

**T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**KRONİK OTİTİS MEDIA NEDENİYLE CERRAHİ
UYGULANAN HASTALARDA KULLANILAN TAMPONLARIN
DIŞ KULAK YOLU FLORASI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. AKİF İŞLEK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr İBRAHİM ALADAĞ**

**İZMİR
HAZİRAN - 2018**

**T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**KRONİK OTİTİS MEDIA NEDENİYLE CERRAHİ
UYGULANAN HASTALARDA KULLANILAN TAMPONLARIN
DIŞ KULAK YOLU FLORASI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. AKİF İŞLEK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr İBRAHİM ALADAĞ**

Bu tez İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2016-TDU-TIPF-0021 proje numarası ile desteklenmiştir.

**İZMİR
TEMMUZ – 2018**

I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı Soyadı : Akif İŞLEK	Tarih 07.06.2018
Anabilim / Bilim Dalı : Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.İbrahim ALADAĞ	

II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: "Kronik Otitis Media Nedeniyle Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastalarda Kullanılan Tampon Materyallerinin Dış Kulak Yolu Florası Üzerine Etkileri"
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
1- Sayfa Sayısı : 67
2- Tablo Sayısı : 9
3- Şekil Sayısı : 4
4- İstatistik Sayısı : 21
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : 112 - yeterli
6- Yazı Tertibi : uygun
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : yeterli
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : tutarlı
9- Orijinal Olup Olmadığı : orijinal


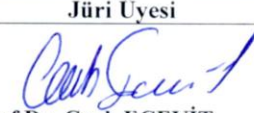

III-KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.
--

IV-AÇIKLAMALAR

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız
--

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Jüri Başkanı	Jüri Üyesi	Jüri Üyesi
 Prof.Dr. İbrahim ALADAĞ İzmir Katip Çelebi Üniv. Tıp Fak. KBB A.D. Öğretim Üyesi, Program Yöneticisi	 Prof.Dr. Cenk ECEVİT Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. KBB A.D. Öğretim Üyesi	 Doç.Dr. Murat SONGU İzmir Katip Çelebi Üniv. Atatürk Eğt.Arş.Hst. KBB Kliniği Başasıstanı

ONAY
07.06.2018
Prof.Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU
Tıp Fakültesi Dekan V.



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve ahlaki değerleri ile bana yol gösteren, tüm asistanların eğitimi için özveriyle çalışan, halefi olarak anılmaktan her zaman gurur duyacağım kıymetli hocalarım ve bilim insanları; Doç. Dr. Kazım Önal, Doç. Dr. Sedat Öztürkcan ve Doç. Dr. Seçil Arslanoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunar vefayı borç bilirim. Yine eğitimim boyunca desteğini bir an olsun esirgemeyen ve eğitimimde emekleri olan; Op. Dr. Ejder Ciğer, Doç. Dr. Yılmaz Özkul, Op. Dr. Aylin Kopar Saraç, Doç. Dr. Erdem Eren, Op. Dr. Asuman Feda Bayrak ve Op. Dr. Bekir Tatar'a minnetlerimi sunarım. Ayrıca kıdemli asistanlığı ve uzman hekimliği süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum, yardım ve desteğini hiç esirgemeyen Op. Dr. Mustafa Koray Balcı'ya teşekkürlerimi bildirmek isterim. Birlikte çalışabilme şansı bulduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Semih Öncel, Prof. Dr. Ercan Pınar, Prof. Dr. İbrahim Aladağ ve Doç. Dr. Hale Aslan'a emeklerinden ötürü en içten dileklerle teşekkür ederim

Bu tezin gerçekleşmesinde yardımlarını, desteklerini ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. İbrahim Aladağ, Doç. Dr. Murat Songu, Prof. Dr. Selçuk Kaya, Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Aksoy Gökmen, Dr. Mehmet Karabey'e emek ve sabırları için teşekkürlerimi sunarım. Yine bu tezin oluşturulmasında emekleri geçen tüm Mikrobiyoloji Kliniği ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum her hekim arkadaşım, her servis hemşiresine, her personele ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca sevgi ve emeklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan, hep gurur duyduğum, herşeyimi borçlu olduğum sevgili aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Akif İŞLEK

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR	III-V
RESİMLER	VI
TABLOLAR	VII
GİRİŞ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-17
Kulak Embriyolojisi	3
Kulak Anatomisi	3-9
Kronik Otitis Media	10-16
Kronik Otitis Media Cerrahisinde Kullanılan DKY Tampon Materyalleri	16-17
GEREÇ VE YÖNTEM	18-22
BULGULAR	23-29
TARTIŞMA	30-39
SONUÇLAR	40
ÖZETLER	41-44
Türkçe Özet	41-42
İngilizce Özet	43-44
KAYNAKÇA	44-55
EK -1: Etik Kurul Onayı	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

KOM: Kronik otitis media

AOM : Akut otitis media

LOS: Lipo-oligo-sakkarid

ICAM-1: İntraselüler adezyon molekülü – 1

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü – 1

s-ICAM -1: Soluble (çözülebilir)İntraselüler adezyon molekülü – 1 soluble

s-VCAM -1: Soluble (çözülebilir) Vasküler hücre adezyon molekülü – 1

DKY: Dış kulak yolu

TM: Timpanik membran

ÖT: Östaki tüpü

TTF: Tensor timpani fold

SMF: Süperior malleolar fold

AMF: Anterior malleolar fold

LMF: Lateral malleolar fold

SIF: Superior incudal fold

OF: Obturator fold

MIF: Medial incudal fold

PMF: Posterior malleolar fold

SMT: stapedius muscle tendon

SF: stapediaal fold

LIF: lateral incudal fold

PIF: posterior incudal fold

I: İnkus

P: Promontoryum

YP: Puvarlak pencere nişi

CP: Cochleariform process

S: Stapes

ITA: İsthmus tympani anticus

ITP: İsthmus tympani posticus.

EKOM: Effüzyonlu kronik otitis media

SKOM: Süpüratif kronik otitis media
PTps: Pars tensa posterior süperior
PF: Pars flaksida
CSOM: Kronik süpüratif otitis media
GÖR: Gastroözefageal reflü
TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha
VEGF: Vascular endothelial growth factor
BMPs: Bone morphogenetic proteins
FGF: Fibroblast growth factors
IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-6, IL-10, IL – 13: Interleukin 1 - alpha, 1 - beta, 2, 4, 6, 8, 6, 10, 13
TLRs: Toll like receptors
Th2: T helper 2
EGFR: Epidermal growth factor receptor
EGF: Epidermal growth factor
GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony stimulating factor
KGF: Keratinocytes growth factor
PDGF: Platelet-derived growth factor
PTHrP: Parathyroid hormonerelated protein
TGF: Transforming growth factor
NK: Naturel killer
IFN – γ : İnterferon gamma
PMN: Polimorf nükleotidli lokositler
ELİSA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay)
SSO: Saf Ses Ortalaması
Hrz: Hertz
EMB: Eozin-Metilen Blue
SDA/PDA: Sabouraud dextrose agar / Potato dextrose agar
CFU: Colony forming unit
CWU: Canal Wall Up
CWD: Canal Wall Down
dB: Desibel

PCR: Polymer chain reaction

MEE: Middle ear effusion

EO: Eksternal otit

VAS: Visüel analog skala

OR: Odd's ratio

NLO: nütrofil/lenfosit oranı

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

KNS: Koagülaz negatif staphylococ



RESİMLER

Resim - 1: Orta kulağın 3 boyutlu modeli. TTF: tensor timpani fold, SMF: süperior malleolar fold, AMF: anterior malleolar fold, LMF: lateral malleolar fold, SIF: superior incudal fold, OF: obturator fold, MIF: medial incudal fold, PMF: posterior malleolar fold, SMT: stapedius muscle tendon, SF: stapediale fold, LIF: lateral incudal fold, PIF: posterior incudal fold

Resim - 2: Orta kulağın endoskopik görünümü ve timpanik istmuslar: I: İnkus, P: promontoryum, YP: Puvarlak pencere nişi, CP: Cochleariform process S: Stapes, ITA: İsthmus tympani anticus; ITP: İsthmus tympani posticus.

Resim - 3: 1995 - 2013 yılları arasında kulak enfeksiyonlarında saptanan mikroorganizma türleri ve enfeksiyona göre sıklıkları. (Kolesteatomsuz KOM; COM, Kolesteatomlu KOM; CHOLE, Effüzyonlu otit; MEE, Eksternal otit; EO)

Resim - 4: Preoperatif , intraoperatif , postoperatif izole edilen mikroorganizma türleri ve oranları

TABLÖLAR

Tablo - 1: KOM sınıflaması; PTps: Pars tensa posterior süperior, PF: Pars flaksida.

Tablo - 2: KSOM ve normal DKY'dan en sık izole edilen mikroorganizmalar.

Tablo - 3: s-ICAM-1 Sentezini Arttıran ve Azaltan Durumlar ve Moleküller.

Tablo - 4: Değerlendirmeye alınan özellikler.

Tablo - 5: Preoperatif DKY kültüründe üreyen patojen mikroorganizmalar.

Tablo - 6: Postoperatif DKY kültüründe üreyen patojen mikroorganizmalar.

Tablo - 7: Preoperatif ve postoperatif s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerleri (ng/ml) ve gruplar arasında saptanan p anlamlılık katsayıları

Tablo - 8: DKY tamponlarına göre Postoperatif s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerleri (ng/ml) ve One Way Anova test istatistiği sonuçları.

Tablo - 9: Literatürde yer alan çalışmalarda DKY tamponlarına göre postoperatif kulak enfeksiyonu ile DKY iyileşmesinde komplikasyon oranlarının özeti

1. GİRİŞ

Kronik otitis media (KOM), ülkemizde ve diğer gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla görülen, erken tanı ve uygun tedavi ile önlenebilecek; ortaya çıktıktan sonra sekelleri düzeltilebilecek enfeksiyon kaynaklı bir hastalıktır (1).

KOM tanım olarak akut otitis media tablosunun 12 haftadan daha fazla sürmesidir (2). Literatürde KOM süperatif, effüzyonlu, zar perforasyonu ile birlikte ya da değil, kuru ya da akıntılı şeklinde tanımlamalarla ifade edilmektedir (3). Ülkemizdeki prevalansı % 8,7 olduğu bildirilmiştir (4). Etiyolojisinde anne sütü ile beslenmeme, kalabalık ortam, kötü hijyen ve beslenme durumu, pasif sigara içiciliği ve nazofarengeal patojen bakteri kolonizasyonu yer almaktadır (3), (5). Akut ve kronik otitis media oluşum sürecinde etkin anatomik faktörler; timpanik membran yapısı ve iyileşme yeteneği, orta kulak anatomisindeki farklılıklar, effüzyondaki bazı enzim aktiviteleri, iç kulak ve kemikçik zincirdeki inflamasyona bağlı kemik yeniden yapılanması, mastoid kemiğin gelişim düzeyi, nazofarenksin yapısı, maksillofasial bütünlüğün ilişkisi ve östaki tüpünün morfolojisi olarak sıralanmaktadır (6-13). Patofizyolojik mekanizmalarda ise orta kulak mukozası ile orta kulak boşluğu arasındaki sıvı transportunu düzenleyen moleküllerdeki varyasyonlar, inflamasyona yanıt olarak gelişen sitokin profili, artmış mukoza hücre metaplazisi / hiperplazisi, orta kulaktaki müsin üretiminde artış yönündeki uyarılar, iç kulağın farklı düzeylerdeki moleküler geçirgenliği, doku ile bakteri invazyon ilişkisi, bakteriyel biyofilmler, doğal immün yanıtı oluşturan sistemlerdeki defektler, kazanılmış immün yanıt ile stimüle edilen immünglobülin üretimindeki yetersizlikler ve özellikle düşük Ig E düzeyi, nörojenik kontrollü immün yanıt yolağındaki varyasyonlar, gaztroözefageal reflü, sigara ile indüklenmiş mukus sekresyonu sayılmakla birlikte orta kulak ile östaki tüpü – nazofarenks arasındaki mukozal, hücresel, bakteriyel, anatomik ve moleküler ilişkilerin tamamen aydınlatılabilmesi için elde edilen bilgiler sınırlı olup, bu alandaki çalışmalar teşvik edilmektedir (14-27).

KOM patogenezi halen karmaşık ve multifaktöryeldir (28). Bununla birlikte inflamasyon başladıktan sonra iyileşme ve yeniden yapılanmayı yöneten bazı doğal

immün yanıt gen elemanları ile sinyal yollarının etkisi gösterilmiştir (29) . Bunlar TLR kaskadı, inflamazom, NF-κB sinyal yolu, TGB-β yolağıdır (29). Literatürde bu reseptörleri (TLR 2, TLR 4) kodlayan ilgili gen ya da bunların sinyal yolundaki hedefleri olan TNF – α gibi bazı sitokinlerin defekti ya da yokluğunda nötrofil ve makrofaj cevabının geciktiği, inflamasyonun uzadığı, iyileşme ve yeniden yapılanmanın bozulduğu gösterilmiştir (30,31).

Akut otitis media (AOM) ve KOM ‘ da immün ve inflamatuvar yanıt bakteriyel ve viral otopatojenler tarafından başlatılmaktadır (32). M. catarrhalis lipo-oligosakkarid (LOS) monositlerde proinflamatuvar sitokinleri ve özellikle Intraselüler adezyon molekülü – 1’i (ICAM-1) TLR 4 ve TNF – α bağımlı yollardan arttırmaktadır (33). ICAM-1 ve VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü – 1) proinflamatuvar sinyal ile birlikte lökositlerin vasküler epitele adezyonu ve ekstrasvasküler alana geçişinde rol oynadığından otojenik enfeksiyonlarda da orta kulak effüzyonu ve serumda çözülebilir formları (soluble (s) ICAM -1 , soluble (s) VCAM -1) artış göstermektedir (34-36). Aynı zamanda süperatif KOM varlığında patojen fungal olabilmektedir (37). Otopatojen bir fungus olan Aspergillus türlerinin özellikle invazif formlarında adezyon moleküllerinin üretiminin indükleniği gösterilmiştir (38).

Kronik otitis media cerrahisinden sonra DKY tamponları cerrahi sahayı dışarıdan korumak, TM greftlerini desteklemek, cilt fleplerini kemik kanala uyumunu sağlamak, devam eden kanamaları durdurmak amacıyla kullanılmaktadır (39)

Tüm bu bilgilerin doğrultusunda KOM tedavisinin yapılabilmesi için etyolojisinin ortaya konması gerektiği açıktır. Bu çalışmada KOM patogenezinin yönelik cerrahi tedavi öncesi ve sonrasında DKY dan alınan sürüntü örneklerinde patojen mikroorganizma kolonizasyonunun araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda kullanılan DKY tampon materyallerinin DKY yara iyileşmesi üzerindeki etkileri incelenmesi hedeflenmiştir. Benzer şekilde postoperatif DKY sürüntü örneklerinde patojen mikroorganizma varlığında DKY yara iyileşmesinin nasıl etkileneceği bu çalışmanın amaçlarından bir başkasıdır. Ayrıca serumda s-ICAM-1, s-VCAM-1 molekülleri ölçülerek DKY florasındaki değişikliklerin ve DKY yara iyileşmesinin bu moleküllerin serum düzeyleri üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kulak Embriyolojisi

Dış, orta, iç kulağın embriyojenik gelişimi, üç ayrı yerden ve üç ayrı germ yaprağından olur. Dış kulak ve orta kulak brankial yarık ve ceplerden iç kulak ise, nöral ektodermden gelişir. İç kulak 20. günde ektoderm yüzeyinde otik disk adı verilen bir alan olarak başlar. Disk içe doğru kıvrılır ve otik çukur oluşur, yüzey ile olan bağlantılar kesilir ve 4. haftada otik vezikül oluşur. Otik vezikülün dorsomedial kısmından utrikulus, semisirküler kanallar ve endolenfatik duktus gelişir; ventral kısmından duktus koklearis ve sakkulus gelişir. Fossa otika, otik vezikül haline geçerken bir kısım epitel hücresi ayrılarak statoakkustik ganglionu oluşturur. Bu gangliondan gelişen sinir lifleri makula, krista ve korti organına ulaşırlar. Ektodermden gelişen membranöz labirentin etrafını mezodermden gelişen kıkırdak yapı sarar. Bu daha sonra ossifiye olarak kemik labirenti oluşturur. İç kulak kemik yapıları ve kemikçikler embriyonel yaşamın 4. ayında yetişkinlerdeki çaplarına erişirler. Buna karşılık mastoid kemik ve kafa tabanı kemikleri gelişmelerine doğumdan sonra da devam ederler. Bu yüzden östaki tüpünün çalışmasında çocuklarda büyüklere oranla bazı fonksiyon yetersizlikleri söz konusu olabilir. Östaki borusu ve orta kulak birinci endodermal cebin dışa doğru gelişmesinden meydana gelir. Orta kulak 3. haftadan başlayarak gelişir. 4. haftadan sonra östaki 6 borusu ve orta kulak birbirinden ayrılır. 30. haftada orta kulağın gelişimi aşağı yukarı tamamlanır (1).

2.2. Kulak Anatomisi

Kulak başın her iki tarafında, aurikula ve dış kulak yolunun lateralde kalan 1/3 lük bölümü dışında temporal kemik içerisine yerleşmiş işitme ve denge organıdır. Anatomi ve fonksiyonlarına göre dış, orta ve iç kulak olarak 3 bölüme ayrılmıştır (1).

2.2.1. Temporal Kemik

Temporal kemik; parietal, sfenoid, oksipital ve zigomatik kemiklerle eklem yaparak kafatasının lateral ve tabanının oluşumuna katılır (40). Squamöz, mastoid, timpanik ve petröz parça olmak üzere dört ayrı parçadan oluşur.

Squamöz Kemik: Parietal kemik, frontal kemik ve sfenoid kemiğin büyük kanadı ile eklem yapar. Lateralde temporal adale için tutunma yeri olup önemli bir cerrahi kılavuz yeri olan linea temporalis ile sınırlanır. İç yüzü ise orta kafa çukuru ile ilişkilidir.

Mastoid Kemik: Temporal kemiğin en büyük parçasıdır. Dış yüzü squamöz parça ile birleşmesinden oluşan petrosquamöz sütür, zigomatik kökten ortaya doğru uzanarak orta kafa çukurunun alt sınırını yapar. Dış kulak Yolunun arka üst kısmındaki küçük kemik çıkıntıya Henle Dikeni denir. Bu oluşumun arasında çukur ve delikli bir görünüme sahip alana da Area Cribroza adı verilir. Bunlar mastoid cerrahisinde önemli kılavuz noktalarıdır. Kemiğin iç yüzünde Sigmoid Sinüs'ün yerleştiği Sulkus Sinüs Sigmoidea adı verilen derin bir sulkus bulunur. Mastoid kemik içerisinde hava dolu hücreler bulunmaktadır. Bunlara mastoid hava hücreleri denir. Bunlardan en büyüğüne Antrum adı verilir. Petrosquamöz septum (Körner Septumu) petröz ve squamöz parçaları birbirinden ayıran bir oluşum olup her zaman bulunmaz. Mastoid kemikte selüler, diploik ve sklerotik olmak üzere üç çeşit pnömotizasyon tipi bulunur. Mastoid kemiklerin %20'si diploik ve sklerotiktir. Mastoid hava hücreleri orta kulak basıncının düzenlenmesinde gaz rezervi gibi fonksiyon görmektedir (41). Kolesteatomlu kulaklarda mastoid hücreler, etkilenmeyen kulağa göre daha düşük hacimlidir (42). Mastoid havalanması yeterli olan kulaklarda postoperatif orta kulak havalanması daha iyi olurken ve retraksiyonlar daha az görülmekte olup mastoid hava hücrelerinin hacmi hacim ve mukozal yüzey genişliği kronik otit cerrahisi için prognostik önem taşımaktadır (43)

Petröz Kemik: Kafa tabanı, sfenoid ve oksipital kemikler arasında yerleşmiştir. Sfenoid ile birlikte Foramen Laserum'un oluşumuna katılır. A. Meningea Media bu açıklıktan geçerek kafa içerisine girer. Petröz kemik orta kafa çukuru ile komşudur. Ön taraf sfenoidin büyük kanadı ve M. Tensor Timpani'nin yarım kanalı ile sınırlıdır. İnternal Karotid Arter Foramen Laserum'un arka yarısındadır. Ön kenarının tam ortasında Eminentia Arkuata denen tümsek bulunur. Burası Superior Semisirküler Kanal'a tekabül eder. Bu tümseğin ön ve dış tarafında küçük bir düzlük bulunur. Burası teğmen timpaniye uyan yer olup malleusun başı ile komşudur. Bu oluşumun önünde içte Hiatus Kanalis Nervi Fasialis ve dışta N. Petrosus Superficialis ve A. Meningea Media'nın petrozal dalının geçtiği kanallar yer

almaktadır. Petröz kemiğin arka yüzü vertikaldir ve arka kafa çukuru ile komşudur. Ön ve arka yüzlerinin birleşme noktasına Sinüs Petrosus Superior yerleşir. Dura bu noktada kemiğe sıkıca yapışıktır. Arka yüzde Meatus Akustikus İnternus'un iç ağzı vardır. Dura burada kemiğe sıkıca yapışıktır. VII. ve VIII. kranial sinirler ile koklear damarlar buradan temporal kemiğe girerler. Tabanın alt yüzü yatay planda olup oksipital kemik ile beraber Foramen Jugulare'yi oluşturur. Bu bölgenin dışından Sigmoid Sinüs geçer ve İnterior Petrozal Sinüs ile birleşir. Deliğin iç yanında ise IX. Kranial sinir ve ganglionu, X. Kranial sinir ve Arnold Ganglionu ile XI. Kranial sinir bulunur. Deliğin dış tarafının hemen önünden Juguler Ven bulbusunun yerleştiği geniş bir fossa vardır. Foramen Jugulare'nin önünde Canalis Caroticus'un eksternal aperturu bulunur. A. Karotis İnterna buradan kafa içerisine girer. Karotis kanalının arka kenarında XI. Kranial sinirin ganglionu yerleşmiş olup buradan Kanalikulus Timpanikus aracılığı ile Jacopson Siniri ve A. Faringea Assendens'in bir dalı orta kulağa girer. Juguler Fossa'nın arka ve dışında Processus Styloideus bulunur. Stiloid çıkıntının arkasında Foramen Stilomastoideus bulunur. Burası VII.kranial sinirinin kafa dışına çıktığı yerdir (1).

Timpanik Kemik: Dış kulak yolunun ön, arka ve kısmen alt kısmını yapar. Ön alt kısmının ortası çok ince olup küçük delikler (Foramen Huschke) içerir. Timpanik kemik üst kısmında bir açıklık olan Rivinus Çentiğini oluşturur. Timpanik kemiğin iç bölümü Sulkus Timpanikus adını alır. Kulak zarının Pars Tensa kısmı buraya yerleşir. Pars Flaksida ise açık kalan kısmına yerleşir (1).

2.2.2. Dış Kulak

Kulak kepçesi ve dış kulak yolundan (DKY) oluşur. DKY yaklaşık 2,5 cm uzunlukta olup, dış 1/3 bölümü kıkırdak, geri kalan 2/3 iç bölümü ise kemikten yapılmıştır. Kıkırdak bölümünün ön duvarında santorini yarıkları adı verilen fissürler mevcut olup bunlar dış kulak yolunun esnekliğini arttırmaları ve fakat enfeksiyonların yayılmasına da olanak tanırırlar. DKY iç tarafta timpanik membran ile son bulur (1).

2.2.3. Timpanik Membran

Timpanik membran (TM, kulak zarı), DKY'nu orta kulak boşluğundan ayıran bir zardır. Kalınlığı 0,1mm, uzunluğu 10-11mm ve genişliği 8-9mm'dir. Orta kulağın dış duvarının büyük bir kısmını yapar. TM, sulkus timpanikusun içine yerleşir. Ancak timpanik sulkus üstte tam birleşmez ve burası açık kalır. Bu

açıklığa “rivinius çentığı” adı verilir. Açık kalan bölümü skuamöz parçanın “skutum” adı verilen uzantısı kapatır. Kulak zarı sulkus timpanikus içine “Gerlach halkası” adı verilen “anulus fibrosus” ile tespit edilmiştir. Zarın üst kısmında bu yapı yoktur, buradaki zar bölümünde fibröz tabaka olmayıp daha gevşek olan “pars flaccida (Shrapnell zarı)” adını alır. Timpanik halkada yer alan gergin kısım ise “pars tensa” olarak adlandırılır. Kulak zarı konkav bir yüzeye sahiptir ve çukur bölgesi manibrium malleinin uç kısmının bulunduğu “umbo” adı verilen noktadır.

Kulak zarı manibriuma eksenine göre dört kadrana ayrılmış olup arka-üst kadran kemikçik zincir, pencereler ve korda timpaniyi içermesi bakımından girişimler açısından tehlikelidir; en güvenilir bölgeler, ön-üst ve ön-alt kadranslardır. Zarın viskoelastik ve dinamik yapısı ile farklı frekanslara yanıt olarak meydana gelen üç boyutlu titreşim hareketi meydana gelir (44), (45). Böylece TM sesin mekanik enerjisini ilerleyen dalgalar halinde kemikçik zincire iletir (46).

2.2.4 Orta Kulak

Orta kulak, kulak zarı ile iç kulak arasına yerleşmiş, yüzeyi kendine özgü mukozası ile örtülü, hava içeren düzensiz bir boşluk olup ses dalgalarının mekanik enerjisinin iç kulağa iletilmesinde görev alır. Östaki tüpü (ÖT) ile dış nazofarenks ve aditus at antrum yolu ile mastoidin havalı hücreleri ile bağlantılıdır. Orta kulak boşluğu anatomik olarak epitimpanum (Attik), mezotimpanum, hipotimpanum, protimpanum ve retrotimpanum bölümlerine ayrılır (47). Hacmi 0,5 cm³ olarak kabul edilmektedir. Orta kulak boşluğu ön, arka, üst, alt, iç ve dış duvarlarda farklı anatomik yapılarla çevrelenmiştir. Bunlar:

Üst Duvar: Tegmen timpani; orta fossa durası ile komşudur.

Alt duvar: Bulbus vena jugularis ve vena jugularis ile komşudur.

Ön duvar: İnternal Karotis Arter, ÖT, tensör timpani kası ile komşudur.

İç duvar: Promontoryum, “fossula fenestra vestibuli (oval pencere)”, “fossula fenestra cochlea (yuvarlak pencere)”, “processus cochleoriformis” iç duvarda bulunur.

Arka duvar: Mastoid ile ilişkilidir. Stapes kas tendonunun çıktığı “eminentia pyramidalis” buradadır.

Dış duvar: Skutum, kulak zarı ve hipotimpanum bulunur.

Orta kulakta timpanik membran ile oval pencere arasında dizilen ve birbiriyle eklem yapan üç tane hareketli kemikçik vardır ; bunlar malleus, inkus ve stapesdir.

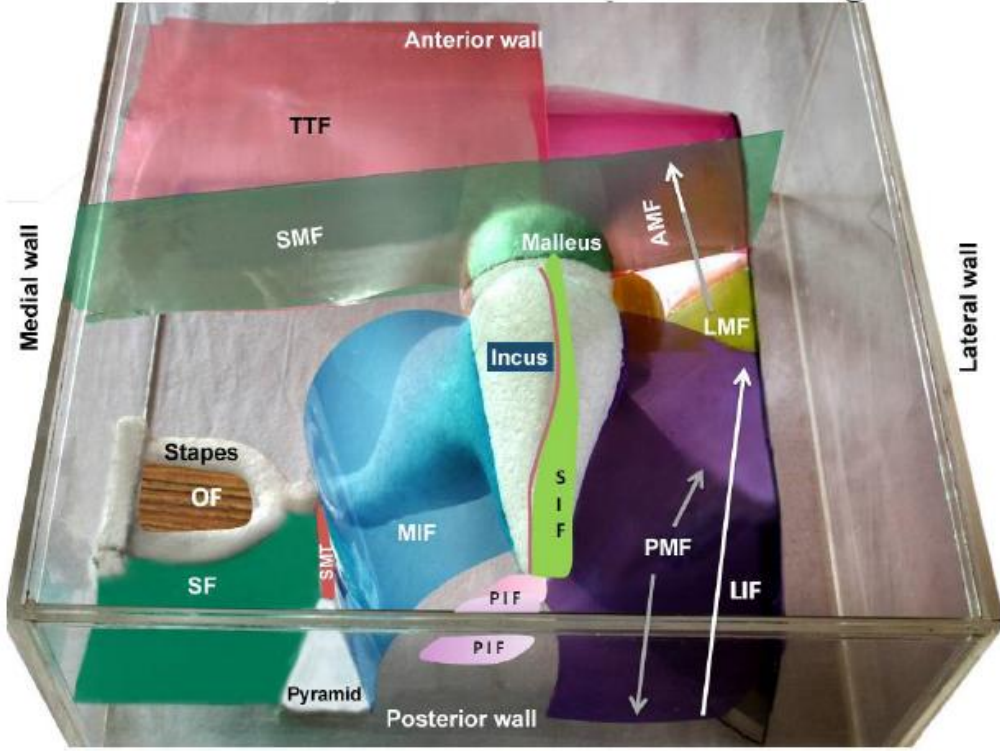
Malleus: Lateralde ve TM ile ilişkide olup; baş, boyun, manibrium, anterior ve lateral proçesden oluşur. Malleusun başı inkusun korpusu ile sinoviyal eklem yapar. Tensor timpani kası tendonu malleusun boynuna ve manibriuma yapışır. Bu kas manibriumu mediale çekerek timpanik membranı içe doğru çeker. Aşırı kasılması ile orta kulak kompliansını azalarak düşük frekans işitme kaybı meydana gelir (48).

İnkus: Malleus ile stapes arasında yer alır, İnkus posterior ligament ile fossa inkudise, süperior ligament ile epitimpanik resese tutunur. İnkus korpus, kısa ve uzun proçeslerden oluşur. İncus korpusu, malleus başı ile eklem yapar. Uzun proçesin ucunda processus lentikularis denen ve stapes başı ile sinoviyal eklem yapan bir kısım bulunur. Kısa kolu fossa inkudise yerleşir. Stapes: Capitulum, anterior ve posterior krus ile tabandan oluşur. Taban ligamentum annulare ile fenestra vestibüliye tespit edilir. Arka bacağına üstüne stapes kası tendonu yapışır.

Orta kulakta kemikçikler ile duvarlar arasında fold (katlantı) ve ligamentler yer almakta olup bunlar kemikçikler için stabilizasyon sağlarken diğer taraftan havanın orta kulak bölümlerine dağılımını etkiler (Resim - 1). Timpanik istmus epitimpanum havalanmasında görev alan timpanik diyaframın posteromedialinde lokalize yaklaşık 2,5 mm'lik bir açıklıktır (49) (Resim - 2).

Östaki Tüpü (Tuba Eustachi): Nazofarenks ile orta kulak boşluğunu arasında yer alıp, uzunluğu yenidoğanda 17-18 mm, yetişkinde 31-38 mm kadardır. Üst 1/3 kısmı kemik, alt 2/3 kısmı kıkırdaktır. Tubanın kemik kanalının üstünde semikanalis tensor timpani, iç tarafa karotid kanalın lateral yüzü, altta juguler fossa yer alır. Nazofarenksteki ağzının açılmasında tensör veli palatini kası görevlidir. ÖT disfonksiyonları rekürren ve effüzyonlu otitis media ile ilişkili olabilmektedir (51).

Resim - 1: Orta kulağın 3 boyutlu modeli. TTF: tensor timpani fold, SMF: süperior malleolar fold, AMF: anterior malleolar fold, LMF: lateral malleolar fold, SIF: superior incudal fold, OF: obturator fold, MIF: medial incudal fold, PMF: posterior malleolar fold, SMT: stapedius muscle tendon, SF: stapediaal fold, LIF: lateral incudal fold, PIF: posterior incudal fold; Gopalan MK, 2016 (50)

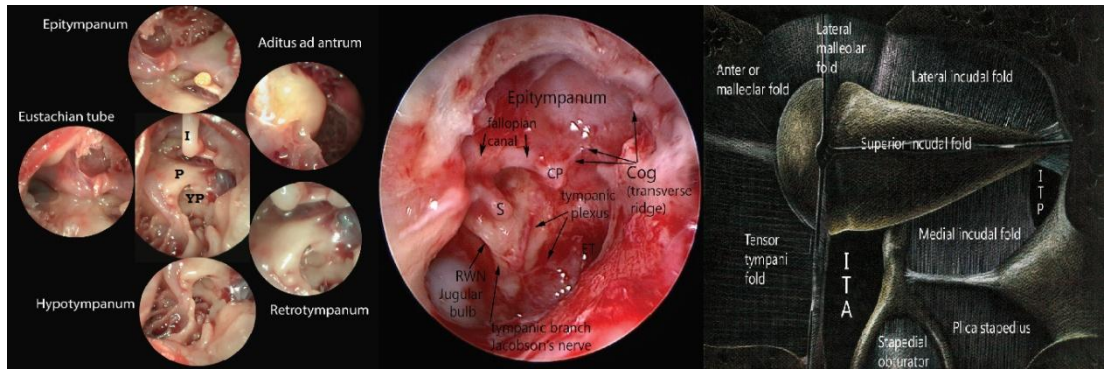


2.2.5. İç Kulak

İç kulak, iç içe geçmiş kanallar şeklindedir. En dışta otik kapsül (kemik labirent) bulunur. Otik kapsülün yuvarlak ve oval pencereler dışında kalan kısmı kemik dokudan oluşmuştur. Bu kapsülün içinde zar labirent bulunur. Kapsül ile zar labirent arasında perilemf adı verilen bir sıvı vardır. Zar labirent içerisinde (utrlikulus, semisirküler kanallar, koklea, sakkulus, duktus endolenfatikus ve sakkus endolenfatikus) endolenf sıvısı vardır. Semisirküler kanallar; koronal, sagittal ve aksiyal düzlemde yerleşmiş üç adet yarım daire kanalıdır. Bu kanalların ampulla adı

verilen kısımlarında bu üç düzlemdeki hareket duygusunu algılayan tüylü hücreler bulunur. Bu hücrelerin uzantıları kupula adı verilen jelatinöz maddenin içine doğrudur. Utrikulus adı verilen kesede ise yerçekimine hassas tüylü hücreler mevcuttur. Utrikulus ve sakkulustaki jelatinöz maddeye makula denir. Makulaların üzerinde otokonia denilen kalsiyum kristalleri bulunur. Vestibüler parça, denge ile ilgili patolojilerin tarifinde periferik end organ olarak anılır. Koklea kendi üzerinde 2,5 dönüş yapan salyangoz biçimi bir oluşumdur. Kokleanın işitmeyi algılayan nöroepitelyal tüylü hücreleri, zar labirent içine yerleşmişlerdir. Bu hücrelerin bulunduğu kompleks yapıya korti organı denir. Tüylerin uzantıları jelatinöz bir membranın (membrana tectoria) içine gömülür. Tüylü hücrelerin hemen altında n. koklearise ait dentiritlerin uçları vardır. Endolenfatik duktus; duktus sakkularis ve duktus utrikularis'in birleşmesinden oluşan bir kanaldır. Endolenf, endolenfatik duktus ve kese vasıtası ile dura içinde sonlanır. İç kulağın vestibüler kısmından gelen sinir lifleri vestibüler siniri; koklear kısımdan gelenler ise koklear siniri oluştururlar. Böylece 8. kranial sinir olan n. vestibülokoklearis meydana gelir. Bu sinir iç kulak yolundan çıktıktan hemen sonra beyin sapına girer ve buradaki vestibüler ve koklear çekirdeklerde sonlanır (1).

Resim - 2: Orta kulağın endoskopik görünümü ve timpanik istmuslar: I: İnkus, P: promontoryum, YP: yuvarlak pencere nişi, CP: Cochleariform process S: Stapes, ITA: İsthmus tympani anticus; ITP: İsthmus tympani posticus. (47).



2.3. Kronik Otitis Media

Kronik otitis media, orta kulak boşluğu ile temporal kemiğin havalı boşlukları ile östaki borusunu kaplayan mukozanın perforate kulak zarı ve akıntı ile birlikte giden kronik enfeksiyonu ve inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır (3). Genel olarak orta kulak hastalıklarının bir aşaması olup kronik effüzyon (EKOM), akıntının hiç olmaması, perforasyon ile birlikte orta kulakta hastalık olmaması ya da akıntının baskın olması (SKOM) gibi durumlarla tanımlı güçleşmektedir (3). Çoğunlukla 3 ay içerisinde iyileşmeyen akut otitis media (AOM) sekeli olarak ortaya çıkar (52). Orta kulak mukozasında aktif enfeksiyon olup olmaması, kulak zarındaki perforasyonun durumu ve kolesteatom varlığı ile kronik otitis media alt gruplara ayrılmaktadır (53) (54) (Tablo-1).

Tablo - 1: KOM sınıflaması (53); PTps: Pars tensa posterior superior, PF: Pars flaksida

Kronik otitis mediannın klinik ve patolojik sınıflaması		
KOM Sınıfı	Klasik Tanım	Fizik Muayne bulguları
İnaktif Mukozal	Perforasyon	Kuru kronik perforasyon
Aktif mukozal	CSOM	Perforasyon ile birlikte akıntı, mukozal inflamasyon
İnaktif Skuamöz	Retraksiyon	Potensiyel PTps ya da PF retraksiyon
Aktif skuamöz	Kolesteatom	Potensiyel PTps ya da PF retraksiyon ile epitel debris, pü
İyileşmiş	İyileşmiş perforasyon / timpanoskleroz	Opasifiye, ince PT, perforasyon yok

* CSOM: kronik süperatif otitis media

2.3.1. Patogenez

KOM etyopatogenezinde genetik, çevresel, sosyoekonomik, enfeksiyöz faktör rol oynar. Çocuklar özellikler 6 yaş öncesinde sık otit atakları geçirirler ve bu oran yaş arttıkça azalır (55). Prospektif bir kohort çalışmasında 3 yaşına kadar izlenen çocukların %49'u 3 bir veya birden fazla AOM atağı geçirirken % 8 oranında rekürren otitis media saptanmış ve yabancı etnik köken (çalışmanın yapıldığı yere göre : Hindistan) genç anne yaşı, erkek cinsiyet, büyük kardeş olmak önemli etiyolojik faktörler olarak gösterilmiştir (56). Ayrıca ekolojik kirlilik, pasif sigara içiciliği ve toplum kaynaklı pnömokok enfeksiyonu, anne sütüyle beslenmemek çevresel nedenler arasında gösterilmektedir (2). 1997 – 2006 yıllarını kapsayan ve sosyodemografik özellikleri inceleyen bir çalışmada yoksulluk seviyesinin altında yaşamak önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (57). Alerjik hastalığı ve üst solunum yolu hastalığı olanlarda, orta kulak hastalıkları daha sık görülmektedir (58). Üst solunum yolunun özellikle adenovirüs ve respiratuar sinsityal virüs kaynaklı enfeksiyonları diğer etkenlere göre daha sık olarak orta kulak hastalıkları ile komplike olmaktadır (59).

Ayrıca immüneyi etkileyen hastalıklar (diyabetes mellitus, kronik hastalıklar, immün sistem bozuklukları), beslenme bozuklukları, alerji, nazofarinkteki hipertrofik lenfoid dokunun varlığı, kraniofasial malformasyonların varlığı, AOM ve SOM'un yetersiz ve uygun olmayan tedavisi etiyolojik faktörler arasında yer almaktadır (26)

ROM ve KEOM hastalarında bazı genlerdeki mutasyonlar daha sık rastlanmaktadır; FBXO11 geni bunlardan biridir ve Transforming growth factor- β (TGF- β) yolunu yönetir (60). Orta kulak mukozasında müsin salgısını belirleyen MUC5B gen ve ürünleri effüzyon örneklerinde daha yüksek saptanmıştır (61). Yine inflamatuvar sitokin polimorfizmi taşıyan çocuklarda normal popülasyona göre interleukin-10 (IL-10) ve TNF- α effüzyon örneklerinde yüksek bulunurken IL-6 düşük olarak bulunmuştur (62) (63). EKOM ile ilişkili olabilecek genler 3p, 10q, 10q22.3 ve 19q olarak bildirilmiş olsa da henüz kanıtlanmamıştır (64)

Gastroözefagial reflü (GÖR) ve mide içeriğinin orta kulağa geçişi etiyolojide suçlanmaktadır (65). Bu faktörler dışında otitis medianın kronikleşmesinde büyük önemi olan iki lokal faktör de Östaki tüpü ve mastoidin durumudur. Eustachi borusu

siliver aktivite, havalanma ve koruyuculuk görevine sahiptir. Yapılan araştırmalarda KOM hastalarının mastoid kemiklerinin sağlıklı insanlara göre daha sklerotik ve havalanmasının az olduğu bulunmuştur (26).

2.3.2. Mikrobiyoloji

SKOM' da en sık rastlanılan bakteriler *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus species*, *Klebsiella pneumoniae*, diphtheroidler ve anaeroblardır (66). 2017 de yayınlanan bir çalışmada kolesteatomsuz kuru Kom'lu hastalarda %35 Proteobacteria (*Pseudomonas*), %32 Firmicutes (*Staphylococcus* ve *Peptoniphilus*), %29 Actinobacteria (*Corynebacterium*) ve % 4 oranında Bacteroidetes (*Prevotella*) (4%) türleri saptanırken kolesteatomlu KOM' da %60 Proteobacteria, % 24 Actinobacteria, %13 Firmicutes, %3 Bacteroidetes türleri saptanmış ve bu iki grup arasında üreyen bakteri türleri bakımından fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada kolesteatomsuz SKOM hastalarında % 36 Firmicutes, % 31 Actinobacteria, %29 Proteobacteria ve %2 Bacteroidetes türleri saptanırken kolesteatomlu SKOM hastalarında % 50 oranında Firmicutes, %33 Actinobacteria, Proteobacteria ve % 1 Bacteroidetes türleri izole edilmiştir (67). Ayrıca perfore kulak zarı ve akıntı DKY mikroorganizmalarını KOM' da orta kulak için patojen hale getirmektedir (67).

Sağlıklı yetişkinlerde DKY dan en fazla izole edilen türler koagülaz (-) *Staphylococcus* (% 63-83) ve *Corynebacterium diphtheriae* (% 19 - 32) şeklindedir (68). *Penicillium* grubu mantarlardan *Penicillium glabrum* normal DKY örneklerinden en fazla izole edilen mikroorganizmadır (68). Ayrıca KSOM' da en sık izole edilen mantarlar *aspergillus* ve *candida* türleridir (Tablo-2) (69).

Otitis medialı hastalarda orta kulak mukozasının enfeksiyona yatkın olduğu düşünölmektedir. Normal mukozada yer alan ve *Streptococcus pneumoniae* için tutunma faktörü gibi işlev gören N-asetilgalaktozamin bir hayvan deneyinde enfekte orta kulak mukozasında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (70). Ayrıca mukozal yüzeydeki epitel bazı gram (+) bakteriler için konak gibi davranarak immün kronik ve dirençli enfeksiyonlarda rol oynayabilmektedir (19). Bakterilerin biofilm aracılı nazofarengeal kolonizasyonu rekürren AOM hastalarında %94 oranında tespit edilmiştir (71). *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella*

catarrhalis ve Streptococcus pneumoniae orta kulak mukozasında hem tek patojen olarak hem de diğer bakteriler ile etkileşim halinde biofilm sentezleyip konak savunmasından kaçabilirler (72) .

Tablo-2: KSOM ve normal DKY'dan en sık izole edilen mikroorganizmalar; (68) ve (69)' dan yeniden düzenlenmiştir

KSOM ve normal DKY'dan en sık izole edilen mikroorganizmalar	
KSOM	Normal DKY
<p><u>Bakteri:</u></p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i></p>	<p><u>Bakteri:</u></p> <p><i>Staphylococcus auricularis</i> <i>Staphylococcus capitis</i> subsp. <i>capitis</i> <i>Turicella otitidis</i> <i>Alloiococcus otitis</i> <i>Brevibacterium otitidis</i> <i>Corynebacterium auris</i> <i>Staphylococcus caprae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (ARN02764)</p>
<p><u>Mantar:</u></p> <p><i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Candida krusei</i></p>	<p><u>Mantar:</u></p> <p><i>Candida parapsilosis</i> <i>Curvularia lunata</i> <i>Penicillium chrysogenum</i> <i>Penicillium glabrum</i> <i>Penicillium subgenus Penicillium</i> <i>Penicillium viridicatum</i></p>

2.3.3. Patoloji ve Sitokinler

Histopatolojik olarak kronik otitlerde, geriye dönüşümsüz bir doku patolojisi vardır. Yapılan araştırmalarda akut hastalığı takiben 2-3 hafta içerisinde dahi geriye dönüşümsüz değişikliklerin başladığı gösterilmiştir. Bir hayvan deneyinde miringotomi ve orta kulağa Haemophilus influenzae inokülasyonunu takiben 4. günde nötrofillerin, 14. günde lenfositlerin yara yerine maksimumu infiltrasyon gösterdiği ve miringotomi alanında diğer zar bölgelerine göre daha fazla kalsifikasyon meydana geldiği gösterilmiştir (73). EAOM da ekstraselüler alana sıvı

geçişini yöneten aquaporin moleküllerinden artış meydana gelmektedir (74). İnflamasyon ile birlikte orta kulağa sıvı ve hücre geçişi başlar ve konnektif dokudaki yapısal değişikliklerle devam eder; bu değişikliklerde metalloproteinazların etkisini araştıran bir çalışmada gelatinaz ve kaseinaz mukoz effüzyonlarda daha yüksek olarak bulunmuştur (8). Eosinofilik otitis media orta kulak mukozasına eosinofil infiltrasyonu ve effüzyonda yüksek Ig E seviyeleri ile karakterize olup sensörinöral işitme kaybı ve granülasyon dokusu oluşumuyla ilişkilidir (75). Mononükleer öncüllerden osteoklastların gelişmesiyle kemik rezorpsiyonu ve destruksiyonu başlar (76). Otitis media ile birlikte kemik yeniden oluşumunu uyararak osteoprotegerin gibi moleküllerin üretimi artar (9).

AOM ve KOM ile birlikte orta kulakta doku yeniden oluşumu, anjiogenez ve inflamatuvar hücre proliferasyonunu yöneten TNF- α , VEGF (vascular endothelial growth factor), BMPs (bone morphogenetic proteins), FGF (fibroblast growth factors), IL-1a, b, IL-2, IL-6 gibi bazı sitokinlerin normalden fazla sentezlendiği gösterilmiştir (15). TNF- α gen defekti bulunan farelerde TLRs moleküllerinin üretimi azalarak tüm inflamatuvar hücre proliferasyonu ve makrofaj fonksiyonları bozulduğu bulunmuştur (31). TLR4 defisiti orta kulaktaki inflamasyonun uzamasına neden olmaktadır (77). Ayrıca EAOM' lı çocukların adenoid dokularında normale göre azalmış iNOS (inducible nitric oxide synthase) seviyeleri tespit edilmiştir (78). Th2 kaynaklı sitokinler ve özellikle IL-10 ile EGFR mukozal hücre metaplazi ve hiperplazisini uyarırken IL-13 inhibe eder (16), (79). Doğal immün cevabın bir üyesi olan lizozim M orta kulak mukozasını korurken eksikliğinde enfeksiyonun şiddeti artar (26). GÖR, AOM patogenezi araştırmakta olup her iki hastalığı da olanlarda tedavi sonrasında orta kulaktaki pepsinojen seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (80). Sigara maruziyeti TNF-a, EGFR ve MUC5AC üzerinden mukus üretimini ve mukozal hücre proliferasyonunu artırarak inflamasyonda etkili olmaktadır (25).

Kolesteatom etyopatogenezi halen belirsiz olmakla birlikte IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, EGF (epidermal growth factor), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), KGF (keratinocytes growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), PTHrP (parathyroid hormone-related protein), TGF (transforming growth factor), TNF- α gibi sitokin ve büyüme faktörlerinin otokrin ve parakrin

etkileşimi özellikle kazanılmış kolesteatom gelişimindeki rolü ortaya konulmuştur (81).

2.3.4. İnflamasyon ve Adezyon Molekülleri

Akut otitis media (AOM) ve KOM ' da immün ve inflamatuvar yanıt bakteriyel ve viral otopatojenler tarafından başlatılmaktadır (32). ICAM-1 ve VCAM-1 immunglobülin süper ailesine ait hücre yüzey glikoproteinleridir. ICAM-1 kompleman bağlama ve adezyonda görev almakta olup endotel hücreleri, epitel hücreleri, lenfositler, NK (naturel killer) hücreleri ve makrofajlarda sentezlenmektedir (82) . ICAM-1' den ekstraselüler kısmının proteolitik ayrılması ile çözülebilir formu (s-ICAM-1) oluşur. IL-1, TNF- α , IFN- γ , lipopolisakkartiler (LPS) tarafından endotel hücrelerin uyarılmasıyla ICAM-1 sentezi artar (Tablo-3) (83). VCAM -1 endotel hücrelerinde ve PMN' de (polimorf nükleotidli lökositler), IL-1, IL- 4 ve TNF- α aracılığı ile sentezlenir ve hücre adezyonunda görev alır (84). Uyarı sonucu adezyon molekülleri hücre yüzeyinde 2-4 saatte belirlenebilir ve uyarının ortadan kalkmasıyla 24-72 saat sonra kaybolur.

M. catarrhalis lipo-oligo-sakkarid (LOS) monositlerde proinflamatuvar sitokinleri ve özellikle ICAM-1, TLR 4 ve TNF- α bağımlı yollardan arttırmaktadır (33). ICAM-1 ve VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1) proinflamatuvar sinyal ile birlikte lökositlerin vasküler epitele adezyonu ve ekstrasvasküler alana geçişinde rol oynadığından otojenik enfeksiyonlarda da orta kulak effüzyonu ve serumda çözülebilir formları (soluble ICAM-1 , soluble VCAM-1) artış göstermektedir (34), (35), (36). Aynı zamanda süpuratif KOM varlığında patojen fungal olabilmektedir (37). Otopatojen bir mantar olan Aspergillozis türlerinin özellikle invazif formlarında adezyon moleküllerinin üretiminin indükleniği gösterilmiştir (38).

s-ICAM-1 mukoid effüzyonlarda seröz effüzyonlara kıyasla daha yüksek olarak bulunurken s-VCAM-1 seviyesi seröz ve mukoid effüzyonlarda benzerlik göstermektedir. Ayrıca s-VCAM-1 atopik kişilerin orta kulak effüzyonlarında atopik olmayanlara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur (36).

Tablo-3: s-ICAM-1 Sentezini Arttıran ve Azaltan Durumlar ve Moleküller: (85)' den yeniden düzenlenmiştir.

s-ICAM-1 Sentezini Arttıran ve Azaltan Durumlar ve Moleküller	
Arttıranlar	Azaltanlar
TNF- α	IL-10
IL-1	TGF β -1
IL-6	Rhinovirüs
IFN- γ	İnsulin
Angiotensin II	n-3 yağ asitleri
Satüre yağ asitleri	Antioksidanlar
Alkol	

Kolesteatomun tüm epidermal tabakalarında normal deriye göre artmış s-ICAM-1 üretimini gösteren çalışmalar mevcuttur (86), ancak başka bir çalışmada ICAM ve VCAM moleküllerinin, pediatrik ve yetişkin popülasyondaki kazanılmış kolesteatom epitelindeki sentezi açısından normal DKY epiteline göre anlamlı bir fark saptanmamıştır (87). Kronik otitis mediada serumda s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 ölçülen çalışma yoktur.

2.4. Kronik Otitis Media Cerrahisinde Kullanılan DKY Tampon Materyalleri

Kronik otitis media cerrahisinden sonra DKY tamponları cerrahi sahayı dışarıdan korumak, TM greftlerini desteklemek, cilt fleplerini kemik kanala uyumunu sağlamak, devam eden kanamaları durdurmak amacıyla kullanılmaktadır (39). En sık ve uzun zamandır kullanılan tampon materyali bizmut-iodoform parafin pasta (bismuth subnitrate 250mg/g, iodoform 500mg/g, sıvı parafin 100mg/g ve beyaz yumuşak parafin 150mg/g) emdirilmiş %100 pamuk gaz şeritlerdir. % 0.4 ile % 2 arasında değişen alerjik reaksiyon ve bismut toksisitesi gibi yan etkileri mevcuttur (88). Bir diğer tampon materyali ıslanınca genişleyen sıkıştırılmış

polivinil-asetat süngerden oluşan meroseldir (89). Aynı zamanda farklı ilaç kombinasyonlarını içeren pomatlar, DKY şeklini alan plastik levha şeklinde materyaller, emilebilir jelatin sünger (spongostan) aynı amaçla kullanılabilir (39). İdeal tampon materyalinde aranan özellikler yerleştirilmesi ve çıkarılmasının kolay olması, bakteri kolonizasyonuna dirençli olması, alerjen olmaması, hareket etmemesi, ototoksik olmaması ve dış kulak kanalı cildine mekanik destek sağlaması şeklinde sıralanmıştır. İdeal tampon yoktur. Bahsedilen tamponların postoperatif granülasyon, akıntı, stenoz bakımından aralarında anlamlı fark bulunamamıştır ancak tampon boşaltımı sırasında plastik levhalar daha iyi tolere edilmektedir (39). Endaural yaklaşımlarda tampon kullanılmasının herhangi bir avantaj sağlamadığını gösteren yayınlarda mevcuttur (90,91).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul Onayı: Çalışma için ‘İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu’ndan 31.03.2016 tarih ve 53 sayılı karar ile izin alındı. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalar için ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu’ hasta velileri ya da yakınları eşliğinde açıklanarak dolduruldu ve imzalatıldı. Ayrıca her hasta için hastaneye geliş tarihi, yaşı, cinsiyeti, ameliyat olduğu tarih, ameliyat tipi, ameliyat sırasındaki bulgular, kullanılan tampon materyali, ek hastalıklar, postoperatif özellikler, odyometri ölçümlerini içeren ‘Olgu Rapor Formu’ dolduruldu.

Çalışmanın Tasarımı: Çalışmaya 1 Eylül 2016 - 1 Eylül 2017 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi KBB Kliniğinde kronik otitis media nedeni ile cerrahi uygulanan hastalar prospektif olarak dâhil edildi. Kullanılan tampon materyaline göre (spongostan, merosel ve gaz şerit) 3 çalışma grubu oluşturuldu. Hesaplanan örneklem büyüklüğüne göre rastgele sayılar tablosu kullanılarak çalışmaya dâhil edilecek hastalara numaralar verildi. Çalışmaya alınan hastaların herhangi bir nedenden ötürü çalışma dışı kalması ve gruplara eşit sayıda hasta alınmaması ihtimaline karşın örneklem sayısı hedeflenen sayıdan fazla tutuldu (92). Hasta seçimi yapıldıktan sonra çalışmayı yapan ekip tarafından hastanın operasyonu, seçilen tampon materyali, postoperatif kontrol düzeni ile ilgili cerrahi ekibe herhangi bir müdahalede bulunulmadı. Cerrahi ekibe hangi hastanın çalışmada yer alıp almayacağı bildirilmedi.

Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri: Çalışmaya KOM nedeni ile cerrahi tedavi kararı verilen hastalar dahil edildi. DKY tamponlarına göre oluşturulan ve sadece kapalı teknik 'Canal Wall Up: CWU' cerrahi uygulanan hastalardan orta kulak risk endeksi (MERİ) 1-3 arası olan hastalar dahil edildi. Ameliyat öncesi DKY akıntısı olan hastalar, karşı kulağında KOM olanlar, daha önce DKY arka duvarının korunmadığı açık teknik 'Canal Wall Down: CWD) cerrahi geçirenler, otoimmün hastalık tanısı olanlar, immünsüpresif hastalar, diyabetik hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Örneklem Büyüklüğü Hesaplanması: Örneklem büyüklüğü hesaplanırken G*Power 3.1.0 paket programı kullanıldı. Çalışmadan öncesi (a priori) yapılan örneklem hesaplarına göre: ilişkili gruplarda t testi için iki yönlü, $1-\beta$ (güç)= 0,95, $\alpha= 0,05$, etki büyüklüğü (d)= 0.5 alınarak örneklem büyüklüğü toplam 54 olarak hesaplandı. Ki kare uyum testi için $1-\beta:= 0.95$, $\alpha= 0,05$, etki büyüklüğü (w) = 0,9 olarak belirlendi ve her gruptaki hasta sayısı 25 olarak hesaplandı. Tekrarlayan ölçümlerde gruplar arası ve grup içi etkileşim için anova testinde: $1-\beta=0.95$, $\alpha=0.05$, etki büyüklüğü (f)= 0,5, grup sayısı= 3 ölçüm sayısı= 2, correlation among repeated measures= 0,5, nonsphericity correction (ϵ)= 1 olarak alındığında her gruptaki hasta sayısı 21 olarak belirlendi (93).

Ameliyat Tekniği ve Tampon Seçimi: Hastalara genel anestezi altında postaurikuler yaklaşımla Tip-1 timpanoplasti uygulandı. Ameliyat bitiminde DKY TM greftinin spongostan (SURGİSPON[®]; jelatin tampon, Gujarat, İndia) ile lateralden desteklenmesini takiben DKY lateraline 1x1x2 cm boyutunda ezilmiş spongostandan elde edilen rulo, 2x0,5 cm boyutlarında % 100 pamuk hidrofily, otoklavda buhar ile sterilize edilmiş (TRANS ELİTE, buharlı otoklav, Ankara, Türkiye) gaz şerit ve 9x15 mm boyutundaki meroselden (IVALON[®] Ear Wicks, Connecticut, USA) hazırlanan tamponlar yerleştirildi. Tüm DKY tamponları nitrafurazon pomat (Furacin % 0.2, Zentiva, Kırklareli, Türkiye) ile kaplandı. Ameliyattan sonra tüm hastalar yedinci günde tampon boşaltılması için çağırıldı. Bu süre içerisinde alerjisi olmayan tüm hastalara sefuroksim aksetil günlük 1 gr bölünmüş iki dozda reçete edildi.

Serum Toplanması ve Değerlendirilmesi: Tüm hastalardan operasyondan bir gün önce ve operasyondan üç hafta sonra 5 ml periferik venöz kan (Greiner bio-one; Z serum Clot Activatör-9 ml, PA, USA) örneği alındı. Alınan venöz kanlar en geç 4 saat içinde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Periferik venöz kanlar 2000 x g'de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum kısımları tüm hastalar toplanıncaya kadar -80 C de bekletildi. Serum örneklerinde s-ICAM-1, s-VCAM-1 (eBioscience[™] Human s-ICAM-1/s-VCAM Platinum ELISA Kit, Vienna, Austria) düzeyleri Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi

Mikrobiyoloji laboratuvarında, ELISA yöntemiyle üretici firma talimatları doğrultusunda kantitatif olarak çalışıldı. Sonuçlar s-ICAM - 1 ve s-VCAM-1 için ng/ml cinsinden hesaplandı.

DKY sürüntü örneklerinin değerlendirilmesi: Hastalardan ilk olarak operasyondan bir gün önce ve postoperatif yedinci günde DKY tamponu boşaltıldıktan sonra oto mikroskop altında steril kulak spekulumu içerisinde esnek saplı standart bir eküvyonla (1 ml modified Stuart's besi yeri içeren; FIRATMED, İstanbul, Türkiye) örnek alımı yapılarak steril tüp içerisinde örnekler yarım saat içinde laboratuara ulaştırıldı. DKY' ndan aerobik ve anaerobik bakteriler ve mantarlar için 3 ayrı sürüntü örneği alındı. Mantar kültürü için; steril eküvyonla alınan örnek 1 ml sıvı saboraud besiyerine koyuldu. Laboratuara ulaşan örnekler teslim alınır alınmaz işleme alındı. Kulak sürüntü örnekleri; aerobik bakteriler için %5 kan ilave edilmiş Brain Heart agar, Eozin-Metilen Blue (EMB) agar ve Çikolatamsı ağara ekilerek 37 C° etüve konularak 24 saatlik inkübasyon sonunda değerlendirildi gerekli durumlarda inkübasyon süreleri 48 saate uzatılarak tekrar değerlendirmeye alındı. Anaerobik bakteriler için %5 koyun-kanlı agar, Eozin-Metilen Blue (EMB) agar ve Çikolatamsı ağara ekilen örnekler anaerobik jar içinde (Gazpak™ EZ, Anaerobic Container System, New Jersey, USA) etüve kaldırıldı ve 48 saatlik inkübasyon sonunda değerlendirilmeye alındı. Mantar kültürü için ; kulak sürüntü örnekleri SDA/PDA (Sabouraud dextrose agar / Potato dextrose agar) besiyerlerine seyreltilerek tek koloni ekimi yapıldı. Plaklar 27 C° deki etüvde 10 gün (her gün kontrolü yapılarak) inkübe edildi . Ekilen örneklerin değerlendirilmesi üremelere ait koloni sayımı (Colony forming unit, koloni oluşturan birim, CFU/ml) ile makroskopik olarak yapıldı. Kolonilerden hazırlanan gram boyalı preparatlar değerlendirilerek morfolojileri belirlenen bakteri ve mantarların identifikasyonları otomatize sistemler (BD Phoenix™ automated identification and susceptibility testing system, New Jersey, USA) kullanılarak gerçekleştirilirken, örneklerde üreyen küfler ise laktofenollü pamuk mavisi ile boyanarak mikroskopik inceleme sonucu isimlendirilmiştir.

DKY Muayenesi ve Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi: DKY tamponu boşaltıldıktan sonra tüm hastalara siprofloksasin (3 mg/ml) ve deksametazon (1 mg/ml) damla (8 saat ara ile 3 damla) reçete edildi ve hastalar 2 hafta sonra tekrar kontrole çağırıldı. Bu kontrolde DKY oto mikroskop altında temizlenerek muayene yapıldı. Tüm muayeneler tek hekim tarafından yapıldı. DKY fleplerinin durumu, DKY stenozu mevcudiyeti ve TM greftinin durumu incelendi ve kaydedildi.

Değerlendirmeye Alınan Sonuçlar: Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, yapılan operasyon şekli kaydedildi. Ameliyat öncesi ve ameliyattan sonra en erken 12. haftada olacak şekilde odyometri yapılarak hava ve kemik yolu işitme eşikleri (500, 1000, 2000, 4000 Hz, Saf Ses Ortalaması: SSO) tespit edildi. Tüm hastaların ameliyat öncesinde ve ameliyattan bir hafta sonra alınan DKY sürüntü örneklerindeki mikroorganizma üreme durumu belirlendi. Ayrıca tüm hastaların ameliyat öncesinde ve ameliyattan üç hafta sonra alınan serum örneklerinde s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 düzeyleri tespit edildi. Ameliyattan üç hafta sonra DKY muayenesi yapılarak DKY fleplerinin kanala uyumu, stenoz varlığı incelenerek bunlardan herhangi birisinin varlığı DKY yara iyileşmesinde defekt olarak kabul edildi. Tüm hastalar en az 6 ay takip edildi. Hastaların değerlendirmeye alınan klinik ve sosyodemografik özellikleri tablo 4' de özetlenmiştir.

Belirtilen süre sonunda KOM cerrahisi yapılan 145 hastadan 71 hastanın sonuçları değerlendirmeye alındı. DKY tamponlarına göre 24 hasta merosel grubunda, 23 hasta gaz şerit grubunda, 24 hasta spongostan grubunda yer aldı.

İstatistiksel Analiz : Verilerin analizi SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normallik varsayımı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama \pm standart sapma, uymayanlar medyan (min. - max.) şeklinde ifade edildi.

Gruplar arası parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında ANOVA, parametrik olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal – Wallis testi kullanıldı. Preoperatif ve postoperatif serum s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerlerinin

karşılaştırılmasında ilişkili örneklerde t testi ve Repeated Measure T testi kullanıldı.

Tablo - 4: Değerlendirmeye alınan özellikler

Preoperatif	Postoperatif
Yaş	Tampon materyali
Cinsiyet	DKY stenozu
Operasyon tipi	DKY fleplerinin durumu
SSO	SSO
DKY patojen üreme	DKY patojen üreme
s-VCAM-1	s-VCAM-1
s-ICAM-1	s-ICAM-1
	Greft başarısı

* SSO: Saf ses ortalaması

Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans analizi ile, cinsiyet dağılımı, gruplara göre DKY‘ da Patojen üreme durumu, DKY da iyileşme durumu ve diğer bulgular Pearson Ki Kare testi ve McNemar testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman’ın “rho” katsayısı ve önemlilik düzeyi saptanarak incelendi. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 71 hastanın sonuçları değerlendirmeye alındı. Hastaların 29 'u (% 40,8) erkek, 42' si (% 59,2) kadın ve yaş ortalaması $36,1 \pm 15,0$ olarak saptandı. KOM hastaların 43' ünde sol kulakta (% 50,6) 28' inde (% 39,4) sağ kulaktaydı. Kulak zarı perforasyonun büyüklüğü zarın yarı çapı ile kıyaslandığında 64 hastada (%90,1) perforasyon TM yarı çapından küçük, 7 hastada (%9,9) büyük olarak saptandı. 23 hastada (% 32,4) sigara alışkanlığı mevcuttu. Ameliyat öncesi alınan DKY sürüntü örneklerinde 10 hastada (%14,1) patojen mikroorganizma üremesi saptanırken ameliyat sonrası alınan örneklerde 17 hastada (%23,9) üreme saptandı. Ameliyattan üç hafta sonra yapılan DKY muayenesinde 17 (%23,9) hastada iyileşmede defekt saptanırken hiç bir hastada TM greft perforasyonu saptanmadı. Ameliyat öncesi SSO $40,7 \pm 21,4$ dB olarak saptanırken ameliyat sonrası SSO $25 \pm 14,3$ dB olarak bulundu. Ortalama izlem süresi $14,3 \pm 3,5$ ay olarak tespit edildi. 71 hastanın 24'ünde (% 33,8) DKY tamponu olarak merosel, 24'ünde (% 33,8) spongostan rulo, 23'ünde (% 32,4) gaz şerit kullanıldı.

Preoperatif DKY sürüntü örneklerinde 10 hastada (% 14,1) üreyen 11 patojenden 7'si (% 63,6) bakteri, 4'ü (% 36,4) mantar olarak saptandı. En sık üreyen bakteri *Staphylococcus Auricularis* iken (n= 2, % 18,1), *candida parapsilosis complex* (n= 4, % 36,4) en sık üreyen mantar türü olarak saptandı (Tablo-5).

Postoperatif alınan sürüntü örneklerinde üreme olan 17 hastanın (%23,9) 9'unda (% 52,9) bakteri saptanırken 8'inde (% 47,1) mantar üremesi tespit edildi. Bunlar arasında en sık rastlanan bakteri türü koagülaz negatif *Staphylococcus*' lar iken (n=4, % 23,5), en sık rastlanan mantar ise *Candida Parapsilosis Complex* (n=5, % 29,4) olarak saptandı (Tablo-6).

Tablo-5: Preoperatif DKY kültüründe üreyen patojen mikroorganizmalar

MİKROORGANİZMALAR TÜRÜ*			
BAKTERİLER		MANTARLAR	
<i>STAPHYLOCOCCUS AURICULARIS</i>	n=2, % 18,6	<i>CANDIDA PARAPSİLOSIS</i> <i>COMPLEX</i>	n=4, % 36,4
<i>ESCHERİCHİA COLİ</i>	n=1, % 9		
<i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	n=1, % 9		
<i>PROTEUS MİRABİLİS</i>	n=1, % 9		
<i>PROTEUS VULGARİS</i>	n=1, % 9		
<i>ACHROMOBACTER SPECİES</i>	n=1, % 9		
TOPLAM	n=7, % 63,6	TOPLAM	n= 4, % 36,4

* 1 hastada aynı anda 2 adet patojen üremiştir.

Merotel kullanılan 24 hastanın 8'sinde (% 33,3) spongostan rulo kullanılan 24 hastanın 5' inde (%20,8), gaz şerit kullanılan 23 hastanın 4'ünde (% 17,4) postoperatif DKY kültüründe patojen mikroorganizma üretilmiş olup istatistiksel analizde DKY tampon çeşidi ile kültür sonuçları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,400$, Pearson Ki-Kare testi). Lojistik regresyon analizinde aynı şekilde DKY patojen mikroorganizma varlığı tampon materyalinden etkilenmemektedir (merotel: $p=0,210$, spogostan rulo: $p=0,760$, gaz şerit: $p=0,580$).

Tablo - 6: Postoperatif DKY kültüründe üreyen patojen mikroorganizmalar.

MİKROORGANİZMA TÜRLERİ*			
BAKTERİLER		MANTARLAR	
<i>STAPHYLOCOCCUS EPİDERMİDİS</i>	n=3, % 17,6	<i>CANDİDA PARAPSILOSİS COMPLEX</i>	n=5, % 29,4
<i>STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS</i>	n=1, % 5,8	<i>PENİCİLLUM</i>	n=1, % 5,8
<i>STREPTOCOCCUS MUTANS</i>	n=1, % 5,8	<i>CANDİDA GLABRATA</i>	n=1, % 5,8
<i>PROTEUS MİRABİLİS</i>	n=1, % 5,8	<i>MALASSEZİA PACHYDERMATİS</i>	n=1, % 5,8
<i>ACHROMOBACTER SPECİES</i>	n=1, % 5,8		
<i>ALCALİGENES FAECALİS</i>	n=1, % 5,8		
<i>MICROCOCCUS SPP.</i>	n=1, % 5,8		
TOPLAM	n=9, % 52,9	TOPLAM	n= 8 % 47,1

DKY tamponu olarak merosel kullanılan 24 hastada preoperatif alınan DKY sürüntüsünde 2 hastada (% 8,3) patojen saptanırken, aynı grupta postoperatif DKY sürüntüsünde 8 (% 33,3) hastada patojen mikroorganizma saptanmış olup oranlar arasındaki ortalama 3,66 kat artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,031$, McNemar testi). Fakat spongostan ve gaz tampon kullanılan hastalarda preoperatif ve postoperatif DKY kültürlerinde patojen mikroorganizma saptanma oranları arasında McNemar testine göre anlamlı fark yoktur.

Tamponlar boşaltıldıktan sonra yapılan DKY muayenesinde stenoz ve DKY fleplerinin durumu incelenerek 17 hastada (% 23,9) yara iyileşmesinde defekt

saptandı. DKY tamponu olarak merosel kullanılan 24 hastanın 6' sında (% 25,0), spongostan rulo kullanılan 24 hastanın 2'sinde (% 8,3), gaz şerit kullanılan 23 hastanın 9'unda (% 39,1) postoperatif kontrollerde yara iyileşmesinde defekt mevcuttu. Univaryant analizde oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,046$). Multivaryant analizde spongostan rulo kullanılan grupta DKY yara iyileşmesinde defekt oranı daha düşük olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,022$). Gaz şerit grubunda DKY yara iyileşmesinde defekt oranı istatistiksel olarak anlamlı bir daha yüksek olarak tespit edilmiştir ($p=0,002$). Merosel kullanımı DKY' da yara iyileşmesini etkilememektedir ($p=0,370$). Ayrıca cinsiyet ve sigara DKY yara iyileşmesini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilememektedir (sırasıyla $p= 0,593$ ve $p= 0,770$).

Ameliyat sonrası alınan DKY sürüntü örneklerinde normal flora üreyen 54 hastanın 12'sinde (% 22,2) DKY yara iyileşmesinde defekt saptanırken patojen üreme saptanan 17 hastanın 5'inde (% 29,4) defekt saptanmış olup oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p= 0,380$). Ayrıca sigara alışkanlığı bulunan 23 hastanın 6'sında (% 26,1) ameliyat öncesi alınan DKY kültüründe patojen mikroorganizma üremesi saptanırken sigara kullanmayan 48 hastanın 4'ünde (% 8,3) üreme saptanmış olup sigara içimi ve preoperatif DKY kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,053$). Benzer şekilde sigara içen hastaların 7'sinde (% 30,4) ameliyattan sonra alınan DKY sürüntülerinde üreme saptanmış, sigara kullanmayan hastaların 10'unda (% 20,8) üreme tespit edilmiş olup sigara içimi ile postoperatif DKY kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,375$). Cinsiyet hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrasında DKY sürüntü örneklerinde patojen üreme olma durumunu anlamlı bir şekilde değiştirmemektedir (sırasıyla $p= 0,618$ ve $p= 0,550$).

71 hastanın preoperatif ortalama s-ICAM-1 değeri $554,3 \pm 176,8$ ng/ml, s-VCAM-1 değeri $545,9 \pm 257,4$ ng/ml postoperatif s-ICAM-1 değeri $486,8 \pm 131,0$ ng/ml, s-VCAM-1 değeri $265,8 \pm 171,9$ ng/ml olarak saptanmıştır. İlişkili örneklemelerde t-testi istatistiğine göre postoperatif s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerleri preoperatif döneme göre anlamlı olarak azalmıştır (sırası ile $p<0,001$, CI: 33,1 - 101,9 ng/ml; $p<0,001$, CI: 222,5 - 337,6 ng/ml). Preoperatif ve postoperatif s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerleri cinsiyet, sigara içimi, ameliyat öncesi ve ameliyat

sonrası alınan DKY kültürlerinde patojen mikroorganizma varlığı, postoperatif DKY yara iyileşmesi durumu ve perforasyon büyüklüğünden istatistiksel olarak etkilenmemektedir ($p>0,05$, ayrıntılı olarak Tablo-7' de verilmiştir). Sağ kulakta KOM nedeni ile ameliyat edilen 28 hastada (% 39,4) ameliyat öncesi alınan serum örneklerinde ölçülen s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerleri ile ameliyat sonrası ölçülen s-VCAM-1 değeri anlamlı bir şekilde düşük saptandı (sırası ile $p=0,004$; $p=0,003$; $p=0,003$) Ameliyat sonrası serum örneklerinde ölçülen s-ICAM-1 değerlerinde sağ ve sol kulağında KOM nedeni ile ameliyat olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p= 0,946$).

One Way Anova test istatistiğine göre postoperatif ölçülen s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerleri kullanılan dış kulak yolu tampon materyalinden etkilenmemektedir (Tablo-8).

Ayrıca DKY' da patojen saptanan tüm örnekler (preoperatif ve postoperatif) dahil edildiğinde kültürde bakteri ya da mantar üreyen gruplarda s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,210$ ve $p= 0,501$ bağımsız örneklerde t testi)

Tablo-7: Preoperatif ve postoperatif s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerleri (ng/ml) ve gruplar arasında saptanan p anlamlılık katsayıları.

Özellik (n)		Preop s-ICAM (ng/ml)	Preop s-VCAM (ng/ml)	Postop s-ICAM (ng/ml)	Postop s-VCAM (ng/ml)
Cinsiyet	Erkek (29)	584,5 ± 208,0	551,3 ± 262,1	465,5 ± 156,7	289,2 ± 210,2
	Kadın (42)	533,5 ± 150,8	542,1 ± 256,8	501,4 ± 109,5	249,6 ± 140,2
	p	0,236	0,885	0,260	0,380
Sigara	Var (23)	578 ± 197,0	590,3 ± 269,6	479,8 ± 141,3	310,2 ± 220,1
	Yok (48)	543 ± 167,3	524,6 ± 251,5	490,1 ± 127,2	244,5 ± 141,2
	p	0,440	0,318	0,758	0,201
Preop DKY kültürü	Patojen (10)	604,7 ± 216,7	592,5 ± 242,7	523 ± 146	325,6 ± 231,8
	Flora (61)	546,1 ± 170,1	538,2 ± 260,9	480,7 ± 128,7	256 ± 160,4
	p	0,603	0,395	0,514	0,283
Postop DKY kültürü	Patojen (17)	583,8 ± 218,1	529,6 ± 246,6	476,5 ± 155,8	335,3 ± 247,3
	Flora (54)	545,1 ± 162,9	551 ± 262,8	490 ± 123,7	143,9 ± 136,1
	p	0,671	0,751	0,632	0,213
DKY yara iyileşmesi	Normal (54)	556 ± 183,8	550 ± 265	488,7 ± 133,8	266,1 ± 177,2
	Defekt (17)	549,2 ± 157,5	532,8 ± 239,0	480,5 ± 125,2	264,8 ± 159
	p	0,930	0,835	0,936	0,793
Perforasyonun büyüklüğü	<yarıçap (64)	619,4 ± 254,4	639,8 ± 411,9	582,4 ± 225,7	298,1 ± 268,5
	>yarıçap (7)	547,2 ± 167,4	535,6 ± 237,5	476 ± 114,4	262,2 ± 160,8
	p	0,475	0,839	0,153	0,870

Tablo-8: DKY tamponlarına göre Postoperatif s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerleri (ng/ml)ve One Way Anova test istatistiği sonuçları.

Ölçüm	DKY tamponu	Sayı	Ortalama	SD	p
Postoperatif s-ICAM-1	Merosel	24	510,5	160,6	0,412
	Spongostan rulo	24	460,0	92,8	
	Gaz şerit	23	490,0	131,2	
	Toplam	71	486,8	131,0	
Postoperatif s-VCAM-1	Merosel	24	254,8	208,0	0,729
	Spongostan rulo	24	254,0	143,3	
	Gaz şerit	23	289,5	162,7	
	Toplam	71	265,8	171,9	

DKY tamponu olarak merosel kullanılan grupta postoperatif ölçülen s-ICAM-1 ortalama 52,5 ng/ml azalırken ilişkili örneklerde t testine göre bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0,16). Spongostan rulo ve gaz şerit grubunda ölçülen ortalama postoperatif s-ICAM-1 değerleri anlamlı şekilde azalmıştır (spongostan rulo: p= 0,027, gaz şerit: p=0,002). Postoperatif s-VCAM-1 değerleri postoperatif olarak tüm gruplarda anlamlı bir şekilde azalmıştır (tüm gruplarda p<0,001).

Post-Hoc güç analizinde preoperatif ve postoperatif s-ICAM -1/ s-VCAM-1 değerlerinin karşılaştırıldığı ilişkili örneklerde t-testinde etki büyüklüğü (ρ)= 0,4 olarak belirlendiğinde $1-\beta= 0,982$ olarak belirlenmiştir. DKY tampon materyaline göre iyileşmenin durumunun incelendiği Ki-Kare analizinde $df=2$, etki büyüklüğü (w)= 0,4 olarak belirlendiğinde $1-\beta= 0,932$ olarak saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

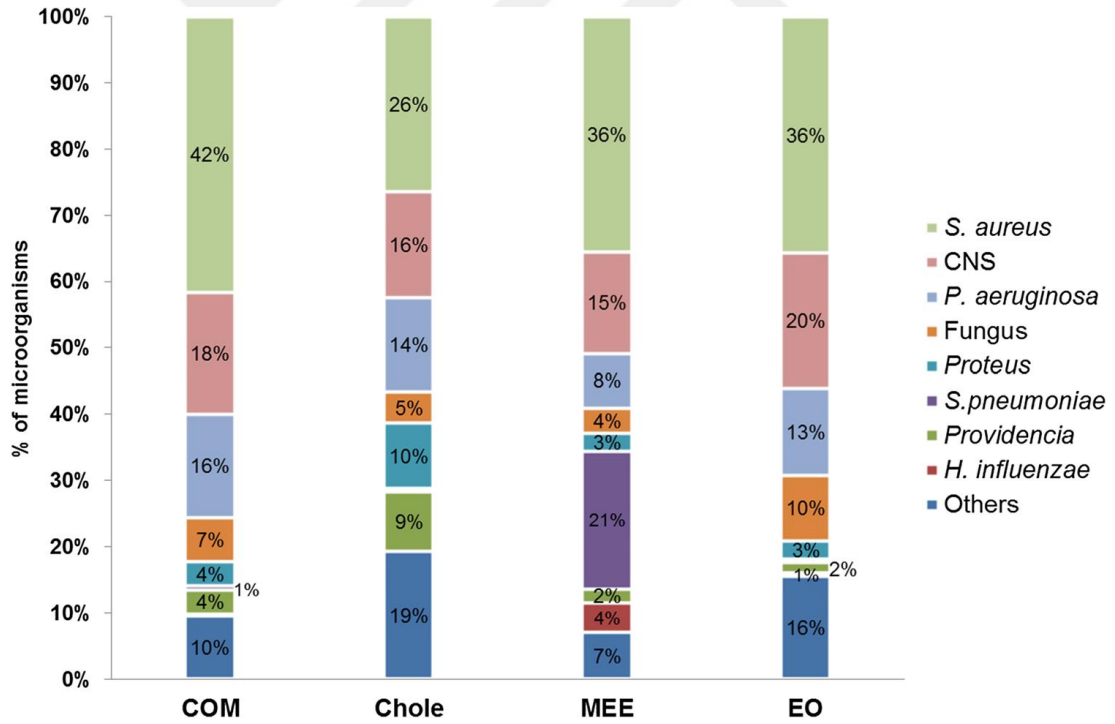
KOM patogenezi halen karmaşık ve multifaktöryeldir (28). Bununla birlikte inflamasyon başladıktan sonra iyileşme ve yeniden yapılanmayı yöneten bazı doğal immün yanıt gen elemanları ile sinyal yollarının etkisi gösterilmiştir (29). Bunun yanında Akut otitis media ve KOM ' da immün ve inflamatuvar yanıt bakteriyel ve viral otopatojenler tarafından başlatılabilmektedir (32). Ayrıca perfore kulak zarı ve akıntı DKY mikroorganizmalarını KOM' da orta kulak için patojen hale getirmektedir (67).

Stroman ve ark.'nın 2011 yılında yayınlanan çalışmasında 164 sağlıklı dış kulak kanalından ve serumenden kültür alınmış, dış kulak yolu kültüründe 147 hastada toplam 303 bakteri ve 7 mantar kolonizasyonu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada *Staphylococcus auricularis* en fazla izole edilen mikroorganizma (n= 63, % 20,3) iken bunu *Staphylococcus epidermidis* (n= 51, % 16,4) olarak saptanmış. 10 (% 3) DKY kültüründe *Mikrokok*, 3 hastada (% 1) *Pseudomonas aeruginosa*, 1 (% 0,3) hastada *Proteus mirabilis*, 3 (% 1) hastada *Candida parapsilosis* ve 4 (% 1,2) saptanmıştır (68). 2017 de yayınlanan bir çalışmada 154 hastanın orta kulak mukozasından toplanan örneklerde 16 s RNA ile yapılan PCR (polymer chain reaction) çalışmasında kolesteatomsuz kuru KOM' lu hastalarda %35 Proteobacteria (*Pseudomonas*), %32 Firmicutes (*Staphylococcus* ve *Peptoniphilus*), %29 Actinobacteria (*Corynebacterium*) ve % 4 oranında Bacteroidetes (*Prevotella*) türleri saptanırken kolesteatomlu KOM' da %60 Proteobacteria (*Pseudomonas*), % 24 Actinobacteria (*Corynebacterium*), %13 Firmicutes (*Staphylococcus* ve *Peptoniphilus*), %3 Bacteroidetes (*Prevotella*) türleri saptanmış ve bu iki grup arasında üreyen bakteri türleri bakımından fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada kolesteatomsuz SKOM hastalarında % 36 Firmicutes, % 31 Actinobacteria, % 29 Proteobacteria ve % 2 Bacteroidetes türleri saptanırken kolesteatomlu SKOM hastalarında % 50 oranında Firmicutes, %33 Actinobacteria, Proteobacteria ve % 1 Bacteroidetes türleri izole edilmiştir. Bu sonuçlara göre SKOM' da saptanan mikroorganizma türleri kolesteatom varlığından, normal orta kulak mukozasından, pediatrik (< 14 yaş) yada yetişkin kuru KOM' dan toplanan örneklerden anlamlı farklılık göstermemiştir (67). Genel olarak süperatif KOM' da en sık izole edilen

bakteriler *Staphylococcus aerus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. (94) (95). 2016 yılında yayımlanan ve 20 yıllık bir zaman dilimi içerisinde 1995, 2000, 2004, 2009 ve 2013 yıllarına ait 1445 kültürün incelendiği başka bir çalışmada *Staphylococcus aerus* tüm kulak enfeksiyonlarında (kolesteatomsuz KOM, kolesteatomlu KOM, effüzyonlu otit, eksternal otit) en sık saptanan mikroorganizma olarak bildirilmiştir; diğer patojenler ve oranları Resim-3 de gösterilmiştir (96).

Resim-3:1995-2013 yılları arasında kulak enfeksiyonlarında saptanan mikroorganizma türleri ve enfeksiyona göre sıklıkları (96).

(Kolesteatomsuz KOM; COM, Kolesteatomlu KOM; CHOLE, Effüzyonlu otit; MEE, Eksternal otit; EO)

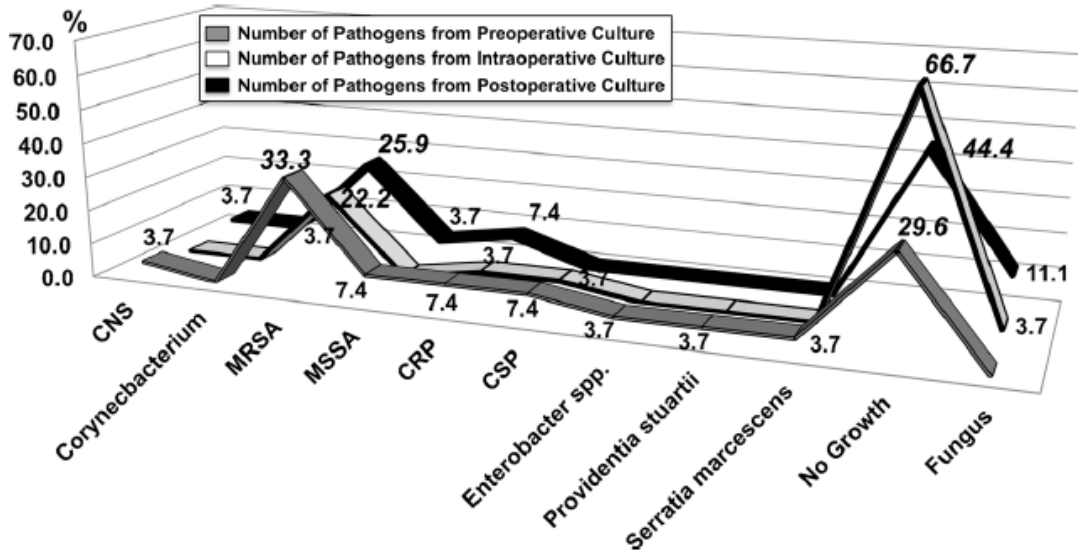


Çalışmamızda preoperatif 71 dış kulak yolu kültüründe 10 sürüntü örneğinde (% 14,1) patojen mikroorganizma tanımlanmış olup en çok saptanan bakteri *Staphylococcus Auricularis* iken (n= 2, % 18,1), *Candida parapsilosis complex* (n= 4,

% 36,4) en sık üreyen mantar türü olarak bulundu. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar sunulan çalışmalar ile benzerdir. Bunun yanında bu sonuçlar literatür ile birlikte değerlendirildiğinde TM bütünlüğünün kaybolursa bile kuru KOM ' da orta kulak ile DKY florası benzerlik göstermektedir.

Ahn ve ark. 2011 yılında yayınladıkları çalışmasında 252 KOM hastası varsa preoperatif akıntı kuruyuncaya kadar tedavi edilip ardından preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde 2 yıl takip edilerek akıntı olması durumunda ve 2 haftalık tedavinin ardından alınan kulak kültürlerindeki üremeyi incelemişler, preoperatif 151 (% 59) hastada bakteri, 15 (% 6) hastada mantar , intraoperatif 46 (% 18) hastada bakteri, 76 (% 30) hastada mantar, postoperatif kulak akıntısı olan 27 hastanın 12'si (% 45) bakteri, 3'ünde (% 11) mantar tespit etmişlerdir. Her üç dönemde en sık rastlanan mikroorganizma Staphylococcus aerus (metisilin dirençli) olarak bildirilmiştir (preoperatif % 34, intraoperatif % 41, postoperatif % 60; diğer organizma ve oranları Resim-4' de sunulmuştur) (97).

Resim-4: Preoperatif , intraoperatif , postoperatif izole edilen mikroorganizma türleri ve oranları (97).



Çalışmamızda postoperatif alınan 71 dış kulak yolu kültürünün 17'sinde patojen saptanmış olup bunların 9'u (% 52,9) bakteri, 8'i (% 47,1) mantar olarak bulundu. Bunlar arasında en sık rastlanan bakteri Staphylococcus Epidermidis (n=3, % 17,6), en sık rastlanan mantar ise Candida Parapsilosis Complex (n=5, %29,4) olarak saptandı. Preoperatif ve postoperatif kültürlerde bakteri saptanma oranları yönünden sunulan referans ile bu çalışma arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0,730 Pearson Ki-Kare testi) Benzer şekilde preoperatif ve postoperatif kültürlerde mantar saptanma oranları yönünden sunulan referans ile bu çalışma arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0,59; Pearson Ki-Kare testi).

2013 yılında yayınlanan ve 63 KOM' lı hastanın yer aldığı başka bir çalışmada (98) preoperatif kuru DKY' dan alınan örneklerde koagülaz negatif Staphylococ oranı % 54, Staphylococcus aerus (metisilin dirençli) oranı % 6,3, mantar oranı % 4,8 ve normal DKY florası % 17,5 olarak belirtilmiş olup çalışmamızda 61 (% 85) hastada normal DKY florası saptanmış, koagülaz negatif Staphylococ (KNS) oranı % 18,6 olarak bulunmuştur. KNS cilt ve mukozal membranların florasına ait düzenli bir birleşen olup fırsatçı ya da penetran yabancı cisim travmalarını takiben patojen olarak son yıllarda artan bir öneme sahip olmuştur (99). Daha önce referans olarak alınan normal DKY kültürlerini inceleyen Stroman ve ark. ' nın (68) çalışması göz önüne alındığında, 63 hastanın yer aldığı referans çalışmadaki (98) koagülaz negatif Staphylococ oranı normal dış kulak yolu ile benzerdir. (Stroman ve ark: % 62 / % 58). Çalışmamızda bu oran % 18,6 olarak bulunmuştur ve Kim ve ark çalışmasında belirtilen orana yakındır (% 18). Ayrıca bu farklılık kontaminasyon, materyal alım ve taşınmasından kaynaklanıyor olabileceği gibi 63 hastalık seride preoperatif antiseptik molekülün etkinliği incelendiğinden ve cerrahi cilt antiseptiği olarak aynı molekülün (povidone iodine) dünyada kullanılan en yaygın 2 molekülden birisi olarak düşünüldüğünde (100) bias olasılığı muhtemeldir.

71 hastanın 24' ünde merosel (% 33,8), 24' ünde spongostan rulo (% 33,8) diğer 23' ünde gaz şerit DKY tamponu olarak kullanıldı. Lojistik regresyon analizinde DKY patojen mikroorganizma varlığı tampon materyalinden etkilenmediği saptandı. (merosel: p=0,21, spogostan rulo: p=0,76, gaz şerit: p= 0,58). 1998' de yayınlanan benzer bir çalışmada 40 hasta DKY tamponlarına göre (gaz şerit / merosel / plastik

levha / antibiyotik ve steroid pomat) 10' ar hastalık 4 gruba ayrılmış ve postoperatif hasta memnuniyeti, akıntı, stenoz ve granülasyon oluşumuna göre incelenmiş, çalışma sonucunda gaz şerit hasta memnuniyeti en düşük olan materyal olarak bulunurken kültürde hiç üreme saptanmadığı belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada akıntı, granülasyon ve stenoz postoperatif 2 ve 4. haftada 2 farklı doktor tarafından değerlendirilmiş, vizüel analog skala (VAS) ile bulgular puanlanmış ve değerlendirme sonucunda merosel hem 2. haftada hem de 4. haftada granülasyon oluşumu açısından en yüksek puanı almış olup bunlardan 4. hafta sonuçları istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (VAS= 5,5 Kruskal Wallis testi) (39). Yine bu çalışmada akıntı ve stenoz için merosel tampon en yüksek VAS değerlerini almış ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Ayrıca her 4 grupta alınan DKY kültürlerinde benzer şekilde üreme saptanırken yalnızca merosel grubunda pürülan akıntı saptanan bir hastada gram (+) kok üremesi olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda merosel kullanılan 24 hastanın 8'sinde (% 33,3) spongostan rulo kullanılan 24 hastanın 5' inde (%20,8), gaz şerit kullanılan 23 hastanın 4'ünde (% 17,4) postoperatif DKY kültüründe patojen mikroorganizma üretilmiş olup istatistiksel analizde DKY tampon çeşidi ile kültür sonuçları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,400$ Pearson Ki-Kare testi). Ancak DKY tamponu olarak merosel kullanılan 24 hastada preoperatif alınan DKY kültüründe 2 hastada (%8,3) patojen saptanırken, aynı grupta postoperatif DKY kültürlerinde 8 (% 33,3) hastada patojen mikroorganizma saptanmış olup oranlar arasındaki ortalama 3,66 kat artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,31$, McNemar testi). Spongostan ve gaz şerit kullanılan hastalarda preoperatif ve postoperatif DKY kültürlerinde patojen mikroorganizma saptanma oranları arasında McNemar testine göre anlamlı fark yoktu. Bu çalışmada üçüncü haftada tamponlar tamamen boşaltıldıktan sonra yapılan DKY muayenesinde stenoz ve DKY fleplerinin durumu incelenerek 17 hastada (% 23,9) iyileşmede defekt saptandı. DKY tamponu olarak merosel kullanılan 24 hastanın 6' sında (% 25,0), spongostan rulo kullanılan 24 hastanın 2'sinde (% 8,3) spongostan rulo, gaz şerit kullanılan 23 hastanın 9'unda (% 39,1) postoperatif kontrollerde iyileşmede defekt mevcuttu ve oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,046$ Pearson Ki-Kare testi). Multivaryant analizde spongostan

rulo kullanılan grupta DKY iyileşmesinde defekt oranı daha düşük olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,022$). Buna rağmen gaz şerit grubunda DKY yara iyileşmesi daha kötü olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Ayrıca merosel kullanımı DKY' da yara iyileşmesini etkilememektedir ($p=0,300$). Gaz şerit sunulan referanstakine benzer olarak kötü iyileşme skorlarına sahiptir. Çalışmamızda hiç bir hastada granülasyon oluşumu saptanmamıştır. Ayrıca klinik önemi olan akıntı ve granülasyon genellikle enfeksiyon kaynaklı olup akıntı ve granülasyonun değerlendirilmesi genellikle sübjektif olarak yapıldığından sonuçlarının doğruluğu belirsizdir (101), ayrıca henüz literatürde bunu değerlendirebilecek genel kabul görmüş bir ölçek yoktur (102). Bu nedenle bu çalışmada DKY'nda patojen varlığının araştırılması daha uygun olarak bulunmuş, DKY yara iyileşmesinde kanal cildi fleplerinin durumu daha çok cerrahi teknik ve özellikle kullanılan DKY tamponu gibi mekanik faktörlerden etkileneceği (103) için tampon materyaline daha çok önem verilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda yara iyileşmesi ile DKY'nda patojen mikroorganizma pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p= 0,53$ iki yönlü Fisher's Exact test). Literatürde DKY tamponu kullanılmadığını bildiren çalışmalar genel olarak stapes cerrahisi sonuçlarına aittir (90).

2006' da DKY tamponu kullanılmayan 107 çocuk hastanın değerlendirildiği çalışmada sadece 8 hastada (% 7,5) postoperatif enfeksiyon saptanmış ve DKY yara iyileşmesinde herhangi bir sorun bildirilmemiştir. Bu çalışmada DKY tamponu kullanılmaktan özellikle çocuk hastalarda tampon çıkarılması sırasında yaşanan anksiyete ve memnuniyetsizlikten dolayı kaçınıldığı bildirilmiş ve hiç bir hastada DKY stenozu, kanal cildi fleplerinde nekroz, ya da granülasyon saptanmamıştır (104). Çalışmamızda yer alan 71 hastanın 10 tanesinde (% 14) postoperatif birinci haftada alınan DKY kültürlerinde patojen saptandı. Referans olarak gösterilen çalışma (104) ile karşılaştırıldığında çalışmamızda DKY tamponu kullanılan hastalarda postoperatif kültürde patojen mikroorganizma bulunma olasılığını 1,8 (OR) kat daha yüksektir. Ancak referans çalışmada enfeksiyonun kültür ile doğrulanmaması, çalışmamızda patojen saptanan hastalar dahil hiç bir hastada klinik olarak enfeksiyon düşündürecek bulgu saptanmaması bu anlamlı farkın önemini azaltmaktadır. Ayrıca başka bir çalışmada intraoperatif belirgin kanama saptanmazsa

DKY tamponu (spongostan ya da merosel) kullanılmamış bununla birlikte tüm hastalarda DKY flep stabilizasyonu için doku yapıştırıcısı kullanılması önerilmiştir. Yine bu çalışmada spongostanın antibiyotik ile kaplanmadığında yara kenarları ile etkileşime girerek iyileşmeyi yanlış yönlendirebileceği ve toksik şok sendromuna neden olabileceği belirtilmiştir (103). Çalışmamızda spongostan rulo kullanılan grupta, yara iyileşmesi ile ilgili problemler istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az saptanmıştır ($p=0,022$). Sadece spongostanın kullanıldığı bir maliyet analizi çalışmasında yazar 492 hastanın hiç birinde postoperatif komplikasyonları (ayrıntı belirtilmemiştir) DKY tamponuna bağlamamış ancak bu komplikasyonların ne ve kaç hastada meydana geldiğini belirtmemiştir (105). Ayrıca literatürde farklı DKY tamponlarının avantajlarından faydalanmak ya da olumsuz yönlerinden kaçınmak için 2 farklı DKY tamponunu birlikte kullanmayı öneren çalışmalar da mevcut olup bunlar genel olarak merosel tamponun granülasyon oluşumu ve DKY fleplerine ya da TM greftine yapışmayı önlemek amacıyla önerilmiş yöntemlerdir. Bu çalışmalardan ilki spongostan medialde merosel tampon lateralde olacak şekilde (89), diğeri ise plastik rulo içerisinde merosel tampon olacak şekilde tasarlanmıştır (106). Başka bir çalışmada DKY tamponu olarak spongostan lateks içermeyen eldiven parmağı içerisine yerleştirilerek kullanılmıştır (107).

Tüm literatür [English] & [Humans] kategorileri altında tarandığında DKY tamponu olarak tek başına spongostan kullanılıp açıkça enfeksiyon ve DKY komplikasyonlarını bildiren çalışma saptanmazken diğeri tamponları içeren çalışmalara ait bulguların özeti tablo-11 de verilmiştir. Buna göre sadece bu çalışmanın verilerinin yer aldığı spongostan grubunda % 20,8 ile en sık enfeksiyon oranı (patojen bakteri pozitifliği, klinik enfeksiyon bulgusu yok) saptanırken, DKY iyileşmesinde defekt oranı en fazla plastik levha (silastic sheet) grubunda bulunmuştur.

Tablo-9: Literatürde yer alan çalışmalarda DKY tamponlarına göre postoperatif kulak enfeksiyonu ile DKY iyileşmesinde komplikasyon oranlarının özeti

ÇALIŞMA	MEROSEL	SPONG.	GAZ ŞERİT	PLASTİK (SS)	POMAD	TAMPON YOK	BULGULAR
Zeitoun, 1988	1/10		3/10	2/10	1/10		E
	2,5/10		3/10	1,5/10	3/10		K
Mcrae, 1992	0/50						E
	0/50						K
Nakhla, 2006			14/106		2/48		E
			3/106		1/48		K
Borgstein, 2007						9/135	E
						0/135	K
Hirvonen 2004						8/18*	E
						1/21	K
Minoda, 2010				2/14			E
				2/14			K
Javed, 2015			1/16			2/16	E
			1/12			1/13	K
Anderson, 2007					5/61		E
					-		K
Bu Çalışma	8/24	5/24	9/23				E
	6/24	2/24	4/24				K
Toplam (n)	9/84	5/24	27/155	4/24	8/119	19/169	E
	8,5/84	2/24	11/152	3,5/24	4/58	2/169	K
Toplam (%)	10,7	20,8	17,4	16,6	6,7	11,2	
	10,1	8,3	7,2	14,5	6,8	1,1	

*:Bu tabloya sadece CWU cerrahi uygulanan hastalar dahil edildiğinden ilgili çalışmada belirtilen sayı çalışmadaki CWU / CWD oranına göre tekrar hesaplanmıştır). [(39), (89), (90), (91), (104), (108), (109), (110)' den tekrar düzenlenmiştir.]. POMAD: literatürde genellikle Tri-adcortyl kullanılmıştır. (triamsinolon, neomisin, gramisidin, nistatin) (E: Enfeksiyon, K: DKY iyileşmesinde komplikasyon, SS: silastic sheet , Spong: spongostan)

ICAM-1 kompleman bağlama ve adezyonda görev almakta olup endotel hücreleri, epitel hücreleri, lenfositler, NK (naturel killer) hücreleri ve makrofajlarda sentezlenmektedir (82) . VCAM-1 endotel hücrelerinde ve PMN' de (polimorf

nükleotidli lokositler) sentezlenir ve hücre adezyonunda görev alır (84). ICAM-1 ve VCAM-1' den ekstraselüler kısmının proteolitik ayrılması ile çözülebilir formları (s-ICAM-1 ve s-VCAM-1) oluşur. AOM' da serum s-ICAM değerlerinin sağlıklı gönüllülere göre anlamlı şekilde yükseldiği daha önce gösterilmiştir (32). Bu çalışmada 46 hastadan oluşan AOM' lı grupta s-ICAM-1 değeri ortalama 479 ± 305 ng/ml bulunurken 23 gönüllüde ortalama 232 ± 117 ng/ml olarak bulunmuştur ($p=0,0004$) (32). Kronik otitis media' da serumda s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerlerini inceleyen herhangi bir çalışma literatürde yoktur. Sensörinöral işitme kaybı etiolojisinin incelendiği başka bir çalışmada kontrol grubunda yer alan 35 sağlıklı gönüllüde ortalama s-ICAM-1 değeri $215 \pm 42,1$ ng/ml olarak, s-VCAM-1 değeri $611 \pm 173,5$ ng/ml olarak saptanmıştır (111). Benzer bir çalışmada 47 kişilik kontrol grubundan toplanan serum örneklerinde s-ICAM-1 değeri ortalama $38,7 \pm 10,1$ ng/ml ve s-VCAM-1 değeri ortalama $356,7 \pm 135,4$ ng/ml olarak bulunmuştur (112). Bu çalışmada 71 hastanın preoperatif serum örneklerinde ortalama s-ICAM-1 değeri $554,3 \pm 176,8$ ng/ml, s-VCAM-1 değeri $545,9 \pm 257,4$ ng/ml olarak saptanmıştır. Referans olarak verilen çalışmalardan ilki ile karşılaştırıldığında s-ICAM-1 ortalama değeri KOM'lu hastalarda sağlıklı popülasyona göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken ($t= 8,1$, $df= 122$, $p< 0,005$, tek yönlü t testi), s-VCAM-1 ortalama değeri her iki grupta benzerdir ($t= 1,5$, $df= 122$, $p> 0,05$ tek yönlü t testi). Referans olarak verilen 2. çalışmada verilen sağlıklı gönüllülere ait ortalama s-VCAM-1 değeri ile karşılaştırıldığında (112) çalışmamızda bulunan KOM'lu hastaların serum s-VCAM-1 değeri anlamlı bir şekilde daha yüksektir ($t= 4,6$, $df= 134$, $p< 0,005$, tek yönlü t testi).

Ameliyat sonrası dönemde alınan serum örneklerinde s-ICAM-1 $486,8 \pm 131,0$ ng/ml ve s-VCAM-1 değeri $265,8 \pm 171,9$ ng/ml olarak saptanmıştır. Çalışmamızda preoperatif referans çalışmada verilen normal popülasyon ortalamasına göre yüksek saptanan adezyon molekülleri ilişkili örneklemlerde t-testi istatistiğine göre postoperatif dönemde anlamlı olarak azalmıştır (sırası ile $p<0,001$, CI: $33,1 - 101,9$ ng/ml; $p<0,001$, CI: $222,5 - 337,6$ ng/ml). Takiplerinde hiçbir hastada perforasyon saptanmadığı göz önüne alınırsa bu bulgular KOM patogenezinde s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 rolünü desteklemektedir, ancak perforasyon ya da KOM nüksü olan hastalar ile yapılacak kontrollü çalışmalar daha güvenilir sonuçlar verebilir.

2004 yılında yayınlanan bir çalışmada son üç ay içerisinde AOM geçiren 49 hasta ile geçirmeyen 51 hastadan oluşan çalışma gruplarında orta kulak effüzyonundan s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 çalışılmış iki grup arasında s-ICAM -1 yönünden fark saptanmazken, s-VCAM-1 son 3 ay içerisinde AOM geçiren grupta anlamlı bir şekilde yüksek saptanmış (42.9 ± 54 ng/ml). Aynı çalışmada s-VCAM-1 seröz effüzyonda mukoid effüzyona göre anlamlı bir şekilde yüksek ($p<0,05$) saptanırken s-ICAM değeri effüzyonun türünden etkilenmemektedir (34). Bu çalışmada sağlıklı gönüllüler yer almamaktadır, ancak literatür ile karşılaştırıldığında KOM' da inflamasyonun bir serum belirteci olabilir.

Postoperatif s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerleri DKY tampon türünden etkilenmezken merosel kullanılan grupta postoperatif ölçülen s-ICAM-1 ortalama $52,5$ ng/ml azalmış olup ilişkili örneklemelerde t testine göre bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,16$). Diğer yandan spongostan rulo ve gaz şerit grubunda ölçülen ortalama postoperatif s-ICAM-1 değerleri anlamlı şekilde azalmıştır (spongostan rulo: $p=0,027$, gaz şerit: $p=0,002$). Postoperatif s-VCAM-1 değerleri postoperatif olarak tüm gruplarda anlamlı bir şekilde azalmıştır (tüm gruplarda $p<0,001$). KOM' da literatürde granülasyon dokusunda artmış ICAM-1 ekspresyonu daha önce gösterilmiştir (86). Bu bulgular çalışmamızda saptanan yüksek postoperatif s-VCAM-1 değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde merosel tamponun farklı çalışmalarda gösterilen granülasyon oluşumuyla ilişkisini açıklayabilir (39).

Literatürde KOM ile ilişkili durumlarda serum s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerlerinin incelendiği bir çalışma yoktur, ayrıca AOM ya da farklı çalışmalarda saptanan s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değer aralığı geniş olup çalışmamızda olduğu gibi aynı hastalarda tekrarlayan ölçümler daha doğru sonuç verebilir, diğer yandan bu çalışmada sağlıklı gönüllülere yer verilmesi sonuçların güvenilirliğini arttıracaktır.

6. SONUÇLAR

1. KOM' da preoperatif DKY sürüntü örneklerinin mikroorganizma içeriği kuru KOM' da orta kulak mukozasından toplanan örneklerinde tespit edilenler ile farklı olup perforasyona rağmen orta kulak ve DKY florası farklıdır.

2. Postoperatif dönemde kültür pozitif hastaların oranı artmıştır ancak hiç bir kültürde *Staphylococcus aerus* saptanmamıştır. Bunun yanında yaygın ve olası patojenler olan *Pseudomonas Aeruginosa* ve *Escherichia coli* eradike edilmiştir. Mantarların oranı ise postoperatif dönemde artmıştır.

3. Postoperatif pozitif kültürler tampon materyalinden etkilenmemektedir, ancak merosel tampon artmış patojen kolonizasyonu ile ilişkilidir.

4. DKY tamponu olarak gaz şerit kullanılan grupta DKY yara iyileşmesi literatür ile uyumlu olarak daha kötü olarak saptanmış, spongostan rulo grubunda en iyi sonuçlar elde edilmiştir.

5. Preoperatif s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 serum değerleri postoperatif dönemde anlamlı bir şekilde azalmıştır. Merosel tampon kullanılan grupta serum s-ICAM-1 düzeylerindeki azalma diğer gruplardakine göre istatistiksel olarak anlamsızdır.

KOM patogenizinde inflamatuvar yanıtın ortaya konulması için aynı anda DKY ve orta kulaktan uygun kültür çalışmaları ile aynı anda doku örneklerinde ve serumda adezyon moleküllerinin incelenmesi, hastalığın yayılımının belirlenmesi sonuçların sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırılması ile kesin sonuca varılabilir. Ayrıca DKY tamponlarından gaz şerit en kötü tercih olarak öne çıkmakta olup tampon kullanılmaması ya da yabancı cisim reaksiyonunu en aza indirilebilecek spongostan kullanılması yönündeki kararlar desteklenebilir, ancak benzer örneklerde prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZETLER

TÜRKÇE ÖZET

KRONİK OTİTİS MEDIA NEDENİYLE CERRAHİ UYGULANAN HASTALARDA KULLANILAN TAMPONLARIN DIŞ KULAK YOLU FLORASI ÜZERİNE ETKİLERİ

AMAÇ

Bu çalışmada kronik otitis media (KOM) cerrahisi öncesi ve sonrasında serumda soluble intraselüler adezyon molekülü -1 (s-ICAM-1), soluble vasküler hücre adezyon molekülü-1 (s-VCAM-1) ölçülerek iyileşme ile bu moleküllerin ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda bu moleküllerin indüklenmesine neden olabilecek patojenlerin kültür yardımı ile araştırılması, patojenlerin varlığında bunların klinik tanı ile uyumunun incelenmesi hedeflenmiştir. Ayrıca kullanılan dış kulak yolu tampon materyallerinin bu proinflamatuvar moleküllerin serum düzeyine ve dış kulak yolu iyileşmesine olası etkilerinin açığa çıkarılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya 1 Eylül 2016 – 1 Eylül 2017 tarihleri arasında KOM nedeni ile cerrahi uygulanan hastalar dâhil edildi. Kullanılan tampon materyaline göre spongostan (n=24), merosel (n=24) ve gaz şerit (n=23) üç adet çalışma grubu oluşturuldu. Hastaların demografik özellikleri, ameliyat endikasyonu, ameliyatın tipi not edildi. Yalnızca tip 1 timpanoplasti yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalardan operasyondan bir gün önce ve operasyondan üç hafta sonra periferik venöz kandan s-ICAM-1, s-VCAM-1 antijen mevcudiyeti çalışıldı, saf ses ortalaması ölçülerek işitme düzeyleri belirlendi. Tüm hastalardan operasyondan bir gün önce ve operasyondan yedi gün sonra DKY tamponu boşaltıldıktan sonra oto mikroskop altında steril sürüntü örneği alındı.

BULGULAR

Tamponlar boşaltıldıktan sonra yapılan DKY muaynesinde flep iyileşmesinin 17 hastada (%23,9) tam olarak gerçekleşmediği görüldü. Flep iyileşmesi spongostan

grubunda anlamlı olarak daha iyi ($p=0.022$) iken, gaz şerit grubunda anlamlı olarak daha kötüdür ($p=0.002$). Merosel kullanımı DKY' da yara iyileşmesini etkilememektedir ($p=0,300$). Preoperatif DKY kültüründe patojen üreme olan 10 hastada s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değerleri açısından, üreme olmayan 51 hasta ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,603$ ve $p=0,395$). Postoperatif DKY kültüründe patojen üreme olan 17 hastada üreme olmayan 54 hasta ile aralarında s-ICAM-1 ve s-VCAM-1 değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,514$ ve $p=0,283$), Tüm hastalarda ortalama postoperatif s-ICAM-1 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalırken ($p<0,001$) DKY tamponu olarak merosel kullanılan grupta anlamlı azalma olmamıştır ($p=0,160$). Postoperatif s-VCAM-1 değerleri tüm gruplarda anlamlı bir şekilde azalmıştır (tüm gruplarda $p<0,001$).

SONUÇLAR

Postoperatif pozitif DKY kültürleri tampon materyalinden etkilenmemektedir, ancak merosel tampon artmış patojen kolonizasyonu ile ilişkilidir. DKY tamponu olarak gaz şerit kullanılan grupta yara iyileşmesi daha kötü olarak saptanmış, spongostan rulo grubunda en iyi sonuçlar elde edilmiştir. s-VCAM-1 ve s-ICAM-1 değeri DKY kültür pozitifliğinden etkilenmemektedir. Serum s-VCAM-1 ve s-ICAM-1 değerleri merosel tampon kullanılan grup dışında tüm hastalarda postoperatif dönemde anlamlı olarak azalmıştır.

ABSTRACT

THE INTERACTION BETWEEN EXTERNAL EAR FLORA AND EXTERNAL EAR PACKING MATERIALS AFTER CHRONIC OTITIS MEDIA SURGERY

OBJECTIVE

In this study serum levels of soluble intracellular adhesion molecule-1 (s-ICAM-1), and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (s-VCAM-1) were measured before, and after surgery performed for chronic otitis media (COM), and the correlation between wound healing, and these molecules was investigated. Besides, investigation of the pathogens that might induce these molecules using antibiograms, and examination of compliance with clinical diagnosis by measuring these molecules in serum in the presence of pathogens were performed. In addition, we aimed to reveal the potential effects of external auditory canal (EAC) tampon materials used on serum levels of these proinflammatory molecules, and healing of external auditory canal

METHODS

The patients who underwent surgery with the indication of COM between September 1, 2016 and September 1, 2017 were included in the study. Three study groups were constituted based on the tampon material used as spongostan (n=24), merocel (n=24), and gauze strip (n=23). Demographic characteristics, surgical indications, and type of surgery were recorded. Only patients that type 1 tympanoplasty performed were included in the study. Serum levels of s-ICAM-1, s-VCAM-1 were measured from peripheral venous blood samples and mean pure-tone hearing levels were analyzed one day before, and 3 weeks after surgery. Under otomicroscope sterile swabs were obtained from all patients one day before surgery, and postoperative seventh day when external auditory canal tampons were removed.

RESULTS

After removal of the tampons, EAC was examined, and incomplete healing of the flaps were observed in 17 (23.9%) patients. Healing of the flap was significantly better ($p=0.022$) in the spongostan group, while it was significantly worse in the gauze strip group ($p=0.002$). Use of merocel did not affect wound healing in EAC ($p=0.300$). A statistically significant difference was not found as for s-ICAM-1 and s-VCAM-1 values in 10 patients whose preoperative EAC cultures demonstrated growth of pathogenic microorganisms, and 61 patients whose EAC cultures were normal canal flora. ($p=0,603$ ve $p=0,395$, respectively). A statistically significant difference was not found between patients whose postoperative EAC cultures had ($n=17$) or had not ($n=54$) demonstrated growth of pathogenic microorganism as for s-ICAM -1 and s-VCAM-1 values ($p=0,514$ and $p=0,283$, respectively). Mean postoperative s-ICAM-1 values decreased significantly in all patients nevertheless in patients with merocel pack as EAC tampons s-ICAM-1 values were similar to preoperative periods. Postoperative s-VCAM-1 values decreased significantly in all patients and groups (for all groups: $p<0.001$).

CONCLUSIONS

Postoperative positive cultures were not affected from tampon material, however merocel was associated with increased colonization of pathogenic microorganisms. In the group of patients who used gauze strips as EAC tampons wound healing was worse, and the best results were obtained in the group of patients who used spongostan rolls. Serum s-ICAM-1 and s-VCAM-1 values were not affected by the presence of pathogenic microorganisms in EAC. Mean postoperative s-ICAM-1 and s-VCAM-1 values decreased significantly in all patients expect merocel group.

8. KAYNAKÇA

1. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. **Necmettin Akyıldız**, Ankara : Bilimsel Tıp Yayınevi, 1988. Cilt 1.
2. *Panel 1: Epidemiology, Natural History, and Risk Factors*. **Hoffman HJ, Daly KA, Bainbridge KE, Casselbrant ML, Homøe P, Kvestad E**. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Apr;148(4 Suppl):E1-E25.
3. *Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment*. **Bluestone, CD**. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1998 Jan;42(3):207-23., Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.
4. *Prevalence and risk factors for persistent otitis media with effusion in primary school children in Istanbul, Turkey*. **Gultekin E, Develioglu ON, Yener M, Ozdemir I, Kulekci M**. Auris Nasus Larynx. 2010;37:145-149.
5. *Otitis media and bottle-feeding: an epidemiological study of infant feeding habits and incidence of recurrent and chronic middle ear disease in Canadian Eskimos*. **Schaefer, O**. Can. J. Public Health. 1971; 62:478-489.
6. *Lack of plasminogen does not alter the early inflammatory response following a tympanic membrane perforation: a study in plasminogen-deficient mice*. **Prestwich AH, Li J, Eriksson PO, Ny T, Berggren D, Hellström S**. Acta Otolaryngol. 2008;128(12):1294-1302.
7. *Posterior sinus of the middle ear*. **Holt, JJ**. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2007;116(6):457-461.
8. *Activities of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in idiopathic hemotympanum and otitis media with effusion*. **Moon SK, Linthicum FH Jr, Yang HD, Lee SJ, Park K**. . Acta Otolaryngol 2008;128:144-150.
9. *Resorption of auditory ossicles and hearing loss in mice lacking osteoprotegerin*. **Kanzaki S, Ito M, Takada Y, Ogawa K, Matsuo K**. Bone. 2006;39:414-419.
10. *The effects of mastoid aeration on autophony in patients with patulous Eustachian tube*. **Kawase T, Hori Y, Kikuchi T, Oshima T, Kobayashi T**. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;265(8):893-897.

11. *Nasopharyngeal dimensions in magnetic resonance imaging and the risk of acute otitis media.* **Renko M, Kristo A, Tapiainen T, Koivunen P, Ilkko E, Alho OP.** J Laryngol Otol. 2007;121(9):853-856.
12. *Correlation between otitis media and craniofacial morphology in adults.* **Di Francesco RC, Sampaio PL, Bento RF.** Ear Nose Throat J. 2007;86(12):738-743.
13. *Measurement of angle and length of the Eustachian tube on computed tomography using the multiplanar reconstruction technique.* **Takasaki K, Takahashi H, Miyamoto I, Yoshida H, Yamamoto-Fukuda T et al.** Laryngoscope. 2007;117(7):1251-1254.
14. *Expression pattern of aquaporin 1 in the middle ear of the guinea pig with secretory otitis media.* **Zhang Q, Liu C, Gao X, Hu Y, Guo W, Sun J et al.** ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2009;71(2):70-77.
15. *Altered expression of middle and inner ear cytokines in mouse otitis media.* **MacArthur CJ, Pillers DA, Pang J, Kempton JB, Trune DR.** Laryngoscope. 2011;121(2):365-371.
16. *Blocking airway mucous cell metaplasia by inhibiting EGFR antiapoptosis and IL-13 transdifferentiation signals.* **Tyner JW, Kim EY, Ide K, Pelletier MR, Roswit WT, Morton JD et al.** J Clin Invest. 2006;116:309-321.
17. *Gene expression differences in infected and noninfected middle ear complementary DNA libraries.* **Kerschner JE, Horsey E, Ahmed A.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;35(1):33-39.
18. *Spiral ligament fibrocyte-derived MCP-1/CCL2 contributes to inner ear inflammation secondary to nontypeable H. influenzae-induced otitis media.* **Woo JI, Pan H, Oh S, Lim DJ, Moon SK.** BMC Infect Dis. 2010;10:314.
19. *The role of chronic infection in children with otitis media with effusion: evidence for intracellular persistence of bacteria.* **Coates H, Thornton R, Langlands J, Filion P, Keil AD, Vijayasekaran S et al.** Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;138(6):778-781.
20. *Morphological evidence of biofilm formation in Greenlanders with chronic suppurative otitis media.* **Homøe P, Bjarnsholt T, Wessman M, Sørensen HC, Johansen HK.** Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009;266(10):1533-1538.

21. *Induction of beta defensin 2 by NTHi requires TLR2 mediated MyD88 and IRAK-TRAF6-p38MAPK signaling pathway in human middle ear epithelial cells.* **Lee HY, Takeshita T, Shimada J, Akopyan A, Woo JI, Pan H et al.** BMC Infect Dis. 2008 Jun 25;8:87.
22. *Immunoglobulins and transcription factors in adenoids of children with otitis media with effusion and chronic rhinosinusitis.* **Eun YG, Park DC, Kim SG, Kim MG, Yeo SG.** Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73(10):1412-1416.
23. *Mice lacking adrenergic signaling have normal cochlear responses and normal resistance to acoustic injury but enhanced susceptibility to middleear infection.* **Maison SF, Le M, Larsen E, Lee SK, Rosowski JJ, Thomas SA et al.** J Assoc Res Otolaryngol. 2010;11(3):449-461.
24. *Bile acids identified in middle eareffusions of children with otitis media with effusion.* **Klokkerburg JJ, Hoeve HL, Francke J, Wieringa MH, Borgstein J, Feenstra L.** Laryngoscope. 2009;119(2):396-400.
25. *Effects of cigarette smoking on mucin production in human middle ear epithelial cells.* **Cho JG, Woo JS, Lee HM, Jung HH, Hwang SJ, Chae S.** Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73(10):1447-1451.
26. *Panel 3: Recent Advances in Anatomy Pathology, and Cell Biology in Relation to Otitis Media Pathogenesis.* **Cayé-Thomasen P, Hermansson A, Bakaletz L, Hellström S, Kanzaki S, Kerschner J.** Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Apr;148(4 Suppl):E37-51.
27. *Panel 2: Anatomy (Eustachian Tube, Middle Ear, and Mastoid-Anatomy, Physiology, Pathophysiology, and Pathogenesis).* **Alper CM, Luntz M, Takahashi H, Ghadiali SN, Swarts JD, Teixeira MS.** Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 Apr;156(4_suppl):S22-S40.
28. *Panel 8: Report on Recent Advances in Molecular and Cellular Biochemistry.* **Preciado D, Granath A, Lin J, Val S, Kurabi A, Johnston N et al.** Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 Apr;156(4_suppl):S106-S113. .
29. *Lower nasopharyngeal epithelial cell repair and diminished innate inflammation responses contribute to the onset of acute otitis media in otitis-prone children.* **Verhoeven D, Nesselbush M, Pichichero ME.** Med Microbiol Immunol. 2013;202:295-302.

30. *The role of DNA sensing and innate immune receptor TLR9 in otitis media.* **Leichtle A, Hernandez M, Lee J, Pak K, Webster NJ, Wollenberg B.** *Innate Immun.* 2012 Feb;18(1):3-13.
31. *CC chemokine ligand 3 overcomes the bacteriocidal and phagocytic defect of macrophages and hastens recovery from experimental otitis media in TNF-/- mice.* **Leichtle A, Hernandez M, Ebmeyer J, Yamasaki K, Lai Y, Radek K et al. J Immunol.** 2010;184:3087-3097.
32. *Serum intercellular adhesion molecule 1 variations in young children with acute otitis media.* **Liu K, Casey J, Pichichero M.** *Clin Vaccine Immunol.* 2010 Dec;17(12):1909-16.
33. *Moraxella catarrhalis lipooligosaccharide selectively upregulates ICAM-1 expression on human monocytes and stimulates adjacent naïve monocytes to produce TNF-alpha through cellular crosstalk.* **Xie, H, Gu, XX,.** *Cell. Microbiol.* 2008 10:1453–1467.
34. *Cell adhesion molecules and cytokines in middle ear effusions in children with or without recent acute otitis media.* **Russo E, Smith CW, Friedman EM, Smith EO, Kaplan SL.** *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Feb;130(2):242-8.
35. *Modulation of airway inflammation and bacterial clearance by epithelial cell ICAM-1.* **Humlicek AL, Pang L, Look DC.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004 Sep;287(3):L598-607.
36. *Soluble adhesion molecules in middle ear effusions from patients with chronic otitis media with effusion.* **Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Washio Y.** *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998 Jun;23(3):231-4.
37. *Anaerobes and fungi in chronic suppurative otitis media.* **Ibekwe AO, al Shareef Z, Benayam A.** *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997 Aug;106(8):649-52.
38. *Interactions of Aspergillus fumigatus with vascular endothelial cells.* **Kamai Y, Chiang LY, Lopes Bezerra LM, Doedt T, Lossinsky AS, Sheppard DC et al.** *Med Mycol.* 2006 Sep;44 Suppl 1:S115-7.
39. *A randomized prospective trial to compare four different ear packs following permealatal middle ear surgery.* **Zeitoun H, Sandhu GS, Kuo M, Macnamara M. J Laryngol Otol.** 1998 Feb;112(2):140-4.

40. *Temporal bone dissection for neurosurgery residents: Identifying the essential concepts and fundamental techniques for success.* **Duckworth EA, Silva FE, Chandler JP, Batjer HH, Zhao JC.** Surg Neurol. 2008 Jan;69(1):93-8.
41. *Microchannels in the mastoid anatomy: indications of a separate blood supply of the air cell system mucosa by micro-CT scanning.* **Cros O, Borga M, Pauwels E, Dirckx JJ, Gaihedede M.** Hear Res. 2013;301:60-65.
42. *Contributing factors in the pathogenesis of acquired cholesteatoma: size analysis based on MDCT.* **Yamashita K, Yoshiura T, Hiwatashi A, Tuvshinjargal D, Kamano H, Shiratsuchi H et al.** AJR Am J Roentgenol. 2011;196:1172-1175.
43. *Predictive value of middle ear aeration before second-stage operation in staged tympanoplasty with soft-wall reconstruction.* **Kanazawa Y, Naito Y, Tona R, Fujiwara K, Shinihara S, Kikuchi M et al.** Acta Otolaryngol. 2014 Feb;134(2):135-9.
44. *Digital holographic measurements of shape and 3D sound-induced displacements of tympanic membrane.* **Khaleghi M, Lu W, Dobrev I, Cheng JT, Furlong C, Rosowski JJ.** Opt Eng. 2013;52:101916.
45. *Measurements of three-dimensional shape and sound-induced motion of the chinchilla tympanic membrane.* **Rosowski JJ, Dobrev I, Khaleghi M, et al.** Hear Res. 2013;301:44-52.
46. *Wave motion on the surface of the human tympanic membrane: holographic measurement and modeling analysis.* **Cheng JT, Hamade M, Merchant SN, Rosowski JJ, Harrington E, Furlong C.** J Acoust Soc Am. 2013 Feb;133(2):918-37.
47. *Endoscopic anatomy of the pediatric middle ear.* **Isaacson, G.** Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Jan;150(1):6-15.
48. *Effects of tensor tympani muscle contraction on the middle ear and markers of a contracted muscle.* **Bance M, Makki FM, Garland P, Alian WA, Van Wijhe RG, Savage J.** Laryngoscope. 2013 Apr;123(4):1021-7. , Laryngoscope.
49. *Related anatomy of the middle ear cleft and eustachian tube.* **Mansour S, Magnan J, Haidar H, Nicolas K.** Tympanic Membrane Retraction Pocket. 2015;3-18.

50. *Construction of a 3D Model of Epitympanic Folds and Space.* **Gopalan MK, Menon UK.** Journal of Biocommunication. 40 (1), 2016.
51. *A pilot study of the ability of the forced response test to discriminate between 3-year-old children with chronic otitis media with effusion or with recurrent acute otitis media.* **Casselbrant ML, Mandel EM, Seroky JT, Swarts JD, Doyle WJ.** Acta Otolaryngol. 2011 Nov;131(11):1150-4. , Acta Otolaryngol.
52. *Viral-bacterial interactions in acute otitis media.* **Marom T, Nokso-Koivisto J, Chonmaitree T.** Curr Allergy Asthma Rep. 2012 Dec;12(6):551-8.
53. *Condition of middle ear-classification.* **Browning, GG.** s.l. : In: KerrAG, ed. Scott-Brown's Otolaryngology. 7th ed. Vol 3. London, UK: Arnold;, 2008.
54. *Therapeutic Mastoidectomy in the Management of Noncholesteatomatous Chronic Otitis Media: Literature Review and Cost Analysis.* **Trinidade A, Page JC, Dornhoffer JL.** Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 Dec;155(6):914-922. .
55. *Risk factors for otitis media with effusion: case-control study in Sicilian schoolchildren.* **Martines F, Bentivegna D, Maira E, Sciacca V, Martines E.** Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011;75:754-759.
56. *Otitis media incidence and risk factors in a population-based birth cohort.* **Macintyre EA, Karr CJ, Koehoorn M, Demers P, Tamburic L, Lencar C et al.** Paediatr Child Health. 2010 Sep;15(7):437-42.
57. *Demographic disparities among children with frequent ear infections in the United States.* **Vakharia KT, Shapiro NL, Bhattacharyya N.** Laryngoscope. 2010;120:1667-1670.
58. *A community based questionnaire study on the association between symptoms suggestive of otitis media with effusion, rhinitis and asthma in primary school children.* **Umamathy D, Alles R, Scadding GK.** Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007 May;71(5):705-12.
59. *Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children.* **Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, Clos A, Patel JA, Nair S et al.** Clin Infect Dis. 2008;46:815-823.
60. *FBXO11, a regulator of the TGFbeta pathway, is associated with severe otitis media in Western Australian children.* **Rye MS, Wiertsema SP, Scaman ES, Oommen J, Sun W, Francis RW et al.** Genes Immun. 2011;12:352-359.

61. *MUC5B is the predominant mucin glycoprotein in chronic otitis media fluid.* **Preciado D, Goyal S, Rahimi M, Watson AM, Brown KJ, Hathout Y et al.** *PediatrRes.* 2010;68:231-236.
62. *Cytokine polymorphisms predict the frequency of otitis media as a complication of rhinovirus and RSV infections in children.* **Alper CM, Winther B, Hendley JO, Doyle WJ.** *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 Feb;266(2):199-205. , *Eur Arch Otorhinolaryngol.* .
63. *Association between cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory tract infection and acute otitis media.* **Revai K, Patel JA, Grady JJ, Nair S, Matalon R, Chonmaitree T.** *Clin Infect Dis.* 2009;49:257-261., *Clin Infect Dis.*
64. *Genetics of otitis media.* **Post, JC.** *Adv Otorhinolaryngol* 2011;70:135-140.
65. *Tracing of gastric reflux into the middle ear in a Mongolian gerbil model.* **Sudhoff H, Bu"cker R, Groll C, Shagdarsuren S, Dazert S, Schreiber S.** *Otol Neurotol.* 2007;28(1):124-128.
66. *Role of anaerobic bacteria in chronic otitis media and cholesteatoma.* **Brook, I.** *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;31:153–157.
67. *Microbiomes of the normal middle ear and ears with chronic otitis media.* **Minami SB, Mutai H, Suzuki T, Horii A, Oishi N, Wasano K,.** *Laryngoscope.* 2017 Oct;127(10):E371-E377.
68. *Microbiology of normal external auditory canal.* **Stroman DW, Roland PS, Dohar J, Burt W.** *Laryngoscope.* 2001;111:2054–2059.
69. *Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media.* **Mittal R, Lisi CV, Gerring R, Mittal J, Mathee K, Narasimhan G.** *J Med Microbiol.* 2015 Oct;64(10):1103-16.
70. *Bacterial adherence in otitis media: determination of N-acetylgalactosamine (GalNAc) residues in the submucosal glands and surface epithelium of the normal and diseased Eustachian tube.* **Kirkeby S, Friis M, Mikkelsen HB, Caye-Thomasen P.** *Microb Pathog.* 2011;51:48-57.
71. *Biofilm density in pediatric nasopharynx: recurrent acute otitis media versus obstructive sleep apnea.* **Zuliani G, Carlisle M, Duberstein A, Hauptert M, Syamal M, Berk R et al.** *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118(7):519-524.

72. *Divergent mechanisms for passive pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics in the presence of Haemophilus influenzae.* **Weimer KE, Juneau RA, Murrah KA, Pang B, Armbruster CE, Richardson SH.** J Infect Dis. 2011;203(4):549-555.
73. *Tympanic membrane changes in experimental acute otitis media and myringotomy.* **Alzbutiene G, Hermansson A, Caye`-Thomasen P, Kinduris V.** Medicina (Kaunas). 2008;44(4):313-21., Medicina (Kaunas). .
74. *Expression pattern of aquaporin 4 and 5 in the middle ear of guinea pigs with secretory otitis media.* **Zhang Q, Liu C, Wang J, Sun J, Hu Y, Chen G et al.** Acta Otolaryngol. 2010;130(1):68-74.
75. *Eosinophilic otitis media: a new middle ear disease entity.* **Iino, Y.** Curr Allergy Asthma Rep. 2008;8:525-530.
76. *Lipopolysaccharide-induced osteoclastogenesis from mononuclear precursors: a mechanism for osteolysis in chronic otitis.* **Nason R, Jung JY, Chole RA.** J Assoc Res Otolaryngol.2009; 10:151-160.
77. *Role of toll-like receptor 4 in innate immune responses in a mouse model of acute otitis media.* **Hirano T, Kodama S, Fujita K, Maeda K, Suzuki M.** FEMS Immunol Med Microbiol. 2007;49(1):75-83.
78. *Reduced iNOS expression in adenoids from children with otitis media with effusion.* **Granath A, Norrby-Teglund A, Uddman R, Cardell LO.** Pediatr Allergy Immunol. 2010;21(8):1151-1156.
79. *Interleukin-10 is an essential modulator of mucoid metaplasia in a mouse otitis media model.* **Tsuchiya K, Komori M, Zheng QY, Ferrieri P, Lin J.** Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008;117(8):630-636.
80. *Relevance and characteristics of gastroesophageal reflux in adult patients with otitis media with effusion.* **Sone M, Kato T, Suzuki Y, Arao H, Sugiyama K, Ishida K et al.** Auris Nasus Larynx. 2011;38(2):203-207.
81. *Etiopathogenesis of acquired cholesteatoma: prominent theories and recent advances in biomolecular research.* **Kuo, CL.** Laryngoscope. 2015 Jan;125(1):234-40.
82. *Leukocyte adhesion in host defense and tissue injury.* **Patarroyo, M.** Clin Immunol Immunopathol. 1991; 60: 333-48.

83. *Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry and function of a natural adherence molecule (ICAM-1).* **Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA.** J Immunol. 1986; 137:245-54.
84. *Vascular cell adhesion molecule-1 mediates lymphocyte adherence to cytokine-activated cultured human endothelial cells.* **Carlos TM, Schwartz BR, Kovach NL, Yee E, Rosa M, Osborn L et al.** Blood. 1990 Sep 1;76(5):965-70., Blood .
85. *Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): an overview.* **Witkowska AM, Borawska MH.** Eur Cytokine Netw. 2004 Apr-Jun;15(2):91-8.
86. *Localization of intercellular adhesion molecule-1 in middle ear cholesteatoma.* **Shinoda H, Huang CC.** Eur Arch Otorhinolaryngol. 1995;252(7):385-90.
87. *Comparative analysis of the epithelium stroma interaction of acquired middle ear cholesteatoma in children and adults.* **Welkoborsky HJ, Jacob RS, Hinni ML.** Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 Aug;264(8):841-8.
88. *The need to include BIPP reactions in routine consent.* **Flook EP, Uddin FJ, Johnston MN.** Clin Otolaryngol. 2006 Apr;31(2):165-6.
89. *The Pope wick as a myringoplasty ear canal dressing.* **McRae D., Dilkes M., Kenyon G.** J Laryngol Otol.1992, 106: 327-328., Journal of Laryngology and Otology .
90. *How we do it: stapes surgery without postoperative packing of the external auditory canal.* **Hirvonen, TP.** Clin Otolaryngol Allied Sci. 2005, 30:195–214.
91. *A pilot randomized controlled trial comparing bismuth iodine paraffin paste external ear pack and no ear pack after middle ear surgery.* **Javed F, Whitwell R, Hajioff D, Robinson P, Rea D, Macleod I et al.** Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Mar;272(3):543-50.
92. *Randomization in clinical trials. .* **Beller EM, Gebski V, Keech AC.** Med J Aust 2002; 177 (10): 565-567. , MJA .
93. *G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences.* **Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A.** Behav Res Methods. 2007 May;39(2):175-91.
94. *Effect of aerobic bacteriology on the clinical presentation and treatment results of chronic suppurative otitis media.* **Vartiainen E, Vartiainen J.** J Laryngol Otol. 1996;110:315–318.

95. *Bacteriology of chronic suppurative otitis media—a multicenter study.* **Yeo SG, Park DC, Hong SM, Cha CI, Kim MG.** Acta Otolaryngol. 2007;127:1062–1067.
96. *Chronological changes in microbial profiles in external and middle ear diseases: a 20-year study in Korea.* **Kim H, Choo OS, Jang JH, Park HY, Choung YH.** Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 3;274(3).
97. *Preoperative, intraoperative, and postoperative results of bacterial culture from patients with chronic suppurative otitis media.* **Ahn JH, Kim MN, Suk YA, Moon BJ.** Otol Neurotol. 2012 Jan;33(1):54-9.
98. *Bacterial change in external auditory canal upon antiseptics with povidone-iodine during tympanoplasty.* **Arslan IB, Genc S, Kayhan BC, Gumussoy M, Ozel G, Cukurova I.** Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Mar;272(3):551-5.
99. *Coagulase-negative staphylococci.* **Becker K, Heilmann C, Peters G.** Clin Microbiol Rev. 2014 Oct;27(4):870-926. .
100. *Skin antiseptics with chlorhexidine versus iodine for the prevention of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis.* **Privitera GP, Costa AL, Brusaferrero S, Chirletti P, Crosasso P, Massimetti G.** Am J Infect Control. 2017 Feb 1;45(2):180-189. .
101. *Efficacy of tympanomastoid surgery for control of infection in active chronic otitis media.* **Merchant SN, Wang P, Jang CH, Glynn RJ, Rauch SD, McKenna MJ, et al.** Laryngoscope. 1997 Jul;107(7):872-7. .
102. *Pooled analysis of the evidence for open cavity, combined approach and reconstruction of the mastoid cavity in primary cholesteatoma surgery.* **Harris AT, Mettias B, Lesser TH.** J Laryngol Otol. 2016 Mar;130(3):235-41. .
103. *External auditory canal after stapedotomy: packing or not?* **Salvinelli F, Casale M, Rinaldi V, Zini C.** Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 Sep;264(9):1119-20. .
104. *Ear packing after ear surgery: is it really necessary?* **Borgstein J, de Zwart G, Bruce IA.** J Laryngol Otol. 2008 Mar;122(3):253-4.
105. *Clinical study of transcanal closure of tympanic membrane perforations using a collagen sponge.* **Tamae A, Komune S.** J Laryngol Otol. 2015 Mar;129 Suppl 2:S21-6.

106. *The non-stick triple wick; ear canal packing after middle ear surgery.* **Javed F, Clark M.** Clin Otolaryngol. 2014 Dec;39(6):398-9.
107. *External auditory canal stenting with nonlatex glove and Gelfoam.* **Pan JC, Harris TM.** Ear Nose Throat J. 2016 Feb;95(2):E25-6.
108. *Myringoplasty: a comparison of bismuth iodoform paraffin paste gauze pack and tri-actocortyl ointment ear dressing.* **Nakhla V, Takwoingi YM, Sinha A. J** Laryngol Otol. 2007 Apr;121(4):329-32.
109. *External auditory canal stenting utilizing a useful rolled, tapered silastic sheet (RTSS) post middle ear surgery.* **Minoda R, Haruno T, Miwa T, Kumai Y, Sanuki T, Yumoto E.** Auris Nasus Larynx. 2010 Dec;37(6):680-4.
110. *Tri-actocortyl ointment ear dressing in myringoplasty: an analysis of outcome.* **Anderson O, Takwoingi YM.** Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 Aug;264(8):873-7.
- .
111. *The role of soluble adhesion molecules and cytokines in sudden sensorineural hearing loss.* **Haubner F, Martin L, Steffens T, Strutz J, Kleinjung T.** Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Apr;144(4):575-80.
112. *Soluble intercellular adhesion molecule 1 and soluble vascular cell adhesion molecule 1 in sudden hearing loss.* **Quaranta N, Ramunni A, Brescia P, D'Elia A, Vacca A, Ria R.** Otol Neurotol. 2008 Jun;29(4):470-4.

EKLER



İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik otitis media nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda kullanılan tamponların dış kulak yolu florası üzerine etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
	TELEFON	0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234
	FAKS	0 232 245 04 38
	E-POSTA	ikcetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. İbrahim ALADAĞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kulak Burun Boğaz & Baş Boyun Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Prof. Dr. İbrahim ALADAĞ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ
İmza: