

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FARKLI ORANLARDA MESNA UYGULAMASININ ERKEN VE GEÇ DÖNEMDE
ORTA KULAK MUKOZASINA ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

DR. ERDEM KÖROĞLU

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2019

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FARKLI ORANLARDA MESNA UYGULAMASININ ERKEN VE GEÇ DÖNEMDE
ORTA KULAK MUKOZASINA ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

DR. ERDEM KÖROĞLU

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
DR.ÖĞR.ÜYESİ SEHER ŞİRİN
ETİK KURUL ONAYI: KOÜ HADYEK 1/1-2018

2019

İÇİNDEKİLER

1. ÖNSÖZ
2. TEŞEKKÜR
3. KISALTMALAR
4. ÇİZELGELER
5. ÇİZİMLER
6. GİRİŞ ve AMAÇ
7. GENEL BİLGİLER
 - 7.1. Kulak Embriyolojisi ve Histolojisi
 - 7.2. Kulak Anatomisi
 - 7.3. Rat Kulak Histolojisi ve Anatomisi
 - 7.4. Sodyum 2-Merkaptosülfonat (Mesna)
 - 7.5. Kronik Süperatif Otitis Media (KSOM)
 - 7.6. KSOM Tedavisi
8. GEREÇ ve YÖNTEM
 - 8.1. Histopatolojik Değerlendirme
 - 8.2. İstatiksel Değerlendirme
9. BULGULAR
 - 9.1. İnflamasyon
 - 9.2. Fibrosis
 - 9.3. Subepitalyel Kalınlaşma
 - 9.4. Vasküler Proliferasyon
 - 9.5. Pigment Yüklü Hücre
 - 9.6. Yabancı Cisim Reaksiyonu
10. TARTIŞMA
11. SONUÇ ve ÖNERİLER
12. ÖZET
13. İNGİLİZCE ÖZET
14. KAYNAKLAR

1-2.ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin boyunca bilgi ve deneyiminden yararlandığımın, baş boyun cerrahisine duyduğum ilginin başlıca kaynağı olan Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Murat Öztürk'e;

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimimde büyük katkısı olan, her zaman yol gösterici olan mentörüm, tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Seher Şirin'e;

Klinikte çalışmaktan büyük kıvanç duyduğum Sayın Hocalarım Prof. Dr. Mete İşeri, Prof. Dr. Gürkan Keskin, Prof. Dr. Ömer Aydın, Doç. Dr. Murat Topdağ, Dr. Öğr. Üyesi Fatih Mutlu, Dr. Öğr. Üyesi Atılay Yaylacı, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Mervan Değer'e;

Deney sırasında verdikleri destekler nedeniyle başta Öğr. Gör. Vet. Hek. Cüneyt Özer olmak üzere tüm Kocaeli Üniversitesi DETAB Çalışanlarına;

Tezimin patolojik incelemesinde özverili katkıları nedeniyle Patoloji Ana Bilim Dalından Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gupse Turan'a;

Beş sene boyunca beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Her zaman yanımda olan hayat arkadaşım biricik eşim Dr. Gizem Köroğlu'ya;

Bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan, sevgi ve desteklerini her daim yanımda hissettiğim aileme;

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Erdem Köroğlu

Kasım-2019

3.KISALTMALAR

KOM: Kronik Otitis Media

Mesna: Sodyum 2-merkaptotansülfonat

KBB: Kulak Burun Boğaz

DKY: Dış Kulak Yolu

KSOM: Kronik Süpüratif Otitis Media

İTİK: İletim Tipi İşitme Kaybı

CWD: Canal Wall Down

CWU: Canal Wall Up

DETAB: Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi

İP: İntraperitoneal

İT: İntratimpanik

HE: Hemoksilin Eosin

4.ÇİZELGELER

Tablo 1: Erken dönem orta kulak mukozası örneklerinde inflamasyonun dağılımı

Tablo 2: Geç dönem orta kulak mukozası örneklerinde inflamasyonun dağılımı

Tablo 3: Erken dönem orta kulak mukozası örneklerinde fibrosis dağılımı

Tablo 4: Geç dönem orta kulak mukozası örneklerinde fibrosis dağılımı

Tablo 5: Erken dönem orta kulak mukozası örneklerinde subepitelyal kalınlaşma dağılımı

Tablo 6: Geç dönem orta kulak mukozası örneklerinde subepitelyal kalınlaşma dağılımı

Tablo 7: Erken dönem orta kulak mukozası örneklerinde vasküler proliferasyon dağılımı

Tablo 8: Geç dönem orta kulak mukozası örneklerinde vasküler proliferasyon dağılımı

Tablo 9: Erken dönem orta kulak mukozası örneklerinde pigment yüklü hücre dağılımı

Tablo 10: Geç dönem orta kulak mukozası örneklerinde pigment yüklü hücre dağılımı

5.ÇİZİMLER

Şekil 1: Aurikulanın embriyolojisi (His Tüberkülleri)

Şekil 2: DKY, orta kulak yarığı ve iç kulağın embriyolojisi

Şekil 3: Östaki ve orta kulak mukozasının şematik gösterimi

Şekil 4: Kulağın anatomik kısımları

Şekil 5: Orta kulak boşluğunun topografik ilişkileri

Şekil 6: İç kulağın kanlanması

Şekil 7: Rat kemikçik zincir

Şekil 8: Mesna'nın yapısı

Şekil 9: Enjeksiyon öncesi rat timpanik membranının mikroskopik görüntüsü

Şekil 10: DKY çıkartıldıktan sonra timpanik mebranın görünümü

Şekil 11: Timpanik membran(tm) kaldırıldıktan sonra orta kulak mukozasının(okm) görünümü

Şekil 12: Yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mukozal kalınlaşma içeren yangılı mukoza. (HEX100)

Şekil 13: İnflamasyonu oluşturan polimorf nüveli nötrofil lökositler, lenfositler ve plazma hücreleri. (HEX200)

Şekil 14: Fibroblast proliferasyonu ve kollajen artımı ile karakterize fibrozis alanı (HEX400)

Şekil 15: Vasküler proliferasyon alanındaki vasküler lümen kesitleri (HEX400)

Şekil 16: İnflamasyona eşlik eden hemosiderin yüklü makrofajlar. (HEX200)

6.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik Otitis Media (KOM); mastoid, orta kulak, ve östaki tüpü iç yüzeyini döşeyen mukozanın üç ayı aşan enfeksiyon ve inflamasyonudur. Medikal tedavi ile tam olarak iyileşmeyen bu inflamatuvar sürecin tedavisi cerrahidir. Otolojik cerrahi başarısını arttırmak ve nüksleri azaltmak amacıyla kimyasal diseksiyon sağlayan çeşitli maddeler denenmiştir.¹

Sodyum 2-merkaptotansülfonat (Mesna) sentetik bir tiyol birleşimidir. İlk olarak mukolitik etkilerinden dolayı akciğer hastalıklarında kullanılmıştır.² Fakat en yaygın kullanım amacı bazı antineoplastik ilaçlara bağlı olarak görülen hemorajik sistitin engellenmesidir.^{3,4} Bunun yanında, özellikle adezyonlarda bol miktarda bulunan disülfid yapıdaki bağları kırma özelliğinden dolayı kimyasal diseksiyon amacıyla da kullanılmaktadır.

Kulak Burun Boğaz (KBB) alanında en sık otolojik cerrahilerde kimyasal diseksiyon amacıyla kullanılmaktadır. Adeziv otitte timpanik membranın elevasyonu sağlarken kolesteatom olgularında da kimyasal diseksiyon amacıyla faydalanılmaktadır.^{5,6} %10-20 konsantrasyonlarda Mesna uygulamasın iç kulağa ototoksik etkisi olmadığı gösterilerek güvenle kullanılabilceği bildirilmiştir.^{7,8} Bu nedenle klinik uygulamada tercih edilen kullanım konsantrasyonu %10-20'dir.^{5,6} Yakın tarihli çalışmalarda, daha yüksek konsantrasyonlarda kullanılmasının, cerrahi süresini azaltmada ve timpanoskleroz gibi patolojilerinin tedavisinde fayda sağlayabileceğinden bahsedilmektedir.⁹ Mesna'yı farklı yüksek oranlarda kullanan Dogan ve ark.⁹, iç kulağa etkisini değerlendirmiş ve yüksek konsantrasyonda dahi ototoksikite lehine bulgu gözlenmediğini bildirmişlerdir.⁹ Bununla beraber Mesna uygulamasının orta kulak mukozasına etkilerini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı farklı konsantrasyonlarda intratimpanik Mesna uygulamasının orta kulak mukozasına histopatolojik etkilerine bakarak insan orta kulak mukozasına etkisi hakkında çıkarımda bulunmaktır. Elde edilen sonuçlarla Mesna uygulamasının hangi konsantrasyonlarda güvenilir olduğu hakkında literatüre katkıda bulunulacaktır.

7.GENEL BİLGİLER

7.1. KULAK EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Kulağın iç, orta ve dış bölümleri farklı embriyonik kökene sahiptir. İç kulak ektoderm kaynaklı otik plakoddan oluşurken; aurikula, dış kulak yolu (DKY) ve orta kulak yapıları brankiyal ve faringeal poş, yarık ve arklardan oluşmaktadır (Şekil 2).

7.1.1.İç Kulağın Embriyolojisi:

Denge ve işitmeden sorumlu organımız olan iç kulağın embriyolojik olarak kemik ve membranöz labirent olmak üzere iki kısmı vardır. Gestasyonun 3. haftasında ektoderm kalışmasıyla oluşan otik plakod sonrasında membranöz labirenti oluşturacak olan otik veziküle dönüşür.¹⁰ Otik vezikülün ventral kısmından duktus koklearis ve sakkül, dorsal kısmından ise utrikül, semisirküler kanallar ve endolenfatik duktus oluşur.

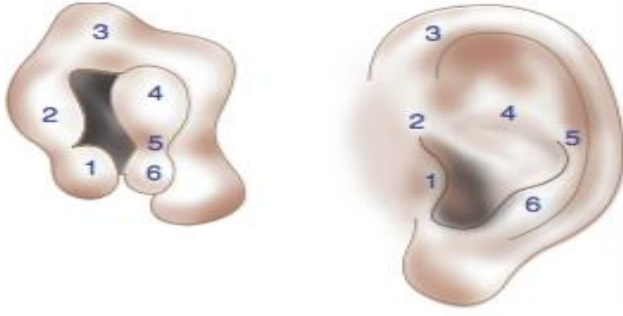
Membranöz labirentin etrafını mezoderm kaynaklı kıkırdak bir yapı sarar. Sonrasında bu yapı ossifiye olarak kemik labirenti oluşturur.¹⁰

7.1.2.Orta Kulağın Embriyolojisi:

Timpanik kavite, östaki tüpü, attik antrum ve mastoid hücreler tubotimpanik endodermden meydana gelir. Tubotimpanik endoderm temel olarak birinci farengal poştan oluşsa da ikinci farengal poş da gelişimine katkıda bulunur.¹¹ Malleus ve inkus birinci brankial arkın mezoderminden (Meckel Kartilajı) stapes ise ikinci brankial ark mezoderminden (Reichert Kartilajı) gelişir. Fakat stapes tabanı ve annular ligament otik kapsülden gelişir.¹¹

7.1.3.Dış Kulağın Embriyolojisi:

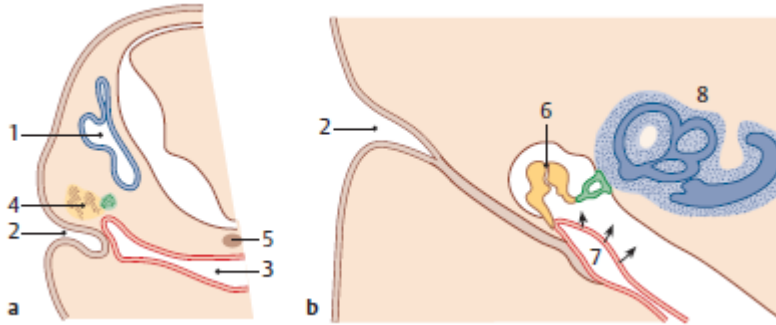
Aurikula gelişimine kulağın diğer bölümlerininininden daha geç başlar. Gebeliğin beşinci haftasından sonra birinci ve ikinci brankiyal arklardan köken alan altı auriküler tepecik ortaya çıkar; bunlara His tepecikleri denir. Aurikula bu tepeciklerin birleşmesi sonucu oluşur. Aurikuler yapıların çoğunluğu ikinci brankiyal arktan oluşurken Tragus birinci brankiyal arktan oluşur (Şekil 1).¹¹ Erken dönemde boyunda yer alan sonrasında lateral ve kraniyale göç eden aurikula yaklaşık 20. haftada erişkin şeklini alır.



Şekil 1: Aurikulanın embriyolojisi (His Tüberkülleri). (PL Dhingra. Diseases of Ear, Nose and Throat&Head and Neck Surgery. İndia: Elsevier.2014)

DKY birinci brankiyal yarıktan gelişir. Bu yarığın medialinde gestasyonun 16. haftasında ektodermal meatal plug oluşur. Daha sonra bu plug timpanik membranın en yakınından başlayarak rekanalize olur ve embriyojik gelişimin 28. haftasında ise erişkin formunu alır.¹¹

Timpanik membran 3 germ yaprağından da köken alır. Dış epitel tabakası ektodermden, ortadaki fibröz tabaka mezodermden ve iç mukozal yüzü ise endodermden gelişir.¹¹



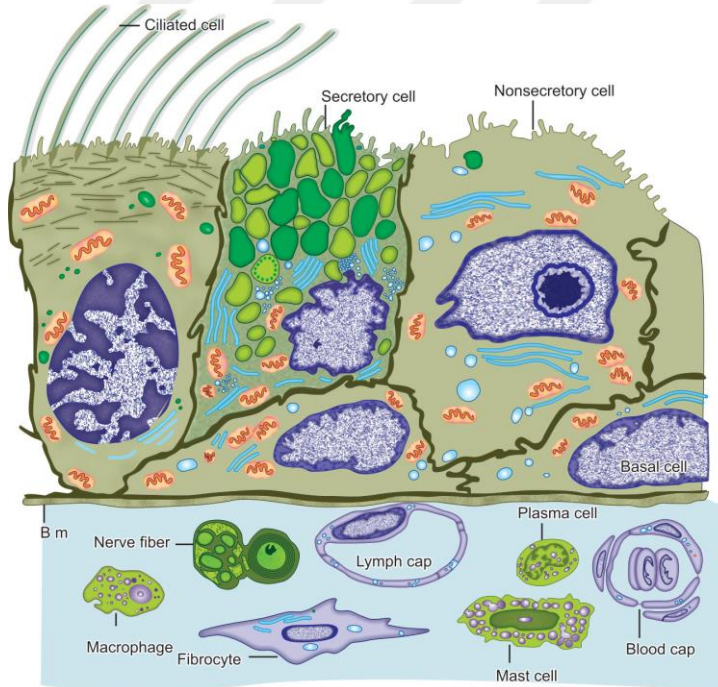
Şekil 2: DKY, orta kulak yarığı ve iç kulağın embriyolojisi. (Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T, Swift A. Ear, Nose, and Throat Diseases With Head and Neck Surgery. 3. Basım. Stuttgart, New York: Thime; 2009)

7.1.4.Kulak Histolojisi:

Aurikula'yı oluşturun elastik kıkırdak tabaka üzerindeki cilt ile sıkıca yapışmış halde bulunur. DKY aurikula ile timpanik membran arasında uzanan yassı bir kanaldır. Kanal derisinin epitheli çok katlı yassı özelliktedir. Submukoza tabakasında buluna serömüköz bezler kulak kiri olarak da bilinen buşun oluşumundan sorumludur. Ayrıca DKY'nun eksternal 1/3'lk kısmında bu tabakada kıl folikülleri ve yağ bezleri de izlenir.

Orta kulağı dış kulaktan ayıran timpanik membranın dış yüzeyi ince bir epitel tabakasından i yüzeyi ise orta kulak boşluğunun epiteli olarak devam eden tek katlı kübik epitel ile örtülüdür. Pars tensada bu iki tabaka arasında fibröz tabaka bulunur iken pars flaksidada yoktur.¹²

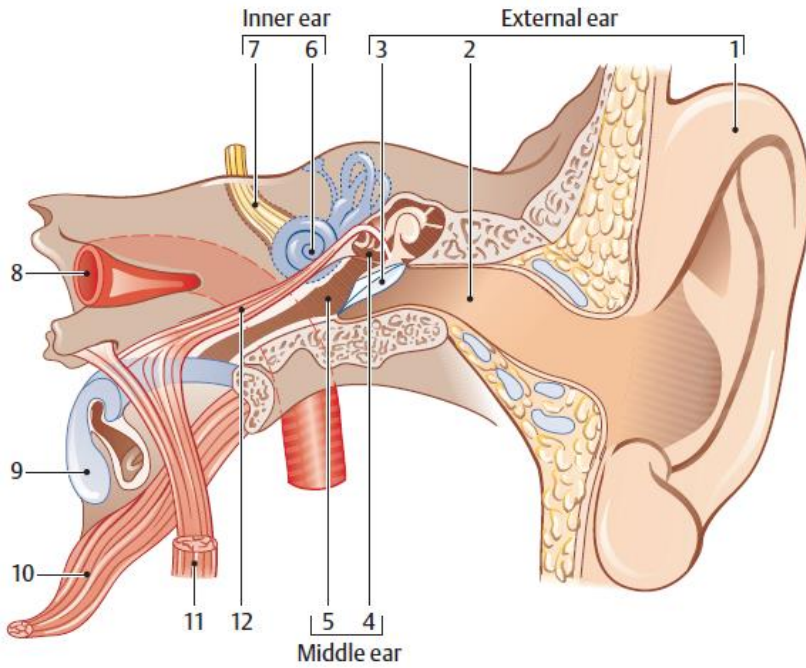
Timpanik kavite ve mastoid içerisinde goblet hücreleri bulunan tek katlı küboidal mukoza epiteli ile döşelidir. Epitel staki tüpüne doğru yalancı çok katlı siliyalı kolumnar epitele dönüşmeye başlar (şekil 3). Goblet hücreleri bu siliyalı epitel hücreleri ile ilişkilidir ve hücre topluluğunun yakalaşık olarak %20'sini oluşturur.¹³ Mukoza ile kemik arasında gevşek bağ dokusu vardır.



şekil 3: Östaki ve orta kulak mukozasının şematik gösterimi (Lim DJ. Functional morphology of the mucosa of the middle ear and eustachian tube. Ann Otol Rhinol Laryngol.1976;85:36-43)

7.2.KULAK ANATOMİSİ

Kulak görev ve yapıları bakımından dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç farklı yapıdan oluşur ve anatomisi bu başlıklarda incelenir (Şekil 4). Dış kulak aurikula, DKY ve timpanik membrandan oluşurken orta kulak timpanik kavite, tuba östaki, attik ve antrum, mastoid hücrelerden oluşur. İç kulak ise kemik (vestibül, semisirküler kanallar, koklea) ve membranöz labirent (koklear duktus, semisirküler duktuslar, utrikül, sakkül, endolenfatik kese ve duktus) yapılarının birleşiminden oluşur.



Şekil 4: Kulağın anatomik kısımları (Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T, Swift A. *Ear, Nose, and Throat Diseases With Head and Neck Surgery*. 3. Basım. Stuttgart, New York: Thime; 2009)

7.2.1.Dış Kulak Anatomisi

Kulak sayvanı olarak da bilinen aurikula perikondrium ve deri ile örtülü elastik kıkırdak yapıdan oluşmuştur. Bu kıkırdak tam bir bütünlüğe sahip değildir. Heliksin krusu ve tragus arasında kalan kıkırdaksız alana aurikuler çentik veya insisura terminalis denilir. Lobül aurikulanın kıkırdak içermeyen tek bölümüdür. Medial yüzüne kıyasla aurikulanın lateral yüzünde deri ile perikondrium daha sıkı yapışık konumdadır. Tragus ile heliksin krusu arasında kalan kıkırdaksız alan incisura terminalis olarak adlandırılır. Aurikulanın duysal inervasyonu 5., 7. ve 10. kranial sinirler ve 3. servikal sinir tarafından sağlanır.

DKY kavum konkadan timpanik membrana kadar uzanır. Erişkin bir insanda DKY yaklaşık olarak 2.5 cm'dir ve dış 1/3 kısmı kıkırdaktan iç 2/3'lük kısmı ise kemik yapıdan oluşur. Dış kıkırdak kısmı aurikulanın elastik kıkırdağının devamı olup çocuklarda kemik kısım tam olarak gelişmediği için göreceli olarak daha uzundur. Dış 1/3'lük kısımdaki deri iç kemik kısımdaki deriye göre daha kalındır ve kıl kökleri, sebace ve apokrin glandlar içerir. Medialdeki kemik kısımdaki deri ise incedir ve periosta sıkıca yapışıktır. DKY'nun duysal inervasyonu 5.,7. ve 10. kranial sinirler tarafından sağlanır.

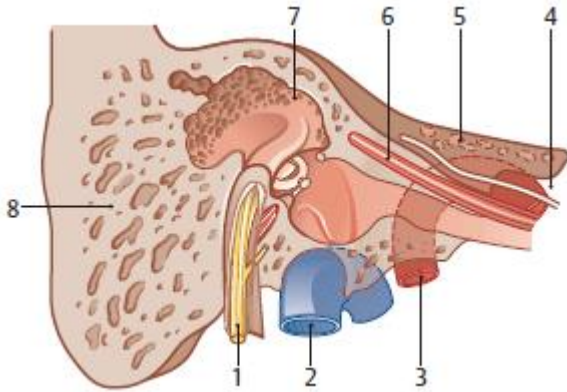
Orta kulağın lateral DKY'nun medial duvarını oluşturan timpanik membran yarı şeffaf, çok katlı ve yuvarlak yapıda olup yatay uzunluğu ise 8-9 mm vertikal uzunluğu 9-10 mm kalınlığı ise yaklaşık 0.1 mm'dir.¹² Konkav yapıdaki timpanik membranın medial apeksin manibrium malleinin distali olan umbo oluşur. Timpanik membran, pars tensa ve pars flaksida olmak üzere iki kısımdan oluşur. Pars tensa timpanik kemiğe oturan kısımdır ve etrafı anulus adı verilen fibroartilajinöz yapı ile çevrelidir. Zarın büyük bölümünü oluşturan gergin ve esas olarak titreşen kısımdır. Pars flaksida ise rivinius çentiğine oturur ve anulus bu bölümde eksiktir. Timpanik membran pars tensada 3 katlı yapıda iken pars flaksidada orta fibröz tabaka yoktur. Fibröz tabaka radial ve sirkuler lifler olmak üzere çift katlıdır.¹² Lateraldeki tabakayı DKY'nun epiteli, medialdeki tabakayı ise orta kulak mukozası oluşturur. Timpanik membranın medial duyusunu 9. kranial sinir alırken, lateral yüzünü vagus ve aurikulotemporal sinir alır.

7.2.2.Orta Kulak Anatomisi

Orta kulak östaki tüpü aracılığı ile nazofarinkse, aditus sayesinde mastoid hava hücrelerine, yuvarlak ve oval pencere ile iç kulağa bağlanan içerisi hava dolu, yüzeyi mukoza ile kaplı bir boşluktur. İçerisinde timpanik membrandaki titreşimi iç kulağa ileterek işitmede rol oynayan kemikçik zinciri bulundurur. Ayrıca kemikçikleri orta kulak duvarlarına bağlayan dört ligament ve iki kas içerir.¹⁴

Orta kulak kavitesi timpanik anulusla ilişkisine göre üç boşluğa ayrılır.¹⁴ Timpanik membranın medialindeki kalan boşluğa mezotimpanum, bunun altındaki timpanik anulusun inferiorunda kalan kesime hipotimpanum, pars flaksida ve lateral attik duvarının medialindeki bölüme ise epitimpanum denilir.

Orta kulağın altı duvarı vardır ve buralarda önemli anatomik yapılarla komşuluk yapar (Şekil 5). Timpanik membran ve skutum orta kulağın lateral duvarını oluşturur. Üst duvarda bulunan tegmen timpani adlı ince kemik ile orta kranial fossadan ayrılır. Alt duvar ise jugular bulbus ile hipotimpanumu yer alır. Ön duvar komşuluğunda internal karotis arter, östaki tüpü ve tensör timpani kasının tendonu yer alır. Arka duvarda bulunan aditus ile mastoid hava hücrelerine bağlanır. Arka duvardaki bir diğer önemli yapı olan piramidal eminens içinde stapedial kas ve tendon yer alır, ayrıca posteriorundan fasiyal sinir ikinci dirseğini yapar ve vertikal segment olarak devam eder. Fasiyal reses piramidal eminensin lateralinde kalırken, sinüs timpani medialinde yer alır. Medial duvarın büyük çoğunluğunu kokleanın bazal turunun oluşturduğu kabarıklık olan promontorium oluşturur. Medial duvarda bunun dışındaki önemli anatomik yapılar stapesin oturduğu oval pencere, lateral semisiküler kanal, bu iki yapının arasından geçen fasiyal sinir kanalı, subikulum ve ponticulus arasındaki bölge olan sinüs timpanidir.



Şekil 5: Orta kulak boşluğunun topografik ilişkileri (Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T, Swift A. *Ear, Nose, and Throat Diseases With Head and Neck Surgery*. 3. Basım. Stuttgart, New York: Thime; 2009)

Kulaktaki havalı boşluklar temporal kemiğin skuamöz, petröz ve mastoid kısımları içerisinde yer alır. Bu havalı hücrelerin en büyüğü olan antrum aditus ile orta kulağa açılır. Antrum süperiorda orta fossadan tegmen antri denilen kemik tabaka ile ayrılır. Cerrahi önemi olan antrumu bulmak için mastoid korteks üzerinde yer alan iz düşümü olan Macewen üçgeninden yararlanılır.¹¹

Kavum timpanide ses iletiminde görevli 3 adet hareketli kemikçik yer alır. En lateralde kulak zarı ile temas halinde olan malleus yer alır. Baş, boyun ve 3 çıkıntısı (lateral ve anterior proses ile timpanik membranın yapıştığı manubrium mallei) vardır. Malleus başı inkus gövdesi ile eklem yapar. İnkusun gövdesiyle ilişkisi olan kısa ve uzun kolu vardır. Uzun kolun distaline lentiküler proses denir ve stapes ile eklem yapar. Lentiküler proses kemikçik zincirde vasküler beslenmesi en az olan bölgedir. Stapesin kısımları ise baş, boyun, ön ve arka bacaklar ve tabandan oluşur. Taban kısmını oval pencere üzerine bağlayan anular ligamenttir.

Orta kulakta iki adet kas yer alır. Bunlardan tensör timpani kası malleus boynuna yapışır, timpanik membranı gererek düşük frekanstaki seslerin anlaşılmasını sağlar. Stapes kası ise piramidal eminenten köken alıp stapes boynuna tutunur, yüksek ses maruizyetinde kasılarak tabanın anterior kesimini laterale hareket ettirir.

Orta kulağın kanlanması hem internal hem de eksternal karotid sistemleri rol oynar. Bu yapılar arasında çok sayıda anastomoz vardır. Venöz drenajı ise pterigod pleksus ve süperior petrozal sinüze olur.¹¹

7.2.3.İç Kulak Anatomisi

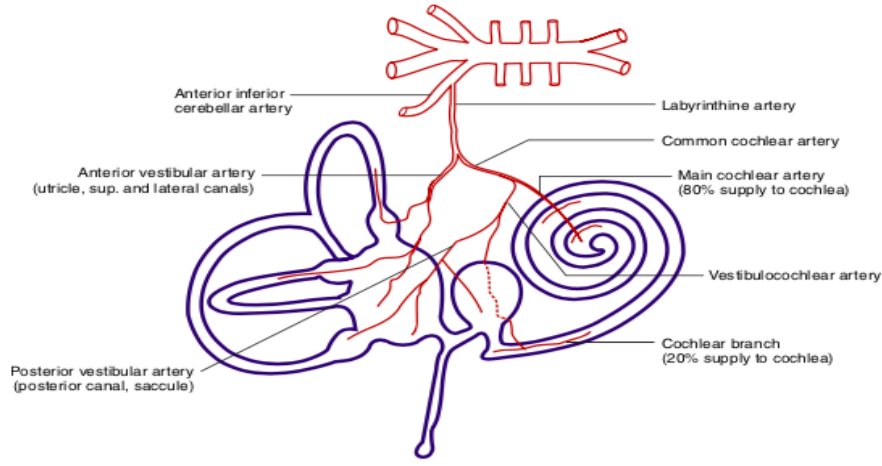
İşitme ve denge organlarını içeren iç kulak petröz kemiğin derininde yerleşmiştir. Orta kulakla bağlantısını yuvarlak ve oval pencere ile sağlarken kafa içi ile koklear ve vestibuler duktuslar aracılığı ile ilişkilidir. Membranöz ve kemik labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur.

Kemik labirent semisirküler kanallar, koklea ve vestibülden oluşur. Kemik labirent içerisinde perilenf adı verilen Na⁺ konsatrasyonu yüksek K⁺ dan fakir sıvı bulunur, membranöz abirent bu sıvı içerisindedir. Semisirküler kanallar lateral, posterior ve süperior (anterior) olmak üzere üç adettir ve üç ayrı düzleme yerleşmiştir. Ampulla adı verilen uç bölümleri ile vestibülün posterosüperior yüzüne açılırlar. Labirentin merkezinde yerleşmiş olan vestibül internal akustik kanla fundusu ve orta kulak medial duvarı arasındadır. Lateral yüzünde bulunan oval pencereye stapes oturur. Medial yüzünde ise vestibüler akuaduktus yer alır ve duranın altına kadar uzanarak endolenfatik kese olarak sonlanır.¹¹

Koklea iç kulağın ön kısmına yerleşir. Spongiöz bir kemik olan modiolus etrafında 2.5-2.75 tur atar. Bu sarmal yapının ortalama uzunluğu 42 mm'dir.¹⁵ Skala media, skala timpani ve skala vestibüli olmak üzere 3 bölümü vardır. Üstteki vestibulumu açılan parçaya skala vestibüli, alttaki yuvarlak pencerede sonlanan parçaya ise skala timpani denir. Bu iki kompartman içerisinde perilemf bulunur ve kokleanın apeksinde birleşir. Skala timpani ayrıca koklear akuaduktus ile subaraknoid boşluğa açılır.¹¹

Membranöz labirent semisirküler duktus, utrikül, sakkül, koklear duktus, endolenfatik duktus ve keseden oluşur. İçerisinde intraselüler sıvıya benzer K⁺ dan zengin olan endolenf içerir. Skala media olarak da bilinen koklear duktus koklea apeksinde kör uçla sonlanırken duktus reuniens aracılığı ile sakkül ile bağlantısı vardır. Koklear duktusun içerisinde bulunan korti organı basiller membran üzerine oturur. Skala media ile skala vestibüli arasında reissner membranı bulunur. Semisirküler duktuslar kendilerine ait olan kemik kanalın içerisinde ilerlerler. Şişkin uçlarına ampulla adı verilir. Bu bölgede denge duygusunu algılayan özel nöral epitelyum içeren yerlere krista ampullaris adı verilir. Semisirküler kanallar utriküle açılır. Horizontal planda denge duygusunu algılayan utrikül vestibülün posterioruna yerleşir. Sakkül ise vertikal planda hareketleri algılar ve utrikülün anterioruna yerleşir. Sakkül ve utrikülün sensorinöral epitelinin bulunduğu yapılar makula olarak adı verilir. Endolenfatik kanal vestibül posteriorundan başlar ve mediale doğru devam ederek kör bir kese olarak sonlanır, burası endolenfatik kese olarak adlandırılır.

Labirintin arter anteroinferior serebellar arterin dalı olup, orta kulağı besleyen arterlerden bağımsız olarak iç kulağı besler (Şekil 6). Bu arter koklea ve vestibüler organı besleyen dallara ayrılır. Labirintin arterin dalları arasında anastamoz bulunmaz ve iskemi durumunda etkilenen bölgeye göre semptom verir.¹¹ İç kulağın venöz dönüşü ise koklear akuaduktus çevresindeki venler yoluyla inferior petrozal sinüse olur.



Şekil 6: İç kulağın kanlanması. (PL Dhingra. *Diseases of Ear, Nose and Throat & Head and Neck Surgery*. India: Elsevier. 2014)

7.3.RAT KULAK HİSTOLOJİSİ VE ANATOMİSİ

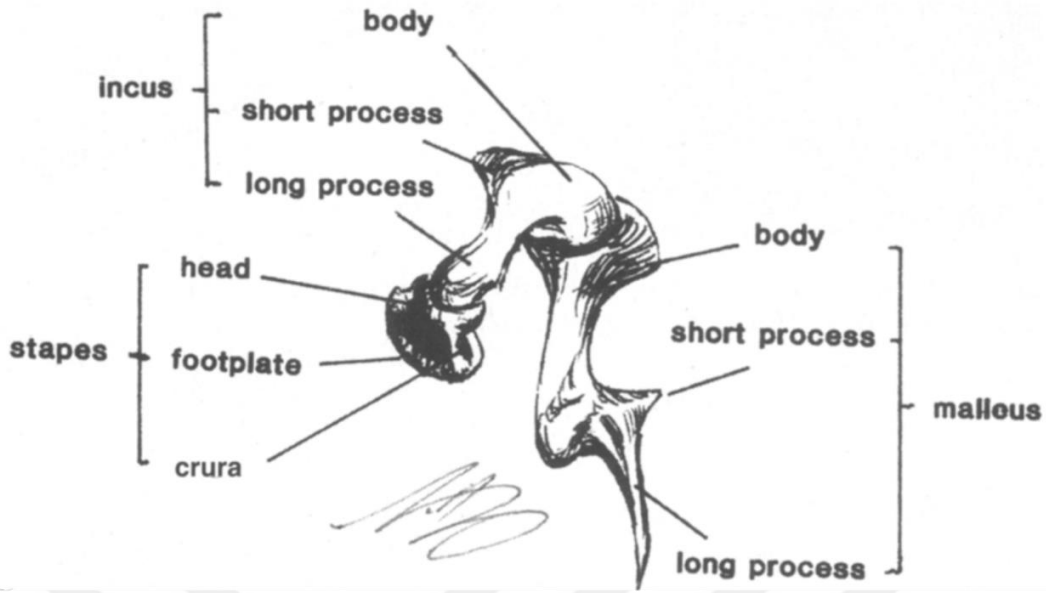
Rat kulak anatomisi de dış, orta ve iç olmak üzere üç kısımda incelenir.

7.3.1.Rat Dış Kulak Anatomisi

Aurikula, DKY, timpanik membrandan oluşur. Aurikulayı oluşturan kıkırdak oldukça ince yapılıdır ve üstündeki deriye sıkıca yapışıktır. İnsandan farklı olarak belirgin yağlı lobül yoktur.¹⁶ Rat DKY da kemik ve kıkırdak yapıdan oluşur. Fakat bu yapıların anatomisi oldukça farklıdır; kıkırdak halka süperiorda iken üç adet kemik halka inferiorda yerleşim gösterir. Çapı eksternal akustik meatusta en büyük iken timpanik halkanın medial kemik ile birleştiği yerde en dar çapa ulaşır. Ortalama uzunluğu 7 mm olmakla beraber zarın konumundan ötürü inferiorda yaklaşık 8 mm'dir.¹⁶ Bullanın yaptığı ölü boşluk nedeniyle DKY'dan bakıldığında zarın hepsi görülemez. Timpanik membranda pars flaksida bölümü bulunmaz sadece pars tensadan oluşur. Yüzey alanı yaklaşık 11 mm²'dir.¹⁷ Kulak zarı fibröz tabaka içermediği için oldukça şeffaf ve frajildir. Ancak kemik anulusa yakın kısımlarda nadiren kollajen fibriller izlenebilir.¹⁶

7.3.2.Rat Orta Kulak Anatomisi

Rat orta kulağı insandaki yapıların hemen hemen hepsini içerir (Şekil 7). Boyut olarak yaklaşık dörtte biri kadardır.¹⁶ Kemikçik zincir epitimpanuma yerleşmiştir. Malleus yaklaşık 2.5 mm, inkus 1.5 mm stapes ise 1 mm'den daha küçüktür.¹⁶ Fasyal sinir seyri insana göre daha yüzeyledir. Mastoid hücreler bulunmaz; bunun yerine tabanda timpanik bulla bulunur.^{18,19} İnternal karotis arter kokleanın tabanında stapes krusları arasında seyredir ve bazen yuvarlak pencereyi tamamen kapatabilir.²⁰ Bu anatomik farklılık yüzünden sıçanlar stapes ve kemikçik rekonstrüksiyonu içeren ossiküloplasti cerrahileri için uygun model değildir.



Şekil 7: Rat kemikçik zincir (Judkins RF, Li H. *Surgical anatomy of the rat middle ear. Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. 1997;117(5):446*)

7.3.3.Rat İç Kulak Anatomisi

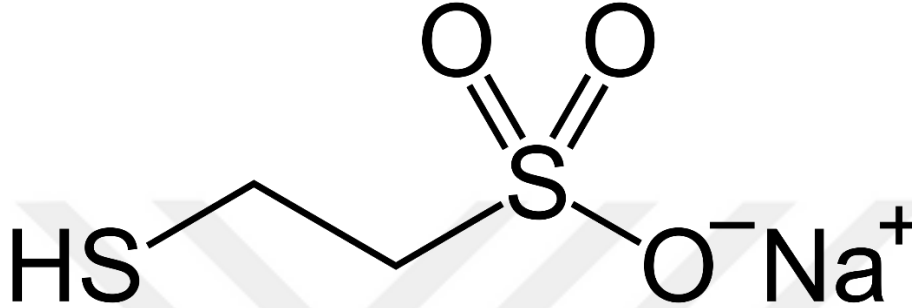
Timpanik bulladaki en önemli yapı kokleadır ve medial duvarın büyük bölümünü oluşturur. Ratlarda kokleanın uzunluğu yaklaşık 12 mm'dir. Membranöz kokleanın yapısı diğer memelilerdeki gibidir. Kobay kokleası 3.5 tur atarken rat kokleası 2.5 tur atar.²⁰ Bu turların hepsinin içinde tektorial membran, reissner membranı, korti organı mevcuttur. İnsan kokleasında görüldüğü gibi skala media, skala timpani ve skala vestibüli olmak üzere üç kısmı vardır. Skala timpani yuvarlak pencere, skala vestibüli ise oval pencere aracılığı ile orta kulakla ilişkisi vardır. Perilenf içeren bu iki yapı apikalde birleşerek sonlanır.

7.3.4.Rat Kulak Histolojisi

Rat timpanik kavitesindeki sekretuar ve silyalı hücreler iki yol oluşturur; promontoriumun anterior ve inferoposterior kesiminden geçerler.²¹ Sonrasında östaki tüpü mukozası ile devamlılık gösterir. Rat orta kulak mukozası östaki ağzına yaklaştıkça goblet hücre sayıları artar ve daha az muköz gland içerir. Mukosilyer aktivite insan orta kulağına benzerdir.

7.4.SODYUM 2-MERKAPTOSÜLFONAT (MESNA)

Tiyoethansülfonat olarak da bilinen koenzim M doğada bulunan en küçük koenzimdir ve metojenlerin metabolizmasındaki metil transfer reaksiyonları için gereklidir.²² Mesna koenzim M'nin sodyum tuzu halidir ve tıp alanında bir çok kullanımı mevcuttur (Şekil 8).



Şekil 8: MESNA'nın yapısı

Sodyum 2-Merkaptosülfonat (C₂H₅NaO₃S₂ : Mesna) ilk olarak astım, kronik bronşit ve kistik fibroz gibi hastalıklarda bozulmuş mukosilyer klerensinin tedavisi için potansiyel bir mukolitik olarak geliştirilmiştir. Serbest bir sülfidril grubuna sahip olan Mesna'nın, mukusun yapısındaki glikoproteinlerin disülfid bağlarını azaltabildiğine, böylece viskozitesini azaltarak bu etkisini gösterceği ortaya koydu.² Buna karşılık, N-Asetil Sistein astım, kistik fibroz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında balgam tedavisi için tercih edilen iyi tolere edilmiş mukolitik madde olmaya devam etmektedir.²³

Hemorojik sistit mesane epitelinin ödem ve hematomu ile karakterize siklofosamid ve isofosamid gibi bazı kemoterapik ajanlara bağlı olarak gelişen ciddi bir ürotoksik komplikasyondur. 1980'lerin başında bu yan etkiyi azaltmak amacıyla Mesna kullanılmaya başlanmıştır.³ Mesna kana girdikten hemen sonra okside olarak dimesna (2,2-dithiobisethanesulfonate) formuna dönüşür.²⁴ Dimesna, hidrofilik olduğu için intravasküler bölgede kalır ve böbrekler tarafından hızla elimine edilir. Böbreklerde dimesna serbest tiyol bileşiğine indirgenir ve siklofosamidin toksik metabolitleri olan akrolein ve 4-hidroksiokzafosforinle çift bağ aracılığı ile birleşir ve toksik olmayan bileşikler

oluşturur.²⁵ Bu bileşiklerin idrarla atılımı çabuk olduğu için siklofosfamidin boşaltım sistemindeki toksik etkileri belirgin bir şekilde azalmış olur.

Mesna son yıllarda cerrahi alanlardaki uygulamalarıyla dikkat çekmiştir. Farklı anatomik tabakalar arasındaki fizyolojik ve patolojik adezyonların disülfid bağları bakımından zengin olduğu hipotezinden yola çıkarak, Mesna'nın bu bağları kırabildiğini göz önünde bulundurarak kimyasal diseksiyon amacıyla çeşitli cerrahilerde kullanılmaktadır.⁴

KBB cerrahilerinde de Mesna yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Hatta Mesna'nın ilk klinik uygulamaları KBB cerrahisi alanında olmuştur. Kolesteatom cerrahisinde kullanılan Mesna'nın ön sonuçları Zini ve arkadaşları tarafından 1996 yılında İtalya'da yapılan 5. Uluslararası Kolesteatoma ve Mastoid Cerrahisi Kongresinde sunulmuştur.⁴ Sonraki yıllarda otolojik cerrahilerde kullanımı yaygınlaşmıştır.⁶ Bunun dışında akustik nöromların, glomus tümörlerin, meningiomların ve kafatası tabanının tüm tümörlerinin çıkarılmasını kolaylaştırır.⁴ Bu cerrahilerde tümör ile kranial sinirler, vasküler yapılar, santral sinir sistemi yapıları gibi önemli anatomik dokular arasında klivaj açar. Nazal cerrahilerde de Mesna'dan faydalanılır. Endoskopik sinüs cerrahisinde paranasal sinüslerde drenaj sayesinde kan pıhtılarının hızlı bir şekilde alınmasına, patolojik dokuların diseksiyonuna olanak sağlar. Ayrıca septum cerrahisinde mukoperikondrial ve mukoperiostal fleplerin kaldırılmasını da kolaylaştırır.

7.5.KRONİK SÜPÜRATİF OTİTİS MEDIA

Kronik süpüratif otitis media (KSOM) timpanik membran ve orta kulak boşluğunun üç aydan uzun süren inflamasyonu olarak tanımlanabilir.^{26,27} KSOM aynı zamanda kronik pürülan otitis media, kronik otomastoidit veya kronik timpanomastoidit olarak da adlandırılabilir. Klinik kulak akıntısı ve genellikle iletim tipi işitme kaybı (İTİK) semptomları görülür. Ateş, baş dönmesi, baş ağrısı gibi semptomlar varlığında komplikasyonlar düşünülmelidir. Kulak akıntısı olmadan görülen KOM inaktif veya nonsüpüratif olarak tanımlanır.²⁸ KSOM sıklıkla güney Asya, Afrika gibi gelişmekte olan bölgelerde görülürken kuzey Amerika ve Avrupa gibi gelişmiş bölgelerde antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve gelişmiş sosyoekonomik şartlara bağlı olarak prevalansı %2'nin altındadır.²⁶ Sağlık hizmetlerinin kısıtlı olduğu bölgelerde komplikasyon geliştirme olasılığı daha yüksektir. KOM risk faktörleri arasında beyaz ırk, erkek cinsiyet, yetersiz beslenme, hava kirliliği, sigara, gastroözofageal reflü, östaki tüpü disfonksiyonu, nazal obstrüksiyonlar sayılabilir.^{29,30}

KSOM mikrobiyolojisinde hem aerob (*Streptococcus pyogenes*, *S.aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* türleri, *Escherichia coli*) hem de anaerob (*Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Propionibacterium*) bakteriler izlenebilir.^{31,32} Ancak en sık mikst olarak bulunurlar. KSOM kolesteatom içeriğine göre ikiye ayrılır.

7.5.1.Kolesteatomsuz KSOM

Tubotimpanik hastalık olarak da adlandırılır ve benign özelliktedir. Genellikle pars tensada santral bir perforasyon mevcuttur. Timpanik membran perforasyonu nedenleri arasında travmatik hasar, timpanatomi tüpü veya akut otitis media sonrası izlenen rezidüal perforasyon yer alır. Üst solunum yolu enfeksiyonu, tubal hastalık veya kulağa su kaçması sonrası enfekte olup akıntı gelişebilir. Enfekte zamanlarda orta kulak mukozası kızarıklık ve ödemli izlenir. Bu dönemde muayenede ödemli ve iltihabi mukozadan kaynaklanan, perforasyondan DKY'na doğru uzanan, açık pembe renkli polip dokusu görülebilir. Medikal tedaviye yanıt verir. Orta kulak mukozasının kronik inflamasyonu sonrası

granülasyon dokusu izlenebilir. Hafif düzeyde İTİK görülür. Toksinlerin kokleayı etkilemesine bağlı olarak sensörinöral kayıp da oluşabilir ve mikst tip işitme kaybı görülebilir.³³ İşitme kaybının büyüklüğü kemikçiklerin durumu, perforasyonun yeri ve büyüklüğü, iç kulağın etkilenme miktarıyla ilişkilidir.³⁴

7.5.2.Kolesteatomlu KSOM

Attikoantral özellik gösterir. Orta kulak boşluğunun posterosüperior kesimindeki attik, antrum, mastoid, posterior timpanum yapılar etkilenir. Kolesteatoma basitçe yanlış cildin yanlış yerde gelişmesi olarak tanımlanabilir. Histopatolojik olarak ektopik germinatif tabakadan kaynaklanan deskuame epitel ve stratum korneumdan kaynaklanan keratin debrislerin olduğu temporal kemik içerisindeki havalı boşluklarında biriken kistik, tümör benzeri yapıdır. Kolesteatomun en sık geliştiği yerler sırasıyla posterior epitimpanum, posterior mezotimpanum, anterior epitimpanumdur.³⁵ Posterior epitimpanumda en sık olduğu bölge ise prussak boşluğudur. Osteotit ve osseöz lezyonlar bu KSOM tipinde daha sık izlenir. Kolesteatomsuz KSOM'da %42 olarak kemik harabiyeti görülürken kolesteatom varlığında bu oran %95'e kadar çıkar.³⁶ Kemik erozyonu kolesteatomun bası etkisiyle oluşabileceği gibi enzimatik etkinin de rolü vardır.³⁷ Hastaların genel şikayeti tekrarlayan kulak iltihabı, işitme kaybı ve kötü kokulu kulak akıntısıdır. Kötü kokunun sebebi kemik nekrozunun yanı sıra fenol ve yağ asitlerinden de kaynaklanmaktadır. Tanısı otomikroskopik muayene ile konulabilse de hastalığın yaygınlığını ortaya koymak için görüntüleme yöntemleri gereklidir. Kolesteatom konjenital ve kazanılmış olarak temel olarak iki gruba ayrılır.

Konjenital Kolesteatom: Embriyojenik olarak mezenşimal doku kaynaklı epidermal hücrelerin orta kulak yarığında veya temporal kemikte hapsolması sonucunda ortaya çıkar. En sık götüldüğü yerler orta kulak, petröz apeks ve serebellopontin köşedir. Tanı kriterleri 1989 yılında Levenson³⁸ tarafından tanımlanmıştır: 1. Normal timpanik membranın medialinde beyaz lezyon 2. Otorre hikayesi olmaması 3. TM perforasyonu öyküsü olmaması 4. Geçirilmiş otolojik cerrahi öyküsü olmaması.³⁸ Çoğunlukla asemptomatik seyrettiği için rutin otoskopik muayenesinde fark edilebilir. Önceleri tüm kolesteatoma

olgularının %2'sini oluştururken; hastalık hakkında bilgi ve deneyimin artmasıyla bu oran %4'e çıktığı bildirilmiştir.^{39,40}

Primer Kazanılmış Kolesteatoma: Kazanılmış kolesteatomanın en sık tipidir ve retraksiyon ceblerinden kaynaklanır. Yerleşim yerine göre üçe ayrılır: 1. Attik kolesteatoma (pars flaksidadaki retraksiyon ceplerinden) 2. Mezotimpanik kolesteatoma (pars tensadaki retraksiyon ceplerinden) 3. Kombine form (her iki retraksiyon cebinden).⁴¹ Erişkinlerde en sık pars flaksidan gelişirken, çocuklarda kazanılmış kolesteatomaların %80'i pars tensadan kaynaklanır.⁴¹

Sekonder Kazanılmış Kolesteatoma: Timpanik membran ve/veya DKY'ndaki skuamöz epitelin genelde marjinal perforasyondan orta kulağa migrasyonu sonucu oluşur. Bazen geniş santral perforasyonlarda da görülebilir. Travma ve cerrahi sonrası da görülebilir ve iatrojenik kolesteatom olarak adlandırılır.

7.6.KSOM TEDAVİSİ

Hastada aktif süpürasyon olduğunda ilk basamak tedavi enfeksiyona yöneliktir. Medikal tedavinin amacı kulağın kuru kalmasını sağlamak ve cerrahiye hazırlamaktır. Kulak aspirasyonu, topikal tedavi ve antibiyotikler yer alır. Granülasyon varlığında topikal steroid de eklenmelidir. Antibiyotik seçimi en sık görülen etkenker olan Pseudomonas aeruginosa ve S. Aureus'u kapsayacak şekilde yapılmalıdır. Eğer mümkünse kültür yapılmalıdır.

Medikal tedaviye dirençli, kolesteatomalı ve komplikasyon gelişen durumlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. Cerrahinin amacı, mümkün olduğunca havalanan, işlevsel ve güvenli bir orta kulak boşluğu oluşturmak olmalıdır.⁴² Eğer hastada kolesteatoma mevcut ise temel amaç rekonstrüksiyondan önce hastalığın ortadan kaldırılması olmalıdır. KSOM cerrahisi DKY'nun korunup korunmamasına göre ikiye ayrılır.

Açık Teknik: Canal Wall Down (CWD) olarak da adlandırılır. Bu prosedürde DKY arka duvarının indirilerek; orta kulak ve mastoid tek bir kavite haline getirilir. Radikal ve modifiye radikal mastoidektomiler bu grubun esasını oluşturur. En çok tercih edilme endikasyonları yaygın kolesteatom vakaları, temporal veya kranial komplikasyonların olduğu vakalardır. CWD operasyonunda kapalı tekniğe göre daha iyi ulaşım sağladığı için rezidü ve nüks oranları daha azdır.⁴² Kavite bakımı gerektirmesi en büyük dezavantajıdır.

Kapalı Teknik: Canal Wall Up (CWU) olarak da adlandırılır. DKY arka duvarı korunur. Basit mastoidektomi, timpanomastoidektomi ve attikotomi bu grupta yer alır. İşitme rekonstrüksiyonuna fırsat sağlar ve CWD'a göre daha fonksiyonel sonuçları daha iyidir. Fizyolojik orta kulak oluşturulur. CWU operasyonunun dezavantajı fasial reses, sinüs timpani gibi yapılar tam eksplore edilemediği için rezidual lezyonlar görülebilir. Kapalı teknikte görülmesi zor bu yapılar için endoskoplardan fayda sağlanabilir.⁴³ Mikroskopik cerrahiye göre daha geniş bir görüş açısı sağlanır.

8.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel araştırma, Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu onayı (KOÜ HADYEK 1/1-2018) ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi desteği (BAP Proje No: 2019/009) ile gerçekleştirildi.

Çalışma 15 Nisan 2019 – 6 Mayıs 2019 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimin'nde (DETAB) yapıldı. Deney süresince Helsinki Deklorasyonu'nda deney hayvanları hakkında belirtilen bütün kurallara uyuldu.

Çalışmaya 32 adet 6 aylık erkek Wistar Albino rat dahil edildi. Ratların ağırlıkları 300-350 gram arasında değişiyordu. Ratlar ilaç uygulamaları dışında serbest su ve yemek alabildikleri, 12 saat karanlık 12 saat aydınlık, ortalama 20-22 santigrat derece sıcaklık olan ortamda barındırıldı.

Deneyin birinci günü, bütün ratlara Ketamin HCl (Alfamine Ampul, Atafen, İstanbul) 60mg/kg ve Xylazine HCl (Rompun Ampul, Bayer, İstanbul) 6mg/kg intraperitoneal (İP) uygulama ile genel anestezi sağlandı. İntratimpanik (İT) ilaç uygulama işlem süresinin kısa olması nedeniyle idame doz gerekmedi. Mikroskop altında tüm deney hayvanlarının otoskopik muayeneleri yapıldı, buşon var ise temizlendi (Şekil 9). Perforasyon, adezyon ve efüzyon olan kulaklar (n=5) çalışma dışı bırakıldı. Dağılımın etkilenmemesi için tek kulağı kullanılabilcek denekler farklı gruplara (Grup 2,3,5,6,7) yerleştirildi. 32 rat her bir grupta 4 deney hayvanı olacak şekilde 8 gruba ayrıldı:

Grup 1: Kontrol grubu erken dönem (n:8)

Grup 2: %25 Mesna erken dönem (n:7)

Grup 3: %50 Mesna erken dönem (n:7)

Grup 4: %100 Mesna erken dönem (n:8)

Grup 5: Kontrol grubu geç dönem (n:7)

Grup 6: %25 Mesna geç dönem (n:7)

Grup 7: %50 Mesna geç dönem (n:7)

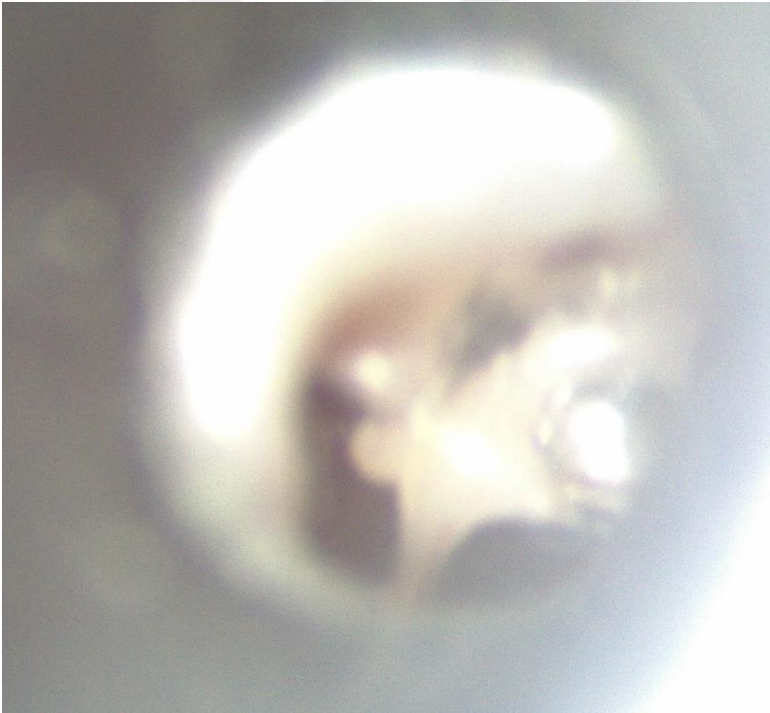
Grup 8: %100 Mesna geç dönem (n:8)

1. ve 5. Gruba %100 normal serum fizyolojik (izotonik salin %0,09 NaCl solüsyonu) İT olarak 2,5 cc dental enjektör ile orta kulak boşluğunu dolduracak kadar, yaklaşık 0,5 cc, uygulandı.

2. ve 6. Gruba %25 oranında Mesna (Ureomitexan, MESNA, Baxter oncology, Germany) (25% MESNA and 75% normal serum fizyolojik) İT olarak 2,5 cc dental enjektör ile orta kulak boşluğunu dolduracak kadar, yaklaşık 0,5 cc, uygulandı.

3. ve 7. Gruba %50 oranında Mesna (50% MESNA and 50% normal serum fizyolojik) İT olarak 2,5 cc dental enjektör ile orta kulak boşluğunu dolduracak kadar, yaklaşık 0,5 cc, uygulandı.

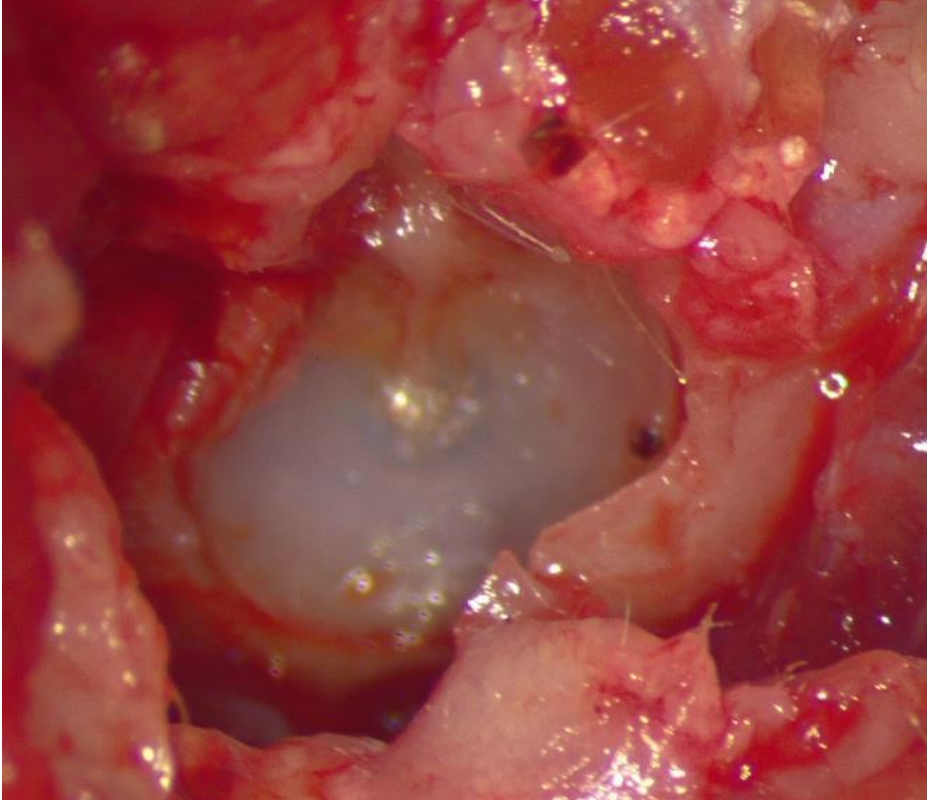
4. ve 8. Gruba %100 oranında İT olarak 2,5 cc dental enjektör ile orta kulak boşluğunu dolduracak kadar, yaklaşık 0,5 cc, uygulandı. Grup 8'deki bir adet deney hayvanı işlem sonrası 10. günde sebebi bilinmeyen neden ile eks oldu.



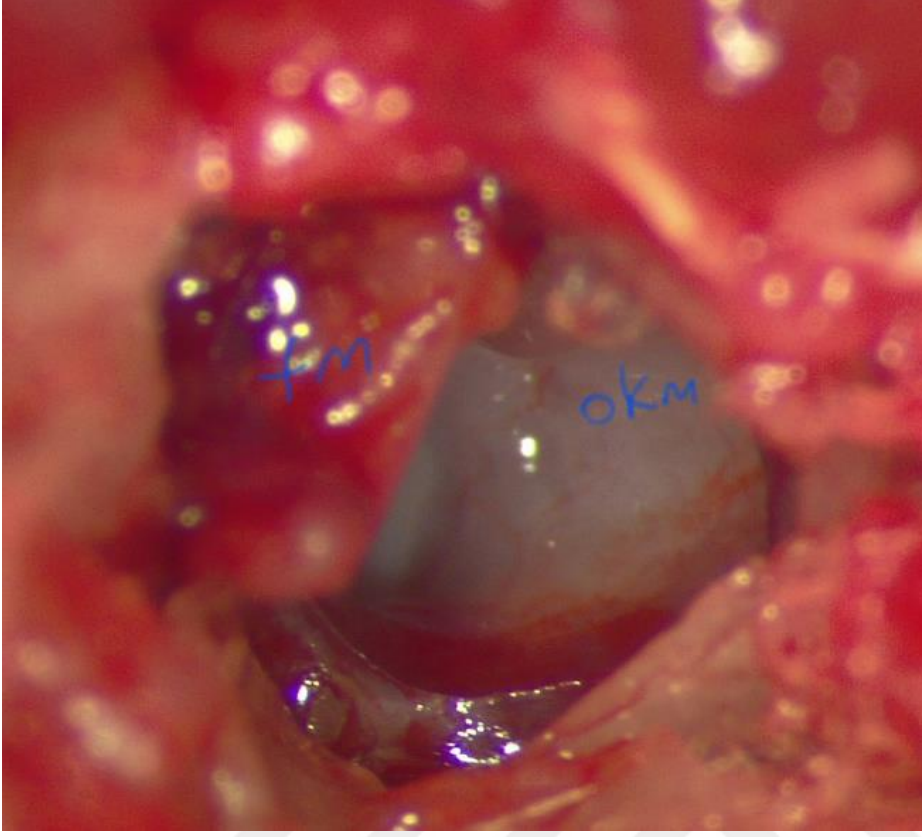
Şekil 9: Enjeksiyon öncesi rat timpanik membranının mikroskopik görüntüsü.

Erken dönem histopatolojik etkilere bakılmak için ilk 4 gruptaki ratlar postoperatif 3. günde yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildi. Mikroskop altında dış kulak yolu kıkırdak ve kemik kısmı çıkarıldıktan sonra timpanik membran bütün kadrantlarıyla gözlendi (Şekil 10). Ardından zar kaldırılarak bulla üzerindeki mukoza diseke edildi (Şekil 11). Alınan örnekler %10'luk formaldehit solüsyonuna koyularak fiksasyon sağlandı. Hazırlanan örnekler kör bir şekilde patoloji bölümüne teslim edildi.

Geç dönem etkileri için kalan 4 gruptaki ratlar ilaç uygulamasının 20. gününde yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildi. Erken dönemde tariflenen işlemler tekrarlanarak fikse edilen orta kulak mukozası örnekleri yine kör bir şekilde patolojik incelemeye verildi.



Şekil 10: Dış kulak yolu çıkarıldıktan sonra timpanik membranın görünümü



Şekil 11: Timpanik membran(tm) kaldırıldıktan sonra orta kulak mukozasının(okm) görünümü

8.1.Histopatolojik Değerlendirme

Tamponlanmış %10 luk formalin içinde fikse edilerek gönderilen dokularından alınan örnekler farklı takip kasetlerine konularak otomatik doku takip cihazında 13 saat 45 dakika süresince takip işlemine tabi tutuldu. Sonrasında örnekler parafin bloklara gömülerek 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Örnekler parafin bloklara gömülerek 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Histopatolojik inceleme için lam üzerine alınan kesitler, 30 dakika, 70°C sıcaklıkta, etüvde deparafinize edildikten sonra; 10 dakika Ksilolde bekletildi. Hemotoksilen Eozin (HE) boyaması otomatik boyama ve kapama cihazında otomatik prosedür ile yapıldı. Prosedür; Ksilol (2 basamak)- Absolü Etil alkol (3 basamak) basamakları takiben yıkama safhasını ardından Hematoksilen 5 dakika, yıkama ve ardından asit alkol daldırıp çıkarma, yeniden yıkama, Amonyak, yıkama basamaklarını takiben Eozin ve yıkama solüsyonuna daldırılıp çıkarma işlemi ve Absolü etil alkol (3 basamak), Ksilol (2 basamak) şeklinde yapıldı. Otomatik boyama ve kapama cihazında son

olarak entellan damlatılarak boyalı kesitlerin üzeri lamel ile kapatıldı ve incelemeye hazır hale getirildi. HE ile boyalı kesitler ışık mikroskopunda incelendi.

Mikroskopik incelemede örnekler inflamasyon, subepitelyal kalınlaşma, vasküler proliferasyon, hemosiderin yüklü makrofaj, fibrozis varlığı ve şiddeti açısından değerlendirildi. Her örnekte bu bulguların herbiri açısından; bulgu saptanmaması için 0, hafif şiddette bulgu varlığı için 1, orta şiddette bulgu varlığı için 2 ve ağır şiddette bulgu varlığı için 3 üzerinden puanlanarak skorlama yapıldı. Pigment yüklü hücreler ve yabancı cisim reaksiyonları var/yok olarak değerlendirildi.

8.2.İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (25. - 75. persentil) ve frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Fisher's Exact kare testi ve Monte Carlo kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel anlamlılık için yeterli kabul edildi.

9.BULGULAR

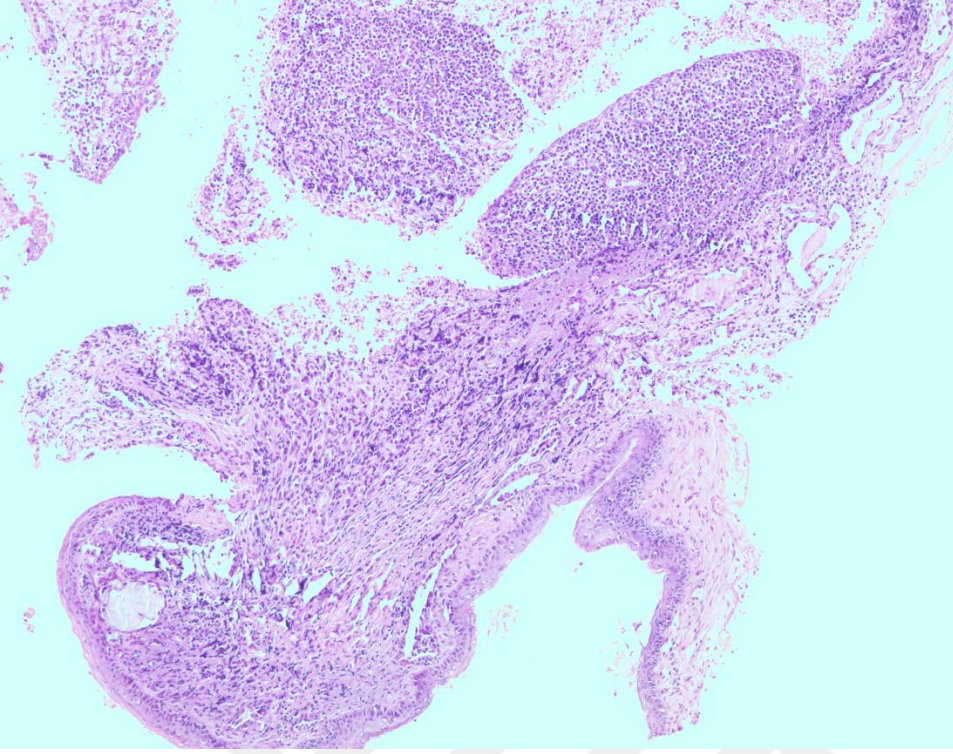
Mesna uygulaması sonrası deney hayvanlarının normal hayata dönüşünde bir zorluk gözlenmedi. Yiyecek ve su tüketimde değişiklik gözlenmedi. Çalışma 31 rat (57 kulak) ile tamamladı. Mukoza örnekleri alınmadan önce yapılan otomikroskopik muayenede enfeksiyon izlenmedi. Timpanik membranların intakt olduğu gözlendi. Toplam 57 orta kulak mukozası örneğinden histopatolojik değerlendirme yapıldı.

9.1.İnflamasyon

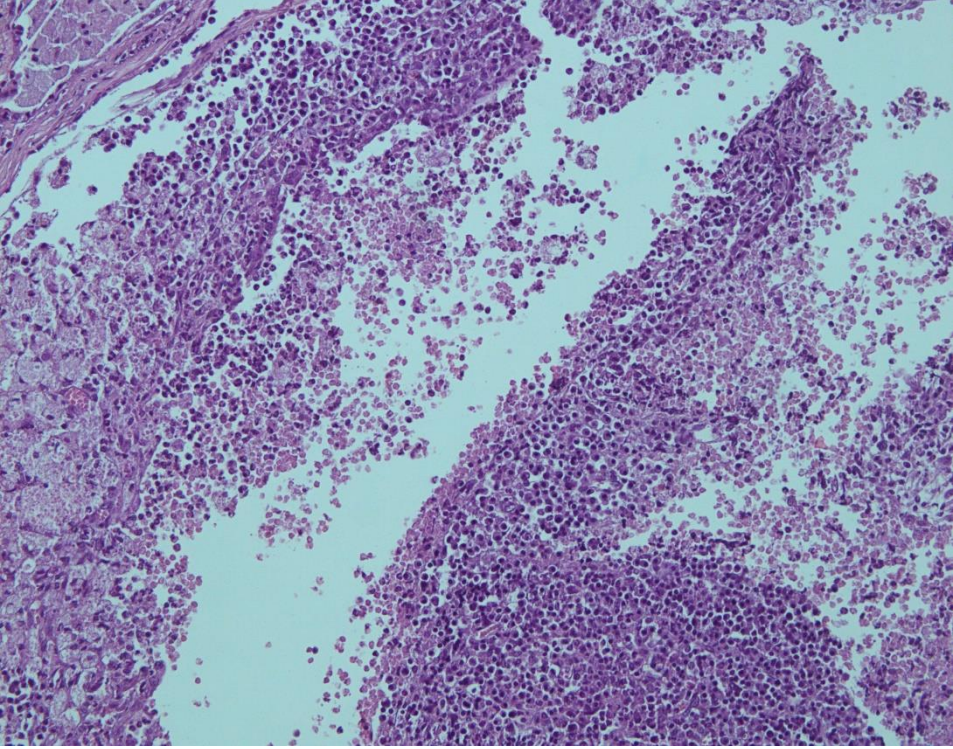
İnflamatuvar değişiklikler yok, hafif, orta, ağır olmak üzere 4 derecede değerlendirildi. Erken dönemde orta kulak mukozasındaki inflamatuvar değişikliklerin değerlendirildiği gruplar karşılaştırılmasında, %100 Mesna uygulanan Grup 4'teki 8 örneğin 6'sında (%75) ağır inflamasyon izlendi ve istatistiksel anlamlı farklılık gözlendi ($p=0,004$) (Tablo 1) (Şekil 12-13).

Tablo 1: Erken dönem orta kulak mukozası örneklerinde inflamasyonun dağılımı

	İnflamasyon Erken Dönem				Toplam
	<i>Yok</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Ağır</i>	
Grup 1	4	0	1	3	8
Grup 2	1	4	2	0	7
Grup 3	1	1	4	1	7
Grup 4	0	1	1	6	8



Şekil 12: Yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mukozal kalınlaşma içeren yangılı mukoza (HEX100)



Şekil 13: İnflamasyonu oluşturan polimorf nüveli nötrofil lökositler, lenfositler ve plazma hücreleri (HEX200)

Geç dönemde inflamatuvar değişikliklerin değerlendirildiği gruplar karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,212$) (Tablo 2).

Tablo 1: Geç dönem orta kulak mukozası örneklerinde inflamasyonun dağılımı

	İnflamasyon Geç Dönem				Toplam
	<i>Yok</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Ağır</i>	
Grup 5	0	6	0	1	7
Grup 6	0	5	2	0	7
Grup 7	1	4	2	0	7
Grup 8	0	4	0	2	6

9.2.Fibrozis

Fibratuvar hücre değişiklikleri yok, hafif, orta, ağır olmak üzere 4 derecede değerlendirildi.

Erken dönemde orta kulak mukozasındaki fibrozis değişikliklerin değerlendirildiği gruplar karşılaştırılmasında, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,657$) (Tablo 3).

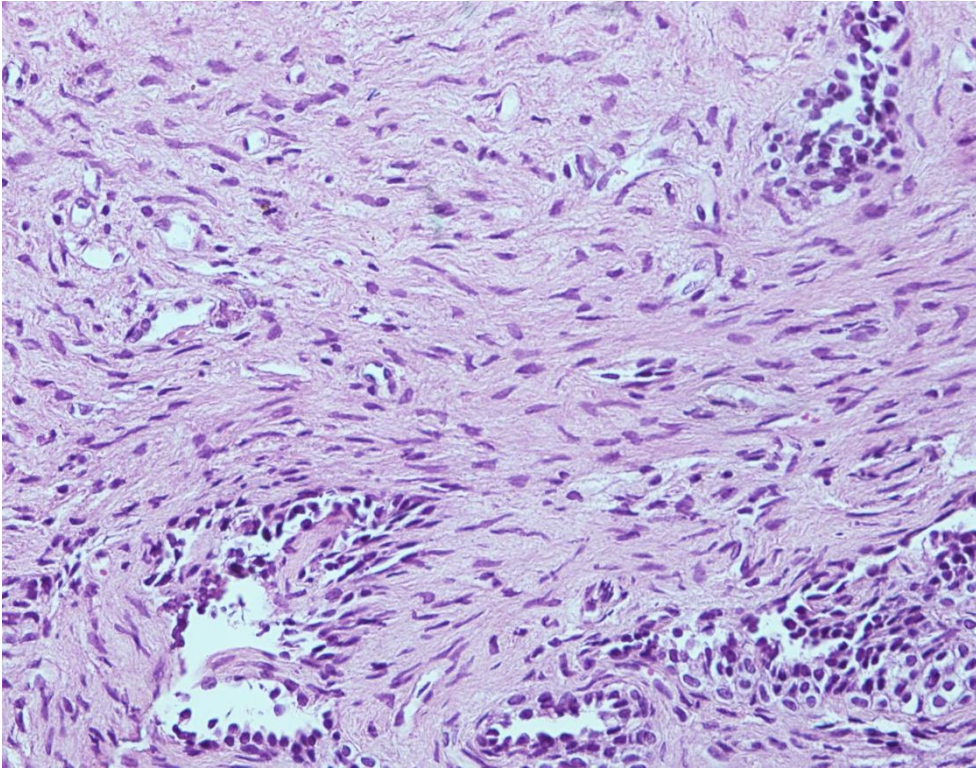
Tablo 4: Erken dönem orta kulak mukozası örneklerinde fibrosis dağılımı

	Fibrosis Erken Dönem				Toplam
	<i>Yok</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Ağır</i>	
Grup 1	6	1	1	0	8
Grup 2	4	3	0	0	7
Grup 3	5	1	1	0	7
Grup 4	5	3	0	0	8

Geç dönemde orta kulak mukozasındaki fibrozis değişikliklerin değerlendirildiği gruplar karşılaştırılmasında, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,300$) (Tablo 4). Grup 8’de izlenen orta derece fibrozis değişikliği şekil 14’te gösterilmiştir.

Tablo 4: Geç dönem orta kulak mukozası örneklerinde fibrozis dağılımı

	Fibrosis Geç Dönem				Toplam
	<i>Yok</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Ağır</i>	
Grup 5	4	0	3	0	7
Grup 6	3	4	0	0	7
Grup 7	3	3	1	0	7
Grup 8	2	2	2	0	6



Şekil 14: Fibroblast proliferasyonu ve kollajen artımı ile karakterize fibrozis alanı (HEX400)

9.3.Subepitelyal Kalınlaşma

Subepitelyal kalınlaşma yok, hafif, orta, ağır olmak üzere 4 derecede değerlendirildi. Erken dönemde orta kulak mukozasındaki subepitelyal kalınlaşma değişikliklerinin değerlendirildiği gruplar karşılaştırılmasında, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,591$) (Tablo 5).

Tablo 5: Erken dönem orta kulak mukozası örneklerinde subepitelyal kalınlaşma dağılımı

	Subepitelyal Kalınlaşma Erken Dönem				Toplam
	<i>Yok</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Ağır</i>	
Grup 1	5	2	1	0	8
Grup 2	6	1	0	0	7
Grup 3	6	0	1	0	7
Grup 4	5	3	0	0	8

Geç dönemdeki orta kulak mukozasındaki subepitelyal kalınlaşma değişikliklerinin değerlendirildiği gruplar karşılaştırılmasında, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,346$) (Tablo 6).

Tablo 6: Geç dönem orta kulak mukozası örneklerinde subepitelyal kalınlaşma dağılımı

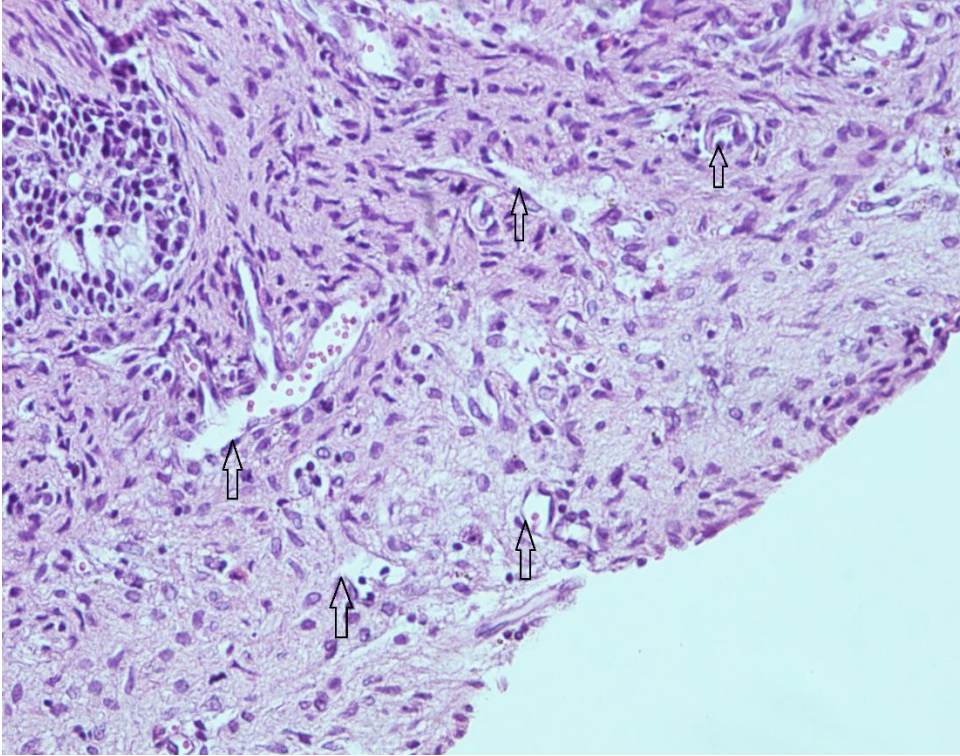
	Subepitelyal Kalınlaşma Geç Dönem				Toplam
	<i>Yok</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Ağır</i>	
Grup 5	4	2	1	0	7
Grup 6	5	2	0	0	7
Grup 7	4	3	0	0	7
Grup 8	1	3	2	0	6

9.4.Vasküler Proliferasyon

Vaskülarizasyon artışı yok, hafif, orta, ağır olmak üzere 4 derecede değerlendirildi. Erken dönemde orta kulak mukozasındaki vasküler proliferasyon değişikliklerinin değerlendirildiği gruplar karşılaştırılmasında, %100 Mesna uygulanan 4. Grupta diğer gruplara göre anlamlı farklılık izlendi ($p=0,014$) (Tablo 7) (Şekil 15).

Tablo 8: Erken dönem orta kulak mukozası örneklerinde vasküler proliferasyon dağılımı

	Vasküler Proliferasyon Erken Dönem				Toplam
	<i>Yok</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Ağır</i>	
Grup 1	6	2	0	0	8
Grup 2	6	1	0	0	7
Grup 3	1	5	1	0	7
Grup 4	2	6	0	0	8



Şekil 15: Vasküler proliferasyon alanındaki vasküler lümen kesitleri (HEX400)

Geç dönemdeki orta kulak mukozasındaki vasküler proliferasyon değişikliklerinin değerlendirildiği gruplar karşılaştırılmasında, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,219$) (Tablo 8).

Tablo 8: Geç dönem orta kulak mukozası örneklerinde vasküler proliferasyon dağılımı

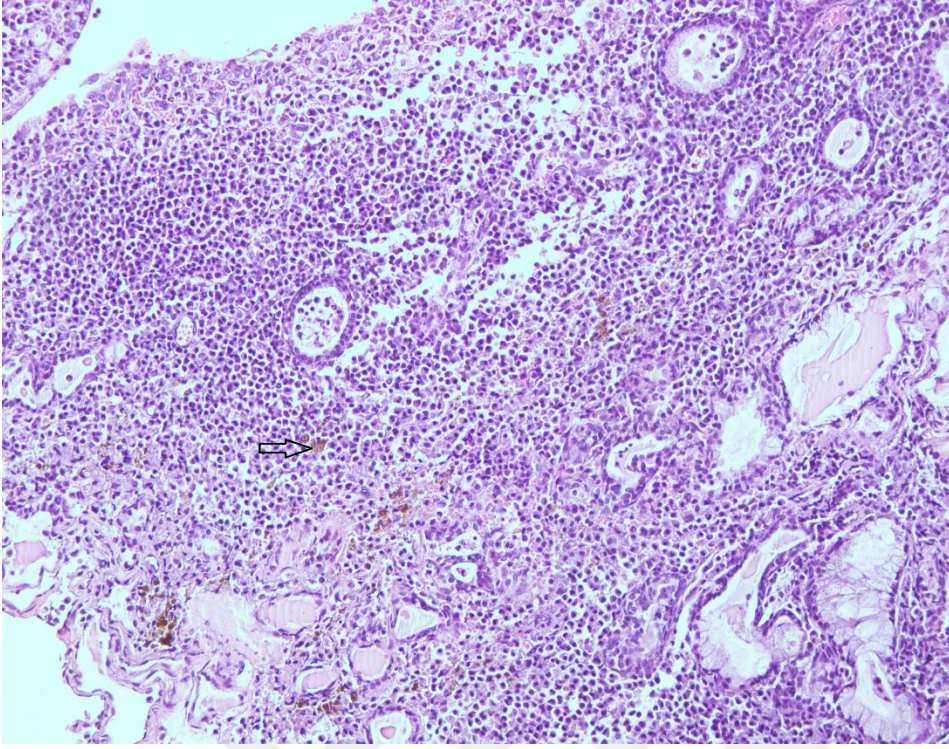
	Vasküler Proliferasyon Geç Dönem				Toplam
	<i>Yok</i>	<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Ağır</i>	
Grup 5	3	3	1	0	7
Grup 6	5	2	0	0	7
Grup 7	3	1	3	0	7
Grup 8	1	4	1	0	6

9.5.Pigment Yüklü Hücre

Kahverengi pigment içeren hücreler var / yok olarak değerlendirildi. Erken dönemde orta kulak mukozasındaki pigment yüklü hücre varlığının değerlendirildiği gruplar karşılaştırılmasında, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,148$) (Tablo 9) (Şekil 16).

Tablo 9: Erken dönem orta kulak mukozası örneklerinde pigment yüklü hücre dağılımı

	Pigment Yüklü Hücre		Toplam
	Erken Dönem		
	<i>Yok</i>	<i>Var</i>	
Grup 1	6	2	8
Grup 2	7	0	7
Grup 3	3	4	7
Grup 4	5	3	8



Şekil 16: İnflamasyona eşlik eden hemosiderin yüklü makrofajlar. (HEX200)

Geç dönemde orta kulak mukozasındaki pigment yüklü hücre varlığının değerlendirildiği gruplar karşılaştırılmasında, gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,355$) (Tablo 10).

Tablo 10: Geç dönem orta kulak mukozası örneklerinde pigment yüklü hücre dağılımı

	Pigment Yüklü Hücre		Toplam
	Geç Dönem		
	<i>Yok</i>	<i>Var</i>	
Grup 5	3	4	7
Grup 6	6	1	7
Grup 7	3	4	7
Grup 8	4	2	6

9.6 Yabancı Cisim Reaksiyonu

Dev hücrelere, granülom oluşumuna, kolesterol kleftlerine ve histiyosit kümelerine bakıldı. Fakat örneklerin hiçbirinde yabancı cisim reaksiyonu olarak değerlendirilebilecek bir bulgu izlenilmedi.



10.TARTIŞMA

Mesna disülfid bağlarını yıkararak yaptığı kimyasal diseksiyon özelliği nedeniyle çeşitli cerrahilerde kullanılmaktadır.^{4,44,45} KBB, Mesna'nın oldukça sık faydalanıldığı bir alandır. En sık da otolojik cerrahilerde kullanılmaktadır. Bu konuda ilk deneysel çalışma Vincenti ve ark.⁸ tarafından gerçekleştirilmiştir. 6 kobay üzerinde yapılan bu deneysel çalışmada Mesna'nın %10-20 konsantrasyonların koklea üzerine ototoksik etkisinin olmadığını ortaya konulmuştur.⁸ Günümüzde Mesna'nın topikal olarak uygulamasında tercih edilen kullanım dozu %10-20'dir.^{5,6,46}

Kulak cerrahilerinde topikal Mesna uygulaması adeziv olgularda membran lateralizasyonu ve kolesteatom olgularında ise kimyasal diseksiyon sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Yılmaz ve ark.⁵ Mesna'nın %20'lik konsantrasyonunu retraksiyon cepleri ve/veya adeziv otitis media özellikleri olan 39 olgunun 42 kulağında kullanmış, timpanik membran elevasyonunu kolaylaştırdığını bu sayede de cerrahiyi daha güvenli ve kolay uygulanabilir hale getirdiği sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir.⁵ Takiplerinde herhangi bir hastada sensörinöral işitme kaybı olmadığını bildirmişlerdir.

Kolesteatomlu KOM cerrahisinin primer amacı hastalığı eradike etmektir. Cerrahi sonrası rezidual kolesteatom ana problemlerden birisidir. Yıllar boyunca bunu azaltmak amacıyla otoendoskopi, Potasyum Titanil Fosfat Lazer ve immunofloresan inceleme gibi çeşitli teknolojik yenilikler önerilmektedir.⁴⁷⁻⁴⁹ Bunun yanında kolesteatoma yapısındaki disülfid bağlarını kırarak diseksiyonunu kolaylaştırıcı maddeler de kullanıma girmiştir. Kluyskens ve ark¹, keratin içerisindeki bu bağları kırmak amacıyla N-asetil sistein tozunu 29 kolesteatom vakasında kullanmışlardır.¹ Bu çalışmada belirtilen takip süresi yalnızca 6 aydır, bilindiği gibi rekürren ve rezidual kolesteatomalar 6 aydan uzun sürelerde görülebilir. Kısa takip süresi olan bu çalışmada 2 hastada (%6,9) rekürren kolesteatoma ile karşılaşılmıştır.

Vincenti ve ark.⁴⁶ kimyasal diseksiyon amacıyla %10'luk konsantrasyonda Mesna kullanmışlardır.⁴⁶ Bu çalışmada 108 kolesteatom vakasında %16,7 rezidual hastalık

izlerken; Mesna kullanmadıkları 106 kontrol grubunda ise %24,5 rezidual hastalık izlemişlerdir.⁴⁶

Kalcıoğlu ve ark.⁶ kolesteatom cerrahisinde kimyasal diseksiyon amacıyla %20'lik Mesna kullanmışlardır.⁶ En az bir yıllık takip edilen hastaların rezidual kolesteatom oranları karşılaştırıldığında Mesna kullanılanlarda %6,5 iken kontrol grubunda %17,9 olarak bulunmuştur.

Bazı vakalarda kolesteatom fasyal sinir kemik kanalını erode edebilir ve direk sinir ile temas halinde bulunabilir. Eğilmez ve ark.⁵⁰ yaptıkları hayvan çalışmasında %20 ve %50'lik Mesna'nın fasyal sinire etkilerine bakmışlar ve sinirde histolojik ve elektrofizyolojik olarak herhangi bir toksik etkisinin olmadığını göstermişlerdir.⁵⁰

Kolesteatom aynı zamanda semisirküler kanallarda da kemik erozyonuna yol açabilir. Quaranta ve ark.⁵¹ kolesteatomun neden olduğu labirentin fistüllerin cerrahi tedavisinde %50'lik Mesna'dan faydalanmışlardır.⁵¹ Fakat kliniklerine rutin olarak bütün kolesteatom cerrahilerinde Mesna kullandıkları için kontrol grubuyla kıyaslama yapılamamıştır.

Propilen glikol sıçanlarda deneysel olarak kolesteatom oluşturma yöntemlerinden birisidir. İsmi ve ark.⁵² tek doz %10'luk Mesna uygulamasının serum fizyolojik enjeksiyonuna göre bu deneysel kolesteatom modelinde kolesteatom oluşum hızını azalttığını belirtmişlerdir.⁵² Yüksek konsantrasyonlarda Mesna kullanımı ile bu etkinin artabileceği düşünülmektedir.

Daha yüksek konsantrasyonlarda daha hızlı ve efektif kimyasal diseksiyon yapılabilirliği güncel bir tartışma konusudur. Dogan ve ark.⁹ yüksek konsantrasyonlarda da odyolojik ve histopatolojik olarak iç kulağa toksik etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.⁹ Mesna'nın orta kulak mukozasına etkisini ortaya koyan bir çalışma olmayışından hareketle bu çalışmada, farklı konsantrasyonların orta kulak mukozasına olan etkilerine hem erken ve hem de geç dönemde bakılmıştır.

Postoperatif ciddi fibrozis ve inflamasyon görülmesi otolojik cerrahinin başarısını olumsuz etkilemektedir.^{53,54} Postoperatif fibrosis adezyona neden olabilmektedir. Bu durum işitme kaybına, zar retraksiyonuna ve greft kaybına da neden olabilmektedir.⁵⁵ Bu nedenle orta kulağa uygulanacak maddenin fibrozis yapmaması önemlidir. İnflamasyon ise orta kulak mukozasında, vücudun yabancı maddelere karşı bağışıklık tepkisi olarak meydana gelebilmektedir. İnflamasyon varlığı da postoperatif yara iyileşmesini olumsuz etkileyerek yukarıda bahsedilen otolojik cerrahi başarısızlıklara neden olabilmektedir. Mevcut çalışmada, Mesna'nın erken ve geç dönemdeki bütün konsantrasyonlarında, fibrozis yönüyle anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla beraber, erken dönem sonuçlara bakıldığında, %100 Mesna uygulanan grupta anlamlı ağır inflamasyon olduğu gözlenmiştir. Ayrıca aynı grupta ve yine erken dönemde vasküler proliferasyonda da anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Uzun dönemde bu etkilerinin azaldığı ve diğer gruplar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenirse de, erken dönem gözlenen ağır inflamasyon otolojik cerrahi başarısını olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir. Yüksek doz Mesna uygulamalarında, olası erken dönem inflamasyonun azaltılmasını sağlamaya yönelik önlemler, örneğin antiinflamatuvar etkili ajanların eklenmesi, bu olumsuz etkinin önüne geçmede fayda sağlayabilir. Kortikosteroidlerin, emilebilir süngerlerin neden olduğu inflamasyon ve fibrozisi azalttığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.^{55,56} Mesna'nın yüksek doz uygulamalarında erken dönem inflamasyonun kontrolü hususuna yönelik gelecek çalışmalar, maksimum etki-minimum yan etki yönüyle faydalı bilgi sağlayacak gibi görünmektedir.

11.SONUÇ ve ÖNERİLER

Mesna; kolesteatomlu KOM vakalarında kimyasal diseksiyon, adeziv otit vakalarında ise zar lateralizasyonu sağladığı için otolojik cerrahilerde sıklıkla faydalanılmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda kullanımının daha hızlı ve efektif kimyasal diseksiyon sağlanabileceği düşünülmektedir. Mevcut çalışmada Mesna'nın farklı konsantrasyonlarında orta kulak mukozasına etkisi histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Elde edilen sonuçlar; Mesna'nın %25 ve %50'lik konsantrasyonlarda erken ve geç dönemde anlamlı inflamasyona, fibrozise, subepitelyal kalınlaşmaya, vasküler proliferasyona, pigment yüklü hücre artışına ve yabancı cisim reaksiyonuna neden olmadığını göstermektedir. Bununla beraber Mesna'nın %100'lük konsantrasyonu, erken dönemde, orta kulak mukozasında ciddi inflamasyon ve vasküler proliferasyona yol açmaktadır. Geç dönemde bu etkilerinin geçtiği gözlene de, %100 Mesna uygulamasının erken dönemde yol açtığı bu akut inflamasyon, cerrahinin başarısını olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgular doğrultusunda, Mesna'nın %25-50 konsantrasyonu otolojik cerrahilerde orta kulak mukozasına etkisi yönüyle güvenle kullanılabilir görünmektedir. Mesna'nın %100 konsantrasyonunun güvenle kullanılabilirliği için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ek olarak, antiinflamatuvar ajanların kombinasyonu ile farklı ve yüksek doz Mesna uygulama çalışmalarının planlanması, olası erken dönem inflamasyona etkisinin kontrolü yönüyle katkı sağlayacaktır.

12.ÖZET

AMAÇ: Bu deneysel çalışmanın amacı otolojik cerrahilerde yaygın olarak kullanılan Mesna'nın farklı konsantrasyonlarda orta kulak mukozasına erken ve geç dönemdeki etkilerine bakarak güvenli konsantrasyonunu bulmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Deney Kocaeli Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Birimin'de gerçekleştirildi. 32 adet ratın sağlıklı 59 kulağı çalışmaya dahil edildi. Ratlar 8 gruba ayrılarak %25-50-100 konsantrasyondaki Mesna ve %100 serum fizyolojik uygulandı. Deneyin 3. günü ilk 4 grup erken dönem etkiler için, 20. gününde ise son 4 grup geç dönem etkiler için değerlendirildi. Orta kulak mukozası örnekleri diseke edilerek patoloji bölümüne kör bir şekilde teslim edildi.

BULGULAR: Çalışma 31 adet rat ile tamamlandı. Grup 4'deki bir adet rat postoperatif 10. günde kaybedildi. Erken dönemde %25 ve %50 konsantrasyonlarda uygulanan Mesna'nın histopatolojik etkilerinin serum fizyolojik ile benzer olduğu gözlemlendi. Erken dönemde, %100 Mesna uygulamasının şiddetli inflamasyona yol açtığı gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi ($p=0,004$). Ayrıca bu grupta vasküler proliferasyonda anlamlı bulundu ($p=0,014$). Geç dönem etkilerinde ise gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

SONUÇ: %25 ve %50'lik konsantrasyonlarda tek doz Mesna uygulamasının erken ve geç dönemde orta kulak mukozasına toksik etki göstermemektedir. Klinik uygulamada %50'ye kadar konsantrasyon kullanımının, daha hızlı ve verimli bir kimyasal diseksiyon elde etmede güvenilir olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, %100 konsantrasyonun uygulamasını izleyen erken dönemde, orta kulak mukozasında inflamasyon gözlenmiştir. Bu konsantrasyonda güvenle kullanılabilirliği için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

13.İNGİLİZCE ÖZET

AIM: The aim of this experimental study is to determine the safe concentration of Mesna, which is widely used in otologic surgeries, by looking at the early and late effects of middle ear mucosa at different concentrations.

MATERIALS AND METHODS: The experiment was carried out at Kocaeli University Experimental Research and Application Unit. 59 healthy ears of 32 rats were included in the study. The rats were divided into 8 groups and Mesna in 25-50-100% concentration and 100% saline were applied. On the 3rd day of the experiment, animals in the first 4 groups were sacrificed for early effects and on the 20th day, animals in the last 4 groups were sacrificed for late effects. The middle ear mucosa samples were dissected and delivered blindly to the pathology department.

RESULTS: Thirty-one rats completed the study. One rat in Group 4 died on the 10th postoperative day. The histopathological effects of Mesna which were applied in 25% and 50% concentrations were similar to saline in the early period. However, 100% Mesna application caused severe inflammation and a statistically significant difference was observed ($p=0.004$). Also, vascular proliferation was significant in this group ($p=0.014$). There was no significant difference between the groups in terms of late effects.

CONCLUSION: There was no toxic effect on the middle ear mucosa in the early and late periods of single-dose Mesna application at 25% and 50% concentrations. In clinical practice, the use of up to 50% concentration can be said to be reliable in obtaining a faster and more efficient chemical dissection. However, an inflammation of middle ear mucosa was observed in the early period following the application of 100% concentration. Therefore, further studies are needed for its safe use in this concentration.

14.KAYNAKLAR

1. First Observations on Treatment of Cholesteatoma With (N-Acetyl) Cysteine: *Acta Oto-Laryngologica*: Vol 87, No 3-6.
2. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J*. 1999;14(2):452.
3. Andriole GL, Sandlund JT, Miser JS, Arasi V, Linehan M, Magrath IT. The efficacy of mesna (2-mercaptoethane sodium sulfonate) as a uroprotectant in patients with hemorrhagic cystitis receiving further oxazaphosphorine chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1987;5(5):799-803.
4. Casale M, Di Martino A, Salvinelli F, Trombetta M, Denaro V. MESNA for chemically assisted tissue dissection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(6):699-707.
5. Yilmaz M, Goksu N, Bayramoglu I, Bayazit YA. Practical Use of MESNA in Atelectatic Ears and Adhesive Otitis Media. *ORL*. 2006;68(4):195-198.
6. Kalcioğlu MT, Cicek MT, Bayindir T, Ozdamar OI. Effectiveness of MESNA on the success of cholesteatoma surgery. *Am J Otolaryngol*. 2014;35(3):357-361.
7. Spaendonck MP van. Single Otological Application of Mesna Has No Ototoxic Effects on Guinea Pig Cochlear Hair Cells: A Morphological Study. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1999;119(6):685-689.
8. Vincenti V, Mondain M, Pasanisi E, et al. Cochlear Effects of Mesna Application into the Middle Ear. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;884(1):425-432.
9. Dogan R, Eren SB, Gedik O, et al. Different concentrations of mesna application have an effect on the internal ear? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;109:31-35.
10. Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T, Swift A. *Ear, Nose, and Throat Diseases With Head and Neck Surgery*. 3. Basım. Stuttgart, New York: Thime; 2009.
11. Dhingra P, Dhingra S, Dhingra D. *Diseases of Ear, Nose and Throat & Head Neck Surgery*. 6. Basım. India: Reed Elsevier; 2014.
12. Akyıldız N. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998.
13. Matsune S, Takahashi H, Sando I. Mucosa-associated lymphoid tissue in middle ear and Eustachian tube in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996;34(3):229-236.
14. Flint PW. *Cummings Otolaryngology-Head&neck Surgery*. Sixth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.

15. Erixon E, Högstorp H, Wadin K, Rask-Andersen H. Variational anatomy of the human cochlea: implications for cochlear implantation. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2009;30(1):14-22.
16. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1997;117(5):438-447.
17. Zimmer WM, Rosin DF, Saunders JC. Middle-ear development. VI: Structural maturation of the rat conducting apparatus. *Anat Rec*. 1994;239(4):475-484.
18. Frost EA. Tracing the tracheostomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976;85(5 Pt.1):618-624.
19. Hellström S, Salén B, Stenfors LE. Anatomy of the rat middle ear. A study under the dissection microscope. *Acta Anat (Basel)*. 1982;112(4):346-352.
20. Albuquerque AAS, Rossato M, de Oliveira JAA, Hyppolito MA. Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(1):43-49.
21. Albiin N, Hellström S, Stenfors LE, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1986;126:2-15.
22. Thauer RK. Biochemistry of methanogenesis: a tribute to Marjory Stephenson. 1998 Marjory Stephenson Prize Lecture. *Microbiol Read Engl*. 1998;144 (Pt 9):2377-2406.
23. FIBiol DFR. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. *Respir CARE*. 2007;52(9):22.
24. Goren MP, Hsu LC, Li JT. Reduction of Dimesna to Mesna by the Isolated Perfused Rat Liver. :6.
25. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Phillips GL. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1991;9(11):2016-2020. doi:10.1200/JCO.1991.9.11.2016
26. Organization WH. *Chronic Suppurative Otitis Media : Burden of Illness and Management Options*. Geneve : World Health Organization; 2004.
27. Lo ACC, Nemeč SF. Opacification of the middle ear and mastoid: imaging findings and clues to differential diagnosis. *Clin Radiol*. 2015;70(5):e1-e13.
28. Gül A, Akdağ M, Kınış V, et al. Radiologic and surgical findings in chronic suppurative otitis media. *J Craniofac Surg*. 2014;25(6):2027-2029.
29. Formánek M, Zeleník K, Komínek P, Matoušek P. Diagnosis of extraesophageal reflux in children with chronic otitis media with effusion using Peptest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(5):677-679.

30. Dinç AE, Damar M, Uğur MB, et al. Do the angle and length of the eustachian tube influence the development of chronic otitis media? *The Laryngoscope*. 2015;125(9):2187-2192.
31. Brook I, Frazier EH. Microbial dynamics of persistent purulent otitis media in children. *J Pediatr*. 1996;128(2):237-240.
32. Fairbanks DN. Antimicrobial therapy for chronic suppurative otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1981;90(3 Pt 3):58-62.
33. Meyerhoff WL, Kim CS, Paparella MM. Pathology of chronic otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1978;87(6 Pt 1):749-760.
34. Vartiainen E, Vartiainen J. Age and hearing function in patients with chronic otitis media. *J Otolaryngol*. 1995;24(6):336-339.
35. Rosito LS, Netto LFS, Teixeira AR, da Costa SS. Classification of Cholesteatoma According to Growth Patterns. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 2016;142(2):168-172.
36. Sadé J, Halevy A. The aetiology of bone destruction in chronic otitis media. *J Laryngol Otol*. 1974;88(2):139-143.
37. Jung JY, Chole RA. Bone resorption in chronic otitis media: the role of the osteoclast. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec*. 2002;64(2):95-107.
38. Parisier SC, Levenson MJ, Edelstein DR, Bindra GS, Han JC, Dolitsky JN. Management of congenital pediatric cholesteatomas. *Am J Otol*. 1989;10(2):121-123.
39. McDonald TJ, Cody DT, Ryan RE. Congenital cholesteatoma of the ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984;93(6 Pt 1):637-640.
40. Friedberg J. Congenital cholesteatoma. *The Laryngoscope*. 1994;104(3 Pt 2):1-24.
41. Mansour S, Magnan J, Nicolas K, Haidar H. Cholesteatoma. In: Mansour S, Magnan J, Nicolas K, Haidar H, eds. *Middle Ear Diseases: Advances in Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2018:311-381.
42. Dunder R, Kulduk E, Soy FK, et al. Surgical success of boomerang-shaped chondroperichondrial graft in pediatric chronic otitis media cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(6):808-811.
43. Sürmelioglu Ö, Dağkiran M. Endoskopik Otolojik Uygulamalar. *Osman J Med*. 2018;40(2):110-115.
44. Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Knipschild MA. Chemically assisted endoscopic mechanical submucosal dissection by using mesna. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(3):534-538.

45. Benassi L, Benassi G, Kaihura CT, Marconi L, Ricci L, Vadora E. Chemically assisted dissection of tissues in laparoscopic excision of endometriotic cysts. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003;10(2):205-209.
46. Vincenti V, Magnan J, Saccardi MS, Zini C. Chemically Assisted Dissection by Means of Mesna in Cholesteatoma Surgery: *Otol Neurotol.* 2014;35(10):1819-1824.
47. Marchioni D, Villari D, Mattioli F, Alicandri-Ciufelli M, Piccinini A, Presutti L. Endoscopic management of attic cholesteatoma: a single-institution experience. *Otolaryngol Clin North Am.* 2013;46(2):201-209.
48. Hamilton JW. Efficacy of the KTP laser in the treatment of middle ear cholesteatoma. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol.* 2005;26(2):135-139.
49. Takagi D, Hato N, Okada M, et al. Galectin-7 as a marker of cholesteatoma residue and its detection during surgery by an immunofluorescent method--a preliminary study. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol.* 2012;33(3):396-399.
50. Department of Otorhinolaryngology, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey, Egilmez OK, Kokten N, et al. Electrophysiological and Histopathological Evaluation of Effects of Sodium-2 Mercaptoethanesulfonate Used for Middle Ear Surgery on Facial Nerve Functions. *J Int Adv Otol.* 2018;14(2):239-244.
51. Quaranta N, Liuzzi C, Zizzi S, Dicorato A, Quaranta A. Surgical treatment of labyrinthine fistula in cholesteatoma surgery. *Otolaryngol Neck Surg.* 2009;140(3):406-411.
52. Ismi O, Karabulut YY, Bal KK, Vayisoglu Y, Unal M. Single dose intratympanic mesna application inhibits propylene glycol induced cholesteatoma formation. *J Laryngol Otol.* 2017;131(3):215-220.
53. Ye Q, Ohsaki K, Li K, et al. Histological reaction to hydroxyapatite in the middle ear of rats. *Auris Nasus Larynx.* 2001;28(2):131-136.
54. Neudert M, Zahnert T. Tympanoplasty – news and new perspectives. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2017;16.
55. Deniz B, Oguzhan KR, Erdem O, Hasan S, Fuat YY, Muge O. The effects of different packing materials on healing and hearing after trauma to middle ear mucosa, an experimental study in rats. *Am J Otolaryngol.* 2019;40(3):347-352.
56. Kiris M, Muderris T, Icli M, Bercin S, Ozen S, Yazici A. Effects of Absorbable Gelatine Sponge on Middle Ear Mucosa Alone and with Corticosteroids and Antibiotics: An Animal Study. *J Int Adv Otol.*:6.