The Laboratory Rat. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1976; 310-16.
62. Hellström S, Salén B, Stenfors LE. Anatomy of the rat middle ear. A study under the dissection microscope. *Acta Anat* 1982; 112:346-52.
63. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 117: 438-47.
64. Zimmer WM, Deborah FR, Saunders JC. Middle-ear development VI: Structural maturation of the rat conducting apparatus. *Anatomical Record* 1994; 239:475-84.
65. Hellström S, Stenfors LE. The pressure equilibrating function of pars flaccida in middle ear mechanics. *Acta Physiol Scand* 1983; 118:337-41.
66. Daniels HJ, Fulgham RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91:82-9.
67. Albiin N, Hellström S, Salén B. The Anatomy of the Eustachian tube in the rat: A macro- and microscopical study. *Anatomical Record* 1983;207( 3):513-21.
68. Albiin N, Hellström S, Stenfors LE, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 126:2-15.
69. Ronald B. ET Function and Dysfunction. [www.bcm.edu/oto/grand/71196.html/](http://www.bcm.edu/oto/grand/71196.html/) 21.11.2008.
70. Bylander A. Comparison of Eustachian tube function in children and adults with normal ears. *Ann. Otol Rhinol Laryngol* 1980;89:20-4.
71. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Cilt 1, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi. 1998;295-98.
72. Sando I, Takahashi H, Matsune S, Aoki H. Localization of function in the eustachian tube: a hypothesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994;103(4):311-4.
73. Bluestone CD. Anatomy and physiology of the eustachian tube in Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds, *Otolaryngol Head and Neck Surgery*, 3rd Edit, St Louis, Mosby Year Book, 1998, Vol: 4, p:3003-26.
74. Wittenburg MH, Neuhauser EB. Simple roentgenographic demonstration of eustachian tubes and abnormalities. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1963;89:1194-200.
75. Honjo I, Hayashi M, Ito S, Takahashi H. Pumping and clearance function of the eustachian tube. *Am J Otolaryngol* 1985;6:241-4.
76. Hager WE. Surface tension lowering substance in eustachian tube function. *Laryngoscope* 1977;87:1033-45.
77. Karchev T, Watanabe N, Fujiyoshi T, Mogy G, Kato S. Surfactant- producing epithelium in the dorsal part of the cartilaginous eustachian tube of mice. *Acta Otolaryngol* 1994;114:64-9.



78. Tricia KM, Duffey J, Adlin D. A guide to tympanometry for hearing screening. *maico-diagnostics.us/eprise/main/Maico/Products/Files/MI24/ Guide.Tymp./ 21.04.2009*.
79. Bluestone CD, Cantekin EI, Beery QC. Effect of inflammation on the ventilatory function of the eustachian tube. *Laryngoscope* 1977;87:493-507.
80. Friedman RA, Doyle WJ, Casselbrant ML, Buestone CD, Fireman P. Immunologic-mediated eustachian tube obstruction: a double blinded crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:442-7.
81. Bluestone CD, Cantekin EI, Beery QC. Certain effects of adenoidectomy on eustachian tube ventilatory function. *Laryngoscope* 1975;85:113-27.
82. Bluestone, CD, Klein JO. Otitis Media, Atelectasis, and Eustachian Tube Dysfunction. *Pediatric Otolaryngol* 1996:388-582.
83. Doyle WJ, Cantekin E, Bluestone CD. Eustachian tube function in cleft palate children. *Ann Otol. Rhinol Laryngol* 1980;89:34-40.
84. Ohashi Y, Nakai Y, Furuya H, Esaki Y, Ikeoka H, Kato M. Mucociliary diseases of the middle ear during experimental otitis media with effusion induced by bacterial endotoxin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:479-84.
85. Young YH, Hsieh T. Eustachian tube dysfunction in patients with nasopharyngeal carcinoma, pre- post-irradiation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249(4):206-8.
86. Akyıldız N. Kronik Otitis Cerrahisi Timpanoplasti. 1. Cilt. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1998; 275-325.
87. Rosenfeld MR, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM, Hoberman A, Kenna MA. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2004; 130:95-115.
88. Paparella MM, Schachern P. New developments in treating otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 163:7-10.
89. Batman Ç, Üneri C, Tutkun A, Şehitoğlu MA, İnanlı S, Özer E ve ark. İstanbul'da okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda sekretuar otitis media prevalansı ve risk faktörleri. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2000; 38:9-16.
90. Yellon RF, Leonard G, Marucha P, Sidman J, Carpenter R, Lehmann RJ. Characterization of cytokines present in middle ear effusions. *Laryngoscope* 1991;101:165-9.
91. Jung TTK, Linda L. Prostaglandins, leukotrienes, and other arachidonic acid metabolites in the pathogenesis of otitis media. *Laryngoscope* 1988; 98:980-93.
92. Doyle WJ, Seroky JT. Middle ear gas exchange in rhesus monkeys. *Ann Otolaryngol* 1994;103:636-45.
93. Faden H, Duffy L, Boeve M. Otitis media: back to basics. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1105-13.
94. Hall- Stoodley L, Hu FZ, Gieseke A, Nistico L, Nguyen D. Direct detection of bacteria biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 2006; 296:202-11.
95. Bluestone, Charles D. M.D. Pathogenesis of otitis media: role of eustachian tube. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ;15 (4):281-91.
96. Kemaloğlu YK. Orta Kulak Efüzyonları. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005, 1(7):41-9.

97. Handler SD, Magardino TM. Otitis Media with Effusion. in: Canalis RF, Lambert PR, eds. *The Ear*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 383- 96, 2000.
98. Chandrasekhar S, Connelly PE, Venkatayan N, Ammar M, Tabor M, Mautone AJ. Intranasal metered dose aerosolized surfactant reduces passive opening pressure of the eustachian tube: Comparison study in two animal models. *Otol Neurotol* 2002; 23(1):3-7.
99. Cheyne VD. A description of the salivary glands of the rat and a procedure for their extirpation. *Braz J Oral Sci* 2002;1: 3.
100. Kuntz R, Allen M, Osburn J. Xerostomia. *Int J Pharm Compound* 2000;4:1176-7
101. Başak S, Metin KK, Erpek G, Nar H. Erişkin yaş grubunda görülen sekretuar otitis mediada nazal kavite ve nazofarenks patolojileri. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 1999; 7(1): 1-5.
102. Hsu MM, Young YH, Lin KL. Eustachian tube function of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995, 104: 453-5.
103. Schneyer CA, Hall HD. Function of rat parotid gland after sympathectomy and total postganglionectomy. *Am J Physiol*.1966; 211: 943-9.
104. George J. Krinke. *The Laboratory Rat (Handbook of Experimental Animals)*. 1st edit, p:578-596. Academic Press New York 2000.
105. Fox CP, Van Der Ven PF, Sonies BC. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc* 1992;110: 41-9.
106. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987; 66: 648-53.
107. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux: Position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of American Academy of Otolaryngol. *Head Neck Surg* 2002; 127(1):32-5.
108. Crapko MBA, Kerschner JE. MD, Syring, MBA, Johnston N. PhD. Role of extra-esophageal reflux in chronic otitis media with effusion. *Laryngoscope* 2007; 117:1419-23.
109. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall JP, Pearson JP: Reflux of gastric juice and glue ear in children. *Lancet* 2002;359: 493.
110. He Z , O'Reilly RC, Bolling LBS, Soundar S. Detection of gastric pepsin in middle ear fluid of children with otitis media. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2007; 137(1):59-64.
111. Butehorn HF, Downs BW, Prazma JP. Acute gastroesophageal reflux and eustachian tube function. NJ: *Assoc Research in Otolaryngol* 1999:808.
112. Heavner SB, Hardy SM, White DR. Function of eustachian tube after weekly exposure to pepsin/ hydrochloric acid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:123-9.
113. Woo LW, Goh EK, Roh HJ. Histologic changes in the eustachian tube mucosa of rats after short- term exposure to cigarette smoke. *Otol Neurotol* 2006 27(3):433-40.
114. Skoner D. Complications of allergic rhinitis. *J Allergy and Clin Immunol* 2000;105(6), 605-9.
115. Philips CD, Wood WE, Gibson WS. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinusitis in children: a prospective analyses. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2000; 126:831-36.

116. Caye-Thomasen P, Tos M. Histopathologic differences due to bacterial species in acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 63(2):99-110.
117. Caye-Thomasen P, Tos M. Eustachian tube Goblet cell density during and after acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae*: A morphometric analysis. *Otol Neurotol* 2003; 24(3):365-70.
118. Rhee CK, Jang YJ, Jeong PS. The effects of leukotriene and its inhibitor on the mucosiliary clearance of the eustachian tube in guinea pig. Thomasen, Tos, Belle Eds. *Otitis Media Today*, Kugler publications, 1999:199-203.
119. Caye-Thomasen P, Tos M. Eustachian tube gland tissue changes are related to bacterial species in acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68:101-10.
120. Rogers DF, Jeffery PK. Inhibition of cigarette smoke- induced airway secretory cell hyperplasia by indomethacin, dexamethasone, prednisolone or hydrocortisone in rat. *Exp. Lung Res* 1986; 10:285-98.
121. Larsen PL, Lundgren JD, Egeberg J. The whole mount method as a technique for measuring experimental changes in airway Goblet cell. *Otol Neurotol* 2003 24(3):465-70.
122. Lin J, Kim Y, Lees C. Effect of lypogenase inhibition on mucous glycoprotein from chinchilla middle ear epithelial cell in vitro. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105:916-21.