

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz
Anabilim Dalı

**DENEYSEL EFÜZYONLU OTİTİS MİDİADA
METİLPREDNİZOLON, MONTELUKAST ve
İNDOMETAZİN'İN ANTIENFLAMATUAR
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Giray AYNALI

UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat YARIKTAŞ**

2006 - ISPARTA

Dünya'ya gözümü açtığım ilk andan itibaren, bana hayat ve mesleğimle ilgili öğretilerde emeği geçmiş ve geçecek olan ailem ve hocalarım başta olmak üzere, beraber çalıştığım ve benden yardımlarını esirgemeyen bütün asistan arkadaşlarım ve diğer sağlık personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Giray AYNALI

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kulak Embriyolojisi	3
2.1.1. Birinci Brankial Ark	4
2.1.2. İkinci Brankial Ark	4
2.1.3. Kulak Zarı Embriyolojisi	4
2.2. Kulak Anatomisi	5
2.2.1. Aurikula	5
2.2.2. Dış Kulak Yolu	6
2.2.3. Orta Kulak	6
2.2.4. İç Kulak	6
2.2.5. Kulak Zarı	7
2.3. Kulak Histolojisi ve Fizyolojisi	8
2.3.1. Kulak Histolojisi	8
2.3.2. İşitme Fizyolojisi	9
2.4. Efüzyonlu Otitis Media	10
2.4.1. Tanım ve Terminoloji	10
2.4.2. Görülme Sıklığı	11
2.4.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	11
2.4.3.1. Enfeksiyonlar	12
2.4.3.2. Adenoid Vejetasyon	14
2.4.3.3. Yetersiz Antibiyotik Kullanımı	15
2.4.3.4. Mevsimler	15
2.4.3.5. Kraniofasyal Anomaliler	16
2.4.3.6. Sürfaktan Eksikliği	16
2.4.3.7. Alerji	16
2.4.3.8. Nazal ve Nazofarengeal Patolojiler	17
2.4.3.9. Çevresel Faktörler	18
2.4.3.10. Mastoid Pnömatizasyonu	18
2.4.3.11. İyatrojenik Faktörler	18
2.4.4. Efüzyonun Oluşması ve Yapısı	18
2.4.5. Patogenezi	20
2.4.6. Klinik Belirti ve Bulgular	23
2.4.7. Tanı	24
2.4.7.1. Otoskopi/PnömatikOtoskopi/Otomikroskopi	24
2.4.7.2. Diyapazon Testleri	26
2.4.7.3. Empedansmetri	26
2.4.7.4. Timpanometri	26
2.4.7.5. Akustik Refleks	28
2.4.7.6. Akustik Reflektometri	29
2.4.7.7. Odyometri	29
2.4.7.8. Beyinsapı Odyometrisi	30
2.4.7.9. Otoakustik Emisyon	30
2.4.7.10. Nazal Endoskopi	30
2.4.7.11. Timpanosentez	30

2.4.8. Tedavi.....	31
2.4.8.1. Konservatif Tedavi.....	31
2.4.8.2. Medikal Tedavi	32
2.4.8.3. Cerrahi Tedavi.....	35
2.4.8.4. Ventilasyon Tüpleri.....	37
2.5. Araşidonik Asit Matabolitleri ve İlaçlar	40
2.5.1. İndometazin.....	41
2.5.2. Metilprednizolon	41
2.5.3. Montelukast Sodyum	42
3. MATERYAL – METOD	43
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
ÖZET	61
SUMMARY	62
KAYNAKLAR	63

1. GİRİŞ

Efüzyonlu otitis media (EOM), fluktuan işitme kaybı ve orta kulakta pürülan olmayan sıvı ile karakterize, özellikle çocukluk çağlarında görülen çok yaygın bir hastalıktır. EOM, viral ve/veya bakteriyel enfeksiyonlar, östaki tüpü disfonksiyonu veya alerji gibi birçok faktöre karşı orta kulağın inflamatuvar bir cevabıdır (1-4). Tüm otitlerde olduğu gibi EOM'de de üç haftaya varan bir süre boyunca sıvının kalıcı olması durumu, akut dönem olarak değerlendirilir. Buna karşın, üç aydan uzun süren orta kulak efüzyonları kronik olarak kabul edilir (5).

EOM'nın küçük çocuklarda prevalansı yüksektir. Yapılan çalışmalarda infantlar ile 5 yaş arası dikkate alındığında prevalansı %15 ile 40 arasında değişmektedir (6,7). EOM, timpanik kavite ve mastoid hava hücrelerinin yetersiz ventilasyonu sonucu ortaya çıkar; bu da tuba östakinin fonksiyonlarıyla yakından ilgilidir. Tuba östakinin proksimal ucunun normal açılışını etkileyen, ya da mukosilyer klirens mekanizmasını bozan her türlü etken EOM'ye yol açabilir (8). Kronik EOM riskini artıran faktörler, tuba östakinin anatomi ve fizyolojisiyle ilgilidir (8).

EOM'de, antibiyotikler, dekonjestanlar, kortikosteroidler gibi medikal tedavi kullanılmakla birlikte, en çok uygulanan yöntem ventilasyon tüpü (VT) tatbidir (5,6,9). VT tatbiki genellikle genel anestezi gerektiren cerrahi bir işlemdir. VT'ye bağlı perforasyon, otore, tüpün orta kulağa kaçması, timpanik membranda sklerotik değişiklikler, işitme kaybı, kolesteatom gibi komplikasyonlar mevcuttur (1,10). Bu nedenle EOM'nin medikal tedavisinde yeni ilaçların kullanımı ile ilgili arayışlar sürmektedir. Kortikosteroidlerin; orta kulak sıvı viskozitesini azaltarak, peritubal lenfoid dokunun küçülmesine yardımcı olarak, östaki tüpünden sürfaktan sekresyonunu arttırarak, fosfalipazı inhibe ederek fosfolipidlerin araşidonik asite dönüşmesini ve böylece enflamatuvar mediatörlerin oluşmasını engelleyerek orta kulaktaki efüzyonu temizlediği varsayılmaktadır (11,12). EOM tedavisinde kortikosteroid kullanımı üzerine henüz bir fikir birliği yoktur. Fakat yapılan çalışmalarda doz, süre, kullanım şekli açısından farklılık olsa da ağırlıklı görüş kortikosteroidlerin faydalı olduğu yönündedir (11-14). Non-steroid

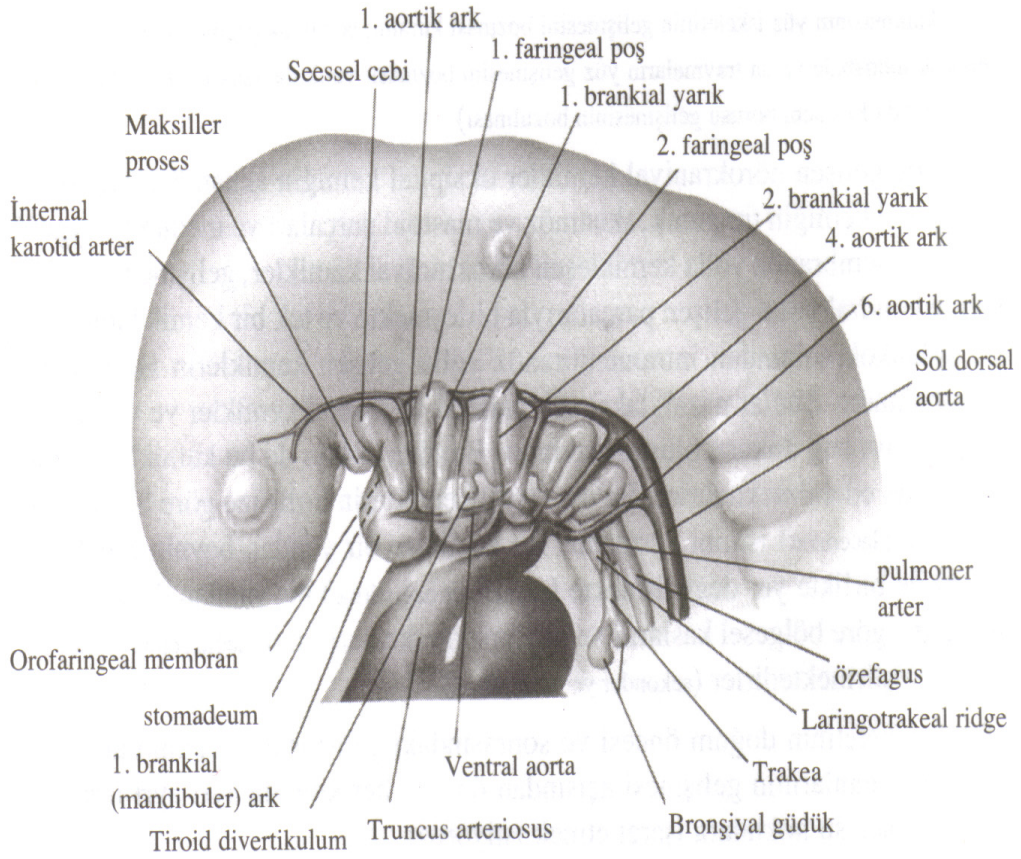
antienflamatuarların EOM tedavisinde etkili olduğunu bildiren çalışmalar (15) olmakla birlikte ağırlıklı görüş etkilerinin olmadığı yönündedir (16,17). Lökotrien antagonistlerinin EOM'ye etkisi açısından henüz yeterince çalışma yapılmış değildir. Yapılan çalışmalarda faydalı olduğunu bildiren (18) çalışmaların yanında faydası olmadığını bildiren çalışmalar da (19) mevcuttur.

Bu çalışmada, ratlarda deneysel olarak oluşturulan EOM'de indometazin, montelukast sodyum ve metilprednizolon verilerek bu ilaçların antienflamatuar etkileri araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kulak Embriyolojisi

Primordial ağız boşluğu (stomadeum) ile barsak taslağı arasında bukko-faringeal membranın embriyonel hayatın üçüncü haftasında yırtılmasını izleyen dönemde stomadeumdan ağız, burun, dişler, damak, dil ve tükürük bezleri gelişirken ilkel barsak taslağının baş kısmında farenks şekillenmeye başlar. Burada endodermal yutak cepleri (faringeal poşlar), ektodermal yarıklar (sulkus brankialis) ve bunları sınırlayan arkus brankialisler ortaya çıkar (Resim1).



Resim 1. 4-5 haftalık bir embriyoda (lateral kesit) stomadeum, ektodermal (brankiyal) yarıklar, yutak cepleri ve arkus brankiyalisler şekillenmiştir. Otik vezikül izlenebilmektedir (20).

Arkus brankialisler, splanknokranium (Visserokranium)'a dahil olan altı çift kıkırdak arktan oluşmaktadır. Orta kulak yapıları, bu arkların ilk ikisinden gelişir. Bunun dışında üçüncü ark, kısmen de olsa, orta kulak yapıları ile ilişkilidir (20).

2.1.1. Birinci Brankial Ark

Mandibular ark veya Meckel kıkırdağı olarak da bilinir. Mandibula, malleus (prosesus brevis hariç) ve inkus bu arktan gelişir. Ayrıca, aurikulanın gelişmesine üç kıkırdak taslağı ile katılır. Bu arktan gelişen kaslar, masseter kas, medial ve lateral pterigoid kaslar, temporal kas, digastrik kasın ön karnı ve tensor timpani kasıdır. Bu arktan gelişen sinir mandibular sinirdir. Bu kavsin arterleri embriyonel hayatta tamamen kaybolur.

2.1.2. İkinci Brankial Ark

Reichert kıkırdağı adını alır. Stapes (stapes tabanı hariç), stylohyoid çıkıntı, hyoid kemiğin küçük boynuzları ve gövdesinin küçük bir kısmı bu arktan gelişir. Ayrıca aurikulanın gelişmesine üç kıkırdak taslağı ile katılır. Bu arktan gelişen kaslar yüzün mimik kasları, digastrığın arka karnı, stilohyoid kas ve stapes kasıdır. Ayrıca stilohyoid ligament ve fasiyal sinir de bu arktan gelişir. Bu kavsin arterleri embriyonel hayatta tamamen kaybolur.

Diğer brankial yarıkların kıkırdakları ise hyoid kemik ve larenks iskeletini yapan kıkırdakları meydana getirirler. Ayrıca a. karotis interna üçüncü brankial arkın arterlerinden gelişir. Araştırmacılar a. karotis internanın gelişme sürecinin östaki borusu kemik kısmının embriyonel hayattaki büyüme ve gelişme sürecini etkilediğini göstermişlerdir. Altı brankial ark arasında dış yüzde dört ektodermal yarık ve iç yüzde de, beş endodermal cep vardır. Ektodermal yarıklardan (sulkus brankialisler) birincisi dış kulak yolunu meydana getirir. Diğer üç ektodermal yarık ise birleşerek vesikula servikalis'i meydana getirirler ve vesikula servikalis tamamen ortadan kaybolur.

Birinci endodermal yutak cebinden östaki borusu, orta kulak ve temporal kemik hücreleri gelişir. Diğer endodermal ceplerden ise, palatin tonsiller, timus, paratiroid ve tiroid bezler gelişir (20,21).

2.1.3. Kulak Zarı Embriyolojisi

Kulak zarının dış yüzü birinci ektodermal yarığın ektoderminden ve iç yüzü de birinci endodermal cebin endoderminden gelişir. Ektoderm ile endodermin

ilişkiye geçmesi dördüncü yada beşinci haftalarda olmaktadır. İki tabakanın arasında kulak zarının fibröz tabakasını yapacak olan mezoderm girmiştir.

Timpanik halka intramembranöz yolla kemikleşir ve dış kulak yolunun tam olarak şekillenmesini sağlar. Timpanik halkayı oluşturacak olan merkezler dokuzuncu hafta içinde ortaya çıkar ve kısa sürede birbirleri ile birleşirler. Dördüncü aydan sonra sulkus oluşmaya başlar. Bu sırada dış kulak yolu daha solid bir plak halindedir. Kemikleşme beşinci ayda değişik noktalardan başlar. Timpanik halkanın bir yandan boyutları hızla artarken bir yandan da kemikleşme hızla ilerler. Doğumdan sonraki ilk yıl içerisinde de kemikleşme iki noktada devam eder. Ancak timpanik halka hiçbir zaman gerçek bir halka halini alamaz. Kraniyal kısım açık kalır. Burası “Rivinus çentiği” yada timpanik insisura olarak isimlendirilen bölgedir. Bu birleşme hızla ilerler ve doğumda timpanik halka tamamen temporal kemiğin geri kalan kısımlarına yapışmıştır. Bu sırada timpano-skuamoz ve timpano-petröz sütür hatları ortaya çıkar. Timpanik halkanın oluşması birinci ektodermal yarığı, üstte dış kulak yolunu yapacak kısım ve altta daha sonra oblitere olacak olan açıklık olmak üzere iki kısma ayırır. Alttaki kısım timpanik kavitenin lateral duvarının alt kısmını yapar. Burası çocuklarda açıktır ve Huschke forameni olarak adlandırılır. Bu foremen timpanik kemiğin büyümesi ile adölesana kadar kaybolur (20).

2.2. Kulak Anatomisi

Kulak anatomisi dış, orta ve iç kulak olmak üzere başlıca üç ana başlık altında incelenebilir:

2.2.1. Aurikula

Dış ve iç olmak üzere iki yüzü vardır. Dış yüzü konkav, iç yüzü konvektir. Dış yüzün en derin yeri olan konka aurikula heliksin krusu ile kavum konka ve simba konka olmak üzere ikiye bölünür. Kavum konkayı alttan sınırlayan antitragus ile tragus arasında insisura intertrajika bulunur. Konka arka ve üst taraflarda antiheliks ile sınırlanır. Kulak kepçesi dışta deri ve içte elastik bir kıkırdaktan yapılmıştır (20,22).

2.2.2. Dış Kulak Yolu

Dış Kulak yolu S-şeklinde bir yapı olup tragustan kulak zarına olan mesafede arkada 46 mm, önde 40 mm dir. Konka ile kulak zarı arasındaki mesafe ise arka duvarda 25, ön-alt duvarda 31 mm dir. Fark zarın oblik konumunda yerleşmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Dış kulak yolunun kıkırdak parçası dış yanda ve arkada kemik kısım iç yanda ve önde bulunur. Çocuklarda kıkırdak, yetişkinde kemik kısım daha uzundur. Dış kulak yolunun alt duvarı konvektir. Dış kulak yolunu kaplayan cilt kulak zarı ile devam eder. Kıkırdak kısım derisi kıl, yağ ve serumen bezleri içerir. Kemik kısımda bunlar kaybolur, deri altı dokusu azalır ve cilt doğrudan periosta yapışır. Dış kulak yolunun duyarlılığını V. sinir sağlar. Ayrıca VII, IX ve X. sinirlerinde dal verdikleri kabul edilir. Dış kulak yoluna kulak kepçesine dal veren arterlerden başka A. maksillaris internadan bazı dallar da gelir. Lenfatikleri kulak kepçesi ile aynıdır (20,22).

2.2.3. Orta Kulak

Orta kulak sagittal planda yerleşmiş yarık şeklinde bir boşluktur. Bu boşluğun boyutları; anterosuperior da 15 mm, vertikal planda 15 mm dir. Transvers planda ise; epitimpanum da 6 mm, mezotimpanumda (umbo seviyesinde) 2 mm, hipotimpanumda 4 mm dir. Orta kulak tabanını ağırlıklı olarak juguler bulbus, küçük bir kısmını da stiloid proçes, posterior duvarını, piramidal, kordal ve stiloid eminensler oluşturur. Anterior duvarını, karotis kanalının petröz bölümü, tensör timpani kası ve östaki tüpünün ağzı yapar. Orta kulağın lateral bölümünü, kulak zarı ve skuamöz kemiğin skutum kısmı oluşturur. Orta kulak tavanını tegmen timpani yapar. Orta kulaktaki önemli yapılar: Üç adet kemikçik (malleus, inkus, stapes), iki adet kas (m. tensör timpani ve m. stapedius) ve fasial sinirin timpanik segmentidir (22).

2.2.4. İç Kulak

Kemik labirent ve zar labirentten oluşur. Kemik labirent, vestibül, koklea, koklear akuadukt ve semisirküler kanalı içerir. Zar labirenti ise skala media, utrikül, sakkül, semisirküler kanallar ve endolenfatik kese oluşturur (22).

2.2.5. Kulak Zarı

Kulak zarı dış kulak yolunun sonunda orta kulak boşluğunu dış kulak yolundan ayıran bir perdedir. Elips şeklindeki bu yapının uzun eksenindeki çapı 10-11 mm, kısa eksenindeki çapı ise 8-9 mm'dir. Kulak zarının kalınlığı normal bireylerde 0,03-0,09 mm arasında değişmektedir. Orta kulağın dış duvarının büyük bir kısmını yapar. Dış kulak yolu ile orta kulak boşluğu arasındaki sınırı yapan kulak zarı dış kulak yolu ile alt duvarda yaklaşık 40 derecelik bir açı yaparak oblik bir konumda durmaktadır. Kulak zarı timpanik kemiğin sulkus timpanikusunun içine oturur. Buna timpanik halka da denilmektedir. Timpanik kemik öne ve arkaya doğru iki uzantı göstererek sulkus timpanikusunu yapar. Fakat bu uzantılar birbirleriyle birleşmez ve halkanın üst ucu açık kalır. Açık kalan uzantıların arasını skuamöz kemiğin aşağıya doğru giden uzantısı doldurur. Skuamöz kemiğin bu parçasına skutum adı verilir. İnkus ve malleusun gövdeleri skutum tarafından gizlenir. Skutumun doldurduğu timpanik kemiğin iki uzantısı arasındaki uzaklığa Rivinius çentiği adı verilir (23,24).

Kulak zarı sulkus timpanikus içine Gerlach halkası adı verilen annulus fibrosus ile tespit edilmiştir. Timpanik kemiğin her iki uzantısının bitim noktalarından malleusun başına doğru iki plika uzanır ve kulak zarını malleusa bağlar. Bunlara plika malleolaris anterior ve posterior adı verilir.

Kulak zarının timpanik kemik içinde kalan parçası gergin olduğu için, bu parçaya pars tensa adı verilir. Kulak zarının büyük bir bölümünü oluşturur. Ses dalgaları ile titreşen parça, burasıdır. Rivinius çentiğini dolduran kulak zarı ise gevşek olup pars tensaya göre daha küçüktür. Bu parçaya da "pars flaksida" (Shrapnell zarı) adı verilir Bu iki parça gerginlik farklarından başka histolojik yapı bakımından da birbirlerinden ayrıdır. Eskiden kulak zarının pars flaksidasının bağ dokusundan oluşan lamina propria (orta) tabakasından yoksun olduğu düşünülmekteydi. Ancak pars flaksidada her üç tabakanın bulunduğu, sadece bağ dokusunun farklı bir düzen içerisinde olduğu bugün çok iyi bilinmektedir. Pars tensa kan damarları bakımından fakirdir. Bu yüzden dış etkilere daha az dayanıklıdır. Pars flaksida da zengin bir kapiller ağı ve sinirler bulunur. Genellikle, pars tensa medial yüzde orta kulak boşluğu ile buna karşılık pars flaksida ise atik bölgesi ile komşudur.

Pars flaksida “interattico-timpanique” denilen bir diafram ile attik duvarına bağlanır (23-25).

Kulak zarının pars tensa parçasında, ortada, yukarıdan aşağıya doğru uzanan malleusun kulak zarı içerisinde yer alan parçası olan manubrium mallei bulunur. Manubrium mallei yukarıdan aşağıya ve önden arkaya doğru durmaktadır. Bu nedenle manubriumun ucu arkayı gösterir.

Kulak zarı tamamen düz bir yüzey değildir, konkavdır. En çukur noktası da manubriumun ortasında olan ve umbo olarak adlandırılan kısımdır. Manubrium malleinin aksına paralel çizilen bir çizgi ile umbo noktasından bu çizgiye dik ikinci bir çizgi çizilecek olursa, kulak zarının pars tensa kısmı dört sanal parçaya ayrılmış olur: (Ön-üst, ön-alt, arka-alt ve arka-üst). Bu bölünmenin kulak zarındaki lezyonları ve bazı girişimleri belirlemek bakımından yararı vardır. Arka üst bölge inkusun uzun kolu, inkudostapedial eklem ve korda timpaniyi içermesi bakımından tehlikeli kabul edilir ve bu bölgede kulak zarına ilişkin işlemlerden kaçınılır. Arka alt kısım, kulak zarı ile orta kulağın medial duvarı (promontoryum) arasındaki mesafenin en dar olduğu yerdir. Yuvarlak pencere burada yer alır. Ön-üst ve ön-alt kadranslar kulak zarına yapılacak müdahaleler bakımından daha emin bölgelerdir. Östaki borusunun orta kulak boşluğuna açılması yaklaşık olarak ön-üst kadrans seviyesindedir. Nadir olarak karşılaşılan bir anormallik olan kemik karotid kanalın açık olması halinde arteria karotis interna kulak zarının ön-alt kadransının arkasında mavi pulsatil bir kitle şeklinde izlenebilir. Kulak zarı, dıştan dış kulak yolunu besleyen arterlerle, içten ise orta kulağı besleyen arterlerle beslenir. Laterali derin auriküler arter, manubrial arter tarafından, mediali ise anterior timpanik arter ve stilomastoid arterden beslenir (20,22,23,25,26).

2.3. Kulak Histolojisi ve Fizyolojisi

2.3.1. Kulak Histolojisi

Timpanik membranın merkezinde ve periferinde elastik lifler bulunur. Timpanik membranın ön üst kadransı gevşek ve daha saydamdır, çünkü burada bağ dokusu tabakası daha incedir.

Orta kulak tek katlı kübik epitelle döşelidir. Yeni doğanda inflamasyona yanıt olarak bazı alanlarda çok katlı kübik epitel izlenebilir. Östaki borusunun yakınlarında ve iç kısımlarında orta kulağı döşeyen tek katlı kübik epitel giderek yalancı çok katlı prizmatik epitele dönüşür. Östaki borusunu döşeyen yalancı çok katlı prizmatik epiteldeki goblet hücrelerinin oranı orta kulak enfeksiyonlarında artmaktadır. Epitelin altında “Gerlach tubal tonsil” adı verilen lenfosit grubu izlenir. Östaki borusunun kıkırdak kısmında submukozada serömüsinöz bezler bulunur. Kronik orta kulak enfeksiyonunda bu bezlerin sayısı artar (27-29).

Östaki borusunun kemik kısmının mukozası 1 mm’den daha az kalınlıkta olan bir kemik tabaka ile karotid kanaldan ayrılır. Orta kulak ve östaki borusunda yerleşen skuamöz hücreli karsinom bu alanı kolayca penetre ederek, karotid kanala ulaşır ve geniş bir alana yayılabilir.

Kulak zarı oval pencereye üç küçük kemikten oluşan bir dizi işitme kemikçikleri ile bağlanır; malleus, inkus ve stapes. Bu kemikçikler sinovyal eklem oluştururlar ve tek katlı yassı epitelle örtülüdürler (27,28).

2.3.2. İşitme Fizyolojisi

İşitme; ses dalgalarının dış, orta, iç kulak ve kohlear sinir aracılığı ile beyin sapından geçip kortekste işitme merkezi tarafından algılanmasıdır. Dış kulak yoluna gelen ses enerjisi kulak zarı, malleus, inkus ve stapes aracılığı ile kohleadaki sıvı ortama ulaşır. Ses basıncının, ortamdaki moleküllerin hızına oranı olan akustik impedans hava ortamında sıvı ortamdakinden daha düşüktür. Akustik impedansın yükselmesi ses iletimini azaltır (ters orantılıdır). Akustik impedansı düşük olan hava ortamından (dış kulak yolu) akustik impedansı yüksek olan sıvı ortama (Kohlea) geçen sesin şiddeti azalır. Sesin şiddetindeki bu azalmayı önlemek için kulak impedans denkleştirme görevi yapar.

Kulağın impedans denkleştirme üniteleri

1- Kulak zarının titreşen (efektif yüzey) kısmı ile stapes tabanı yüzey alanı arasındaki yaklaşık 18/1’lik oran ses enerjisinin 18 birimlik bir artışla iç kulağa geçmesi anlamına gelir.

2- Kaldıraç gibi etki eden kemikçiklerden manibrium mallei ile inkusun uzun kolu kaldıraçın kollarını, kaput mallei ise destek noktasını oluşturarak ses basıncında 3 katlık bir artış sağlar.

3- Kulak zarının koni şeklinde olması manibrium mallei etrafındaki kısmın daha fazla titreşmesine dolayısı ile stapese gelen ses basıncındaki artışa sebep olur.

Ses enerjisinin stapese yapmış olduğu hareket skala vestibüldeki perilenfi titreştirerek bir dalga hareketi başlatır. Bu dalga hareketi baziller membranda devam edip korti organında elektiriksel uyarıya çevrilerek akustik nöronların dentritlerini uyarır. N. Kohlearis lifleri bu elektiriksel uyarıyı ponstaki kohlear nukleuslara (ventral ve dorsal kohlear nukleuslar) taşır. Bir kısım lifler çapraz yapıp karşı taraf trapozoidum'u oluştururken bir kısmı çapraz yapmadan aynı taraf lateral lemniskusa katılır. Buradan medial genikulat nukleus aracılığı ile temporal lobtaki Heschl girusunda bulunan kortikal işitme merkezine taşınırlar (23,30).

2.4. Efüzyonlu Otitis Media

2.4.1. Tanım ve Terminoloji

Efüzyonlu otitis media (EOM), lokal ya da sistemik akut enfeksiyon bulgusu yokken, sağlam timpanik membran arkasında sıvı birikmesiyle karakterize, enflamatuvar bir tablo olarak tanımlanabilir (1,31,32). Orta kulakta 4 tür sıvı (efüzyon) bulunabilir. Bunlar ya seröz, mukoid, hemorajik ve pürülan sıvılardır ya da bunların karışımlarıdır. Ancak günlük uygulamada EOM dendiğinde seröz ya da mukoid sıvı birikimi kastedilir.

Tüm otitlerde olduğu gibi EOM'de de üç haftaya varan bir süre boyunca sıvının kalıcı olması durumu, akut dönem olarak değerlendirilir. Buna karşın, üç aydan uzun süren orta kulak efüzyonları kronik olarak kabul edilir (5).

Akut otitis medialis (AOM) ve EOM'ler son derece karmaşık bir ilişki içindedirler. AOM'lerin iyileşmesinden sonra orta kulakta sağlam kulak zarı arkasında efüzyon kalabilir ve giderek kaybolur. Efüzyonların %50'si dört hafta (hf) içinde ve %80'i sekiz hafta içinde kaybolur. Bu nedenle bir AOM atağının ardından orta kulakta kalan efüzyon, ancak üç aylık kritik süreyi geçerse EOM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir (1).

2.4.2. Görülme Sıklığı

EOM'nın küçük çocuklarda prevalansı yüksektir. Yapılan çalışmalarda infantlar ile 5 yaş arası dikkate alındığında prevalansı %15 ile 40 arasında değişmektedir (6,7,33). Hatta bir çalışma çocukların % 80'inin, 4 yaşına kadar en az bir kez EOM epizodu geçirdiğini göstermektedir (34). Ülkemizde EOM sıklığının %11.20-18.30 arasında olduğu bildirilmiştir (35,36). Denizli'de ana okullarında yapılan 359 olguluk bir çalışmada, EOM prevalansı %16.9 olarak bulunmuş; aynı çalışmada, EOM'lerin %52'sinin bilateral %48'inin ise unilateral olduğu görülmüştür (37). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada, 3-9 yaş grubunda EOM prevalansı %8.7 olarak bulunmuştur. Bu oranın 3-6 yaş grubunda %13.6, 7-9 yaş grubunda ise %7 olduğu gösterilmiştir. (36).

EOM sıklığı, farklı ülkelerde ve farklı ırklarda farklı oranlar göstermektedir. İngiltere'de, 5 yaşındaki çocuklarda %10.5, 7 yaşındaki çocuklarda %6.5, 9 yaşındaki çocuklarda %3, 11 yaşındaki çocuklarda %2.4 olarak bulunmuştur (38). Hong Kong'da yapılan taramada Çinli ve beyaz ırk çocuklardan oluşan karma toplulukda % 5.1'lik EOM tespit etmişlerdir. Çinli çocuklarda %1.3 olan oran, beyaz ırk çocuklarda %9.5 olarak bulunmuştur (39).

2.4.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Risk faktörlerini efüzyonun oluşmasındaki önem derecesine göre şu şekilde sıralanabilir (1) :

Birinci derecede önemli risk faktörleri:

1. Üst solunum yolları infeksiyonları (ÜSYE)
2. Mevsimler
3. Adenoid hipertrofisi
4. Yetersiz antibiyotik tedavisi
5. Konjenital malformasyonlar (Yarık damak, Down sendromu, Tracher Collins sendromu v.s. (40))
6. Irk.

Raslantısal ve ikincil risk faktörleri:

1. Ebeveyn ve kardeşlerin ÜSYE'leri
2. Cinsiyet
3. Yaşanan bölge iklimi ve yaşanan ev
4. Çocukta alerji hikayesi
5. Ebeveynde alerji anamnezi
6. Evin kalabalık olması
7. Nem derecesi
8. Genel ve lokal immünite defektleri

Doğum ve büyüme koşulları ile ilişkili risk faktörleri:

1. Amnion suyunda boya ile mekonyumun varlığı
2. Uzun doğum eylemi
3. Prematüre doğanlar
4. Vücut ağırlığının normalden düşük olması
5. Ana sütü ile beslenmenin erken bırakılması
6. Erkenden kreşe verilme
7. Bakıcı ile büyüme

EOM, timpanik kavite ve mastoid hava hücrelerinin yetersiz ventilasyonu sonucu ortaya çıkar; bu da tuba östakinin fonksiyonlarıyla yakından ilgilidir. Tuba östakinin proksimal ucunun normal açılışını etkileyen, ya da mukosilyer klirens mekanizmasını bozan her türlü etken EOM'ye yol açabilir (8). Kronik EOM riskini artıran faktörler, tuba östakinin anatomi ve fizyolojisiyle ilgilidir (8).

2.4.3.1. Enfeksiyonlar

ÜSYE sıklığı, EOM'de önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Yılda 1 kez ÜSYE geçiren çocukların %10'unda AOM ya da EOM'ye rastlanırken, yılda 4 kez ÜSYE geçiren çocuklarda bu oran %40'a çıkmaktadır (41). ÜSYE'ye bağlı ödem ve

enflamasyon, hem mukosilyer transportu, hem de tuba östakinin normal açılışını etkiler (8,42).

EOM'si çocuklarda %80-90 oranında AOM öyküsüne rastlanmaktadır. Özellikle yaşamlarının ilk yılında AOM geçiren çocuklarda EOM riski çok artmaktadır (43). Her iki durumda da etkili bakterilerin benzer olduğu dikkati çekmektedir. EOM'deki bakteriolojik çalışmalarda %70 oranında etken izole edilmektedir. Bu grup içinde *S. pneumoniae*, 7%; *H. influenzae*, 15%; ve *M. catarrhalis*, 10%, diğer bakteriler ise %45 oranında bulunmaktadır (44). Geçirilmekte olan AOM'nin yetersiz rezolüsyonu ya da tedaviye dirençli *H. influenzae* ve *S. aureus* suşları ile oluşan enfeksiyon sürecinin kronikleşmesi EOM gelişiminde etken olarak suçlanmaktadır. Tedavi sonrasında hücre duvarını kaybederek sessizleşen ancak enfektif özelliklerini taşıyan bakteriler (L formları), hücre duvarına etkili olan antibiyotiklerden korunabilmektedir. Bir çalışmada, EOM'li olguların orta kulaklarından aldıkları materyallerde %19 oranında *H. İnfluenzae* ve *S. Pneumoniae* suşlarına ait L formundaki bakteriler tespit edilmiştir (45,46). Yine bir çalışmada da standart besi yerlerindeki bakteri kültürlerinde hastaların %24.3'ünde bakteri üretilirken, kültürlerin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile incelenmesi sonucunda ise materyallerin %94.5'inde bakteriyel DNA'ya rastlamışlardır (47). Bu bulgular, AOM sonrasında sürmekte olan ya da kısa süre içinde tekrarlayan EOM ataklarından sözü edilen bakterilerin dinlenme formlarının ya da bakterilere ait yabancı proteinlerin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Viral enfeksiyonlar da doğrudan AOM yoluyla orta kulak efüzyonuna yol açabileceği gibi, silyer hücreleri de bozar ve nazofarenks ve tuba östakideki mukosilyer klirensi etkiler; böylece tubal oklüzyona neden olarak efüzyona yol açabilir. Sürfaktan yapımını etkileyerek tuba fonksiyonunu bozdukları da bildirilmiştir. Ayrıca, orta kulakta bulunabilecek respiratuar virüsler antibiyotik tedavisine bakteriyolojik yanıtı etkileyerek efüzyon oluşumunda rol oynar. Dahası, virüslerin B lenfositleri ve bağışıklık sistem hücrelerini işgal etmesi, patojen bakterilerin hücre yüzeyine yapışma yeteneklerini artırır ve koloniler meydana getirerek bakteriyel etiyojijiyi oluşturabilmelerini sağlar (5).

2.4.3.2. Adenoid Vejetasyon

Adenoid doku, EOM patogenezini çeşitli nedenlerle olumsuz etkiler. EOM'li çocuklarda adenoid dokusunun normalden daha büyük olduğu ve kitle etkisiyle beraber, oluşturduğu enflamasyona bağlı ödem ve neden olduğu enfeksiyonlar yoluyla da bir risk faktörü olduğu varsayılmaktadır(1). Adenoid dokunun mukozanın bağışıklığında rol aldığı, IgA, IgG, IgM ve IgD ürettiği ve alerjik etki oluşturduğu da bilinmektedir (48). Kraniyofasiyal gelişmeyi ve nazofarenkstekki gaz konsantrasyonunu etkilemesi, nazo-farenkste patojen bakterilere zemin oluşturması ve kitle etkisi yaratması olumsuz etkilerinin başlıcalarını oluşturur. (41).

Adenoid vejetasyon değişik şekillerde EOM oluşumunu etkiler:

Enfeksiyon Odağı: Adenoid vejetasyon, primer enfeksiyon odağı oluşturarak EOM patogenezinde yer alır. Tuba östaki ya da nazal pasajın obstrüksiyonu gibi nedenler ikinci planda sayılabilir. Adenoid vejetasyon, inhale edilen bakteriler ile lenfoid hücreler arasında ilişki alanı olarak görev yapar (42).

Orta Kulağa Mukus Transportu: Tuba östaki, nazofarenks ağzına yakın olduğundan aksırma, sümürme, burun kapalıyken yutkunma ve patent tuba gibi durumlarda mukusun orta kulağa geçmesi ile, otitis media ile adenoidin bakteriyel ya da viral kolonizasyonu arasında köprü görevi yapar (42).

Adenoid Mast Hücrelerinin Rolü: Yeni çalışmalarda, EOM patogenezinde adenoid mast hücrelerinin rolü araştırılmaktadır. Kronik EOM ve kronik adenoiditin birlikte bulunduğu olgularda adenoid mast hücrelerinin, sadece kronik adenoidit bulunanlardan daha çok olduğu ve mast hücre sayısının ortalamanın üzerinde olduğu kombine olgularda işitme kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir (49). Bu adenoid mast hücrelerinin degranüle olması sonucunda histamin ve diğer enflamatuar medyatörler açığa çıkmakta, bunlar da tuba yetersizliğine yol açarak EOM oluşumunu kolaylaştırmaktadır (50,51).

Lenfositlerin Diferansiasyonu: Bir çalışmada, adenoid vejetasyonun lenfositlerin farklılaşması için bir yatak oluşturduğu ve bunların dolaşıma girdikten sonra orta kulak mukozasında ekstravaze olarak, aşırı enflamasyona yol açtığı görüşü ileri sürülmüştür (52). Lenfosit ekstravazasyonu sırasında birçok adezyon

molekülünün ve kemokinin etkin rol oynadığı bilinmektedir. Adenoid vejetasyon ile orta kulak efüzyonu arasındaki olası ilişkiyi incelemek için, CXCR4 ve CCR5 gibi kemokin reseptörleri ve L-selektin gibi lenfosit barındıran reseptörler, adenoidde ve orta kulak lenfositlerinde araştırılmıştır. Sonuçlar, adenoid vejetasyonun CD4(+), CD45RO(+), L-selektin(-), CXCR4(+) ve CCR5(+) T lenfositlerin oluşmasında uygun bir mikro çevre yarattığını göstermektedir (52).

2.4.3.3. Yetersiz Antibiyotik Kullanımı

Hastalığın bakteriyel olduğu kesinleşmeden, erken evrede ve uygun olmayan yetersiz doz ve/veya sürede bir antibiyotiğin düzensiz kullanılması, hem mevcut hastalık açısından, hem de diğer enfeksiyon hastalıkları açısından sorun oluşturacaktır. Bakterilerin direnç kazanması, L-formu gibi atipik formlar oluşturması, AOM'nin etkin bir şekilde tedavi edilmesi açısından sorun yaratmakta ve efüzyonun sürmesine olanak sağlamaktadır (46).

2.4.3.4. Mevsimler

ÜSYE ve mevsimler ile AOM atakları ve EOM epidemiyolojisi arasındaki ilişki açık olarak gösterilmiştir. SOM'u olan çocukların büyük çoğunluğunda (%87) AOM öyküsü ile karşılaşılır ve bu iki hastalık arasında çok sıkı bir ilişki olduğu açıktır. Soğuk algınlığı ile AOM ve efüzyon arasında doğrudan bir ilişki vardır: Yılda yalnız bir kez soğuk algınlığına yakalanan çocukların ancak %10'unda AOM atağına veya efüzyona raslanılır. %90'ında herhangi bir efüzyon ya da enfeksiyon gelişmez. Buna karşılık yılda dört ya da daha fazla soğuk algınlığı geçiren çocukların %40'ında AOM ya da efüzyon görülür. ÜSYE olan çocuklarda olmayanlara göre daha fazla orta kulak efüzyonu ile karşılaşılır. Ayrıca ÜSYE'si iyileşen olguların orta kulak efüzyonunları da çoğunlukla kaybolur (1).

Ülkemizde mevsimlerle SOM ilişkisini gösteren bir çalışmada orta kulaktaki efüzyonun yaz aylarında azaldığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise EOM olgularının %77'sinde ÜSYE'nin de olaya eşlik ettiğini saptamışlardır. Mevsimlerin dışında iklim, evin kalabalık olması ve kreşe gitme gibi faktörler de ÜSYE sıklığını arttırarak EOM riskini arttıran faktörler olarak bildirilmektedirler (1).

New York'ta yapılan bir araştırmada efüzyon, en sık ilk bahar mevsiminde ve Mart ayında tespit edilmiştir (53).

2.4.3.5. Kraniyofasiyal Anomaliler

Kraniyofasiyal anomaliler de EOM ve ROM için önemli bir risk faktörüdür. Bir çalışmada kraniyofasiyal anormalliklerin insidansının 1000 doğumda 1.5 olarak bildirilmektedir. Üç yıl boyunca değişik kraniyofasiyal anormalliği olan olguların takip edildiği bir çalışmada rekürren otitis media (ROM), persistan otitis media (POM) ve EOM insidansının çok yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Down sendromlular en büyük risk grubunu oluşturmaktadır ve bunları yarık damaklı olgular takip etmektedir. Bu olguların hepsinin hayatın ilk 3 yılı içerisinde AOM geçirdiği ve Down sendromlularda olguların tamamının, yarık damaklılarda ise %95'inin EOM'a dönüştüğünü saptanmıştır. Aynı zaman zarfında takip edilen normal çocuklarda AOM oranı %80 ve EOM dönüşme oranı %40 olarak bulunmuştur (1).

2.4.3.6. Sürfaktan Eksikliği

Sürfaktan yetmezliği de, EOM etyopatogenezinde bir risk faktörü olarak tartışılmıştır. Sekresyonun yüzey gerilimi östaki borusunun fonksiyonu için önemlidir. Deneysel hayvanlarında ve insanlarda yapılan çalışmalar da östaki borusunun, yüzey gerilimini azaltan fosfatidilkolin yapısında maddeler ürettiği gösterilmiştir (1). Sürfaktan, hava-sıvı karşılaşma noktasında yüzey gerilimini düşürmekte ve tuba östakinin açılış basıncını etkilemektedir. Son deneysel çalışmalar, orta kulağa ya da tuba östakiye egzozjen sürfaktan uygulanmasının, tubanın pasif açılma basıncında ölçülebilir bir azalmaya ve EOM sürecinde kısalmaya neden olduğunu göstermektedir (54-56).

2.4.3.7. Alerji

Alerji EOM ilişkisi hakkında olumlu yada olumsuz anlamda bir fikir birliği yoktur. Son zamanlarda nazal alerjiye bağlı gelişen tuba blokajının EOM patogenezi ile direkt değil dolaylı yoldan ilişkili olduğu ve alerjinin oluşan EOM'nin devamında bir faktör olarak rol oynadığı söylenmektedir (41,57). Bir çalışmada, multipl ventilasyon tüpü uygulanan 5 yaşın üzerindeki çocuklarda %35 oranında alerjik rinit anamnezi ve pozitif deri testi saptanmıştır. Yine EOM patogenezinde immünglobulin

(Ig) E'ye bağımlı alerjik reaksiyonların genç alerjik hastaların %23'ünde etken olduğu sonucuna varmışlardır. Alerjinin oluşturduğu bu etki primer olarak östaki tüpünü penetre eden allerjenin mukozada neden olduğu enflamasyon ile tüp obstrüksiyonuna yol açması şeklinde olduğu savunulmuştur (58). Bir başka çalışmada hasta serumları ve efüzyonlarında interlökin (IL) 4 ve IgE çalışılmış ve korelasyon tespit edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada yardımcı T lenfosit kutuplaşmasının da tespit edilmesini alerjinin efüzyon patogenezinde yer alabileceği yönünde değerlendirmişlerdir (59). Ancak alerji ile EOM arasında güçlü bir ilişki kurabilen araştırmalar sayıca azdır ve biokimyasal çalışmalarda da Tip I hipersensitivite reaksiyonuna ait kanıtlar bulunamamaktadır. Bu nedenle kronik EOM bulunanda alerji tanısına yönelik ileri incelemeler önerilmemektedir (60).

Orta kulak efüzyonlarının büyük oranda kış aylarında ortaya çıkması, EOM'li olanlarda alerji pozitifliğinin popülasyondan anlamlı farklılık arzetmemesi ve alerji tedavilerinin efüzyon üzerine anlamlı iyileşme etkisinin olmayışı, alerji EOM ilişkisini zora sokmaktadır (1).

2.4.3.8. Nazal ve Nazofarengeal Patolojiler

Sinüzit, septal eğrilik, konka hipertrofisi, koanal atrezi ya da stenoz, nazofarenkse hava geçişini etkileyebilir. Nazogastrik ve nazotrakeal tüp yerleştirilmesi de EOM oluşmasına yol açabilir. Çocuklarda, nazofarenks kitleleri değerlendirilirken, rabdomiyosarkom, lenfoma ve nadir de olsa skuamöz hücreli karsinom gibi malign patolojilerin yanı sıra, antro-koanal polip ve dermoid kist gibi benign patolojiler de düşünülmelidir (8). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada tek taraflı efüzyonu olan hastalardan alınan nazofarinks biyopsilerinin sonuçları sıklık sırasıyla; kronik enflamasyon, lenfoid hiperplazi ve malignite şeklindedir (61). Doğru ve ark. (62) tek taraflı yetişkin EOM vakalarından aldıkları nazofarinks kör biyopsilerinin sonucunda EOM olanların % 65'inde, kontrol grubunun ise %31'inde skuamöz metaplazi saptamışlar ve skuamöz metaplazi olanlarda rekürrens oranını %56, olmayanlarda %22 olarak tespit etmişlerdir.

Nazofarenks kanserinde orta kulakta efüzyon oluşmasının, tensör veli palatini kası destrüksiyonuna sekonder olduğu kabul edilir. Ancak manyetik

rezonans görüntülemeyle yapılan çalışmalar, tuba üstaki kıkırdak erozyonunun da etken olabileceğini göstermiştir (63).

2.4.3.9. Çevresel Faktörler

EOM ile sosyo-ekonomik durum arasındaki ilişki çok belirgin değildir. Ancak evin kalabalık olması, tedavide gecikme, kötü hijyen, evde büyük kardeş olması, kreşe gitme zorunluluğu, evde sigara içilmesi gibi özellikler göz önüne alındığında, sosyo-ekonomik faktörler önem kazanabilir. Cürelöglü ve arkadaşları (64), EOM ile meteorolojik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemiş, ortalama güneşlenme şiddeti ile EOM insidansı arasında yüksek bir negatif korelasyon, ortalama nispi nem ve ortalama atmosferik basınç ile EOM insidansı arasında ise pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Kış aylarında EOM, yaza göre iki kat fazla görülür (41).

2.4.3.10. Mastoid Pnömatizasyonu

Orta kulağın pnömatizasyonu, mukozasının aktif, biyolojik bir fonksiyonudur. Pnömatizasyonun az olduğu olgular, geçirmiş olabilecekleri orta kulak enfeksiyon ve enflamasyonları, ventilasyon ve drenaj yollarının darlığı ve olası bir tuba fonksiyon bozukluğu durumunda hava rezervinin az olması nedeniyle risk faktörü oluşturur (41,65). Anatomik olarak daralmış bölgeler ve özellikle antrumun aditusunun bloke olması, daha ciddi sorunlara yol açar (66).

2.4.3.11. İyatrojenik Faktörler

İyatrojenik olarak, radyoterapi ve adenoidektomi sırasında torus tubarius'un travmaya maruz kalması nedeniyle EOM olabilir.

2.4.4. Efüzyonun Oluşması ve Yapısı

Orta kulak efüzyonu oluşum şekline göre AOM'ye sekonder ve AOM'den bağımsız olmak üzere iki şekilde oluşabilirken fiziksel özelliklerine göre 3 gruba ayrılabilir (1,5,67).

Pürülan efüzyon: AOM ve kronik otitis mediada (KOM) orta kulakta yüksek viskozitede, ince, gri-beyaz renkli, bulanık özellikte sıvı toplanmasıdır. Nötrofil ve hücre artıkları içerir.

Seröz efüzyon: Sağlam kulak zarı arkasında toplanan seruma benzer, düşük viskozitede berrak ve ince karakterdeki efüzyonlardır. Az sayıda nötrofil ve lenfosit vardır.

Mukoid efüzyon: Sağlam kulak zarı arkasında toplanan yapışkan ve bulanık özellikteki efüzyonlardır. Koyu mukoid efüzyon, glue ear olarak da adlandırılır.

Efüzyonun, seröz ya da mukoid karakterde olması otitis medianın süresine bağlıdır. Efüzyonun süresi uzadıkça mukoid karakter kazanmaktadır. EOM'li çocukların kulaklarındaki sıvı genellikle mukoid tiptedir (1,68).

Efüzyonlar biyokimyasal olarak da analiz edilmiştir. Mukoid efüzyonlarda, seröz efüzyonlardan daha fazla protein ve şeker saptanmıştır. Mukoid efüzyonlarda lipid yoğunluğu en düşük, seröz efüzyonlarda ise en fazladır. Elektrolitlerden potasyum iyonu serumdan daha yüksek orandadır. Oksidatif enzimler, hidrolitik enzimler efüzyonlarda serum değerlerine göre daha yüksek oranda bulunurlar (1).

Efüzyonun içeriğinde histamin, bradikinin, prostaglandin (PG), interlökin , lökotrien (LT), endotoksin, araşidonik asit metabolitleri, platelet aktive edici faktör (PAF) gibi mediatörlerin, lizozim gibi enzimlerin ve immunglobulinlerin (IgG, IgA, IgM, IgE) bulunduğu bilinmektedir (5,69). Orta kulak efüzyonunda IgA, sekretuar IgA ve IgG seviyeleri serumdan yüksek, IgE seviyesi ise seruma eşit veya daha düşüktür. Orta kulağın bakterilere karşı savunmasında rol aldıkları varsayılan bu ajanlar vasküler permeability ve sekretuar aktiviteyi artırarak efüzyona yol açarlar (69,70). Araşidonik asit siklooksijenaz aracılığıyla prostoglandin sentezinde, lipooksijenaz aracılığıyla lökotrien oluşumunda rol alır ve diğer metabolitlerin de katılımıyla vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artış, efüzyon oluşması, hücrel kemotaksis ve doku harabiyeti gibi patolojilerde etkin olur. LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, PGE₂, PGF₂, PGD₂ orta kulak efüzyonlarında saptanmıştır ve EOM patogeneğinde siklooksijenaz yolu ile oluşan metabolitlerden ziyade lipooksijenaz yolu ile oluşan ürünlerin daha önemli olabileceği gösterilmiştir (69,71,72). Goldie (15) deneysel olarak oluşturduğu efüzyonlarda yüksek oranda 6-keto-PGF₁, PGF₂, TXB₂ ve LTC₄ saptamıştır. LTB₄, LTC₄ ve LTE₄'ün bakteri saptanan efüzyonlarda daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (72). Efüzyonlarda plazma hücreleri, T ve B lenfositleri, makrofajlar mevcuttur. Orta kulak efüzyonlarında histamin

seviyelerinin serum değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuş ve bu mediatörlerin plazma transüstasyonundan ziyade lokal olarak üretildiği ileri sürülmüştür (73,74).

PAF'ın orta kulak mukozasındaki damar geçirgenliğini arttırarak orta kulak efüzyonu gelişiminde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (69). Çeşitli çalışmalarda orta kulak efüzyonlarında IL-1p, IL-1a, IL-6, IL-8, Tümör Nekrozis Faktör (TNF)-a, TNF-p, Granülosit-Makrofaj Koloni-Stimulan Faktör (GM-CSF) gibi sitokin seviyeleri araştırılmıştır. Özellikle IL-1p olmak üzere sitokinlerin enflamatuar hücrelerin orta kulağa infiltrasyonuna katkıda bulunduğu ve orta kulaktaki sitokinlerin uzamış EOM'nin kronikleşmesinde önemli bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür (71,73,74).

2.4.5. Patogenezi

EOM oluşmasında rol oynayan önemli etiyolojik nedenler enfeksiyon, enflamasyon ve orta kulağın havalanma bozukluğudur. EOM timpanik kavite ve mastoid hava hücrelerinin yetersiz ventilasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu da östaki tüpü fonksiyonlarıyla ilgilidir. Östaki tüpünün proksimal ucunun normal açılışını etkileyen, yada mukosilyer klirens mekanizmasını bozan etkenler EOM'ye yol açabilir. Kronik EOM riskini arttıran faktörler, östaki tüpünün anatomi ve fizyolojisiyle ilgilidir.

EOM patolojik olarak akut, subakut ve kronik evrelerden oluşmaktadır. Akut evrede; orta kulak mukozası ödemli olup, intraselüler ve subepitelyal bölgede sıvı birikir. Subakut evrede; silyer hücrelerde artış, sekretuar bezlerde hiperplazi/metaplazi, subepitelyal bölgede polimorfonükleer ve mononükleer lökosit infiltrasyonu meydana gelir. Efüzyon bu evrede belirgin hale gelip giderek mukoid tipe dönüşür. Kronik evrede; kalıcı değişiklikler oluşmaya başlar. Enflamatuar hücrelerden makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinin miktarı artar. Bu hücrelerin salgıladığı mediatörler doku yıkımına ve fibrozise neden olur. Salgılanan mukus baskı etkisiyle, salgı bezlerinde atrofiye ve sekresyonun durmasına sebep olur. Orta kulakta sıvının yerini negatif basınç alır. Bu da timpanik membranda retraksiyona ve atelektaziye sebep olur (1,5).

Hydrops ex-vacuo teorisine göre, östaki tüpünün obstrüksiyonu sonucunda orta kulakta negatif basınç gelişmesi ve bunun sonucunda vakum etkisiyle kan serumunun orta kulağa sızması sonucunda EOM'nin ortaya çıktığı kabul edilirdi (1,75). Yapılan çalışmalarda orta kulaktaki negatif basınç ile efüzyon toplanması arasında paralellik olmadığı gösterilmiştir. Otopsi çalışmasında, EOM'li olgularda östaki tüpünün obstrükte olmadığı görülmüştür. Östaki tüpünün mekanik olarak açık, ama fonksiyonel olarak hava geçişini sağlayamadığı gösterilmiştir (1,5). Orta kulakta toplanan sıvı kalitatif ve kantitatif özellikleri bakımından damarlardan sızan transudadan ve AOM sırasında orta kulakta toplanan pürülan eksudadan farklıdır.

Kronik orta kulak efüzyonları steril olmayıp, bu sıvıda bakteriler ve virüsler tespit edilmiştir. Efüzyonda yüksek IgG ve IgA düzeyleri etiolojide enfeksiyonun rolünü desteklemektedir (1,70). Tekrarlayan AOM atakları, ÜSYE ve nazofarenkste kolonize olan patojen bakterilerin neden olduğu devamlı mukozal irritasyon ve enflamasyon goblet hücrelerinin, submukozal bezlerin artışına neden olur. Bu bezlerin salgıladığı sekresyonlar orta kulakta birikir. Biriken sıvı nazofarenksten gelen patojenlerle kolayca enfekte olur ve tekrarlayan AOM atakları ortaya çıkar. Bunun sonucunda da EOM gelişir. Kronik efüzyonlarda %22 ile %52 arasında kültürde bakteri saptanmıştır ve bunlardan en sık görülenler S. pneumonia, H. influenza ve M. catarrhalis olup, A grubu beta hemolitik streptokoklar, stafilokoklar ve anaerob mikroorganizmalar da izole edilmiştir (76). Orta kulak efüzyonlarında izole edilen bakteriler AOM'ye neden olan ve sağlıklı çocukların nazofarenkslerinde bulunan mikroorganizmalardır. Bunlar, H. influenza, M. catarrhalis ve S. pneumonia'dır. Bu mikroorganizmalar genelde invaziv değildir, invaziv olmalarına yol açan etken sıklıkla bir viral enfeksiyondur (5,76). Bakteri üretilmeyen orta kulak efüzyonlarının steril kabul edilmemesi gerektiği, standart kültür metodları ile gösterilemeyen ajanların bulunabileceği bildirilmektedir (1). Kronik orta kulak efüzyonlarından alınan örneklerde standart kültür metodları ile üreme olmazken örneklerin %16'sında özel besi yerinde bakteriyel L-formlar üretilmiştir (1,46). AOM'nin yetersiz süre ve dozda antibiyotikle tedavisi orta kulakta bakterilerin L-formlarında kalmasına neden olur. L-formlar orta kulaktaki hiperozmolar ortamda canlılıklarını sürdürmektedirler. Bakterilerin L-formu ve hücre duvarı yıkımından kaynaklanan antijenik yapılar, orta kulak mukozasında devamlı

irritasyona sebep olur. Bu da kronik enflamatuar reaksiyona ve müköz bezlerin metaplazisine ya da hiperplazisine yol açar (1,46). Kronik efüzyonlarda tekrarlayan antibiyotik tedavileri nedeniyle ve efüzyonda artan enzimlerin etkisi ile üreme olmayabilir (1). Efüzyonda bakteri saptanma ihtimali, yaş ilerledikçe azalmaktadır. Bu azalmanın nedeni yaş ile birlikte bağışıklık sisteminde meydana gelen değişiklikler ile açıklanabilir. Respiratuar sinsityal virüs, virüs çalışmalarında izole edilen en yaygın ajandır. Ayrıca rinovirus, koronavirus, sitomegalovirus ve herpes simpleks tip I izole edilen diğer viral ajanlardır (77).

Yapılan çalışmalar efüzyonun orta kulak mukozasındaki artmış bezlerden kaynaklandığını göstermektedir. Bazı araştırmacılara göre bu bez artışı, mevcut sekretuar bezlerin hiperplazisi şeklinde iken, bazılarına göre normalde orta kulakta olmayan salgı bezlerinin ortaya çıkması (metaplazi) şeklindedir. Bu metaplazi nedeninin enfeksiyon ve enflamasyon olduğu düşünülmektedir.

EOM'li olgularda orta kulakta ve östaki tüpünde siliyalı epitelin azaldığı ve koyulaşan mukus içerisinde siliyaların çalışmaz hale geldiği gösterilmiştir. Bundan dolayı mukosilyer aktivite bozulur ve östaki tüpünün klirens fonksiyonu olumsuz etkilenir (75).

Efüzyonun oluşmasında diğer bir etken ise, orta kulağın yetersiz havalanmasıdır. Yapılan çalışmalarda, orta kulağın havalanmasının sadece östaki tüpüne bağlı olmayıp aynı zamanda orta kulak ve mastoid hücreleri örten submukozal venöz damarlardaki gaz değişimine de bağlı olduğu gösterilmiştir (gaz exchange teorisi) (75). Orta kulaktaki havanın bileşimi atmosfer havasının bileşimi ile aynı olmayıp, akciğerlerdeki venöz kan bileşimine benzer olması, günlük östaki tüpünün yaklaşık 1 ml kadar orta kulağı havalandırması ve bunun 5-10 ml hacmindeki orta kulak-mastoid hücreleri için yeterli olmaması bu teoriyi desteklemektedir. Orta kulağı ve mastoid hücreleri kaplayan mukozanın altında yer alan damarlardan oksijen (O₂) girer ve karbondioksit (CO₂) ve azot çıkar (1). Orta kulak basıncını, kandan difüze olan gazlar ve özellikle de CO₂ oluşturur. EOM'li olgularda orta kulaktaki CO₂ oranının normalden yüksek olduğu görülmüştür. Orta kulak mukozasının enfeksiyonuna ve enflamasyonuna bağlı olarak, CO₂ yapımı artar ve/veya CO₂'in damarlara diffüzyonu önlenir. Artmış CO₂ yoğunluğu, orta kulak

basıncını arttırır ve müköz metaplaziye neden olur. Salgı bezlerinin artması efüzyon gelişmesine sebep olur. CO₂ oranının artması, ortam pH'sının düşmesi, hücre yıkımından kaynaklanan potasyum miktarında artma ve negatif basınç, silyaların hareketini yavaşlatır ve böylece orta kulağın drenajı bozulur. Ventilasyon tüpü tatbiki ile, müköz bez sayısı süratle azalır ve silyalar yeniden işlev kazanır (75). Mastoid pnömatizasyonu, konjenital ya da çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlara bağlı olarak küçük olan olgularda, EOM gelişme riski artmakta ve prognoz olumsuz etkilenmektedir. Mastoid hücreleri kaplayan mukozanın altındaki damarlar ile mastoid hücreler arasında sürekli bir gaz değişimi olur. Bu nedenle orta kulak ve mastoid hücrelerdeki hava venöz kan havası ile hemen hemen aynıdır. Mastoid hücreleri küçük olan bireylerde havalanma daha az olmaktadır. Mastoid hücrelerin gelişmemiş olması, enfeksiyon ve enflamasyon sırasında mastoid hücreler, orta kulak ve östaki tüpü arasındaki geçiş yollarının tıkanmasına neden olur. Bunun sonucunda mastoid hücreler, orta kulak ve östaki tüpünün drenaj ve havalanması olumsuz olarak etkilenir (1,5).

2.4.6. Klinik Belirti ve Bulgular

EOM'lerde genel ve lokal enfeksiyon belirtileri yoktur. Ana babanın tek yakınması çocuklarının kendilerine yanıt vermemesi, ilgisiz cevaplarla soruları geçiştirmesi, televizyonu çok yakından izlemesi ya da sesini yükseltmesi olabilir. Çocuğun sese karşı reaksiyonları azalır. Kreş veya anaokulu çocuklarında öğretmenler ana babayı uyarırlar ve çocuğun duymadığını haber verirler. Aileler tekrarlayan ÜSYE'leri ile işitme kaybının arttığını farkedebilirler. Bilateral olgularda işitme kaybı daha ağır olacağı için fark edilmesi daha kolaydır. Çocuk ne kadar küçükse çift taraflı olma şansı o kadar fazladır; bununla birlikte çocuğun yaşı küçüldükçe işitmenin değerlendirilmesi zorlaşır. Tek taraflı vakalarda işitme kaybının farkına varılması daha da zordur.

Pek çok olguda kronik orta kulak efüzyonlarının saptanması genel KBB muayenesi sırasında olur. Bu nedenle bu olguların otoskopik değerlendirilmesi son derece önemlidir. Otoskopik olarak görüntü efüzyonun cinsine göre değişir. Genellikle seröz efüzyonlarda kulak zarı transparandır. Kısmen içeri doğru çökmüş olabilir. Bazı vakalarda sıvı seviyesi görülebilir. Sıvı açıklığı yukarı bakan at nalı

biçiminde bir yay şeklindedir. İyileşme sırasında orta kulağa hava girip çıkması ile sıvı hava karışımı yüzünden orta kulakda kabarcıklar görülür. Buna karşılık eskimiş efüzyonlarda kulak zarı rengini değiştirir. Soğan zarı gibi ya da bakır gibi bir renge bürünür. Kulak zarında bazı vakalarda çevresel hiperemi ve kapillerlerde belirginleşmeye de rastlanabilir. Buna karşılık mukoid efüzyonlarda kulak zarı mat, esmerimsi ve hatta opal cam rengindedir. Kulak zarı içeri çöktür, ışıklı üçgen bulunmaz. Bu esmerimsi renk içinde kapillerlerin belirginleştiği de bazı vakalarda görülebilir. Efüzyonlu vakalarda kulak zarında bombeleşme, yeni bir infeksiyon sırasında görülür. Pnömatik otoskop efüzyonu daha netlikle ortaya koyar. DKY'de negatif basınç meydana getirerek seröz efüzyonlarda sıvı seviyesini görmek bazı vakalarda olanak içindedir. Kulak zarında hiperemi olan vakalarda pnömatik otoskop ağırlı olduğu için kullanılmaz.(1)

2.4.7. Tanı

Genellikle çocuklarda görülmesi ve bu yaşlarda yakınmaların dile getirilmesindeki zorluk, fizik muayenedeki teknik zorluklar, semptomların az olması ve en sık görülenlerden işitme azlığının gizli kalması hastalığın en önemli tanı zorluklarını oluşturur (5).

2.4.7.1. Otoskopi/PnömatikOtoskopi/Otomikroskopi

Timpanik membran değişik görünümde, renkte ve özellikte olabilir. Ayrıntıların değerlendirilebilmesinde otomikroskopi çok yararlıdır. Bu yolla, timpanik membranın yapısı ve kalınlığı, anulusla düzey farkları, zar yüzeyindeki olası çizgi ve desenlerin anlamı daha iyi anlaşılabilir. Bu tanı yöntemi kullanılmadığında, alışkın olmayan bir göz, kaba bir muayenede EOM bulgularını atlayabilir (5).

Renk: Çoğunlukla, timpanik membranın şeffaf görünümünden ve beyaz renginden sapmalar olur. Renk bazen açık pembe, bazen kehribar sarısı, bazen de soluk mor röfleli olabilir. Görünüm, efüzyonun tipine göre değişebilir. Seröz ve akut efüzyonlarda timpanik membran şeffaf ya da donuk olup, hava-sıvı düzeyleri ya da hava kabarcıkları seçilebilir. Kronik olgularda timpanik membranda matlık, vaskülarizasyon, kalınlaşma saptanabilir. Işık üçgeni genelde kaybolmuştur.

Timpanik membrandaki bu matlık ve kalınlaşma bulgularının senil değişiklikler olarak, efüzyon olmadan da görülebileceği unutulmamalıdır.

Pozisyon: Efüzyonun akut ve subakut dönemlerinde bombelik sık görülebilir. Kronik dönemde sekresyonun azalmasına bağlı olarak genelde timpanik membranın bombeliği kaybolup, kalınlaşma ve matlık ön plana çıkar. Daha ileri evrelerde, tamamen körelen sekretuar özellik nedeniyle efüzyon oluşumu durur ve timpanik kavitedeki sıvı, yerini vakuma bırakır; bu safhada manubrium mallei'de mediale çekilme, prosessus brevis'de belirginleşme ve timpanik membranda retraksiyonlar görülebilir.

Hareketlilik: EOM tanısında en önemli yöntemlerden biri de pnömatik otoskopidir. Otoposkunun parlak bir ışığı, hava kaçırmayan bir pompa sistemi, dış kulak kanalına tam oturan bir spekulumu ve büyü-tücü lensi bulunmalıdır.

Pnömatik otoskopiyle timpanik membrana hafifçe pozitif ve negatif basınçlar uygulayarak, zarının hareketliliği ve orta kulağın içerikleri hakkında bilgi edinilebilir. Timpanik membranın belirgin ve her iki yöne doğru hareketli olması, normal olduğunu; hareketliliğin kısıtlı ve dışa doğru hareketin içe doğru hareketten daha belirgin olması negatif orta kulak basıncının bulunduğunu; hareketsiz ya da hareketinin kısıtlı olması da orta kulakta efüzyon olduğunu gösterir (78). EOM tanısında pnömatik otoskopinin duyarlılığının %90, spesifikliğin %80 olduğu bildirilmiştir (8). Pnömatik otoskopinin otomikroskopi ile birlikte kullanılması daha ayrıntılı bilgiler sağlar. EOM tanısı, timpanik membranın yukarıda tanımlanan değişik özelliklerinin diğer klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesinden sonra konulabilir. Sadece timpanik membranın matlığı veya pembe rengi ya da ışık üçgenin kaybı EOM tanısı için tek başına yeterli değildir.

Uludağ Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada, otomikroskopiyle EOM tanısı konan olgularda, zarların %83.2'si mat olarak değerlendirilmiş, %6.1'inde hava-sıvı seviyesi saptanmış, %16.7'sinde de şeffaf zarda retraksiyon ya da adezyon belirlenmiştir. Ek olarak, mat zarların 1/3'ünde değişik derecelerde retraksiyon görülmüştür (5).

Efüzyonun tipi	Otoskopik bulgular
Seröz	Kulak zarı mat ve kısmen içeri çökük; Manibrium çevresinde ve pars flaksidada kapillerlerde belirginleşme Pnömatik otoskop ile sıvı seviyesi izlenebilir.
Müköz	Kulak zarı buzlu cam manzarasında ve içeri çökmüş. Pnömatik otoskop ile kulak zarı hareketsizdir.

Tablo 1. Değişik efüzyonlarda kulak zarının otoskopik görünümü (1).

EOM'nin gizli belirtilerinden biri de çocuğun kreş ya da yuvadaki uyumsuzluğu ya da içe kapanıklığı, beceri geliştirme ve öğrenme yeteneği ve okuldaki başarı durumu olabilir (5).

2.4.7.2. Diyapazon Testleri

Efüzyonun oluşturduğu işitme kaybını tanımlamak ve tanıyı doğrulamak açısından basit, ucuz, yararlı, ancak yeterince önem verilmeyen bir yöntemdir.

Rinne testinin negatif bulgu vermesi ve unilateral kuşkulu patolojilerde Weber testinin o kulağa lateralize olması, görülen otoskopik bulguyla birlikte bir iletim tipi işitme kaybı olduğunu doğrular.

2.4.7.3. Empedansmetri

Akustik empedansmetri tanıda yararlı, klinik araştırmalarda vazgeçilmez bir yöntemdir. Bu yöntemle timpanometri, akustik refleks incelemeleri ve tuba östakinin fonksiyon testleri yapılabilir.

2.4.7.4. Timpanometri

Orta kulak basıncının ve geçirgenliğinin objektif bir ölçüm yöntemidir. Değiştirilen dış kulak kanalı basıncının (deka Pascal [daPa] cinsinden) bir fonksiyonu olarak, orta kulağın değişen geçirgenliğini miliOhm cinsinden ölçer.

Otoskopik tanının doğrulanması ve kulağın mekanik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve otoskopiyle belirlenemeyen bozuklukların tanımlanmasında çok yararlıdır (5).

Timpanometride kullanılan prob frekansı 226 Hz'dir. Küçük çocukların orta kulak fonksiyonlarının incelenmesinde bu frekans çok uygun değildir, ancak dört ila altı aylıktan sonra efüzyon hakkında daha iyi bilgi verir. Daha küçük çocuklarda yüksek frekans timpanometri daha etkilidir. Daha doğru bilgi almak, tam olmayan düzelmeleri saptamak ve nüks olasılığını fark etmek için multifrekans timpanometri yöntemi kullanılabilir (78).

Orta kulağın fonksiyonunu değerlendirmek için timpanogram dört özelliğinden yararlanır. Bunlar statik admitans, gradyan, pik basıncı ve dış kulak kanalı hacmidir.

Statik Admitans: Timpanogram pikinin yüksekliğini ifade eder ve orta kulak efüzyonunun belirlenmesi açısından çok önemlidir. Timpanogram düzse (statik admitans=0) ya da pikinin yüksekliği 0.2 ya da 0.3 miliOhm'dan düşükse, efüzyon ya da bir orta kulak hastalığı olasılığı yüksektir (78).

Efüzyon, kronik evreden sekel evreye dönüştüğünde, tuba östakinin açılmamasına karşın, sek-retuar hücrelerin dejenere olup üretim yapamamaları nedeniyle timpanik kavitede sıvının yerini vakum alır ve timpanik membran atrofiye olup retraksiyona gider. Bu durumda orta kulakta patoloji bulunmasına ve timpanogramdaki negatif basınca karşın normal admitans görülebilir.

Timpanometrik Gradyan: Timpanogramın genişliğini ifade eder. Timpanogram pikinin statik admitansın yarısında ölçülen genişliğidir. Statik admitans normal olmakla birlikte, gradyan yüksekse efüzyon olasılığı yüksektir.

Timpanometrik Pik Basıncı: Orta kulağın geçirgenliğinin, dış kulak kanalına ne kadarlık bir basınç uygulandığında maksimum düzeye çıktığını, timpanogramın ne kadarlık bir basınçta maksimum pik yaptığını ifade eder. Timpanogramın pik yaptığı basınç, tam da karşılığı olmamakla birlikte, orta kulak basıncının ölçüsüdür. Negatif basınçlar otitis media patogenezinde rol oynasa da, efüzyon için belirleyici değildir.

Dış Kulak Kanalı Hacmi: Probu medialinde hapis kalan hava hacmini ifade eder. Geniş bir hacim, timpanik membran perforasyonunu ya da varsa, ventilasyon tüpünün açık olduğunu gösterir. Bu durumlarda düz bir timpanogram

alınır. EOM'de hacim normaldir, ancak hacmin normal olması perforasyonu dışlamaz.

Statik admitans, orta kulak basıncı ve timpanogram şeklinin, orta kulak efüzyonuyla ilişkisi şu şekilde özetlenebilir. Efüzyonun varlığı cerrahi girişimle kanıtlanmış kulakların çoğunda düz (0 admitans) timpanogram ya da orta kulak basıncı -300 da-Pa'dan daha düşük olduğunda B tipi timpanogram elde edilir. Orta kulak basıncı -150 ile -300 daPa arasında değişen ve statik admitansı 0.3 mohm'dan düşük olanlardan yuvarlak timpanogram, orta kulak basıncı 150 daPa'dan az ve statik admitansı 0.3 mohm'dan büyük olan az sayıdaki kulaktan da C tipi ya da A tipi timpanogram elde edilir (5) .

EOM tanısında timpanometrinin duyarlılığının yüksek (%90) olmasına karşın, yalancı pozitif bulgular nedeniyle spesifikliğı düşüktür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, timpanogramı B tipi olan kulaklarda %72.4 ila %86.2 oranında sıvı saptanmıştır (79). Bursa'da yapılan bir çalışmada, B tipi timpanogramlı olguların %7.5'inde sıvı saptanmamış, buna karşın yuvarlak tepe yapabilen ya da pik değeri ölçülebilen ufak pikli ya da geniş gradyanlı olguların (tip C) %50'sinde sıvı saptanmıştır (5).

2.4.7.5. Akustik Refleks

Normal kulaklarda stapes kasının ipsilateral ya da kontralateral bir akustik uyarıcıyla kasılmasına bağlı olarak, akustik admitansta değişiklikler oluşur. Buna karşılık, orta kulak hastalığı olanlarda bu ipsilateral ve kontralateral refleksler oluşmaz. Bu nedenle, EOM tanısında akustik reflekslerin araştırılması, pnömatik otoskopi ve timpanometriyi tamamlayan, yararlı bir incelemedir. Ancak, akustik refleks 226 Hz'lik bir prob tonla normal bebeklerde de alınamayabileceğinden, bu bulgu tek başına orta kulak hastalığı ya da efüzyon bulgusu olarak kabul edilmemelidir. Bu refleksin olmadığını söylemek için, yeni doğanlarda akustik refleks incelemesinde 600 Hz ya da 1000 Hz'lik bir prob ton kullanılması daha uygundur (78).

2.4.7.6. Akustik Reflektometri

Orta kulakta efüzyon olup olmadığını saptamak için geliştirilmiş otoskop benzeri bir sonardır (78). Timpanik membrana yolladığı ses dalgasının geri yansımadaki özelliklere bakılarak değerlendirme yapılır. Normal bir kulak, sesi absorbe eder ve çok az bir ses enerjisi yansır. Orta kulakta efüzyon varsa yansıma olur ve efüzyon ne kadar fazlaysa, yansıma da o kadar fazla olur. Ayrıca, yansıma açısı da efüzyonun var olup olmadığına ilişkin bilgi verir.

Kolay kullanılabilmesi, dış kulak kanalını bütünüyle tıkamayı gerektirmemesi, çocuğun hareketinden ya da ağlamasından etkilenmemesi avantaj olarak sayılabilir (41). Buna karşılık, hava kabarcıkları bulunan efüzyonlu kulaklarda, yüksek negatif basınç olgularında ve timpanosklerozda yanıltıcı sonuçlar verebilir. Ayrıca, elde edilen bilginin yorumu çok değişkendir (8).

Genelde kabul edilen, akustik reflektometrenin EOM tanısı için spesifikliği yüksek, ancak duyarlılığı düşük bir tanı aracı olduğudur (5).

2.4.7.7. Odyometri

EOM'nin fonksiyonel sonuçlarını belirleyebilmek için işitme kaybının derecesini saptamak gerekir. İşlevsel yaşı üç ya da üzerinde olan çocuklarda, davranış odyometrisi yöntemiyle eşikler belirlenebilir. Bunun önemi, bilateral işitme kaybının fazla olması durumunda, ortaya çıkan iletişim sorunları nedeniyle cerrahi seçeneklerin daha erkene alınmasını sağlamasıdır. Ayrıca, bir EOM olgusunda işitme kaybının beklenenden fazla çıkmasının altında gizli bir sensörinöral işitme kaybı olabileceği de düşünülmelidir. Böyle bir durumda, cerrahi girişim erkene alınarak orta kulak sorunu giderilmeli ve yeniden bir odyometrik incelemeyle sensörinöral işitme kaybı dışlanmalı ya da kanıtlanmalıdır. İşitme kaybının kanıtlanması halinde gecikmeden cihazlama ve eğitim gibi gerekli yaklaşımlara geçilmelidir.

Cerrahi tedavi öncesi odyometrik inceleme, hem sensörinöral bir kaybı atlamamak hem de medikolegal açıdan şarttır.

2.4.7.8. Beyinsapı Odyometrisi

Odyometriye koopere olamayan küçük yaştaki çocuklarda faydalıdır. EOM'de olduğu gibi, iletim tipi işitme kayıplarında da kullanılabilir. V. dalganın oluşmasında normal kişilerdekine benzer bir trase elde edilir, ancak şiddet aksında, iletim tipi işitme kaybının miktarına eşit bir kayma olur. Zaman aksında da, I. dalgada başlayan bir gecikme ortaya çıkar.

2.4.7.9. Otoakustik Emisyon

Odyometriye koopere olamayan küçük yaştaki çocuklarda faydalıdır. Otoakustik emisyonlar, ses uyarısına karşı kokleanın akustik enerji tarzında yaydığı yanıtlardır. Bu akustik enerji, dış kulak kanalına yerleştirilen bir mikrofon aracılığıyla kaydedilebilir. Bu kayıtlardaki patolojik değişiklikler koklea kaynaklı olabileceği gibi, orta kulağın rezonans özelliklerinin değişmesine de bağlı olabilir. Eğer odyometrik kemik-hava açıklığı 30-35 dB'yi aşarsa uyarılmış (evoked) otoakustik emisyonlar ölçülemez. Kulaklarında ventilasyon tüpü bulunan ve tüpleri açık olanlarda da emisyonlar, sadece kemik-hava açıklığı çok azsa ve orta kulak boşluğu sağlıklıysa alınabilir (78).

Basit, invazif olmayan objektif bir yöntemdir, ancak spesifik bir tanı aracı değildir. Uyarılmış otoakustik emisyonların oluşmaması bir orta kulak sorununa bağlı olabileceği gibi, bir koklear patolojiye de bağlı olabilir. EOM'de otoakustik emisyon, timpanometriye ek olarak işitmenin düzelmesini izlemekte kullanılabilir.

2.4.7.10. Nazal Endoskopi

EOM'nin tanı ve tedavi aşamalarında nazal ve nazofarengeal bölgelerin ve patolojilerin çok iyi tanımlanması gerekir. Bu nedenle gerek rijid, gerekse fleksibl endoskoplara, çocuklarda ve erişkinlerde ayrıntılı bir nazal ve nazofarengeal muayene çok önemlidir.

2.4.7.11. Timpanosentez

Tanısı zor olan olgularda tanıyı doğrulamak, ayrıca sıvıda bakteriyolojik, immünolojik ve biyokimyasal incelemeler gerçekleştirmek için timpanosentez

yapılabilir. Sıvının varlığına ek olarak, miktarı, kıvamı ve diğer özelliklerine ilişkin bilgiler edinilebilir.

2.4.8. Tedavi

EOM'nin tedavisinde, hastalığın değişik evrelerinde değişik tedavi yöntemleri uygulanır. Genel olarak bunlar konservatif yöntemler, ilaçla tedavi yöntemleri ve cerrahi tedavi yöntemleridir. Yöntemin seçimine karar verirken, bir yandan hastalığın doğal seyrinin, diğer yandan mutlak cerrahi endikasyonların anımsanması esastır (5).

2.4.8.1. Konservatif Tedavi

EOM tedavisi, doğrudan etiyolojik nedenlere ve risk faktörlerine yönelik olmalı ve orta kulağın normal havalanması amaçlanmalıdır.

İzleme ve Risk Faktörleriyle Mücadele: Timpanik membranda retraksiyon, 40 dB'i aşan bilateral kayıp, ek bir sensörinöral işitme kaybı, üç ayı aşan bir efüzyon olmadıkça, hastalar bir aylık aralarla izlenebilir.

Hastaların büyük bir çoğunluğunda kendiliğinden iyileşme olur. AOM'nin düzelmesi, eşlik eden ÜSYE'nin şifa bulması, mevsimin değişmesi gibi nedenler iyileşmeyi kolaylaştırır. Bu arada, barotravma gibi belirgin bir neden varsa, dalış ya da uçuş yasaklanmalıdır. Risk faktörleri incelenmeli ve kreş, alerjenler, sigara dumanı, tekrarlayan ÜSYE gibi etkenler önlenmeli, yarık damak gibi anomaliler onarılmalıdır. Yarık damak onarımından sonra efüzyonların %20'sinin düzeldiğini gösteren yayınlar vardır (8).

Ventilasyon: Yapılan çalışmalar, otoventilasyonun ancak kısa süreli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bazen durumu daha da kötüleştirdiği bildirilmiştir (42).

Valsalva Manevrası: Büyük çocuklardan ve erişkinlerden, ağızları kapalıyken burundan soluk vermeleri ve bu sırada parmaklarıyla burunlarını sıkarak kapatmaları, ancak burundan soluk verme çabasını sürdürmeleri istenir. Küçük çocuklarda Valsalva manevrasıyla otoinflasyon uygulanması hiç kolay olmadığından, burun delikleri parmaklarla sıkıca kapatılırken balon şişirmeleri en

kolay ve eğlenceli yöntemdir; ancak bazen ağrılı ya da rahatsız edici olabilir, dolayısıyla çocuklar bu yöntemi her zaman sevmeyebilir. Otoinflasyonun nezle, sinüzit gibi hastalık durumlarında yapılmaması gerekir.

Politzerizasyon: Politzer balonunun zeytini bir burnun girişine yerleştirilip öbür burun deliği de parmakla kapatılır ve hastaya "kaaaa" sesi çıkartması söylenir. Bu sırada Politzer balonu ani ve sert şekilde sıkılarak burna yollanan havanın, yumuşak damağın yükselmesi nedeniyle orofarenkse değil tuba Östaki yoluyla orta kulağa gitmesi sağlanır.

Sakız Çiğneme: Tubanın açılmasını sağlayan üç davranıştan biri olan çiğneme de, yutkunmayı artırıcı olarak yararlı olabilir (5).

2.4.8.2. Medikal Tedavi

Uzun süren veya semptomatik olarak seyreden EOM'lerde sekelleri önlemek için tedavi endikedir. Tedavinin amacı enfeksiyonu gidermek, enflamasyonu azaltmak ve orta kulağın havalanmasını sağlamaktır. Başta antibiyotikler ve dekonjestanlar olmak üzere çok sayıda ilaç kullanılmaktadır. Ancak bunlardan herhangi birinin kesin tedavi sağlayacağını iddia etmek olası değildir.

Antibiyotik: EOM'da antibiyotik tedavisi, kemoproflaksi tarzında değil, akut bir enfeksiyonun tedavisi şeklinde yapılmalıdır (1). EOM tedavisine antibiyotiklerin katkısını araştıran birçok çalışma vardır. Bunların çoğunda iki hafta süreli antibiyotik kullanımının iyileşmede anlamlı bir farklılık yarattığı, ancak bu tedavinin 4 hafta sürmesinin ek bir yarar sağlamadığı görülmektedir (80). Buna karşın AOM'de ya da EOM'de antibiyotik tedavisinin orta kulak efüzyonunun uzun dönemde iyileşmesinde sadece minimum bir etkisi olduğunu gösteren yayınlar da vardır (60). Sonuç olarak, EOM'de, acil bir endikasyon yoksa, ventilasyon tatbikinden önce iki hafta süreyle uygun antibiyotik tedavisi verilebilir. Ancak burada dikkat edilmesi gereken nokta, hekimlerin karşılaştıkları her EOM olgusunda bir kez antibiyotik tedavisi kullanması gerektiği değil, her EOM'li hastaya uygun süre ve dozda bir kez antibiyotik tedavisi uygulamaları gerektiğidir.

EOM tedavisin verilecek antibiyotik belirlenirken orta kulak enfeksiyonlarında sıklıkla izole edilen üç bakteriyi (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve

M. catarrhalis) hesaba katarak, direnç kazanmış patojenleri, kültürle kanıtlanmış efüzyondaki patojene bile her zaman klinik yanıt alınamayabileceğini, viral enfeksiyonların katılımlarını, seçilen ilacın orta kulak sıvılarına geçebilme oranlarını bilmek gerekir. Önerilen antibakteriyel ajanlar olarak amoksisilin, amoksisilin-klavulanat kombinasyonları, ikinci ve üçüncü kuşak bazı sefalosporinler ve yeni makrolidler sayılabilir (80). Araştırmacılar, tedavi başarısının daha doğru değerlendirilebilmesi için SOM olgularının, yaşa, mevsimlere ve beraberinde kronik bir ÜSYE olup olmadığı dikkate alınarak sınıflandırılması gerektiği görüşündedirler (1).

Profilaktik Antibiyotik Kullanımı: Eğer çocuğun kulağında iyileşme belirtileri başlamışsa ve komplikasyon bulguları yoksa, antibiyotiğin profilaktik olarak bir aydan bir seneye varan bir süre boyunca kullanılabileceğini bildiren yayınlar vardır (8). Ancak bu tarz bir uygulamanın bakterinin dirençli suşlarında belirgin bir artışa neden olacağı unutulmamalıdır. Yine de kullanılacaksa, önerilen doz, günlük tedavi dozunun yarısıdır (8). Önerilen ajanlar genellikle amoksisilin ve trimetoprim-sülfisoksazol preparatlarıdır.

Dekonjestan: Nazal kavitede, nazofarenks oluşumlarında ve tuba östakide dekonjesyon ile orta kulağın daha iyi havalanması amaçlanır. Bu konuda literatürde çok az sayıda yayın vardır ve EOM'de dekonjestan kullanımının etkileri henüz kanıtlanamamıştır (42). Sistemik ve topikal olarak kullanımları denenebilir.

Antihistaminik: EOM'nin nedenleri arasında alerjinin de var kabul edilmesinden dolayı, alerjenden uzaklaşma ve immünoterapi yanında antihistaminik kullanımı da araştırılmıştır. Çalışmalar, orta kulağın alerjinin hedef organı olmadığını ve EOM'nin iyileşmesinde alerji tedavisinin anlamlı bir etkisinin bulunmadığını ve antihistaminiklerin etkisiz olduğunu ortaya koymuştur (1,8). Ayrıca antihistaminik kullanımının orta kulak efüzyonunu daha viskoz hale getirebilir. Dolayısıyla, antihistaminik preparatlarının kullanılması sadece nazal alerjili olgularda denenebilir (5).

Mukolitik: EOM'de mukolitik kullanımının amacı kulaktaki mukusun viskoelastik özelliklerini etkileyerek, orta kulaktan nazofarenkse mukus transportunu

kolaylaştırmaktır. Ancak bugünkü çalışmalar mukolitik ajanların EOM tedavisinde etkin olduğunu göstermemektedir (8).

Non-Steroid Antienflamatuarlar: Bu ajanların EOM'de enflamasyonu giderici olarak kullanılmaları düşünülebilirse de, bu ajanların araşidonik asidi siklik endoperoksite çeviren siklooksijenazı inhibe ettikleri unutulmamalıdır. Siklik endoperoksit, prostoglandinlerin ve tromboksanların prekürsörleri olduğundan bu yolla prostoglandin sentezi inhibe edilmiş olur, buna karşın lökotrienler artar. Bu nedenle nonsteroid antienflamatuar ilaçlar EOM tedavisinde kullanılmamalıdır (5).

Kortikosteroid: Steroid oldukça etkin bir antiinflamatuar etkiye sahiptir. Bu etkiyi inflamasyon olayının pek çok adımında yer alan mediatörleri etkileyerek yapmaktadır (1). EOM'de kortikosteroid kullanımının amacı nazofarenks ve tuba östakideki yüzey-aktif ajanları uyararak, tubada hava ve sıvı hareketini kolaylaştırmaktır. Kortikosteroid kullanımının olumlu bir etkisi de fosfolipazı inhibe ederek nötrofil hücre membranındaki fosfolipidlerin araşidonik asite dönüşmesini ve böylece lökotrien yapımını önlemesidir. EOM'de oral, topikal (nazal) ve antibiyotiklerle kombine olmak üzere değişik kortikosteroid kullanım biçimleri araştırılmıştır (42).

Sonuçta, kortikosteroidlerin kısa süreli bir tedavi başarıları olsa da, zaman içindeki yüksek nüks oranları ve olası yan etkileri nedeniyle EOM tedavisinde rutin kullanımları doğrulanmamaktadır (8,42). Cerrahi tedavinin endike olduğu, ancak hekimin dışındaki nedenlerle henüz gerçekleştirilemediği durumlarda denenebilir.

Lökotrien Antagonistleri: Lökotrienlerin ve lipooksijenaz ürünlerinin efüzyonlarda saptanması nedeni ile lökotrien reseptör antagonistlerinin tedavide yer alabileceği bildirilmiştir (81). Lökotrien antagonistlerinin kullanımı, vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artma ve kemotaksis gibi lökotrienlere bağlı etkileri ve dolayısıyla efüzyon artışını azaltacaktır. Bu nedenle SCH 37224 ve MK 571 gibi lökotrien antagonistleri ile SC 41930 gibi selektif LTB₄ antagonistleri tedavide yer alabilir (82). Faydalı olduğunu bildiren (18) çalışmaların yanında faydası olmadığını bildiren çalışmalar da (19) mevcuttur.

2.4.8.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, EOM olgusunun yakın bir gelecekte düzelmesinin olası görülmediği ve işitme kaybının aşırı olduğu durumlarda endikedir; komplikasyonlara ait ön bulguların ortaya çıkması durumunda ise kaçınılmaz ve acildir. Bazı durumlarda da efüzyona karşın ventilasyon tüpü endike değildir .

EOM'de cerrahi endikasyonlar (5):

1. Timpanik membranda retraksiyon, manibrium malleide dikleşme, inkusa temas
2. Ek sensorinöral kayıp
3. Konuşmanın gecikmesi
4. İşitme kaybının fazlalığı
5. İnatçı ve yakın bir gelecekte düzelmenin olası görülmediği efüzyon
6. Kışa giriş
7. Efüzyondan bağımsız adenoidektomi ve/veya tonsillektomi endikasyonu

Orta kulağın drenaj ve ventilasyonuna yönelik, risk faktörlerine yönelik ve bunların kombinasyonları olmak üzere çeşitli cerrahi tedavi yöntemleri vardır.

Timpanosentez: Orta kulak ile dış ortamın birbiriyle kısa süre teması yoluyla, orta kulakta biriken efüzyonun drenajı ve orta kulağın havalandırılması amacıyla uygulanır. Ancak, timpanosentezin yeri 24 ila 48 saatte kapanacağından bu yöntem EOM tedavisinde genellikle yetersiz kalır. Timpanosentez ile hiçbir şey yapmadan izleme arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (5). Tekrarlayan timpanosentezler önerilmişse de, hem sonucun genelde başarısız olması, hem yöntemin çok pratik olmaması, ayrıca çocuklarda uygulama zorluğu ve yaratacağı olumsuz ilişkiler nedeniyle uygun bir yöntem sayılmamaktadır.

Lazer Miringotomi: Genellikle poliklinik koşullarında, iyontoforez ya da tetrakain topikal anestezisi uygulayarak, bir otoskopa monte edilmiş CO₂ lazerle tek bir şutlamayla oluşturulan 2.0 ila 2.6 mm arasındaki bir miringotomi yeri, 2-3 hafta açık kalarak EOM'nin düzelmesine yardımcı olur (83). Bir çalışmada CO₂ lazer

miringotomi ile beraber adenoidektomi yapılan olgularla VT tatbiki ile beraber adenoidektomi yapılan olgular karşılaştırılmış ve rekürrens oranları arasında fark bulunamamıştır (84). Lazer mirengotomi, minimum ölçüde invaziv, etkili, kısa süreli, az riskli bir yöntem olarak günümüzde EOM tedavisinde yerini almaya çalışmaktadır (83).

Adenoidektomi: Adenoidektomi, EOM'li çocukta orta kulaktaki enflamasyonun azalmasına yol açar (52). Yapılan çalışmalarda orta kulakta efüzyonun varlığı ile adenoid dokusu büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki bulunmasa da, adenoidektominin sıvı süresini kısalttığı, işitmeyi iyileştirdiği ve EOM ataklarını azalttığı gösterilmiştir. Şahin, karşılaştırmalı bir çalışmada medikal tedaviye ek olarak yapılan adenoidektominin sadece medikal tedaviden daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir. Ancak sadece adenoidektomi, EOM'nin cerrahi tedavisi için yeterli bir çözüm oluşturmaz.

Adenoidektomi için primer endikasyonlar kronik ya da rekürren enfektif nedenler (adenoidit, sinüzit, otit, ÜSYE vb.), obstrüktif nedenler (obstrüktif uyku apnesi ya da devamlı ağız solunumu ve buna sekonder kraniyofasiyal bozukluklar vb.) ya da tanısal nedenlerdir (kuşkulu neoplazm vb.) (5).

Adenoidektomi ile beraber Ventilasyon Tüpü: Kronik EOM tanısı nedeniyle cerrahi endikasyon bulunan olgularda uygulanacak en iyi yöntem VT ve adenoidektominin birlikte uygulanmasıdır. Sadece VT'den ya da sadece adenoidektomiden üstündür. Ancak, bazı araştırmacılar 4 yaşın altındaki olgularda sadece tüp sonrası nüks durumunda adenoidektomiye uygulamaktadır (8).

Primer adenoidektomi endikasyonu olan tüm kronik efüzyonlu olgularda yaşa bakmaksızın VT'ye adenoidektominin de eklenmesidir. Primer adenoidektomi endikasyonu olmayan 3 yaşından küçük kronik efüzyonlu hastalara sadece VT, 3 yaşın üzerinde olanlara adenoidin iriliğine bakılmaksızın adenoidektomi ve VT uygulanmalıdır (5).

Adenotonsillektomi ile beraber Ventilasyon Tüpü: EOM açısından, adenotonsillektominin sadece adenoidektomiye hiçbir üstünlüğü saptanamamıştır (48). Ancak primer tonsillektomi endikasyonu da bulunan olgularda uygulanabilir.

Mastoidektomi ve/veya Timpanoplasti ile beraber Ventilasyon Tüpü:

Uygun medikal ve cerrahi tedaviye karşın efüzyonun devam etmesi ve timpanik membranın özelliklerinin persistan kulak hastalığının kaynağını ortaya koyamaması durumunda, sessiz otitis media ya da gizli mastoiditi dışlamak için orta kulağa yönelik kapsamlı bir cerrahi girişim düşünülebilir.

Tekrarlayıcı ya da ileri olgularda, özellikle tedaviye direnen pulsasyonlu akıntı, tüp atıldıktan sonra aşırı retraksiyon, kolesteatoma doğru gidiş varsa, mastoidektomi uygulanması endike olabilir.

Efüzyona bağlı ileri derecede atelektatik kulaklarda mastoidin havalandırılmasını sağlama ve orta kulağı genişletme tekniklerini uygulamak için mastoidektomi yapılabilir.

Atelektaziye karşın klinik tablo asemptomatik seyrediyorsa ve işitme iyiye, yakın otoskopik ve odyometrik incelemeyle izlenebilir. Ancak, miringoinkudopeksi oluşmuşsa, inkusun uzun kolunda nekroz oluşumunu ve stapes hasarını önlemek için VT tatbiki, mastoid havalandırma ameliyatı, timpanik membran rezeksiyonu ile kondroperikondral kompozit greft timpanoplastinin birlikte uygulanması uygun olacaktır. Benzer bir yöntem mirengostapediopeksi durumunda da uygulanır, ancak ek olarak osiküler rekonstrüksiyon da gerekebilir (5).

2.4.8.4. Ventilasyon Tüpleri

İlk olarak 19. yüzyılda kullanılmış olmasına karşın 1954'te Armstrong tarafından yeniden önerilmesiyle popülerite kazanmıştır. Efüzyonun giderilmesi ve işitmenin düzelmesi açısından etkilidir (42). Ancak uzun vadeli izlemelerde her zaman tam çözüm getirmediği ve bazı komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir.

Timpanik membrana insizyonla takılan ve orta kulak ile dış ortam arasında geçiş sağlayan küçük, tübüler implantlardır. EOM'nin kısa vadede giderilmesinde etkili ve bugün dünyada en çok uygulanan cerrahi yöntemlerden biridir. Ancak, doğru endikasyonlarına özen göstermek, uzun vadede yararlarının sınırlı olduğunu ve komplikasyonları bulunduğunu göz önünde bulundurmak gerekir (5).

Amacı ve Etki Şekli: VT'nin amacı orta kulağın ventilasyonunu sağlayarak orta kulaktaki gaz konsantrasyonunu ve orta kulak basıncını normale döndürmektir. Bu şekilde mukozadaki metaplazi geriler, sıvı salgılanması önlenir, tuba östaki yoluyla drenajı kolaylaşır; engellenmiş olan mastoid pnömatizasyonu gelişimine devam eder, işitme düzelir ve varsa, timpanik membranda oluşmakta olan komplikasyonlar önlenir. VT, tuba östakinin havalandırma ve klirens fonksiyonlarını karşılarken, koruma fonksiyonunu bozar (5).

Endikasyonları: EOM'nin cerrahi endikasyonlarıyla aynıdır. Ek olarak, orta kulakta efüzyon olmadan da rekürren AOM'lerde, yüksek negatif basınca bağlı klinik bulgular veren orta kulak patolojilerinde timpanoplasti sonrası (tuba östaki fonksiyon bozukluğunda) ve nazofarenks tümöral patolojilerinde kullanılabilir (5).

Ventilasyon tüpünde yaş sınırı yoktur. Yine de, efüzyonun saptanması, izlenmesi, oluşturabileceği yan etkilerin gözlenmesi, muayene zorluklarına bağlı tanı yanlışlarının dışlanması, en erken ilk yaşın bitiminde hekimi karar aşamasına getirir. Bu yaşta, bilateral kronik efüzyonun devamı durumunda VT takılabilir; hatta, küçük yaşlarda (<2 yaş) erken VT takılması işitme, konuşma ve gelişme yetenekleri açısından daha da önem kazanır (5).

Zararları: VT takılmakla, orta kulaktaki hava yastığı yok edilmiş olduğundan nazofarenksten tuba östaki yoluyla orta kulağa patojen geçişindeki zorluk kalkmış olur. Nazofarenksten orta kulağa mukus ve bakteri reflüsüne yol açabilir. Ayrıca VT, dış çevre ile orta kulak arasında açık bir geçiş oluşturduğundan orta kulak, dışarıdan su ve hava yoluyla gelebilecek patojenlere açık olur. Bu iki özellik, VT takılan bazı çocuklarda orta kulak enfeksiyonlarının artmasına yol açabilir.

Tipleri ve Seçimi: Çok sayıda tüp tipi vardır. Bunlar, tüpün lümeni tıkanmasını, tekrarlayan otoreleri ve erken atılmayı önleme ve benzeri amaçlarla, değişik cerrahi tekniklere uygun olarak, değişik model, ölçü ve maddelerden üretilmiştir. Bu maddeler genelde politetrafluoroetilen, teflon, silikon, paslanmaz çelik ve titanyumdur. Genelde rutin olarak kullanılanlar Shepard ve Paparella modelleri, uzun süreli kalanlar ise Paparella 2 modeli ya da T-tüpleridir. Aslında

bunlar birbirlerinden çok farklı sonuçlar vermez, hiçbiri diğerlerinden çok üstün değildir (8).

İdeal bir VT'nin kolay takılabilir, çok çabuk atmaz, kalıcı perforasyon riski az, kolay tıkanmaz, su kaçmasına ve enfeksiyona dirençli, hafif ve ucuz olması beklenir.

Takılma Şekli: Genelde parasentez bıçağı kullanılır. Ancak, lazer miringotomi ve endoskopik miringotomi yöntemlerinin kullanıldığı da bildirilmiştir. Genelde kabul edilen, üst-arka kadran hariç, timpanik membran her kadrana takılabileceğidir (1,5).

Zardaki olası timpanosklerotik odaklar, hem miringotominin zorluğu hem de timpanosklerotik plağın ortasına konacak bir tüpün atılma süresinin uzaması nedeniyle VT takma sağlıklı olmaz. Timpanik membranın atrofik alanlarına tüp takmaktan, iyileşmenin yeterli olmaması ve VT'nin atılmasından sonra perforasyon kalma olasılığının yüksek olması nedeniyle kaçınılmalıdır (8).

Bırakılma Süresi: VT'nin ortalama atış süresi Shepard modeli tüpler için 6-10 ay, Paparella 1 modelleri için 14 ay, Paparella 2 modelleri için 16-18 ay olarak bildirilmiştir. Genellikle daha uzun da sürse, tüp atana kadar beklenir. T tüplerinin üç sene kadar kalabildikleri bilinir (8).

Tüpün tıkanması ve açılmaması, tüp içindeki ve çevresindeki polip ve granülasyonların giderilememesi ya da sistemik ve topikal tedaviye karşın devam eden otore ve tüpün orta kulağa kaçması durumlarında tüp erken çıkarılabilir (5).

Komplikasyonları ve Önlemleri: Ventilasyon tüpü takarak EOM'yi tedavi etmenin amacı, timpanik membranda ve orta kulakta uzun vadede oluşabilecek bu hastalığa bağlı sekelleri önlemektir. Ancak, ventilasyon tüpleri de birtakım komplikasyon ve sekellere yol açabilir.

EOM tedavisinde cerrahi endikasyon oluşmuş ve tüp takılmışsa, bu tüplerin de yerlerinde ve açık olarak kalıp görevlerini sürdürmeleri amaçlanır. Komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir (5):

1. Tüpün tıkanması
2. Erken atılması

3. Atrofik timpanik membran
4. Tüpün orta kulağa kaçması
5. İşitme kaybı
6. Otore
7. Polip ya da granülasyon oluşumu
8. Segmental atrofi, atelektazi, timpanoskleroz
9. Kolestatom
10. Perforasyon

2.5. Araşidonik Asit Metabolitleri ve İlaçlar

Araşidonik asit Fosfolipaz A₂ enzimi ile fosfolipitlerden sentezlenen 20 karbonlu bir yağ asitidir. Enflamasyonun temel mediatörleri olan bir çok maddenin prokürsörüdür. Bu maddeden Siklooksijenaz enzimi ile diğerlerinin prokürsörü olan siklik endoperoksitler (P_gG₂,P_gH₂), prostaglandinler (P_gA₂, P_gB₂, P_gC₂, P_gD₂, P_gE₂, P_gF₂), prostasiklinler (P_gI₂) ve tromboksanlar (TXA₂, TXB₂) sentezlenir. Siklooksijenazın iki farklı izoformu vardır (COX-1 ve COX-2). COX-1 fizyolojik etkilerden sorumlu iken enflamasyon etkilerinden COX-2 sorumludur. Farklı bir yol olan Lipooksijenaz enzimi ile de lökotrienler (HPETE, HETE, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) sentezlenir (85). Bütün bu metabolitler lokal hormon olarak salıverildikleri hücrede veya yakın çevredeki hücrelerde parakrin etki yaparlar. Güçlü fakat kısa süren etkinlik gösterirler ve depo edilmezler. Kortikosteroidler (Glukokortikoidler) Fosfolipaz A₂ enzimini, non-steroid antiinflamatuvarlar Siklooksijenaz enzimini inhibe ederler. Lökotrien antagonistleri ise lökotrien reseptörlerinin kompetitif blokörleridir (86).

Prostaglandinlerin, prostasiklinin ve lökotrienlerin dokuda çeşitli etkenlerden ileri gelen enflamasyon hallerinde enflamasyonlu bölgede konsantrasyonlarının yükseldiği bulunmuştur (86). Prostaglandinler, lökotrienler ve TXA₂ polimorfonükleer lökositleri aktive ederler ve enflamasyon odağına çekerler yani kemotaktik etki yaparlar. Bu lökositler enflamasyon oluşmasında en önemli hücrelerdir. Salgıladıkları mediatörler ile inflamasyonun oluşumunu ve devamını

sağlarlar. Bu hücreler için vücuttaki en güçlü kemotaktik faktör LTB₄'tür (85). Ayrıca PgF, cGMP düzeyini arttırarak nötrofil lökositlerin lizozomlarından dokular için tahrip edici enzimlerin salınmasına neden olur. PgE ve prostasiklinler arterioller ve prekapiller sfinkterleri kasarak vazodilatör etki gösterirler, vasküler permeabiliteyi artırılır. Bu etkileri ile de ödeme, kızarıklığa, ağrıya neden olurlar ve inflamasyon sürecine katkıda bulunurlar. Enflamasyonlu dokuda salıverilen histamin gibi maddelerin etkilerini potensiyalize ederler. Aynı şekilde LTB₄ te vasküler permeabilite artışına, hiperaljeziye ve nötrofil lökositlerden süperoksit anyonu salınımına neden olur (86). LTD₄ ve LTE₄ hem damar ve damar dışı düz kasları bürerler hem de kapiller permeabiliteyi arttırıcı etki gösterirler. LTD₄ en güçlü bronkokonstrüktör ve en güçlü permeabilite arttırıcı ajandır (86).

2.5.1. İndometazin

Analjezik, antiinflatuar ve antipiretik etkisi olan indol asetik asit grubundan non-steroidal antiinflatuar bir ilaçtır. En güçlü non-steroidal antiinflatuar ilaçlardan biridir. Eşit analjezik dozu, aspirininkinden çok daha güçlü analjezik ve antipiretik etki gösterir. Çeşitli endojen maddelerin yaptığı kapiller permeabilite artışını önleyebildiği gösterilmiştir. Hücrelerde cAMP düzeyini yükseltmesi antiinflatuar etkisinin oluşmasına katkıda bulunabilir. Oral veya rektal alımda gastrointestinal kanaldan emilimi çabuk ve tama yakındır. Plazma yarılanma ömrü iki saat kadardır; fakat bu değerden beklenene göre daha uzun etkinlik gösterir. Bunun nedeni dokularda toplanması ve plazmadan kaybolanın yerine dokudan plazmaya indometazin verilmesidir. Bu nedenle dozu günde 2 kez şeklinde verilebilir. Tedaviye başladıktan sonra 6 gün içinde enflamasyon belirtilerinde azalma görülür. Yetişkinde günlük üst doz 150 mg'dır. Yan etkileri arasında bulantı, kusma, dispepsi, diyare, gastrit, gastrointestinal ülserler ve kanama, baş ağrısı, baş dönmesi ve konfüzyon sayılabilir (85).

2.5.2. Metilprednizolon

Metilprednizolon Sodyum Süksinat uzun etkili, sentetik ve suda nisbeten fazla çözünen bir glukokortikoiddir. Metilprednizolonun antiinflatuar etki gücü Deksametazon ve Betametazondan az diğer glukokortikoidlerden yüksektir. İ.m. veya i.v. injeksiyon ya da i.v. infüzyon yolu ile kullanılır. Antiödematöz, antialerjik

ve immünsüpresif etkiler diğer başlıca etkileridir. İyatrojenik Cushing sendromu, psşik bozukluklar, peptik ülser oluşumu, yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyona meyil oluşumu, ciltte atrofi, Diyabet oluşumu, myopati, halsizlik, büyümenin supresyonu, ödem, hipokalemi ve görme ile ilgili tesirler olmak üzere bir çok doza bağımlı yan tesiri vardır. Çocuklarda günlük doz 1-3 mg/kg iken yetişkinlerde 60-120 mg arasındır. Son yıllardaki çalışmalar özellikle şok durumlarında daha yüksek dozlarda kullanılabildiğini göstermektedir (86).

2.5.3. Montelukast Sodyum

Montelukast, kuvvetli ve spesifik bir LTD₄ reseptör antagonistidir. Oral emilimi iyidir ve bu yolla kullanılır. LTD₄ en güçlü bronkokonstrüktör ve en güçlü permeabilite arttırıcı ajandır (86). Bu nedenle günümüzde astım tedavisinde, egzersiz ve alerjene bağılı ortaya çıkan erken ve geç bronkokonstrüktör cevabın önlenmesinde kullanılır (87). 10 mg film tablet (erişkin), 5 mg çiğneme tableti (çocuk) formülasyonundadır. Aç karnına alındığında 3 saat içinde tepe plazma konsantrasyonuna ulaşır, biyoyararlanım film tablet için %66, çiğneme tableti için %73'tür. Yüzde 99'u plazma proteinlerine bağlanır. Oral emilim gıdalardan çok fazla etkilenmez. İlaç ve metabolitlerinin tamamı safra yoluyla atılır. Teofilin, kortikosteroid, oral kontraseptif, oral antikoagülanlarla birlikte kullanımında önemli farmakokinetik etkileşim saptanmamıştır. Hepatik mikrozomal enzim indükleyicileriyle birlikte kullanıldığında; cinsiyete ve yaşa göre; hafif ve orta derecede karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir (88). Montelukast ile yapılan Faz I ve II klinik çalışmaların sonucunda günde tek doz 10 mg'lık uygulama, günde iki kez ya da 50 mg, 100 mg, 200 mg gibi dozlarla karşılaştırıldığında astımlılarda klinik değişkenliği, gündüz semptom skorları, astıma özgü yaşam kalitesi skoru ve astım ataklarında tedavi etkisi tüm dozlar için eşit bulunmuştur (89). Noonan, (90) 3 haftalık günde tek doz montelukastın 10 mg ile 50 mg'lık dozları arasında klinik fark bulunmazken, 2 mg'lık doz plasebodan farklı bulmamıştır. 10 mg'lık tek gece dozu Faz III çalışmalar için seçilmiştir.

3. MATERYAL – METOD

Bu çalışmada bilateral olmak üzere dış kulak yolları, timpanik membranları ve orta kulakları sağlam olan Wistar albino cinsi ratlar kullanıldı. Kulaklarının sağlıklı oldukları otomikroskopik muayene ve timpanometri ile kanıtlandı (Resim 2 ve Resim 3). Timpanometri ile A tipi eğri çizen ve otomikroskopik muayene ile kulakları sağlam olan, ağırlıkları 310-370 gram arasında değişen (334.9 ± 18.4) 40 adet erkek rat çalışmaya dahil edildi.

Histamin dihidroklorid (Histamine dihydrochloride, Sigma[®]) ml'de 1 mg olacak şekilde saline solüsyonu ile hazırlandı. Ratlara intraperitoneal olarak 100 mg/kg ketamin (Ketalar[®]) anestezisi uygulandı. Daha sonra otomikroskopi altında 27 numaralı iğne kullanılarak bilateral orta kulaklarına hazırlanan histamin solüsyonundan transtimpanik olarak 0.1 ml enjekte edildi (Resim 4). 24 saat sonra otomikroskopi ve timpanometri ile kontrol edildiğinde, 37 ratın orta kulağında (35 bilateral, 2 unilateral) efüzyon oluşmuş idi. Unilateral olanların efüzyonları sağ kulaklarında oluşmuştu. Sonuç olarak toplam 80 kulaktan 72'sinde (%90 oranında) efüzyon oluşturuldu (Resim 5).

Efüzyon oluşmuş olan ratlar 4 gruba ayrıldı. Grup I'de bilateral efüzyonu olan ratlardan 9 rat, Grup II'de bilateral efüzyonu olan ratlardan 9 rat, Grup III'te bilateral efüzyonu olan ratlardan 9 rat ve Grup IV'te bilateral efüzyonu olan ratlardan 8 rat ve unilateral efüzyonu olan 2 rat olacak şekilde gruplandırma yapıldı. Unilateral efüzyonu olan ratlar aynı kafese konuldu. Grup I'e 1 mg/kg dozunda günde 1 kez olmak üzere metilprednizolon (Prednol-L[®]), Grup II'ye 1 mg/kg günde 1 kez olmak üzere montelukast (Singulair[®]), Grup III'e 10 mg/kg olmak üzere günde 1 kez indometazin (Endol[®]) ve Grup IV'e, salin solüsyonu (Kontrol grubu) verildi. İndometazin ve montelukast orogastrik ile enteral yoldan, metilprednizolon ve salin intraperitoneal olarak ve 10 gün süre ile verildi.

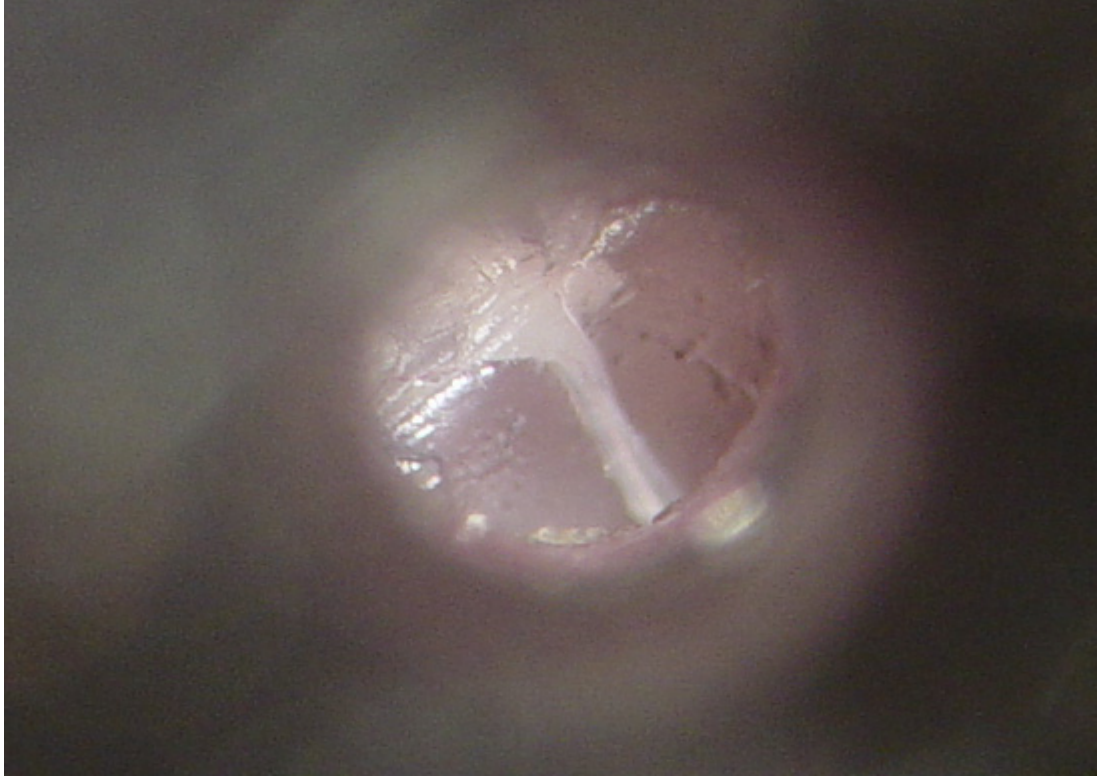
Tedaviden sonra ratlara intraperitoneal ketamin anestezisi (Ketalar[®]) uygulanarak, bilateral temporal kemikleri diseke edildi. Timpanik bullalar histopatolojik inceleme için %10'luk formol ile 24 saat fikse edildi. Fiksasyondan sonra %10'luk EDTA solüsyonunda dekalsifiye etmek için 10 gün süre ile 4⁰C'de

bekletildi. Tüm dokular doku takip cihazında rutin takibe alınarak, parafin bloklar hazırlandı. Sonra Leica RM2155 mikrotom ile 5 mikrometrelik seri kesitler alındı. Kesitlerin hazırlandığı preparatlar Hematoksilen Eozin ile boyandı.

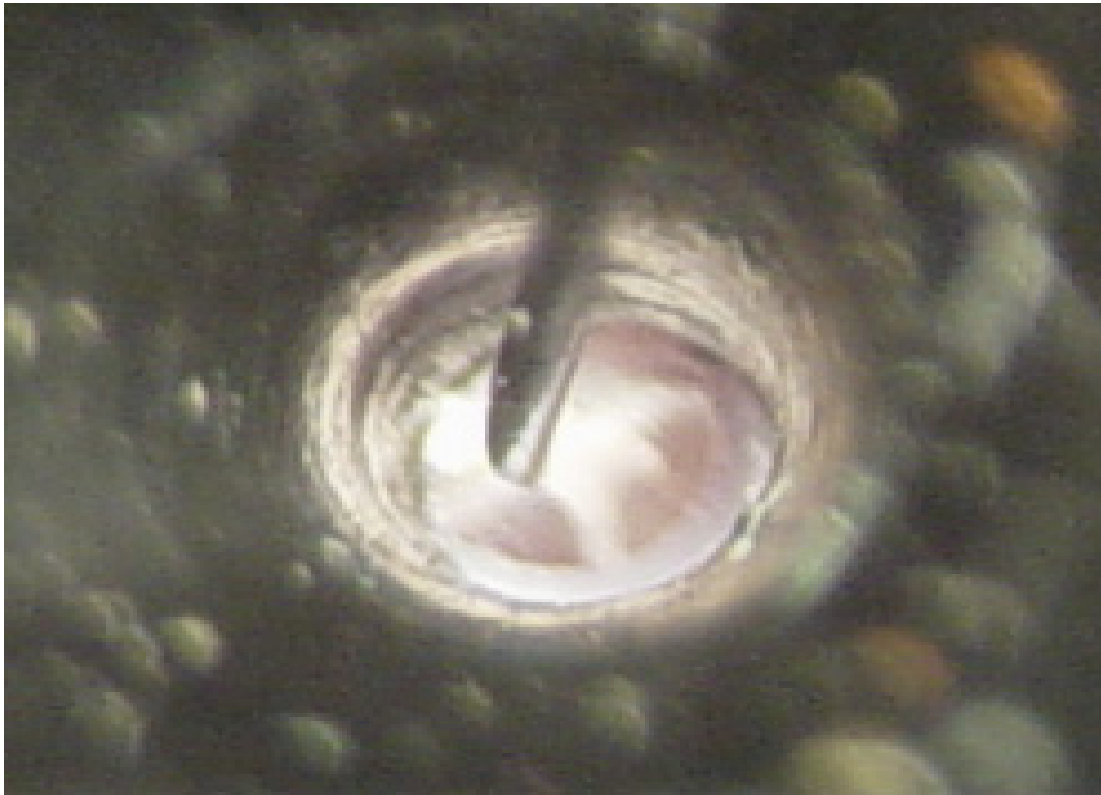
Her bir bulladan hazırlanan lamlar ışık mikroskobu altında incelendi. Her bir bulladan hazırlanan lamlarda orta kulak submukozal alanlarındaki nötrofil lökositler 100'lük büyütme alanlarında sayıldı. Her bir bullaya ait bütün lamlardaki 100'lük büyütme alanlarında sayılan nötrofil lökosit sayılarının ortalaması alınarak o orta kulağa ait submukozal nötrofil sayısı belirlendi. Belirlenen bu sayısal değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistik değerlendirmede Mann-Whitney U nonparametrik testi uygulandı.



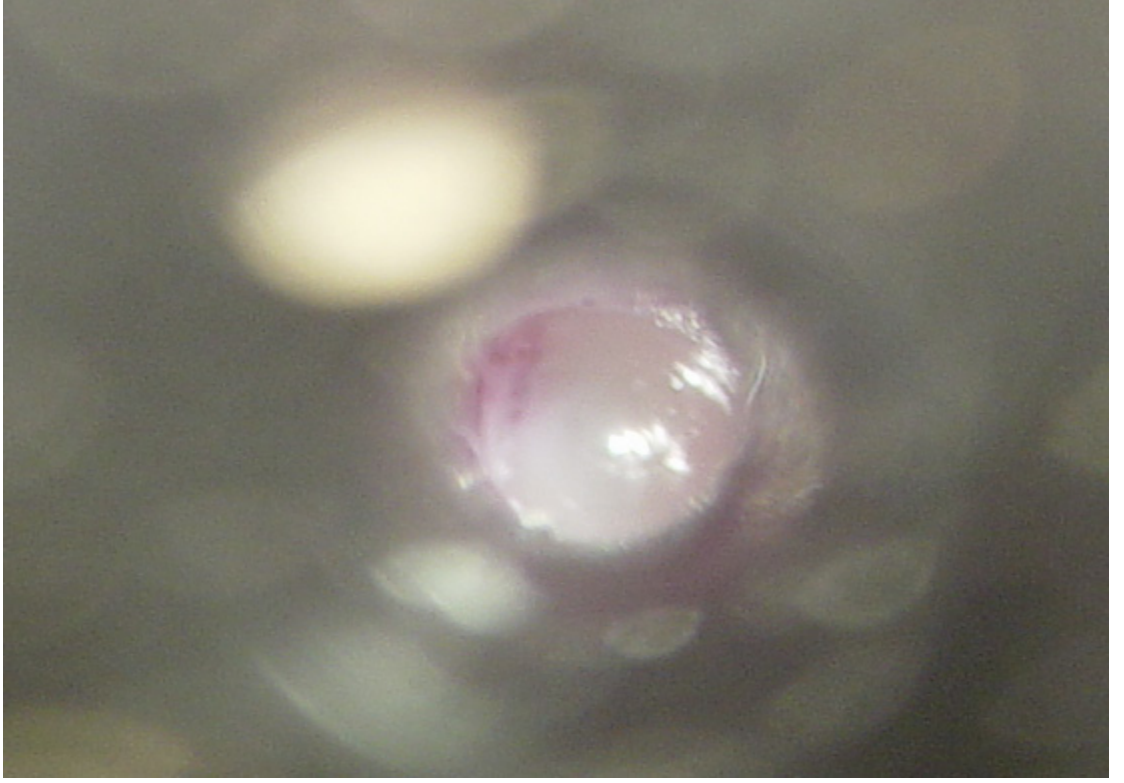
Resim 2. Ratın dış kulak yolu görünümü



Resim 3. Ratın timpanik membranının otomikroskopik doğal görünümü



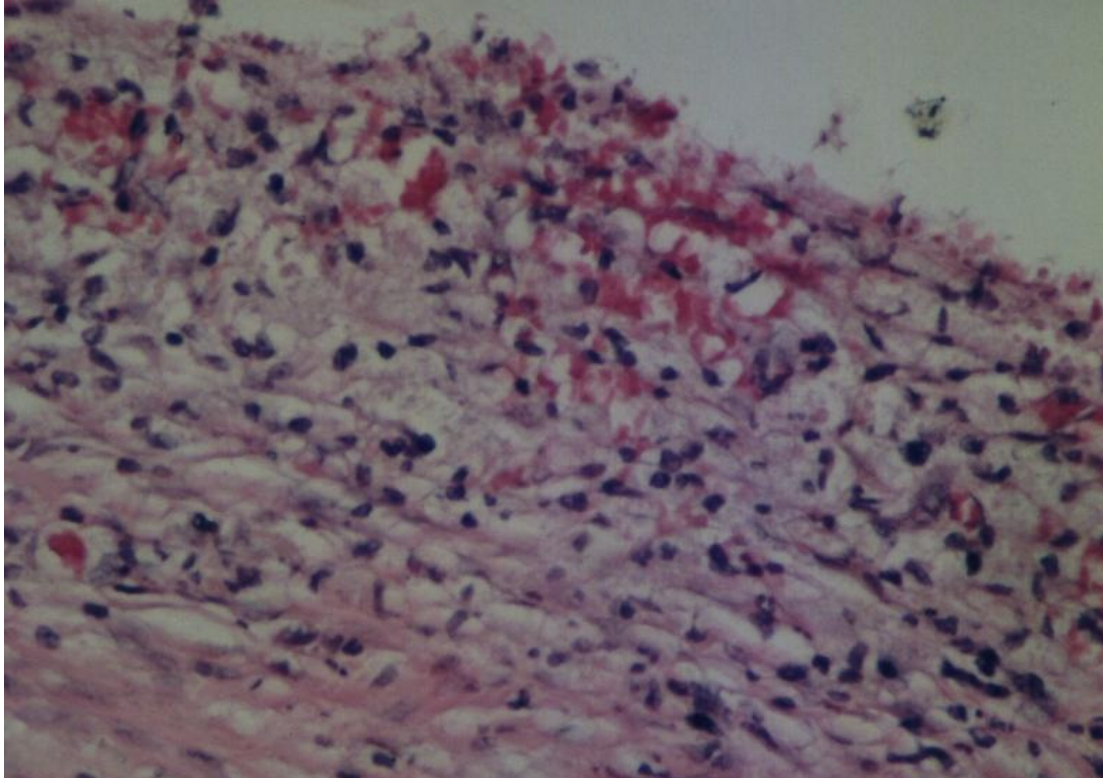
Resim 4. Histamin solüsyonunun 27 numaralı iğne ile transtimpanik enjeksiyonu



Resim 5. Ratın orta kulağında oluşan efüzyonun görüntüsü

4. BULGULAR

Çalışmaya 40 adet Wistar albino cinsi ratla başlandı. Otomikroskopi ve timpanometri ile efüzyonun oluşmadığı görülen 3 rat çalışma dışı bırakıldı. Diğer 37 rattan 35'inde bilateral, 2'sinde ise sağ kulakta olmak üzere unilateral efüzyon oluşmuştu. İlaçlar verilmeye başladıktan 4 gün sonra indometazin verilen gruptaki ratlardan ikisi ölü bulundu. Bu ratların kanlı dışkılamış oldukları görülerek, ölüm nedenlerinin gastrointestinal kanama olduğu düşünüldü. Çalışmaya dahil edilen 35 ratta deney sonuna kadar herhangi bir sorun olmadı. Sonuç olarak patolojik incelemeye tabi tutulan toplam 68 bullanın 18'i metilprednizolon grubundan (Grup I, 9 sağ, 9 sol), 18'i montelukast grubundan (Grup II, 9 sağ, 9 sol), 14'ü indometazin grubundan (Grup III, 7 sağ, 7 sol) ve 18'i kontrol (Grup IV, 10 sağ, 8 sol) grubundan idi.

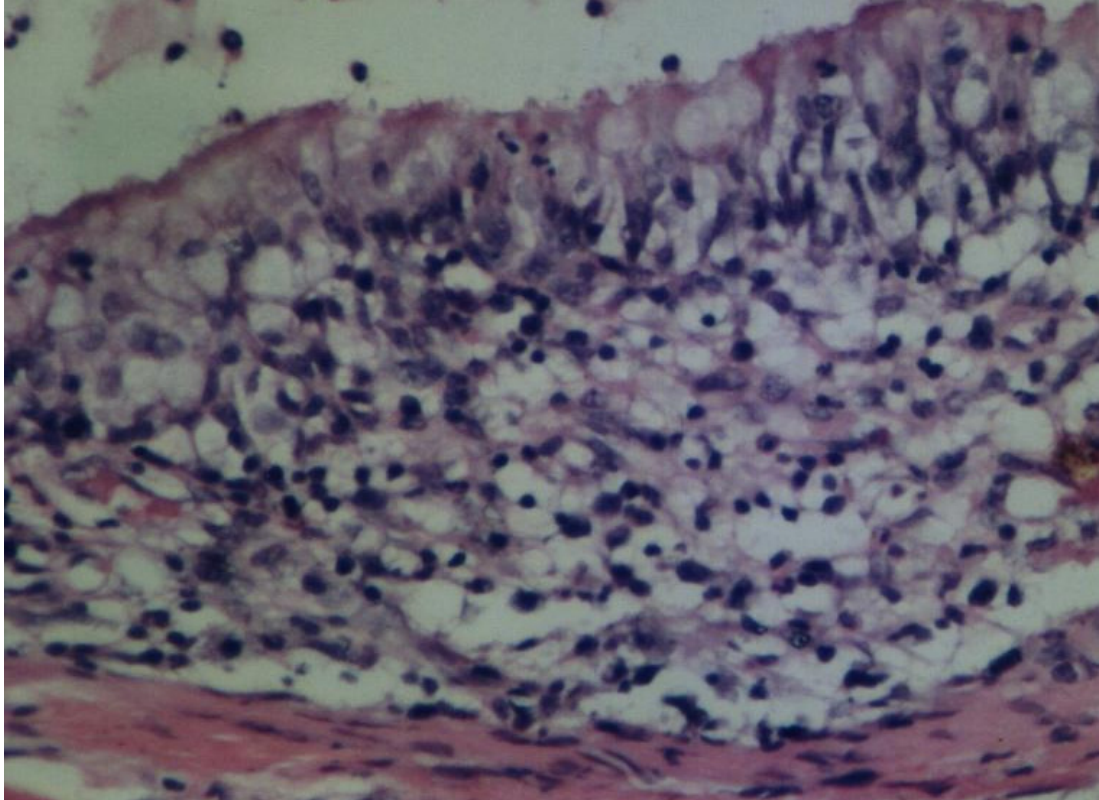


Resim 6. Steroid grubundan bir ratın submukozal nötrofil infiltrasyonu (HEEx10)

Metil prednizolon verilen gruptaki (Grup I) orta kulak mukozalarında yapılan mikroskopik inceleme sonucunda, 18 kulağın (9 sağ, 9 sol) submukozal alanlarında ki nötrofil lökosit sayısı ortalamaları 13 ile 38 arasında değişmekte idi (ortalama 24.6 ± 8.1). Sağ kulaklarda aralık 13-38 (ortalama 24.7 ± 9.7) iken sol kulaklar için aralık 17-35 (ortalama 24.6 ± 6.8) olarak bulundu.

Rat grup numarası	Ortalama submukozal nötrofil lökosit sayısı	
	Sağ kulak	Sol kulak
Metilprednizolon 1	36	18
Metilprednizolon 2	34	28
Metilprednizolon 3	38	35
Metilprednizolon 4	18	33
Metilprednizolon 5	28	17
Metilprednizolon 6	14	21
Metilprednizolon 7	23	21
Metilprednizolon 8	13	19
Metilprednizolon 9	18	29

Tablo 2. Metilprednizolon verilen grubun ortalama nötrofil sayıları

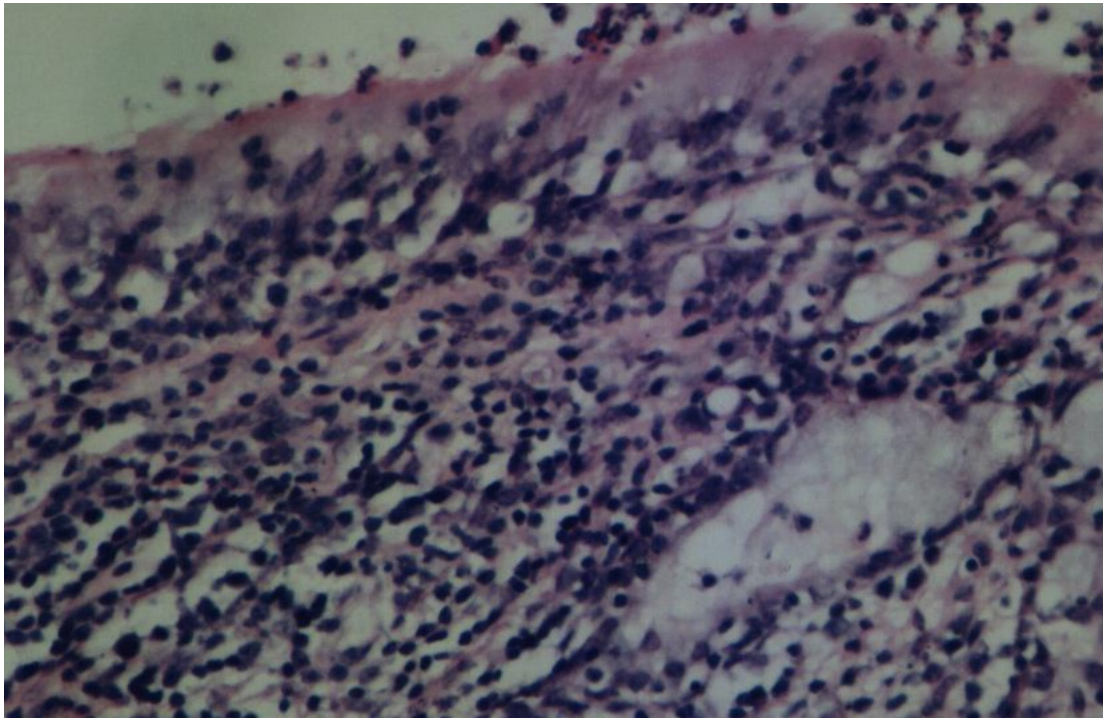


Resim 7. Montelukast grubundan bir ratın submukozal nötrofil infiltrasyonu (HE $\times 10$)

Montelukast verilen gruptaki (Grup II) orta kulak mukozalarında yapılan mikroskopik inceleme sonucunda, 18 kulağın (9 sağ, 9 sol) submukozal alanlarında ki nötrofil lökosit sayısı ortalamaları 44 ile 68 arasında değişmekte idi (ortalama 54.1 ± 6.2). Sağ kulaklarda aralık 44-63 (ortalama 53.6 ± 6.0) iken sol kulaklar için aralık 46-68 (ortalama 54.7 ± 6.7) olarak bulundu.

Rat grup numarası	Ortalama submukozal nötrofil lökosit sayısı	
	Sağ kulak	Sol kulak
Montelukast 1	52	49
Montelukast 2	53	61
Montelukast 3	61	46
Montelukast 4	63	52
Montelukast 5	56	51
Montelukast 6	44	68
Montelukast 7	53	53
Montelukast 8	53	58
Montelukast 9	47	54

Tablo 3. Montelukast verilen grubun ortalama nötrofil sayıları

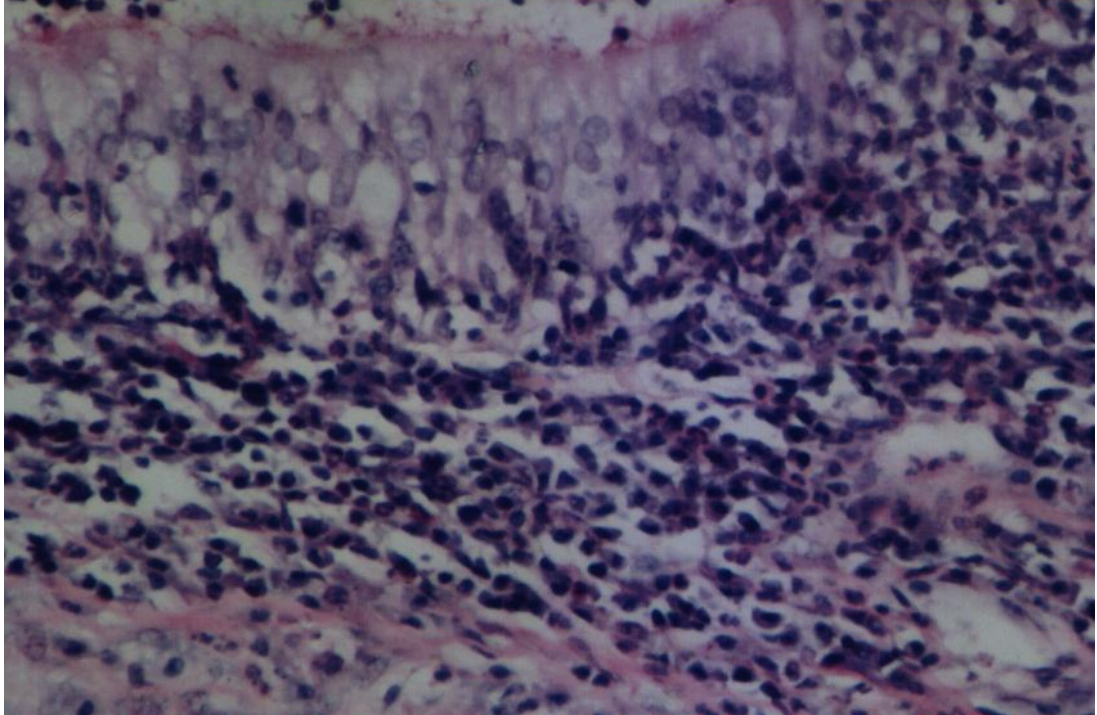


Resim 8. İndometazin grubundan bir ratın submukozal nötrofil infiltrasyonu (HEx10)

İndometazin verilen gruptaki (Grup III) orta kulak mukozalarında yapılan mikroskopik inceleme sonucunda, 14 kulağın (7 sağ, 7 sol) submukozal alanlarındaki nötrofil lökosit sayısı ortalamaları 46 ile 72 arasında değişmekte idi (ortalama 52.3 ± 7.3). Sağ kulaklarda aralık 46-72 (ortalama 53.1 ± 9.0) iken sol kulaklar için aralık 46-63 (ortalama 51.4 ± 5.8) olarak bulundu.

Rat grup numarası	Ortalama submukozal nötrofil lökosit sayısı	
	Sağ kulak	Sol kulak
İndometazin 1	48	46
İndometazin 2	56	49
İndometazin 3	47	63
İndometazin 4	52	49
İndometazin 5	72	47
İndometazin 6	51	54
İndometazin 7	46	52

Tablo 4. İndometazin verilen grubun ortalama nötrofil sayıları



Resim 9. Kontrol grubundan bir ratın submukozal nötrofil infiltrasyonu (HEx10)

Salin verilen gruptaki (Grup IV, Kontrol Grubu) orta kulak mukozalarında yapılan mikroskopik inceleme sonucunda, 18 kulağın (10 sağ, 8 sol) submukozal alanlarında ki nötrofil lökosit sayısı ortalamaları 45 ile 80 arasında değişmekte idi

(ortalama 55.7±8.3). Sağ kulaklarda aralık 47-62 (ortalama 53.8±5.2) iken sol kulaklar için aralık 45-80 (ortalama 58.0±11.1) olarak bulundu.

Rat grup numarası	Ortalama submukozal nötrofil lökosit sayısı	
	Sağ kulak	Sol kulak
Salin 1	49	80
Salin 2	62	47
Salin 3	58	60
Salin 4	49	63
Salin 5	51	51
Salin 6	54	57
Salin 7	60	61
Salin 8	47	45
Salin 9	51	
Salin 10	57	

Tablo 5. Kontrol grubunun ortalama nötrofil sayıları

Gruplar arasında, orta kulak mukozalarında tespit edilen bu nötrofil sayıları Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 6, Tablo 7). Metilprednizolon verilen grupta (Grup I) tespit edilen nötrofil sayıları tek tek karşılaştırıldığında, diğer bütün gruplardan anlamlı derecede daha az bulundu (p: 0.00). Montelukast verilen grubun (Grup II) nötrofil sayıları hem indometazin verilen gruptan (Grup III) hem de kontrol grubundan (Grup IV) anlamlı derecede farklı bulunmaz iken (sırasıyla p: 0.21 ve p: 0.78) metilprednizolon verilen gruptan (Grup I) anlamlı derecede yüksekti. Kontrol grubu (Grup IV) ile indometazin verilen grup (Grup III) arasında anlamlı fark bulunmadı (p: 0.18).

Grup	Sağ kulak	Sol kulak	Genel
I (Metilprednizolon)	24.7±9.7	24.6±6.8	24.6±8.1
II (Montelukast)	53.1±9.0	54.7±6.7	54.1±6.2
III (İndometazin)	53.1±9.0	51.4±5.8	52.3±7.3
IV (Kontrol)	53.8±5.2	58.0±11.1	55.7±8.3

Tablo 6. Orta kulak mukozalarında tespit edilen nötrofil sayılarının grup ortalamaları

Gruplar	<i>P</i>* değeri
I-II (Metilprednizolon - Montelukast)	0.00
I-III (Metilprednizolon – İndometazin)	0.00
I-IV (Metilprednizolon – Kontrol)	0.00
II-III (Montelukast – İndometazin)	0.21
II-IV (Montelukast – Kontrol)	0.78
III-IV (İndometazin – Kontrol)	0.18

*Mann-Whitney U testi ($p < 0.05$ anlamlı)

Tablo 7. Gruplar arasında orta kulak mukozalarında tespit edilen nötrofil sayılarının karşılaştırılması

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Komplikasyonları ve bunların oluşturduğu sonuçlar nedeni ile önemli bir sağlık sorunu olan EOM tedavisinde birçok cerrahi ve medikal tedavi yöntemi denenmiş ve denenmektedir. Denenmiş bu yöntemlerden bir kısmı uygulanmaktadır. Kronik EOM tedavisinde en çok uygulanan yöntem VT tatbikidir (1,5). VT tatbiki genellikle genel anestezi altında uygulanan bir cerrahi işlemdir. VT uygulamasının perforasyon, otere, enfeksiyon, tüpün orta kulağa kaçması, timpanik membranda sklerotik değişiklikler, işitme kaybı ve kolesteatom gibi komplikasyonları vardır (1,5,10). Bu gibi komplikasyonlar ve bir cerrahi girişim olması hekimleri medikal tedavi arayışı ve bununla ilgili çalışmalara itmektedir.

Tedavi arayışları esnasında, EOM'nin timpanik membran ve orta kulaktaki etkilerini araştırmada en iyi yol hayvan deneyleridir. Hayvan deneylerinde EOM oluşturmak için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlar arasında östakinin mekanik veya fonksiyonel obstrüksiyonu, farmakolojik stimülasyon, mikrobiyolojik stimülasyon, immünolojik stimülasyon ve dış kulak yolundan soğuk stimülasyonu gibi yöntemler yer alır (91). Bu deneylerin çoğunda, EOM oluşturmak için mekanik östaki tüpü obstrüksiyonu yapılmıştır. Kuijpers ve arkadaşları, ratların östaki tüplerinin ekstratimpanik bölümlerini koterize etmiş ve sonuçta enfeksiyon oranının düşük olduğunu saptamışlardır (92). Tos ve arkadaşları, kedilerde, östaki tüpü ligasyonu yapmışlar ve uzun sürede hayvanların %40'ında oklüzyon oluştuğunu saptamışlardır (93). Östaki tüpü obstrüksiyonu oluşturmak için köpeklerin östaki tüplerinin içine tahta parçacıkları yerleştirilmiş ve östaki tüpünde atrezi oluşturulmaya çalışılmış. Ancak tahta parçacıklarının kısa sürede yerinden çıktığı görülmüştür. Daha sonra bu teknik geliştirilerek köpeklerin östaki tüplerinin nazofarengeal ucu mukozal fleplerle kapatılmış ve östaki tüpünde obstrüksiyon oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu yöntemle bazı köpeklerde efüzyon oluştuğu görülmüş, ancak bunun östaki tüpü obstrüksiyonuna bağlı olmayıp enflamasyona bağlı olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, köpeklerin peritubal bölgeleri koter yardımıyla koagüle edilerek efüzyon oluşturulmaya çalışılmış ve oluşan efüzyonun çoğunluğunun pürülan olduğu görülmüştür (94). Stenfors ve arkadaşları, transbullar yaklaşımla ratların östaki tüplerinin timpanik ucunu polietilen bir tıkaçla tıkamışlar

(95). Bu teknik ile östaki tüpünün hava geçirmez halinin ve oluşan efüzyonun iki ay devam ettiğini tespit etmişlerdir. Benzer bir teknik kullanan Widemar ve arkadaşları, polietilen tıkaç yerine gutta percha kullanmışlar ve sonuçta başarılı bir şekilde seröz efüzyon oluşturmuşlardır (96). Fonksiyonel obstrüksiyon için bir çok bilim adamı yumuşak damak kaslarını veya kasların bağlandığı noktaları keserek EOM oluşturmuşlardır (91). Orta kulağa enjeksiyonlar yapmak suretiyle de efüzyon oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu yolla antijenler, bakteriyel içerik, çeşitli enflamatuar mediyatörler verilerek EOM oluşturulabilir (91). Orta kulağa enjeksiyon transtimpanik yolla da yapılabilir. Transtimpanik olarak LTD4, TNF-ct gibi mediatörler verilerek EOM oluşturulmuştur (97,98). Lee ve ark. (98), TNF-a enjeksiyonundan sonra deneklerin %70'inde efüzyon oluştuğunu saptamışlardır. Catanzaro ve ark. (99), kobay orta kulak boşluğuna IL-2, IL-3 ve TNF-a enjekte ederek selüler efüzyon oluşturmuşlardır. Transtimpanik verilen bu maddeler, enflamasyon yolu ile EOM oluşturmaktadırlar. Üçüncü ve ark. (100) ile Aktan ve ark. (101) transtimpanik histamin enjeksiyonu ile EOM oluşturmuşlardır. Uygulamadaki kolaylığı ve daha az invaziv olması nedeni ile biz de çalışmamızda EOM oluşturmak için bu yolu seçtik. Transtimpanik histamin uyguladığımız kulakların %90'ında efüzyon oluşturduk.

Deneysel çalışmalarda EOM modeli oluşturmak için pek çok hayvan kullanılmıştır. Rat orta kulak anatomisi ve histolojisi çocukların ve infantlarınkine çok benzer. Ayrıca insan östaki tüpü gibi ratların östaki tüpü de horizontal seyretmektedir ve açılma basınçları da benzerlik göstermektedir (102). Biz de çalışmamızda halen birçok hekim tarafından kullanılmakta olan kortikosteroid ve non-steroid antiinflamatuvar ajanlar ile deneme aşamasında olan lökotrien antagonistlerinin etkinliklerini transtimpanik histamin ile deneysel olarak oluşturulan EOM'da karşılaştırdık. Östaki tüpü ve orta kulaktaki bu benzerlikler nedeni ile çalışmamızda ratları denek olarak seçtik.

Efüzyonun içeriğinde mediatörlerin, enzimlerin ve immunglobulinlerin bulunduğu bilinmektedir. Bu ajanlar vasküler permeabiliteyi ve orta kulaktaki sekretuar aktiviteyi arttırmak suretiyle enflamasyona katkıda bulunarak orta kulak efüzyonuna yol açar ve hastalığın kronikleşmesinde rol oynarlar. Araşidonik asit siklooksijenaz aracılığıyla prostoglandin sentezinde, lipooksijenaz aracılığıyla

lökotrien oluşumunda rol alır ve diğer metabolitlerin de katılımıyla vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artış, efüzyon oluşması, hücrel kemotaksis ve doku harabiyeti gibi patolojilerde etkin olur (72). Sitokinler, lökositler, endotel ve epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücreler tarafından üretilen peptit ve glikoprotein yapısındaki maddelerdir. Yapısal olarak farklı ve genetik olarak birbirinden ilişkisiz 20'den fazla sitokin tanımlanmıştır. Biyolojik olarak aktiftirler ve hücre yüzeylerinde bulunan kendi reseptörlerine bağlanarak güçlü etki gösterirler. Bazı durumlarda salgılandıkları hücreler üzerinde uyarıcı etki gösterirler (otokrin etki). Salgılandıkları hücrelere yakın hücreleri uyarabilirler (parakrin etki). Bazen de uzakta bulunan hücreleri uyarabilirler (endokrin etki). Lenfositler tarafından üretilenler lenfokin adını alırken, makrofajlar ve monositler tarafından üretilenler monokin adını alır. Sitokinlerin ortak bazı özellikleri vardır: Birincisi, pleiotropik etki gösterirler, yani tek bir sitokin değişik birçok hücre üzerinde etkili olabilir. İkincisi, değişik sitokinler benzer görevler yaparlar. Üçüncüsü, bazı sitokinler diğerlerinin üretimini sağlarlar. Dördüncü olarakta, sitokinler birbirleri ile sinerjistik veya antagonistik etki gösterirler (69).

Lenfosit aktive edici faktör olarak bilinen IL-1, TNF-a ile birlikte tüm immünolojik ve enflamatuar olaylarda rol oynar. IL-1, IL-1a ve IL-1p olmak üzere iki ayrı peptitten oluşur. IL-1a primer olarak membrana bağlı formdur. IL-1p ise sitokinin salgılanan formudur. Enflamatuar bölgelerde IL-1p'nin başlıca üreticisinin nötrofiller olduğu belirtilmiştir (103). Lökositleri aktive ederek hem lipooksijenaz hem de siklooksijenaz yolundaki araşidonik asit metabolitlerini stimüle ederler ve anlamlı düzeyde sistemik akut faz değişikliklerine neden olurlar. LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, PGE₂, PGF₂, PGD₂ orta kulak efüzyonlarında saptanmıştır ve EOM patogeneğinde siklooksijenaz yolu ile oluşan metabolitlerden ziyade lipooksijenaz yolu ile oluşan ürünlerin daha önemli olabileceği gösterilmiştir (69,97). Goldie (15) deneysel olarak oluşturduğu efüzyonlarda yüksek oranda 6-keto-PGF₁, PGF₂, TXB₂ ve LTC₄ saptamıştır. LTB₄, LTC₄ ve LTE₄'ün bakteri saptanan efüzyonlarda daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (72). Prostaglandinler, lökotrienler ve TXA₂ polimorfonükleer lökositleri aktive ederler ve enflamasyon odağına çekerler yani kemotaktik etki yaparlar. Bu lökositler enflamasyon oluşmasında en önemli hücrelerdir. Salgıladıkları mediatörler ile inflamasyonun oluşumunu ve devamını

sağlarlar. Bu hücreler için vücuttaki en güçlü kemotaktik faktör LTB_4 'tür (85). Ayrıca PgF , $cGMP$ düzeyini arttırarak nötrofil lökositlerin lizozomlarından dokular için tahrip edici enzimlerin salınmasına neden olur. PgE ve prostasiklinler arterioller ve prekapiller sfinkterleri kasarak vazodilatör etki gösterirler, vasküler permeabiliteyi artırır. Bu etkileri ile de ödeme, kızarıklığa, ağrıya neden olurlar ve inflamasyon sürecine katkıda bulunurlar. Enflamasyonlu dokuda salıverilen histamin gibi maddelerin etkilerini potensiyalize ederler. Aynı şekilde LTB_4 te vasküler permeabilite artışına, hiperaljeziye ve nötrofil lökositlerden süperoksit anyonu salınımına neden olur (86). LTD_4 ve LTE_4 hem damar ve damar dışı düz kasları büzerler hem de kapiller permeabiliteyi arttırıcı etki gösterirler. LTD_4 en güçlü bronkokonstrüktör ve en güçlü permeabilite arttırıcı ajandır (86). TNF'nin bazı tümörlerde hemorajik nekroza yol açtığı saptandığı için bu şekilde adlandırılmıştır. Bazı paraziter hastalıklarda zayıflamaya yol açtığı düşünülen ve kaşektin olarak adlandırılan TNF-a ve TNF-p olmak üzere iki tiptir. TNF-p aktive T hücrelerinden salgılanır ve lenfotoksin olarak bilinir. Proinflamatuvar ajanlar olarak kabul edilen IL-1p ve TNF-a, EOM oluşmasında önemli rolü olan ve sıklıkla saptanan iki sitokindir (104,105).

EOM tedavisinde medikal tedavi inflamatuvar mediatörlerin oluşumu ve/veya etkilerini önlemeye yöneliktir ve bu tedavi şekli üzerine tam bir fikir birliği yoktur. Hastalığın evresine göre çeşitli tedaviler uygulanabilir. Tedavide amaç etiyolojik faktörleri ve risk faktörlerini azaltarak veya ortadan kaldırarak orta kulağın normal havalanmasını sağlamaktır. EOM'nin spontan rezolüsyon oranı yüksek olduğu için konservatif şekilde de davranılabilir (1,5). Fakat oluşmuş ve düzelmeyen, kronikleşmiş efüzyonları ortadan kaldırmak ve efüzyonun olası sonuçlarına engel olabilmek için birtakım tedaviler uygulama zorunluluğu mevcuttur.

Medikal tedavide antibiyotikler, dekonjestanlar, antihistaminikler, mukolitikler, kortikosteroidler, lökotrien antagonistleri gibi pek çok ajan kullanılmaktadır. Orta kulak erüzyonlarında yüksek oranda bakteri saptanmıştır. Sıklıkla izole edilen bakteriler *S.pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*'tir. Tedavide bu mikroorganizmalara etki edecek antibiyotikler seçilmelidir. Antibiyotik kullanımının iyileşmeyi olumlu etkilediği, ancak İki hafta kullanmakla dört hafta kullanmak arasında fark olmadığı görülmüştür. EOM tedavisinde dekonjestanların

yararlı etkisinin olup olmadığı kanıtlanmamıştır. Mukolitiklerin ve antihistaminiklerin tedavide etkili olmadığı bildirilmiştir (98,106).

Enflamasyonda siklooksijenaz ürünlerinin rolü ve efüzyonlarda bu ürünlerin tespit edilmesi nedeni ile non-steroid antienflamatuarların EOM'de etkili olabileceği düşünülerek çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Goldie (15) yaptığı çalışmada efüzyonda araşidonik asit metabolitlerini ortaya koymuş ve indometazinin bunlarda azalmaya neden olduğunu göstererek non-steroid antienflamatuarların efüzyonu iyileştirici etkilerinin olabileceğini iddia etmiştir. Abramovich (16) ise naproksen ile yaptığı çalışmada non-steroid antienflamatuarların etkili olmadığını göstermiştir. Yine naproksen ile çalışan Varsano da (17) aynı sonucu elde etmiştir. Giebink ve ark. (107) antibiyotik, kortikosteroid ve ibuprofen ile yaptıkları çalışmada kortikosteroid ve antibiyotiği birbirine yakın etkinlikte olmak üzere etkili bulurken ibuprofeni etkisiz bulmuştur. Non-steroid antienflamatuarlar, siklooksijenazı inhibe edip lipooksijenazı aktive ederek lökotrienlerin artışına yol açabilecekleri için tedavide kullanılmasını sakıncalı bulanlar da vardır (5,77). Bizim çalışmamızda da tedavi verilmeyen kontrol grubu ile indometazin verilen grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Lökotrienlerin ve lipooksijenaz ürünlerinin efüzyonlarda saptanması nedeni ile lökotrien reseptör antagonistlerinin tedavide yer alabileceği bildirilmiştir (81,82). Bu ajanların kullanımı son yıllarda gündeme gelmiştir. Lökotrien antagonistlerinin kullanımı, vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artma ve kemotaksis gibi lökotrienlere bağlı etkileri ve dolayısıyla efüzyon artışını azaltabilir. Bu nedenle SCH 37224 ve MK 571 gibi lökotrien antagonistleri ile SC 41930 gibi selektif lökotrien B4 antagonistleri tedavide yer alabileceğini belirten görüşler vardır (82). Combs (18) yaptığı 2-12 yaş aralığında EOM'li çocuklarda yaptığı çalışmada montelukast sodyum verilen hastalarda plasebo ilaç verilen gruba göre iyileşmede anlamlı derecede yükseklik tespit etmiştir. Balatsouras ve ark. (108) EOM'si de bulunan astımlı çocuklardan kortikosteroid ve montelukastın beraber verildiği grupta sadece kortikosteroid alan gruba oranla daha yüksek iyileşme oranları elde ettiklerini belirtmişlerdir. Tada (97) transtimpanik olarak LTD₄ vererek oluşturduğu EOM'de bir LTD₄ reseptör antagonisiti olan pranlukastın efüzyonu azalttığını göstermiştir. Diven ve ark. (19) ise yaptıkları çalışmada lökotrien antagonisti (MK-571) verilen

grup ile tedavi verilmeyen kontrol grubu arasında efüzyonun miktarı ve oranı açısından bir farklılık olmadığını saptamışlardır. Hakkında henüz yeterince çalışma bulunmayan EOM'de lökotrien antagonistlerinin etkileri ile ilgili olarak yaptığımız bu çalışmada montelukastın enflamatuar sürecin bir basamağı olan submukozal nötrofil birikimini etkilemediği görüldü. Vasküler permeabilite artışına neden olan LTD₄ reseptörlerinin antagonisti olduğu bilinen montelukastın, permeabiliteyi azaltmasının ya da engellemesinin enflamatuar süreci engellemede yeterli olmadığı kanısına varıldı. Çünkü LTD₄'ün enflamasyonun önemli bir basamağı olan nötrofil kemotaksisi üzerine etkisi yoktur. Kemotaksis üzerine vücuttaki en etkili madde LTB₄'tür. Diğer lökotrien reseptörlerinin de (LTB₄, LTC₄, LTE₄) antagonistleri ile yapılacak çalışmalar ile EOM'de, lökotrien reseptör antagonistlerinin tedavideki yeri açıklığa kavuşacaktır.

Kortikosteroidlerin, prostoglandinler, lökotrienler gibi araşidonik asit metabolitlerini içeren çeşitli enflamatuar mediatörler, sitokinlerin ve interlökinlerin (IL-1, IL-6, TNF) sentez veya salınımını inhibe eden güçlü antienflamatuar ilaçlardır (109). Kortikosteroidlerin; orta kulak sıvı viskozitesini azaltarak, peritubal lenfoid dokunun küçülmesine yardımcı olarak, östaki tüpünden sürfaktan sekresyonunu arttırarak, fosfalipazı inhibe ederek fosfolipidlerin araşidonik asite dönüşmesini ve böylece enflamatuar mediatörlerin oluşmasını engelleyerek orta kulaktaki efüzyonu temizlediği varsayılmaktadır (11,12). EOM tedavisinde kortikosteroid kullanımı üzerine henüz bir fikir birliği yoktur. Fakat yapılan çalışmalarda doz, süre, kullanım şekli açısından farklılık arz etse de ağırlıklı görüş kortikosteroidlerin faydalı olduğu yönündedir. Persico ve ark. (13) prednizon ve ampisilin kombinasyonu ile tedavi edilen çocukların %53'ünde, sadece ampisilin verilenlerin %13'ünde efüzyonun rezolüsyona uğradığını bildirmişlerdir. Üç hafta ve daha uzun süredir efüzyonu bulunan 41 çocuğa yedi gün süre ile prednizon ve sülfonamid kombinasyonu verilen bir çalışmada, efüzyon rezolüsyonunun pnömatik otoskop altında %70, timpanometrik olarak %64 olduğu rapor edilmiştir (110). Aynı şekilde prednizon ve amoksisilin kombinasyonunun sadece amoksisilin veya plasebodan daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (111). Lambert ve ark. (112) bunun böyle olmadığını söylemişlerdir. Podoshin ve ark. (111) kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonu ile kısa süreli bir tedavinin cerrahi tedaviden önce son basamak

tedavisi olarak yapılabileceğini önermişlerdir. Hemlin ve ark. (14) sefiksime ve betametazon ile yaptıkları çalışma da betametazonun belirgin etkinliğini saptamışlar fakat bu tedavilerin 2 hf ile 4 hf kullanımı arasında bir fark tespit edememişlerdir. Rosenfeld ve ark. (12) EOM'de kortikosteroid tedavisi üzerine yapılan çalışmaların meta-analizini yapmışlar ve kortikosteroid ile antibiyotik kombinasyonunun EOM tedavisinde faydalı olduğu sonucuna varmışlardır. Butler ve ark. (11) yayınladıkları derlemede oral veya topikal kortikosteroidlerin kısa süreli tedavide etkili olduğu, EOM'nin uzun süreli tedavisinde faydalı olmadığı sonucuna varmış ve kortikosteroid tedavisini tavsiye etmemişlerdir.

Kortikosteroidlerin immünsüpresif etki, enfeksiyona eğilim, hipertansiyon, kan şekerinin yükselmesi, GIS kanaması gibi yan etkileri mevcuttur. Kortikosteroidlerin bu yan etkileri doza bağımlı olarak değişiklik gösterir. Bu yan etkilerle karşılaşmamak için sistemik etkileri sınırlı olan topikal nazal kortikosteroidler kullanılmıştır. Topikal steroidlerin burun, nazofarenks, ve östaki tüpü üzerinde antiinflamatuar etkilerinin olduğu düşünülmektedir (113). Shapiro ve arkadaşları (114) intranazal deksametazon kullanımının ilk iki hafta etkili olduğunu, ancak 3. haftadan sonra kontrol grubundan bir farkının olmadığını bildirmiştir. Tracy ve ark. (115) antibiyotik ile birlikte intranazal beklometazon kullanıldığında efüzyon rezolüsyonunun daha belirgin iyileştiğini görmüşlerdir. Ayrıca bu çalışmada 4., 8. ve 12. haftalarda değerlendirmeler yapılmış ve 8. hf ile 12. haftalarda rezolüsyon açısından fark görülmemiştir. Karlıdağ ve ark.'da (113) EOM tedavisinde, antibiyotik ile birlikte topikal kortikosteroid kullanımının faydalı olabileceğini bildirmişlerdir. Cengel ve ark. (116) topikal nazal mometazon furoat ile yaptıkları çalışmada, topikal nazal kortikosteroid verilen grupta efüzyonun ve adenoide bağlı obstrüktif semptomların anlamlı derecede gerilediğini kaydetmişlerdir.

Bizim çalışmamızda metilprednizolon verilen grupta submukozal nötrofil lökosit miktarı, diğer bütün gruplardan daha az bulundu. Kortikosteroidlerin, orta kulak sıvı viskozitesini azaltması, peritubal lenfoid dokunun küçülmesine yardımcı olması, östaki tüpünden sürfaktan sekresyonunu arttırması ve enflamatuar mediatörlerin oluşmasını engellemesi bu olumlu sonuçtan sorumlu tutulabilir. Kortikosteroidler hem siklooksijenaz ürünlerinin, hem de lipooksijenaz ürünlerinin

oluşumunu bir önceki basamakta engelleyerek, bunların EOM patogenezindeki etkilerini ortadan kaldırmaktadır. İndometazin verilen grubun ve montelukast verilen grubun kontrol grubundan anlamlı derecede farklı olmaması da sadece lipooksijenaz veya sadece siklooksijenaz ürünlerinin EOM oluşumunda yeterli olmadığı söylenebilir.

Sonuç olarak, EOM'li olgularda yakın bir gelecekte düzelmesinin olası görülmediği ve işitme kaybının aşırı olduğu durumlarda asıl tedavi şekli cerrahi olmakla birlikte, cerrahiyi kabul etmeyen veya cerrahiyi kabul eden olgularda cerrahiye kadar geçecek olan sürede hastalığın kontrolü için medikal tedavi gerekmektedir. Eğer kullanımı için kontrendikasyon yoksa kortikosteroidlerin kullanılması, hastalığın kısa süreli tedavisinde faydalı olacaktır. Kortikosteroidlerin kısa süreli bir tedavi başarıları olsa da, zaman içindeki yüksek nüks oranları ve olası yan etkileri nedeniyle EOM tedavisinde tekrarlayan kullanımları uygun olmamakla birlikte, cerrahi tedavinin endike olduğu, ancak hekimin dışındaki nedenlerle henüz gerçekleştirilemediği durumlarda denenebilir.

ÖZET

Efüzyonlu otitis media (EOM), orta kulakta sıvı birikmesidir. Kliniği ve komplikasyonları açısından tedavisi önem arzeder. Biz bu çalışmamızda indometazin, montelukast ve metilprednizolonun EOM'de antiinflamatuvar sürece etkilerini, ratlarda oluşturulan deneysel efüzyonda submukozal nötrofil birikimlerini değerlendirerek araştırdık.

Çalışmada ağırlıkları 310-370 gram arasında değişen (334.9 ± 18.4) 40 adet Wistar albino erkek rat kullanıldı. Transtimpanik histamin enjeksiyonu ile efüzyon oluşturulmaya çalışıldı. Efüzyonun oluşup oluşmadığı otomikroskopik muayene ve timpanometrik inceleme ile kontrol edildi. Orta kulaklarında efüzyon oluşan toplam 37 rat 4 gruba ayrıldı. Birinci gruptakilere 1 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak metilprednizolon verildi. İkinci gruba 1 mg/kg dozunda gastrik tüp ile montelukast verildi. Üçüncü gruba 10 mg/kg dozunda gastrik tüp ile indometazin ve dördüncü gruba intraperitoneal salin solüsyonu (Kontrol grubu) verildi. Tedaviler 10 gün süre ile verildi. Tedavi sonrası ratların timpanik bullaları çıkarılarak patolojik incelemesi yapıldı. Patolojik incelemede orta kulak submukozasında biriken nötrofil lökositler sayılarak ortalamaları alındı.

Metilprednizolon verilen grupta ortalama submukozal nötrofil sayısı 24.6 ± 8.1 , montelukast verilen grupta ortalama nötrofil sayısı 54.1 ± 6.2 , indometazin verilen grupta ortalama nötrofil sayısı 52.3 ± 7.3 ve salin verilen grupta ortalama nötrofil sayısı 55.7 ± 8.3 olarak bulundu. Metilprednizolon verilen grupta tespit edilen nötrofil sayıları tek tek karşılaştırıldığında, diğer bütün gruplardan anlamlı derecede daha az bulundu ($p: 0.00$). Montelukast verilen grubun nötrofil sayıları hem indometazin verilen gruptan hem de kontrol grubundan anlamlı derecede farkı yoktu (sırasıyla $p: 0.21$ ve $p: 0.78$) ve metilprednizolon verilen gruptan anlamlı derecede yüksekti. Kontrol grubu ile indometazin verilen grup arasında anlamlı fark yoktu ($p: 0.18$).

Sonuç olarak kortikosteroidler, enflamatuvar sürecin en önemli hücresi olan nötrofil lökositlerin submukozal infiltrasyonunu azaltmaktadır. Bu etkisi EOM tedavisinde yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Efüzyonlu otitis media, steroid, enflamasyon

SUMMARY

Otitis media with effusion (OME) is the accumulation of fluid in middle ear. The therapy is of importance in the aspect of clinical manifestations and complications. In this study; we evaluated the effects of indomethacine, montelukast and methylprednisolone in OME by investigating the neutrophil accumulation in the experimental effusion in rats.

In the study, 40 Wistar albino rats of which the weights ranged between 310-370 gram were used. Effusion has been created by transtympanic histamine injection. The existence of effusion was checked by otomicroscopic examination and tympanometric investigation. Thirty-seven rats with effusion were divided into 4 groups. In the first group, 1mg/kg intraperitoneal methylprednisolone was administered. In the second group, 1mg/kg montelukast was administered via gastric tube. In the third group, 10mg/kg indomethasine and intraperitoneal saline solution were given in the fourth (control) group. All medications have been administered for 10 days. Following treatment tympanic bulla of the rats were removed and histopathologic examination were done. In the histopathological examination, the neutrophil leukocytes accumulated in the middle ear submucosa were counted.

The mean numbers of submucosal neutrophils in the methylprednisolone group, montelukast group, indomethazine group, and saline group are 24.6 ± 8.1 , 54.1 ± 6.2 , 52.3 ± 7.3 , 55.7 ± 8.3 , respectively. When the neutrophil numbers in methylprednisolone were compared with the remaining groups, it was found that the neutrophil numbers were significantly lower ($p: 0.00$). When the number of neutrophil numbers in the montelukast group was compared with indomethazine and control group, there was no significant difference (respectively $p: 0.21$ and $p: 0.78$). There was no significant difference between control and indomethazine group ($p: 0.18$).

Consequently, corticosteroid reduces the submucosal infiltration of the neutrophil leukocytes which are the most evident cell of inflammatory process. This influence may be beneficial in the treatment of EOM

Key words: Otitis media with effusion, steroid, enflammation

KAYNAKLAR

1. Akyıldız AN. Sekretuar Otitis Media. Kulak hastalıkları ve Mikrocerrahisi-1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 275-325, 1998.
2. Skoner DP, Stillwagon PK, Casselbrandt ML, Tanner EP, Doyle WJ, Fireman P. Inflammatory mediators in chronic otitis media with effusion. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 114(10):1131-3, 1988.
3. Goldie P, Hellstrom S, Idahl LA. Middle ear effusion induced by various inflammatory mediators and neuropeptides. An experimental study in the rat. Acta Otolaryngol. 108(3-4):246-52, 1989.
4. Rhee CK, Jung TT, Miller S, Weeks D. Experimental otitis media with effusion induced by platelet activating factor. Ann Otol Rhinol Laryngol. 102(8 Pt 1):600-5, 1993.
5. Hizalan Mİ. Efüzyonlu otitis media. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 116-42, 2002.
6. Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK, Bernard BS, Smith CG, Kurs-Lasky M, Janosky JE. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. Pediatrics. 99(3):318-33, 1997.
7. Williamson IG, Dunleavey J, Bain J, Robinson D. The natural history of otitis media with effusion: three-year study of the incidence and prevalence of abnormal tympanograms in four South West Hampshire infant and first schools. J Laryngol Otol. 108(11):930-4, 1994.
8. Handler SD, Magardino TM. Otitis Media with effusion. in: Canalis RF, Lambert PR, eds. The Ear. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 383-96, 2000.
9. Gates GA. Acute otitis media and otitis media with effusion. in: Cummings CW, ed 3, Pediatric Otolaryngology Head and Neck Surgery. St-Louis, Mosby Year Book. 461-77, 1993.
10. Inglis AF. Tympanostomy tubes. in: Cummings CW, ed 3, Pediatric Otolaryngology Head and Neck Surgery. St-Louis, Mosby Year Book. 478-87, 1993.
11. Butler CC, van Der Voort JH. Steroids for otitis media with effusion: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 155(6):641-7, 2001.
12. Rosenfeld RM, Mandel EM, Bluestone CD. Systemic steroids for otitis media with effusion in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 117(9):984-9, 1991.
13. Persico M, Podoshin L, Fradis M. Otitis media with effusion: a steroid and antibiotic therapeutic trial before surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol. 87(2 Pt 1):191-6, 1978.
14. Hemlin C, Carenfelt C, Papatziomos G. Single dose of betamethasone in combined medical treatment of secretory otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol. 106(5):359-63, 1997.

15. Goldie P, Jung TT, Hellstrom S. Arachidonic acid metabolites in experimental otitis media and effects of anti-inflammatory drugs. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 102(12):954-60, 1993.
16. Abramovich S, O'Grady J, Fuller A, MacKinnon M, Lavelle R. Naproxen in otitis media with effusion. *J Laryngol Otol.* 100(3):263-6, 1986.
17. Varsano IB, Volovitz BM, Grossman JE. Effect of naproxen, a prostaglandin inhibitor, on acute otitis media and persistence of middle ear effusion in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 98(5 Pt 1):389-92, 1989.
18. Combs JT. The effect of montelukast sodium on the duration of effusion of otitis media. *Clin Pediatr (Phila).* 43(6):529-33, 2004.
19. Diven WF, Burckart GJ, Alper CM, Jaffe R, Evans RW, Doyle WJ. Expression of acute otitis media after receptor blockade of platelet activating factor, thromboxane, and leukotrienes in the chinchilla. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 107(3):199-206, 1998.
20. Akyıldız AN. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 3-7, 22-35, 247-473, 1998.
21. Wright A. Anatomy and ultrastructure of the human ear. In: Kerr AG, ed. *Scott-Brown's Otolaryngology* Singapore: Reed Educational and Professional Publishing Ltd. 1/1/1-50, 1997.
22. Janfaza P, Fabian RL. (çev.Güçlü E, Bozan S) Temporal kemik, kulak. Janfaza P, Nadol JB, Gala RJ, Fabian RL, Montgomery WW. (Çev ed. Cansız H, Yüksel S) *Baş ve boyunun cerrahi anatomisi*, Ankara, Nobel tıp kitabevi, 419-480, 2002.
23. Duckert LG. Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear, and middle ear. In; Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schüller DE. *Otolaryngology head & neck surgery*, third ed., St. Louis, Mosby, 2533-2546, 1998.
24. Lim D. Human tympanic membrane. An ultrastructural observation. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 70:176-179, 1970.
25. Thumfart WF, Platzer W, Gunkel AR, Maurer H, Brenner E. *Surgical approaches in otorhinolaryngology.* Stuttgart, Thieme Verlag, 256-260, 1999.
26. Kızılay A, Özturan O, Saydam L. Normal ve timpanoplastili timpanik membranlarda epitelyal migrasyon. *Türkiye klinikleri K.B.B* 1:11-16, 2001.
27. Bak-Pedersen K. Goblet cell population in the pathological middle ear and eustachian tube of children and adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86:209-218, 1977.
28. Berger G. Eustachian tube submucosal glands in normal and pathological temporal bones. *Journal of Laryngol. Otol* 107:1099-1105, 1993.
29. Matsune S, Sando I. Distributions of eustachian tube goblet cells and glands in children with and without otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101:750-754, 1992.

30. Belgin E. İşitme fizyolojisi. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi, Ankara, Güneş kitabevi, 63-73, 2004.
31. Paparella MM. Definition and classification. Lim DJ, ed. Recent advances in otitis media. Ann ORL 94:8-9, 1985.
32. Shekelle P, Takata G, Chan LS, Mangione-Smith R, Corley PM, Morphey T, Morton S. Diagnosis, natural history, and late effects of otitis media with effusion. Evid Rep Technol Assess. 55:1-5, 2002.
33. Zielhuis GA, Rach GH, van den Broek P. Screening for otitis media with effusion in preschool children. Lancet. 11(1):311-4, 1989.
34. Zielhuis GA, Rach GH, Van den Broek P. The occurrence of otitis media with effusion in Dutch pre-school children. Clin Otolaryngol Allied Sci. 15(2):147-53, 1990.
35. Beder E, Çuhruk Ç, Aktürk T, Gürsel O, Uzun KH, Özgirgin N. TED Ankara Koleji ilkokul öğrencileri arasında kulak-burun-boğaz hastalıkları prevalansı. Türk Otolarengoloji Bülteni. 4:250-7,1979.
36. Batman Ç, Üneri C, Tutkun A, Şehitoğlu MA, İnanlı S, Özer E, Öztürk Ö, Bekiroğlu N. İstanbul'da okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda sekretuar otitis media prevalansı ve risk faktörleri. Türk Otolarengoloji Arşivi. 38:9-16, 2000.
37. Özür MZ, Topuz B, Kara CO, Bayramoğlu I. Denizli merkez anaokullarında sekretuar otitis media prevalansı. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 6: 63-5, 1999.
38. Chalmers D, Stewart I, Silva P, Mulvena A. Otitis media with effusion in children-Dunein Study. Clinics in developmental medicine, London: MacKeith Press, 108, 1989.
39. Rushton HC, Tong MC, Yue V, Wormald PJ, van Hasselt CA. Prevalence of otitis media with effusion in multicultural schools in Hong Kong. J Laryngol Otol. 111(9):804-6, 1997.
40. Saffer M, Silva DB, Peduzzi FD, Avila F. Otitis media with effusion: expectant management. J Pediatr (Rio J). 76(6):407-12, 2000.
41. Akyıldız N, Kemaloğlu Y. Otitis Media. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi,2000.
42. Jung TT, Hanson JB. Classification of otitis media and surgical principles. Otolaryngol Clin North Am. 32(3):369-83, 1999.
43. Van Balen FA, de Melker RA. Persistent otitis media with effusion: can it be predicted? A family practice follow-up study in children aged 6 months to 6 years. J Fam Pract. 49(7):605-11, 2000.
44. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogens. Pediatr Infect Dis J. 11(8 Suppl):S7-11, 1992.
45. Stenfors LE, Raisanen S. Occurrence of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in otitis media with effusion. Clin Otolaryngol Allied Sci. 17(3):195-9, 1992.

46. Ataoglu H, Goksu N, Kemaloglu YK, Bengisun S, Ozbilen S. Preliminary report on L-forms: possible role in the infectious origin of secretory otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 103(6):434-8, 1994.
47. Gok U, Bulut Y, Keles E, Yalcin S, Doymaz MZ. Bacteriological and PCR analysis of clinical material aspirated from otitis media with effusions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 60(1):49-54, 2001.
48. Gates GA. Adenoidectomy for otitis media with effusion. in: Giebink GS, ed. *Recent Advances in Otitis Media Treatment.* *Annals Otol Rhinol Laryngol.* 103 (Suppl 163):54-8, 1994.
49. Ulualp SO, Sahin D, Yilmaz N, Anadol V, Peker O, Gursan O. Increased adenoid mast cells in patients with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 49(2):107-14, 1999.
50. Hellström SOM, Lim DJ, Goycoolea MV. Anatomy, cell biology, and pathology. in: Lim DJ, ed. *Recent Advances in Otitis Media.* *Annals Otol Rhinol Laryngol* 107(Suppl 174): 21-8, 1998.
51. Kara CO, Dağlı Ş, Ensari S. Efüzyonlu otitis media patogenezinde adenoid dokusundaki mast hücresi miktarının önemi. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2:183-7, 1994.
52. Mattila PS, Nykanen A, Eloranta M, Tarkkanen J. Adenoids provide a microenvironment for the generation of CD4(+), CD45RO(+), L-selectin(-), CXCR4(+), CCR5(+) T lymphocytes, a lymphocyte phenotype found in the middle ear effusion. *Int Immunol.* 12(9):1235-43, 2000.
53. Gordon MA, Grunstein E, Burton WB. The effect of the season on otitis media with effusion resolution rates in the New York Metropolitan area. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 68(2):191-5, 2004.
54. Fornadley JA, Burns JK. The effect of surfactant on eustachian tube function in a gerbil model of otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 110(1):110-4, 1994.
55. Doyle WJ, Alper CM, Bluestone CD, et al. Middle ear physiology and pathophysiology. in: Lim DJ, ed. *Recent Advances in Otitis Media (Report of the sixth research conference).* *Annals Otol Rhinol Laryngol.* 107(Suppl 174): 14-20, 1998.
56. Venkatayan N, Troublefield YL, Connelly PE, Mautone AJ, Chandrasekhar SS. Intranasal surfactant aerosol therapy for otitis media with effusion. *Laryngoscope.* 110(11):1857-60, 2000.
57. Bernstein JM. Role of allergy in eustachian tube blockage and otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 114(4):562-8, 1996.
58. Bernstein JM, Lee J, Conboy K, Ellis E, Li P. Further observations on the role of IgE-mediated hypersensitivity in recurrent otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 93(5):611-5, 1985
59. Keles E, Yalcin S, Bulut V, Kaygusuz I, Karlidag T, Alpay HC. The role of allergy in the etiology of otitis media with effusion; immune system and cytokines. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 13(3-4):51-6, 2004.

60. Daly KA, Hunter LL, Giebink GS. Chronic otitis media with effusion. *Pediatr Rev.* 20(3):85-93, 1999.
61. Uzun L, Çınar F, Uğur MB, Şentürk E. Erişkinlerde tek taraflı otitis media etiolojisi. *Kulak Burun Boğaz Klinikleri.* 6(1-3):9-13, 2004.
62. Dogru H, Yasan H, Candir O, Tuz M, Ciris M. Squamous cell metaplasia of the nasopharyngeal epithelium and its association with adult-onset otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol.* 125(6):580-4, 2005.
63. Low WK, Lim TA, Fan YF, Balakrishnan A. Pathogenesis of middle-ear effusion in nasopharyngeal carcinoma: a new perspective. *J Laryngol Otol.* 111(5):431-4, 1997.
64. Cüreloğlu S, Osma Ü, Akkuş Z. Sekretuar otitis media frekansı ile meteorolojik parametreler arasındaki ilişki. *Otoskop* 1:25-28, 2000.
65. Sade J, Fuchs C, Luntz M. The pars flaccida middle ear pressure and mastoid pneumatization index. *Acta Otolaryngol.* 116(2):284-7, 1996.
66. Ruben RJ, Bagger-Sjoberg D, Chase C. Complications and sequelae. in: Lim DJ, Bluestone CD, eds. *Recent Advances in Otitis Media (Report of the fifth research conference).* *Annals Otol Rhinol Laryngol.* 103(Suppl 164): 67-80, 1994.
67. Juhn SK, Garvis WJ, Lees CJ, Le CT, Kim CS. Determining otitis media severity from middle ear fluid analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 163: 43-5, 1994.
68. Paparella MM, Jung TT, Goycoolea MV. Otitis media with effusion. in: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL Eds. ed 3, *Otolaryngology vol 2, Philadelphia: WB Saunders Company, 1317, 1991.*
69. Rhee CK, Park YS, Long SA, Jung TT, Davamony D. Effects of platelet activating factor on vascular permeability of the middle ear mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 106(7 Pt 1):604-7, 1997.
70. Cüreoğlu S, Osma Ü, Oktay MF, Meriç F, Topçu İ. Efüzyonlu otitis medialı olguların orta kulak mukoid sıvılarında immünglobulin düzeyleri. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 7(1):35-8, 2000.
71. Skotnicka B, Hassmann E. Cytokines in children with otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 257(6):323-6, 2000.
72. Brodsky L, Faden H, Bernstein J, Stanievich J, DeCastro G, Volovitz B, Ogra PL. Arachidonic acid metabolites in middle ear effusions of children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 100(7):589-92, 1991.
73. Berger G, Hawke M, Proops DW, Ranadive NS, Wong D. Histamine levels in middle ear effusions. *Acta Otolaryngol.* 98(5-6):385-90, 1984.
74. Chonmaitree T, Saeed K, Uchida T, Heikkinen T, Baldwin CD, Freeman DH Jr, McCormick DP. A randomized, placebo-controlled trial of the effect of antihistamine or corticosteroid treatment in acute otitis media. *J Pediatr.* 143(3):377-85, 2003.

75. Ovesen T, Borglum JD. New aspects of secretory otitis media, eustachian tube function and middle ear gas. *Ear Nose Throat J.* 77: 770-7, 1998.
76. DeMaria TF, Bakaletz LO, Chonmaitree T, Heikkinen T, Hurst DS, Kawauchi H, Kurono Y, Patel JA, Sih TM, Stenfors LE, Suzuki M. Recent advances in otitis media. 6. Microbiology and immunology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 188:62-81, 2002.
77. Sütbeyaz Y. Sekretuar otitis media. in: Koç C, ed. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.* Ankara: Güneş kitabevi, 153-72, 2004.
78. Cauwenberge PB, Dhooge I, Downs MP. Diagnosis and screening. in: Lim DJ, ed. *Recent Advances in Otitis Media (Report of the sixth research conference).* *Annals Otol Rhinol Laryngol.* 107(Suppl 174): 60-6, 1998.
79. Cenik Z, Uyar Y, Kadakal R. Seröz otitis media olgularında tympanometrik bulguların operasyon bulgularıyla karşılaştırılması. *Türk ORL Arşivi* 29: 65-67, 1991.
80. Giebink GS, Berman S, Bluestone CD. Treatment. in: Lim DJ, ed. *Recent Advances in Otitis Media (Report of the sixth research conference).* *Annals Otol Rhinol Laryngol* 107(Suppl 174): 67-80, 1998.
81. Jung TT, Park SK, Rhee CK. Effect of inhibitors of leukotriene and/or platelet activating factor on killed H. influenzae induced experimental otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 68(1):57-63, 2004.
82. Sutbeyaz Y, Yakan B, Ozdemir H, Karasen M, Doner F, Kufrevioglu I. Effect of SC-41930, a potent selective leukotriene B4 receptor antagonist, in the guinea pig model of middle ear inflammation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 105(6):476-80, 1996.
83. Brodsky L, Brookhauser P, Chait D, Reilly J, Deutsch E, Cook S, Waner M, Shaha S, Nauenberg E. Office-based insertion of pressure equalization tubes: the role of laser-assisted tympanic membrane fenestration. *Laryngoscope.* 109(12):2009-14, 1999.
84. Bozkurt MK, Çalgüner M. The efficacy of CO2 laser myringotomy in serous otitis media. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 12(3-4):55-9, 2004.
85. Kayaalp O. Non-steroidal antienflamatuar ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 2.Cilt. 7. Baskı. Ankara, Feryal Matbaacılık, 1957-2014, 1995.
86. Kayaalp O. Otakoidler. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* 3.Cilt. 7. Baskı. Ankara, Feryal Matbaacılık, 2733-2858, 1997.
87. Haberal I, Corey JP. The role of leukotrienes in nasal allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 129(3):274-9, 2003.
88. Rodger IW. Leukotrienes, asthma and the precilinal science of montelukast. *Eur Respir Rev* 59:358-60,1998.
89. Lu S, Reiss TF. The dose selection of montelukast sodium (MK-0476). *Eur Respir Rev* 59:361-5, 1998.

90. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J, Reiss TF. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur Respir J.* 11(6):1232-9, 1998.
91. Salen B, Hellstrom S, Stenfors LE. Experimentally induced otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol Suppl.* 414:67-70, 1984.
92. Kuijpers W, van der Beek JM, Willart EC. The effect of experimental tubal obstruction on the middle ear. Preliminary report. *Acta Otolaryngol.* 87(3-4):345-52, 1979.
93. Tos M, Wiederhold M, Larsen P. Experimental long-term tubal occlusion in cats. A quantitative histopathological study. *Acta Otolaryngol.* 97(5-6):580-92, 1984.
94. Russell JD, Giles SJ. Persistent otitis media with effusion: a new experimental model. *Laryngoscope.* 108(8 Pt 1):1181-4, 1998.
95. Stenfors LE, Carlsoo B, Hellstrom S, Salen B, Winblad B. Structure of the pars flaccida after occlusion of the Eustachian tube or blockade of the tympanic isthmus. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 4(3):251-8, 1982.
96. Widemar L, Hellstrom S, Stenfors LE. Different structural changes in membrana Shrapnelli in serous and purulent otitis media. An experimental study in the rat. *Acta Otolaryngol.* 102(3-4):266-73, 1986.
97. Tada N, Furukawa M, Ogura M, Arai S, Adachi Y, Ikehara S, Yamashita T. Experimental otitis media with effusion induced by leukotriene D4. *Auris Nasus Larynx.* 29(2):127-32, 2002.
98. Lee DH, Park YS, Jung TT, Yeo SW, Choi YC, Jeon E. Effect of tumor necrosis factor-alpha on experimental otitis media with effusion. *Laryngoscope.* 111(4 Pt 1):728-33, 2001.
99. Catanzaro A, Ryan A, Batchner S, Wasserman SI. The response to human rIL-1, rIL-2, and rTNF in the middle ear of guinea pigs. *Laryngoscope.* 101(3):271-5, 1991.
100. Ucuncu H, Aktan B, Ozabacigil F, Buyukokuroglu ME, Akyuz M, Altas E. Protective effect of melatonin on experimental otitis media with effusion in guinea pigs. *Ann Clin Lab Sci.* 34(3):341-6, 2004.
101. Aktan B, Gundogdu C, Ucuncu H, Unal B, Sutbeyaz Y, Altas S. Anti-inflammatory effect of erythromycin on histamine-induced otitis media with effusion in guinea pigs. *J Laryngol Otol.* 118(2):97-101, 2004.
102. Caye-Thomasen P, Tos M. Histopathologic differences due to bacterial species in acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 63(2):99-110, 2002.
103. Hebda PA, Piltcher OB, Swartz JD, Alper CM, Zeevi A, Doyle WJ. Cytokine profiles in a rat model of otitis media with effusion caused by eustachian tube obstruction with and without *Streptococcus pneumoniae* infection. *Laryngoscope.* 112(9):1657-62, 2002.

104. Johnson MD, Fitzgerald JE, Leonard G, Burleson JA, Kreutzer DL. Cytokines in experimental otitis media with effusion. *Laryngoscope*. 104(2):191-6, 1994.
105. Yetiser S, Satar B, Gumusgun A, Unal F, Ozkaptan Y. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta levels in recurrent and persistent otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 126(4):417-22, 2002.
106. Berman S, Casselbrant ML, Chonmaitree T, Giebink GS, Grote JJI. Otitis media. 9. Treatment, complications, and sequelae. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 188: 102-24, 2002.
107. Giebink GS, Batalden PB, Le CT, Lassman FM, Buran DJ, Seltz AE. A controlled trial comparing three treatments for chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J*. 9(1):33-40, 1990.
108. Balatsouras DG, Eliopoulos P, Rallis E, Sterpi P, Korres S, Ferekidis E. Improvement of otitis media with effusion after treatment of asthma with leukotriene antagonists in children with co-existing disease. *Drugs Exp Clin Res*. 31 Suppl:7-10, 2005.
109. McCormick DP, Saeed K, Uchida T, Baldwin CD, Deskin R, Lett-Brown MA, Heikkinen T, Chonmaitree T. Middle ear fluid histamine and leukotriene B4 in acute otitis media: effect of antihistamine or corticosteroid treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 67(3):221-30, 2003.
110. Schwartz RH, Puglese J, Schwartz DM. Related Use of a short course of prednisone for treating middle ear effusion. A double-blind crossover study. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 89(3 Pt 2):296-300, 1980.
111. Podoshin L, Fradis M, Ben-David Y, Faraggi D. The efficacy of oral steroids in the treatment of persistent otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 116(12):1404-6, 1990.
112. Lambert PR. Oral steroid therapy for chronic middle ear perfusion: a double-blind crossover study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 95(2):193-9, 1986.
113. Karlıdağ T, Kaygusuz İ, Gök Ü, Yalçın Ş, Keleş E, Öztürk L. Efüzyonlu otitis media tedavisinde antibiyotik ile birlikte intranasal steroid kullanımının etkinliği. *KBB İhtisas Dergisi* 9: 257-62, 2002
114. Shapiro GG, Bierman CW, Furukawa CT, Pierson WE, Berman R, Donaldson J, Rees T. Treatment of persistent eustachian tube dysfunction in children with aerosolized nasal dexamethasone phosphate versus placebo. *Ann Allergy*. 49(2):81-5, 1982.
115. Tracy JM, Demain JG, Hoffman KM, Goetz DW. Intranasal beclomethasone as an adjunct to treatment of chronic middle ear effusion. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 80(2):198-206, 1998.
116. Cengel S, Akyol MU. The role of topical nasal steroids in the treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 70(4):639-45, 2006.