

T.C  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKULTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK KLARİTROMİSİN TEDAVİSİNİN  
TİMPANOSKLEROZ OLUŞUMUNA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Güneş GENÇ**

**Samsun – 2013**

T.C  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKULTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK KLARİTROMİSİN TEDAVİSİNİN  
TİMPANOSKLEROZ OLUŞUMUNA ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Güneş GENÇ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Mehmet KOYUNCU**

**Samsun - 2013**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mehmet KOYUNCU'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim süresince mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum tüm öğretim üyelerine, tez araştırma sürecimde emeği geçen Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Tolga GÜVENÇ'e, istatistik alanında yardımcı olan Veteriner Fakültesi Biyometri Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Serhat ARSLAN'a, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalından Arş. Görevlisi Dr. Nevzat ÜNAL'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, teşekkür ederim.

Çocuklarının iyiliğinden başka bir şey düşünmeyen ve her anlamda onlara destek olmaya çalışan sevgili anneme ve babama, her alanda gösterdiği sınırsız anlayış, sevgi ve destekle her zaman yanımda olan sevgili eşim Esin GENÇ'e, tez yazım süreci boyunca ilgisini benden eksik etmeyen biricik kızım Işıl'a, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Güneş GENÇ

Samsun 2013

## İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>KISALTMALAR ve SİMGELER</b>	II
<b>RESİM, ŞEKİL VE TABLOLAR</b>	IV
<b>ÖZET</b>	VI
<b>İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)</b>	VII
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	2
<b>2.1.TİMPANOSKLEROZ</b>	2
<b>2.1.1.Tarihçe</b>	2
<b>2.1.2.Etiyopatogenez</b>	2
<b>2.1.3.Tanı</b>	6
<b>2.1.4.Tedavi</b>	7
<b>2.2. KULAK ZARI ve ORTA KULAK ANATOMİSİ</b>	9
<b>2.2.1.Kulak zarı</b>	9
<b>2.2.2.Orta kulak</b>	11
<b>2.3.RAT KULAK ANATOMİSİ</b>	16
<b>2.4.KLARİTROMİSİN</b>	17
<b>3.GEREÇ ve YÖNTEM</b>	20
<b>4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ</b>	24
<b>5.BULGULAR</b>	25
<b>6.TARTIŞMA</b>	34
<b>7.SONUÇLAR</b>	39
<b>8.KAYNAKLAR</b>	40
<b>9.EK</b>	46

## KISALTMALAR ve SİMGELER

CFU	: Koloni oluşturan birim (colony-forming unit).
CD3	: İnsan T hücreleri.
CD20	: İnsan B hücreleri.
dB	: Desibel.
DKY	: Dış kulak yolu.
EOM	: Efüzyonlu otitit media.
g	: Gün.
HADYEK	: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu.
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (Human immunodeficiency virus).
IL-6, IL-8	: İnterlökin-6, interlökin-8.
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz.
Kg	: Kilogram.
KLT	: Klaritromisin.
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.
KZK	: Kulak zarı kalınlığı.
MAC	: Mikobakterium avium kompleks ( <i>Mycobacterium avium</i> intracellulare complex).
Max	: En büyük değer.
MMP	: Matriks metalloproteinazları.
mg	: Miligram.
ml	: Mililitre.
Min	: En küçük değer.
mm	: Milimetre.
µm	: Mikrometre.
MIC	: Minimum inhibe eden konsatrasyon ( <i>Minimum inhibitory concentration</i> ).

MS	: Miringoskleroz.
NO	: Nitrik oksit.
O <sub>2</sub>	: Oksijen.
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit.
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktörü-alfa.
TS	: Timpanoskleroz.

## RESİM, ŞEKİL ve TABLOLAR

## Sayfa No:

<b>Resim 1:</b> Timpanosklerotik orta kulak ve sağlam kulak zarında miringoskleroz görünümü.	7
<b>Resim 2:</b> Fasiyal reses ve sinus timpani.	12
<b>Resim 3:</b> Kadavra materyalinde kulak zarının iç yüzünün malleus ve inkus ile birlikte görüntüsü.	14
<b>Resim 4:</b> Rat orta kulağına otomikroskobik görüş altında S. pnömoni suşu enjeksiyonu.	21
<b>Resim 5:</b> Mikroskobik 20X büyültmede farklı noktalardan kulak zarı ölçümü.	24
<b>Resim 6:</b> 6. hafta sonunda otomikroskobik muayenede görülen çeşitli şiddetlerdeki miringoskleroz bulguları.	27
<b>Resim 7:</b> KLT+ grubundan 6 numaralı rata ait, 4X büyültmede mikroskobik olarak elde edilen orta kulak mukozası görüntüsü.	29
<b>Resim 8:</b> KLT- grubundan 7 numaralı rata ait 1X büyültmede mikroskobik olarak elde edilen, orta kulak mukozası görüntüsü.	30
<b>Resim 9:</b> KLT- grubundan 2 numaralı rata ait, 40X büyültmede mikroskobik olarak elde edilen orta kulak mukozası görüntüsü.	31
<b>Resim 10:</b> Kontrol grubundan 2 numaralı rata ait 4X büyültmede mikroskobik olarak elde edilen kulak zarı görüntüsü.	33
<b>Resim 11:</b> KLT- grubundan, 10 nolu rata ait, 4X büyültmede mikroskobik olarak elde edilen görüntü.	33

<b>Şekil 1:</b> Timpanosklerotik odak gelişimi.	3
<b>Şekil 2:</b> Timpanosklerozlu ve seröz otitis medialı olduğu bilinen hasta gruplarından alınan biyopsi spesmenlerinde çeşitli inflamatuvar ajanların oranları.	5
<b>Şekil 3:</b> Kulak zarı tabaka ve kalınlıklarının şematik görünümü, kulak zarının sirküler ve radial liflerin şematik görünümü.	10
<b>Şekil 4:</b> Rat ve insan kulak zarları arasındaki farklar.	16
<b>Şekil 5:</b> Klaritromisin molekül yapısı.	17
<b>Şekil 6 :</b> Otomikroskopik miringoskleroz şiddeti skorlamasının şematik gösterimi.	22
<b>Şekil 7:</b> KLT+ ve KLT- gruplarında miringoskleroz şiddetinin sayısal dağılımı.	26
<b>Tablo I:</b> Kulak zarı miringoskleroz bulguları.	25
<b>Tablo II:</b> Histolojik olarak değerlendirilen orta kulak inflamasyon şiddeti.	28
<b>Tablo III:</b> Mikrometre cinsinden ölçülen ortalama kulak zarı kalınlıkları.	32



## ÖZET

**Amac:** Sistemik uygulanan klaritromisin deneysel olarak oluşturulan timpanosklerozu önlemede etkisini göstermektedir.

**Gerec:** Ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 28 wistar albino cinsi yetişkin rat KLT+, KLT- ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. KLT+ ve KLT- gruplarının tüm kulak zarlarına miringotomi sonrası 0.03 mL 10<sup>9</sup> CFU/ml tip 3 Streptokokus pnömoni suşu enjekte edildi ve 1. 2. 3. 4. ve 5. haftalarda ilk uygulanan miringotomi bölgesinden aynı teknikle tekrar miringotomi yapılarak timpanoskleroz modeli oluşturuldu. 1. haftanın sonunda tüm ratlara 100 mg/kg/g klaritromisin tedavisi oral başlandı ve 6. haftanın sonuna kadar tedaviye devam edildi. Kontrol grubuna ise herhangi bir tedavi veya cerrahi işlem uygulanmadı. 6. hafta sonunda tüm ratlar sakrifiye edilerek orta kulaklarındaki inflamasyon şiddeti ve kulak zar kalınlıkları histopatolojik olarak değerlendirildi. Ayrıca kulak zarları sakrifikasyondan hemen önce otomikroskopik olarak muayene edilerek miringoskleroz bulguları kaydedildi.

**Bulgular:** Otomikroskopik muayene ile miringoskleroz bulguları değerlendirildiğinde, KLT+ grubunda 15 kulak zarında, KLT- grubunda ise sadece 1 kulak zarında hafif miringoskleroz gözlemlendi (p<0.001). Çok şiddetli miringoskleroz gözlenen kulak zarı sayısı KLT+ grubunda 1 iken, bu sayı KLT- grubunda 12 olarak gözlemlendi (p<0.001). Orta kulak inflamasyon şiddeti değerlendirildiğinde; KLT+ grubunda inflamasyon gözlenmeyen kulak sayısı 11, KLT- grubunda ise 5 olarak gözlemlendi (p<0.001). Şiddetli inflamasyona bakıldığında ise KLT+ grubunda şiddetli inflamasyon gösteren kulak yok iken bu sayı KLT- grubunda 11 olarak gözlemlendi (P<0.001). Kulak zarı kalınlıkları ortalamaları (KZK) karşılaştırıldığında, KLT+ grubunda bu değer 20.93µM, KLT- grubunda ise 42.71µM olarak bulundu (p<0.05).

**Sonuç:** Klaritromisin antiinflamatuvar, antioksidan ve immünomodülatör etkisiyle timpanosklerozu giden süreci baskılar.

**Anahtar Kelimeler:** Timpanoskleroz, klaritromisin.

## ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this study was to determine the effects of orally used clarithromycin on tympanosclerosis.

**Methods:** 28 wistar albino female rats, weighing between 250-300 grams were separated into 3 groups as KLT+ (12), KLT- (12) and negatif control (4) groups. All tympanic membranes in the KLT + and KLT- groups were myringotomised at the postero-superior quadrant and 0.03 ml  $10^9$  CFU/ml type 3 *Streptococcus pneumoniae* was injected into middle ear through this myringotomy field one time and repeated myringotomies were done every week for 6 weeks leading to tympanosclerosis. At the end of the first week while the rats in the KLT+ grup received sysytemic clarytromycin, the rats in the other groups were left untreated during 5 weeks. At the end of the sixth week, just before the sacrifice, all ears were examined by otomicroscope to evaluate myringosclerosis. After this, all rats were sacrificed and the temporal bones of 28 animals were removed and light-microscopy examination was done for evaluating tympanic membrane thickness and middle ear mucosal inflammation.

**Results:** Otomikroskopik myringosclerosis examination findings were evaluated, mild myringosclerosis was observed 15 tympanic membranes in the KLT + group and only one tympanic membrane in the KLT- group ( $p < 0.001$ ). Very severe myringosclerosis was observed in only one tympanic membrane in the KLT+ group and 12 tympanic membranes in the KLT- group. No inflammation was observed 11 ears in the KLT+ group and 5 ears in the KLT- group ( $p < 0.001$ ), no severe inflammation was observed in the KLT+ group, and severe inflammation was observed in 11 ears in the KLT- group ( $p < 0.001$ ) when inflammation of middle ear mucosa had been evaluated. Thickness of the tympanic membrane was 20.93  $\mu\text{m}$  in the KLT+ group and 42.71  $\mu\text{m}$  in the KLT- group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Systemic clarithromycin therapy reduces the severity of tympanosclerosis.

**Keywords:** Tympanosclerosis, clarithromycin

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Timpanoskleroz uzamış inflamasyonun kulakta yaptığı değişiklikler sonucu meydana gelen geri dönüşümsüz, klinikopatolojik bir süreçtir. Bu süreç kulak zarında meydana gelirse mirigoskleroz, orta kulakta oluşur ise timpanoskleroz adını alır. Hastalığın etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Akut ve kronik otitis media, veya ventilasyon tüp uygulaması gibi inflamasyonu tetikleyen her türlü olay etiyojide rol oynar. Timpanoskleroz, sıklıkla kemikçik zincir fiksasyonu nedeniyle iletim tipi, inflamasyonun uzun sürmesi durumunda ise mikst veya seyrek olarak sensörionöral tip işitme kaybına neden olur.<sup>1-5</sup>

Timpanoskleroz tedavisinde cerrahi ve koruyucu yöntemler uygulanmaktadır. Cerrahi tedavinin uzun süreli sonuçlarının iyi olmadığı ve total işitme kaybına gidebilen sürecin yaşandığı bilinmektedir. Koruyucu tedavide ise timpanoskleroz oluşumunda rol oynayan akut ve efüzyonlu otitis media gibi hastalıkların uygun tedavisi ile timpanoskleroz oluşumu engellenmek istenmektedir.<sup>5-8</sup>

Timpanoskleroz oluşumunu engelleyebileceği düşünülen ascorbic acid, N-asetilsistein, selenyum, L-karnitin, E-vitamini, gingo biloba gibi ajanlar yanında inflamasyonu azaltmak amacıyla antibiyotikler kullanılarak birçok çalışma yapılmıştır.<sup>9-</sup>

16

Klaritromisin, makrolid grubu bir antibiyotiktir. Antimikrobiyal etkisi yanında antioksidan, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkisi bulunmaktadır.<sup>17-20</sup>

Bu çalışmadaki amacımız sistemik klaritromisin tedavisinin timpanoskleroz oluşumu üzerine olan etkisini değerlendirmektir. Deneysel olarak oluşturulan timpanoskleroz modelinde klaritromisinin timpanoskleroz oluşumunu engelleyici etkisi histopatolojik ve otomikroskopik muayene ile incelenecektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.TİMPANOSKLEROZ

Timpanoskleroz, subepitelyal bağ dokusunun kalsifikasyonu ile kendini gösteren, orta kulak ve/veya kulak zarının inflamatuvar bir olaydır. Kulak zarı ve kemikçikler çevresindeki kalsifikasyonlar, kemikçiklerin hareketlerini sınırlar ve bunun sonucunda iletim veya mikst tip işitme kaybı ortaya çıkar. Toplumda görülme sıklığı Plester tarafından %10 olarak bildirilmiştir. Timpanosklerozun klinik, histolojik ve patolojik yönleri tam olarak aydınlatılamamıştır.<sup>5,21,22</sup>

#### 2.1.1.Tarihçe

Kulak zarındaki kalker birikimleri ilk kez 1734 yılında Cassebohm, orta kulak enfeksiyonları sonrasında mukozada oluşan sklerotik değişiklikler 1878 yılında Von Tröltsch, histolojik yapısı ise 1878 yılında Walb tarafından tanımlanmıştır. Bu günkü anlamda ilk tanımlayan ise 1883 yılında Politzer olmuştur. Zollner ve Beck 1955 yılında kulak mikroskopunu kullanarak timpanosklerozun orta kulak ve kemikçik zincirinde meydana getirdiği patolojileri tanımlamıştır.<sup>23</sup> Ferlito 1979 yılında timpanosklerozun histopatogenezini ayrıntılı bir şekilde incelemiş ve günümüze ışık tutan bilgiler yayınlamıştır.<sup>1</sup> Bundan sonraki yıllarda timpanoskleroz etiyojisi, patogenezi ve tedavisiyle ilgili çalışmalar hızla artarak günümüze kadar gelmiştir.<sup>23</sup>

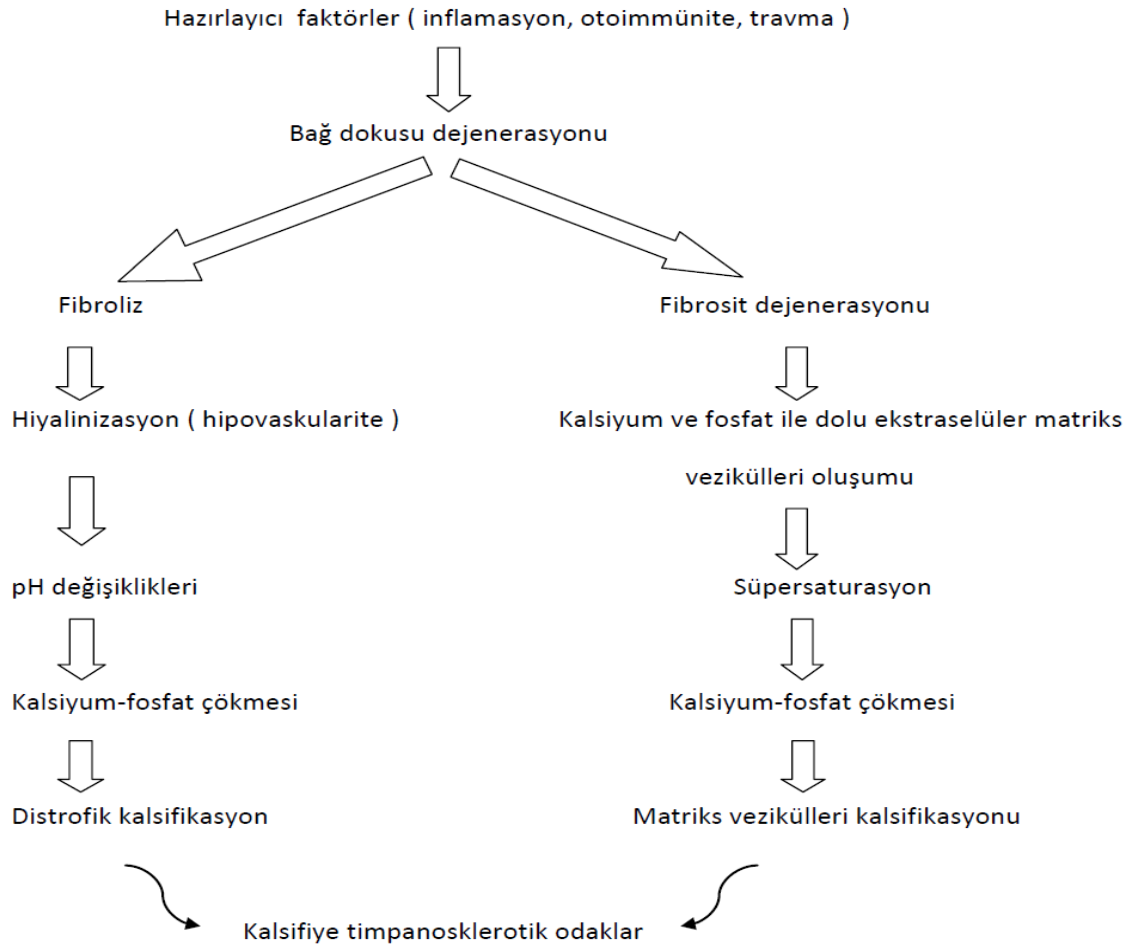
#### 2.1.2. Etiyopatogenez

Timpanoskleroz histolojik olarak orta kulak ve kulak zarı subepitelyal bağ dokusunun hyalin dejenerasyonudur. Bu dejenerasyona çoğu olguda osteogenezis ve kalsifikasyon eşlik eder. Subepitelyal bağ dokusu, fibroblastlardan, kollajen liflerden ve kapillerlerden oluşur. Attik, hipotimpanum ve östaki borusu çevresinde subepitelyal bağ dokusu daha kalındır. Bu nedenle timpanoskleroza bağlı gelişen kemik depolanması attikte yer alan malleus başı ve inkusta daha çok fiksasyona neden olur.<sup>5,23</sup>

Subepitelyal bağ dokusunda timpanosklerozun nasıl geliştiği tam olarak bilinmese de bazı hazırlayıcı faktörlerin gerekli olduğu bilinmektedir. Bu hazırlayıcı faktörlerin en önemlisi orta kulak mukozasının tekrarlayıcı ya da kronik

inflamasyondur. Ancak timpanoskleroz gelişiminde vücudun iyileşme reaksiyonunun da büyük önemi vardır. Timpanosklerozun oluşması ve iyileşme sürecinin uzunluğu arasında da bir paralellik olduğu düşünülmektedir.<sup>5,23</sup>

Hussle ve Lim tarafından açıklanan timpanoskleroz oluşumuna neden olan iki olası mekanizma Şekil 1’de sunulmuştur. İnflamasyonun ortaya çıkardığı bağ dokusu dejenerasyonu ile fibrosit hasarı oluşmaktadır. Buna bağlı gelişmesi beklenen iki olasılık mevcuttur. İlk olasılığa göre fibrosit hasarı sonucu hipovaskularite ve hyalinizasyon ortaya çıkar. Bunun sonucunda gelişen pH değişiklikleri nedeniyle kalsiyum fosfat çökmesi ve distrofik kalsifikasyon oluşur. İkinci olasılıkta ise fibrosit dejenerasyonu sonucu kalsiyum ve fosfatla dolu ekstraselüler matriks veziküllerinin ortaya çıkması ortamı daha yoğun hale getirmekte ve bu da daha fazla kalsiyum-fosfat çökmesine neden olmaktadır. Bu iki mekanizmanın sonucunda da kalsifiye timpanosklerotik odaklar oluşmaktadır.<sup>4</sup>



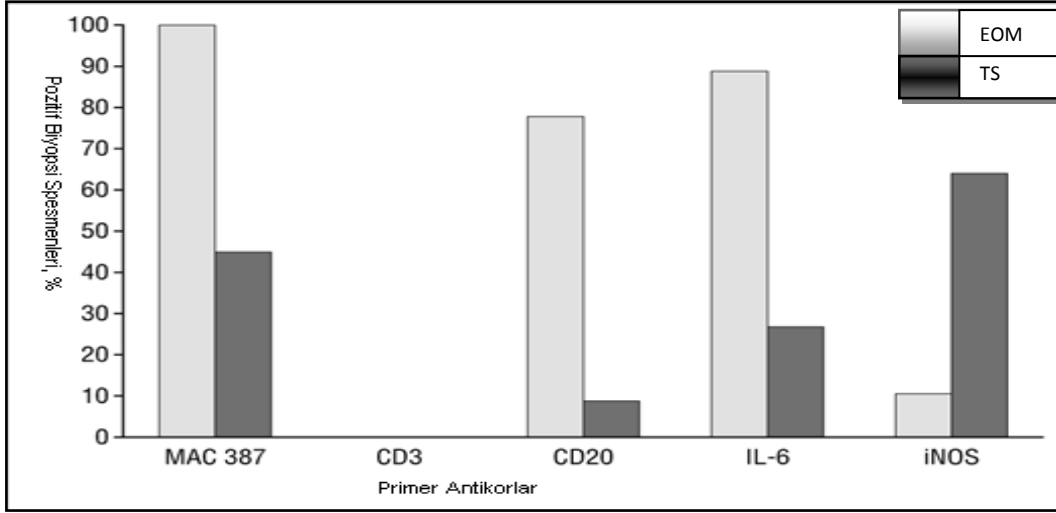
Şeki 1: Timpanoskleroz gelişimi.<sup>4</sup> (Hussl B, Lim DJ. tarafından yayınlanan şekil, Cumming's Otolaryngology Head and Neck Surgery , 2010 yılı, 5. baskıdan alınmıştır.)

Günümüzde yapılan çalışmalarda, inflamasyonun timpanosklerozu tetiklediği belirtilmektedir. İnflamasyonu şiddetlendiren hadiselere, inflamasyon sırasında ortaya çıkan inflamatuvar ajanlara ve inflamasyon sonucunda oluşan doku hasarı sonrasında dokunun yeniden şekillenmesinde görev alan spesifik ajanlara yönelik araştırmalar ön plandadır.<sup>24-28</sup>

### **Timpanoskleroz neden olan olası inflamatuvar ajanlar:**

Forseni ve ark. (2002) timpanosklerozda rol oynayan olası inflamatuvar ajanları araştırmışlar ve özellikle timpanoskleroz giden süreçte interlökin-6 (IL-6) ve indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'ın kemik metabolizmasını etkileyerek bu süreci tetiklemiş olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>28</sup> İnflamasyonun erken evresinde makrofajlardan ve diğer inflamatuvar hücrelerden salınan interlökin-6, makrofajları uyararak osteoklast dönüşümüne neden olmakta ve bu nedenle önemli bir osteotrofik faktör olarak etki etmektedir. Teorik olarak interlökin-6 ve nitrik oksit (NO) osteoklastlar ve osteoblastlar üzerine etkileri nedeniyle kemik metabolizmasını etkileyerek timpanosklerozu tetikleyebilir.<sup>28,29</sup>

Forseni ve ark. (2001) başka bir çalışmada efüzyonlu otitis medialis hastalarda IL-6 seviyesini, timpanosklerozlu hastalarda ise iNOS seviyesini yüksek oranda bularak özellikle bu iki inflamatuvar ajanın, erken evrede IL-6'nın sonraki evrede ise iNOS'un timpanoskleroz gelişiminde etkili olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>21</sup> (Şekil 2) Atmaca ve ark. (2008) ise deneysel bir çalışmada NO uyguladıkları kulaklarda timpanosklerozun artmadığını gözlemlemişler, NO'nin etkisi için inflamasyonun erken evresinin gerekliliğini vurgulamışlardır.<sup>30</sup>



Şekil 2: Timpanosklerozlu ve efüzyonlu otitis medialı olduğu bilinen hasta gruplarından alınan biyopsi spesmenlerinde çeşitli inflamatuvar ajanların oranları gösterilmektedir.<sup>21</sup> (MAC: Makrofaj, CD3: İnsan T hücreleri ve timositleri, CD20: İnsan B hücreleri, IL-6: İnterlökin 6, iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz, EOM: Efüzyonlu otitis media, TS: Timpanoskleroz)

### **O<sub>2</sub> düzeyi ve serbest O<sub>2</sub> radikallerinin rolü:**

Serbest radikaller, dış atomik yörüngelerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan bileşiklerdir. Bu çiftlenmemiş elektron serbest radikallere büyük bir reaktiflik kazandırarak protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vermelerine neden olmaktadır. Bu zararın yaşlanmayı teşvik ettiği ve ayrıca kalp-damar hastalıkları, çeşitli kanser türleri, sinir sistemi dejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığa sebep olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır. Serbest O<sub>2</sub> radikalleri özellikle bağ dokusundaki makrofajlar tarafından üretildiğinden en önemli hasar da bu bölgede olmakta ve timpanoskleroz oluşumu tetiklenmektedir.<sup>24,31</sup>

Mattson ve ark. (1995) miringotomi uyguladıkları ratları 4 gruba ayırmışlar; 3 grubu %10, %15, %40 O<sub>2</sub> saturasyonu altında, son grubu ise normal O<sub>2</sub> saturasyonu altında bırakmışlardır. Yüksek O<sub>2</sub> saturasyonu altındaki kulaklarda daha yoğun miringoskleroz geliştiğini gözlemlemişlerdir. Orta kulaktaki oksijen miktarı normalde %5 ile %10 arasındayken, miringotomi sonrası bu oran %21'e kadar yükselmektedir. O<sub>2</sub> saturasyonundaki bu yükselme serbest O<sub>2</sub> radikal oluşumunu artırarak timpanosklerozu tetiklemektedir.<sup>25</sup>

Mattson ve ark. (1997) başka bir çalışmada serbest O<sub>2</sub> radikal bağlayıcı ajan uyguladıkları grupta plaseboya göre miringoskleroz oluşumunda belirgin azalma olduğunu göstererek serbest O<sub>2</sub> radikallerinin etiyojideki önemini vurgulamışlardır.<sup>26</sup>

Bu iki çalışmadan sonra serbest O<sub>2</sub> radikallerinin patogeneizde rolünün büyük olabileceği düşünülmüş ve çalışmalar bu yöne kaymıştır. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır.<sup>9-16</sup>

### **Matriks metalloproteinazlarının (MMP) rolü:**

Son yıllarda timpanoskleroz oluşumunda matriks metalloproteinazlarının (MMP) etkisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Metalloproteinazlar, kollajen, elastin, proteoglikanlar, laminin ve fibronektin gibi birçok ekstraselüler yapıyı parçalama yeteneğine sahip, dokunun yeniden şekillenmesinde önemli rolü olan bir enzim ailesidir.<sup>32</sup>

Aslan ve ark. (2011) timpanosklerozlu hasta grubunda metalloproteinaz 2 ve 9 düzeylerini kronik otitli hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır.<sup>27</sup> Ayrıca Özcan ve ark. (2008) bir antibiyotik olan doksisisiklinin timpanosklerozu metalloproteinaz inhibisyonuna bağlı olarak azaltabileceğini belirtmişlerdir.<sup>33</sup>

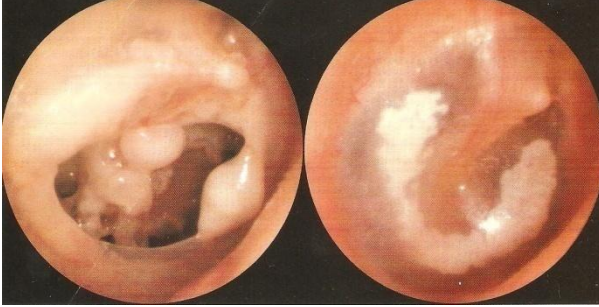
Etiyojide inflamasyonu tetikleyen akut ve kronik otitis media veya ventilasyon tüp uygulaması gibi her türlü durum sayılabilmektedir. Ancak her orta kulak enfeksiyonu geçiren, ventilasyon tüpü (VT) uygulanan hastada timpanoskleroz görülmemektedir. Bu durum timpanoskleroz oluşumunda genetik olarak farklılık gösteren moleküler nedenlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Uzamış efüzyonlu otitis medialis hasta grubunda miringosklerozun öncü bulgusu olan fibrosiz %7.5 oranında bulunmuştur. VT uygulanan çocuklarda miringoskleroz insidansı %23-53 arasındadır.<sup>2,3,34-39</sup>

### **2.1.3. Tanı**

Hastanın yakınması işitme azlığıdır. Hastanın kulağının uzun süre aktığı, bir süreden beri akıntının kesildiği belirlenir. Muayenede genellikle kulak zarı perfore olup çoğu zaman perforasyon böbrek şeklindedir ve büyüktür. Ancak perforasyon çok daha küçük de olabilir. Perforasyondan orta kulağın, özellikle promontoryumun beyaz odaklarla kaplı olduğu görülür. Seyrek olarak kulak zarında perforasyon



bulunmamasına rağmen, kulak zarı görünümü normal değildir, ve yer yer kireç şeklinde odaklar ile kaplıdır. Odyogramda genellikle işitme kaybı 60 dB'i geçmez.<sup>23</sup>



Resim 1: Solda perfore kulak zarı ve timpanoskleroz, sağda ise sağlam kulak zarı ve miringoskleroz görülmektedir.<sup>40</sup>

(Wacym PA, Snow JR. Ballenger's Otolrhinolaryngology Head and Neck Surgery 17. 2009 )

#### 2.1.4. Tedavi

Timpanosklerozda tedavi başlıca 3 başlık altında toplanabilir:

- a. Koruyucu tedavi
- b. Medikal tedavi
- c. Cerrahi tedavi

##### a. Koruyucu tedavi

Koruyucu tedavi ile timpanoskleroz oluşumunun engellenmesi amaçlanır. Akut ve efüzyonlu otitis medialis timpanoskleroz gelişebileceği düşünülerek tedavi edilmelidir. Akut otitis medialisin yetersiz ve uygun olmayan tedavisi timpanoskleroz gelişiminde önemli etkenlerden biridir. İnflamasyon tetiklendiği andan itibaren 15 gün gibi kısa bir sürede eğer hastada immunolojik bir zemin varsa bağ dokusunda duyarlılık ortaya çıkabilmekte ve timpanoskleroz giden süreç başlayabilmektedir. Bu nedenle akut otitis medialis tanı konar konmaz inflamasyonu tetikleyebileceği düşünülerek uygun doz ve yeterli süreyle tedavi edilmelidirler. Timpanoskleroz gelişimine yol açan adenoid hipertrofisi, yarı damak ve konjenital malformasyonlar mutlaka uygun tedavi edilmelidir. Ayrıca miringotomi ve ventilasyon tüpü takarken en az travmatik şekilde davranılmalı kulak zarı katmanları arasında hematoma oluşmamasına özellikle dikkat edilmelidir.<sup>5</sup>

## **b. Medikal tedavi**

Timpanoskleroz oluşumunu engelleyebileceği düşünülen kalsiyum kanal blokörleri, askorbik asit, N-asetilsistein, selenyum, L-karnitin, E-vitamini, gingo biloba gibi ajanlar yanında inflamasyonu azaltmak amacıyla antibiyotikler kullanılarak birçok çalışma yapılmış ve bu ajanların timpanosklerozun şiddetini azaltabileceği gösterilmiştir.<sup>9-16</sup> Fakat klinikte yaygın olarak kullanılan veya oluşmuş timpanosklerozu iyileştiren bir ajan henüz bulunmamaktadır.

## **d. Cerrahi tedavi**

Cerrahi tedavide amaç perfore olan kulak zarını tamir etmek ve işitmeyi restore etmektir. Kulak zarının tamirinde, timpanoskleroz olgularında genellikle canlı hücreler ve kan damarları büyük ölçüde kaybolduğu için kullanılacak greftin büyük bir kısmında beslenme problemi ortaya çıkabilir. Bu yüzden daha dayanıklı perikondrium veya kondral greftler kullanılmalıdır.<sup>23</sup>

Timpanoskleroz cerrahisinde kemikçiklerin skleroz nedeniyle hareketsiz olmalarına bağlı yapılacak işlemlerde birtakım zorluklar mevcuttur. Kemikçiklerin mobilizasyonu veya çıkarılması ve restore edilmesi sırasında total işitme kaybına neden olan komplikasyonlar gözlenebilir.<sup>5</sup>

Giddings ve ark. (1992) 154 olguluk çalışmada, 10 yılı bulan takiplerinde timpanoskleroz nedeniyle uyguladıkları stapedektomi ve stapes mobilizasyonu arasında anlamlı bir fark bulmamış, her iki hasta grubunda da anlamlı olarak saf ses odyometri değerlerinde iyileşme olduğunu belirtmişlerdir.<sup>7</sup> Buna rağmen Gormley ve ark. (1987) 67 olguluk bir seride stapedektominin timpanoskleroz cerrahisinde mobilizasyona veya krurotomiye göre daha iyi bir seçenek olduğunu fakat uzun dönem takiplerinde sadece %7 olgunun hava değerlerinin 21 dB'den aşağıda olduğunu ve timpanosklerozda stapedektomiye kuşkuyla bakılması gerektiğini belirtmiştir.<sup>8</sup> Albu ve ark. orta kulak timpanosklerozu olan 115 olguda, 65 stapes fiksasyonu olgusu yayınlamışlar, 30 hastaya mobilizasyon, 35 hastaya ise stapedektomi uygulamıştır. Stapedektomi uygulanan hastaların sonuçları mobilizasyon uygulanan hastalaradan daha iyi olmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Zaman içerisinde her iki grupta da hava kemik aralığında bozulma tespit edilmiştir.<sup>6</sup>

Birçok yazar cerrahi uygulanan hastalarda erken postoperatif dönemde iyi sonuçlar olmasına karşılık, zamanla hava kemik yolu eşikleri arasındaki farkın açıldığını belirtmektedir. Bu negatif değişim 10 yıldan sonra daha da belirginleşmektedir. Bu yüzden timpanoskleroz cerrahisi tartışmalıdır ve çok iyi planlanmalıdır.<sup>5</sup>

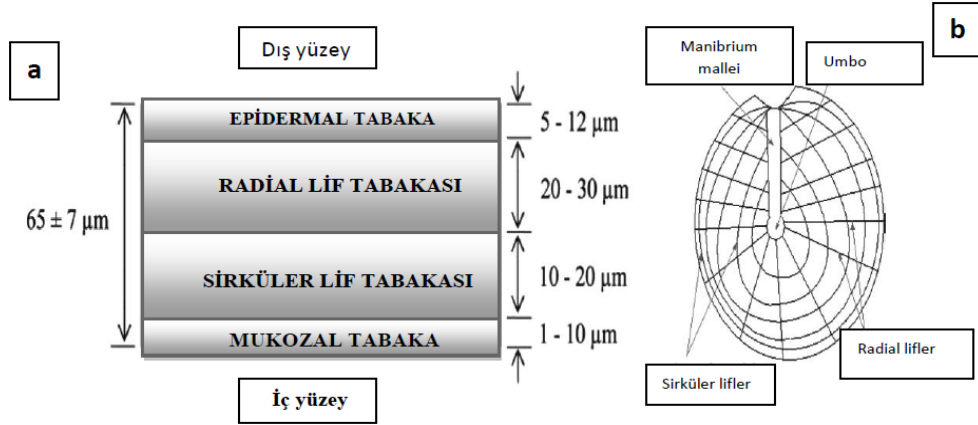
## 2.2. KULAK ZARI ve ORTA KULAK ANATOMİSİ

### 2.2.1.KULAK ZARI

Kulak zarı, dış kulak yolu sonunda orta kulak boşluğunu dış ortamdan ayıran fibröz bir perdedir. Kalınlığı 0.1 mm, uzun eksen 9-10 mm, kısa eksen 8-9 mm ve yüzey alanı 70-80 mm<sup>2</sup>'dir. Timpanik kemiğin sulkus timpanikusuna içine oturur. Kanal duvarı ile kulak zarı arasındaki açı 50 derecedir. Arka üst bölümü 6 mm daha dışarıdadır. Timpanik kemik öne ve arkaya doğru iki uzantı gönderir, fakat bu uzantı üst kısımda birleşmez, açık kalır. Bu açıklığa Rivinus çentiği adı verilir. Bu kısmı skuamöz kemiğin uzantısı doldurur. Sulkus timpanikusuna içine kulak zarı Gerlach halkası ile tespit edilir. Ayrıca üst kısımda önde ve arkada iki adet plika malleolaris anterior ve posterior yolu ile malleus başına bağlanır. Bu nedenle sulkus timpanikus içerisinde kalan zar gergindir ve pars tensa, Rivinus çentiğini dolduran kısmı ise gevşektir ve pars flaksida adını alır. Genellikle pars flaksida attik bölgesine, pars tensa ise orta kulak boşluğuna uyar. Kulak zarı tüm düz bir yüzey değildir. Orta kısımda yukarıdan aşağıya doğru uzanan malleusun manibrium malleisi görülür. Manibrium mallei yukarıdan aşağıya, önden arkaya doğru seyrederek. Kulak zarı, manibrium malleinin ucu içe çökük olduğu için konkav bir saat camı biçimindedir. Kulak zarının en derin noktası manibriumun ucuna rastlar, buna umbo denir.<sup>23,41,42</sup>

Histolojik olarak kulak zarının pars tensa ve pars flaksida bölümleri bazı farklılıklar içerirler. Pars tensa, dışta dış kulak yolu derisinin devamı niteliğinde olan kornifiye skuamöz, ortada fibröz tabaka, iç yüzde ise orta kulak mukozası olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Ortadaki fibröz tabaka dışta radier, içte ise sirküler fibrillerden yapılmıştır. Radial lif tabakası 20-30 µM, sirküler lif tabakası 10-20 µM kalınlığındadır. Sirküler fibriller daire şeklinde uzanırlar. (Şekil 3) Bu fibriller umboda çok ince olup

perifere doğru gittikçe kalınlaşır. Sirküler lifler zarın titreşme özelliğini engellemeden zarın sağlamlığını arttıırlar. Radial lifler manibrium malleinin inferior 4/5 kısmından başlayarak umbo ve timpanik sulkusa uzanırlar. Bu liflerin bir kısmı önden bir kısmı da arkadan manibrium malleiyi sararlar.<sup>23,43</sup>



Şekil 3: a- Kulak zarı tabakaları ve kalınlıklarının şematik görünümü b- Kulak zarının sirküler ve radial liflerin şematik gösterimi.(µm: mikrometre)<sup>43</sup>

Pars flaksidada fibröz tabaka yoktur, bunun yerine iki hücre tabakası arasında kollajen ve elastik liflerden oluşan bir bağ dokusu mevcuttur. Bu parça daha düşük yapısal kararlılığa sahiptir ve daha esnek olup basınç ve şekil değişikliklerine daha az dayanıklıdır.<sup>23,42</sup>

Epidermal ve mukozal yüzdeki damarlar lamina propriadaki anastomozlar boyunca ilişki sağlayarak kulak zarının kan akımını sağlarlar. Epidermal damarlar A. Maksillaris internanın derin aurikuler dalı ile bağlantılıdır. Mukozal yüzün arterial beslenmesi A. Maksillaris interna, A. Aurikularis posterior ve A. Stilomastoidea tarafından sağlanır. Kulak zarının venleri dışkulak yolu ve orta kulak boşluğunun venlerine drene olur. Kulak zarının lenfatiklerini izleyerek postaurikuler, preaurikuler ve servikal lenf nodlarına drene olurlar.<sup>23,42</sup>

Kulak zarının duyuusal inervasyonu X. kranial sinirin aurikuler dalı, IX. kranial sinirin timpanik dalı ve V. kranial sinirin mandibuler dalından kaynaklanan aurikulotemporal dal tarafından sağlanmaktadır.<sup>41,42</sup>

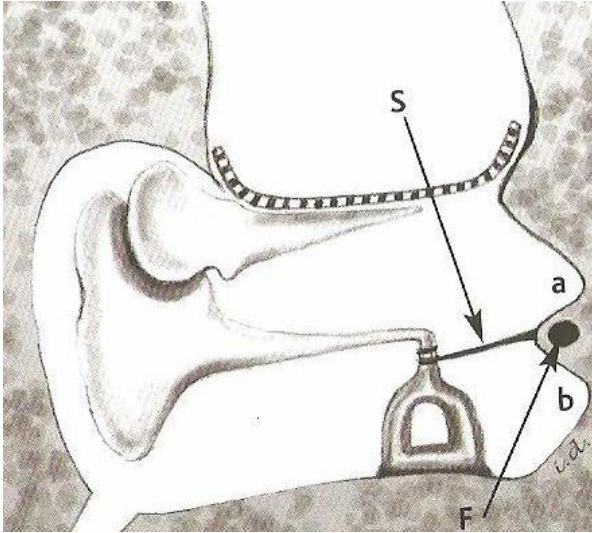
## 2.2.2.ORTA KULAK

Orta kulak, kulak zarı ile iç kulak arasında yerleşmiş bir boşluktur. Ses dalgalarının iç kulağa iletilmesinde görev alır. Boşluk tuba eustachii ile dış ortamla ve aditus yolu ile mastoidin havalı boşlukları ile bağlantılıdır. Orta kulak boşluğunun hacmi yaklaşık 2 cc'dir. Biçimi düzensiz bir dikdörtgen prizmayı andırır. Ön kısım, ön ve altta karotisin yaptığı tümsek yüzünden daralır. Bu nedenle önde tuba ağzında yükseklik 7 mm'dir. Arkada aditus hizasında yükseklik 15 mm'dir. Tuba aditus uzunluğu 13 mm'dir. Promontoryum'un tümsekliği nedeniyle genişlik altta azalır. Tegmen hizasında 7 mm olan genişlik umbonun çöküntüsü ve promontoryumun çıkıntısı nedeniyle 1.5-2 mm'ye kadar iner. Bu nedenle parasentez sırasında promontoryumu yaralamak olasılığı artar. Orta kulağın prizma gibi 6 yüzeyi bulunur. Dış ve iç, üst ve alt, ön ve arka. Dış duvarda en önemli yapı kulak zarıdır.<sup>23,41</sup>

**Dış Duvar:** Orta kulağın dış duvarının büyük bölümünü kulak zarı oluşturur. Bu duvarın üst bölümü ise temporal kemiğin skuamöz parçası tarafından yapılır.<sup>41,42</sup>

**İç Duvar:** Orta kulağı iç kulaktan ayırır. Kokleanın bazal kıvrımının orta kulaktaki kabartısı promontoryum adını alır. Promontoryum üzerindeki oyukta N. Timpanikus'un (IX. sinirin dalı), karotid pleksustan çıkan sempatik liflerle birleşerek oluşturduğu timpanik pleksus bulunur. Daha sonra N. Petrosus superfisialis minör ( VII. sinirin dalı) ile birleşerek infratemporal fossada yer alan gangliona gider. Promontoryumun arka alt ve arka üst bölümünde orta kulağın iç kulakla bağlantısını sağlayan iki adet girinti, oval ve yuvarlak pencere nişleri bulunur. Oval pencere nişine stapes tabanı yerleşir, etrafı fibröz yapıdaki anuler ligaman tarafından sarılmıştır. Yuvarlak pencere ise ince bir zarla kaplıdır. Oval pencere sagittal düzlemde, yuvarlak pencere ise transvers düzlemedir. Oval pencerenin arkasında onu kaş tarzında saran fasiyal sinir kanalının timpanik bölümü ve hemen üzerinde lateral semisirküler kanalın kabartısı bulunur. Fasiyal sinir kanalı, orta kulakta horizontal olarak ilerleyerek arka duvara doğru döner ve fasiyal sinirin 2. dirseğini oluşturur. Promontoryumun arka üst kısmında, tensor timpani kasının içerisinden geçtiği yarı açık kemik kanal çıkıntı koklearifom çıkıntı olarak adlandırılır. Çıkıntının özelliği fasiyal kanalla çok yakın komşuluk göstermesidir. Fasiyal sinirin 1. ve 2. parçalarının birleşme noktasında olup, sinir biraz alt ve içinde yer alır.<sup>23,41,42</sup>

Orta kulağın en karışık, görülmesi zor fakat mikrocerrahi bakımından önemli kısmı, orta kulağın arka, dış ve alt duvarlarının birleştiği köşedir. Bölgenin en önemli anatomik belli noktası eminentia pyramidarum adını alan M. Stapedius'un yapıştığı çıkıntıdır. Bu çıkıntıdan kulak zarına paralel geçen bir dik düzlemle orta kulak iç ve dış diye iki kısma ayrılır. İçteki bölümde 3 çukurluk vardır, oval pencere, yuvarlak pencere ve sinus timpani. Sinus timpani 1-4 mm uzunluğunda küçük bir çukurdur, dış tarafını piramidal çıkıntı yapar. Yukarı ve ön kısımda oval pencereye açılır ve ikisi arasında gerçek bir köprü görevi yapan kemik bir kret bulunur. Kretin adı pontikulustur. Sinus timpaninin ön ve alt kısmında yuvarlak pencere mevcuttur. Bunları birbirinden ayıran kemik krete subikulum adı verilir. Sinus timpani arka tarafta fasiyalin dirseği altına doğru uzanır. Sinus timpani bazen çok derin olabilir, ve arka semisirküler kanala kadar uzanabilir. Fasiyal kanal bu boşluğun tavanını yapar. Fakat aynı zamanda piramidal çıkıntı ile birleşerek dış duvarını da teşkil ederler. Kulak zarının yapıştığı sulkus timpanikus dışarıda ve fasiyal kanal içeride kalmak şartı ile orta kulak boşluğu arka kısımda bir çukurluk daha gösterir, buna fasiyal reses adı verilir.<sup>23</sup>



Resim 2 : Fasiyal reses (a) ve sinus timpani (b). F: Fasiyal sinir, S: Stapedius kası tendonu<sup>41</sup>

**Üst Duvar:** Orta kulağın epitimpanum adı verilen bölümünün üst kısmıdır. Orta kafa çukurundan ayıran ince kemik yapı tegmen timpani olarak adlandırılır.<sup>23,41,42</sup>

**Alt Duvar:** Orta kulağın hipotimpanum adı verilen bölümünün alt kısmıdır. Kulak zarından 2.5-3 mm daha altıdır. Dar ve düzensiz yüzeilidir. İnternal juguler ven fossası ile komşudur. Bazı durumlarda juguler bulbusun üzeri açık olabilir.<sup>41</sup>

**Ön Duvar:** Karotisin yaptığı çıkıntı nedeniyle dardır. Üstte tensor timpani kasının çıkıntısı bunun altında tubanın timpanik ağzı bulunur. Daha altta yer yer hücrelerle kaplı bulunan ince kemik duvar bulunur.<sup>23</sup>

**Arka Duvar:** Arka duvarda bulunan açıklık aditus ad antrum adını alır. Mastoid hava hücreleri ve antrumun orta kulakla ilişkisini sağlar.<sup>41</sup>

Orta kulak boşluğu kulak zarı ile konumuna göre hipotimpanum, mezotimpanum ve epitimpanum olmak üzere üçe ayrılabilir.<sup>23,41,42</sup>

Mezotimpanum kulak zarının hemen medialindeki boşluktur. Önde östaki ağzından arkada fasiyal kanala kadar uzanır. Promontoryum mezotimpanumun iç duvarını oluşturur. Mezotimpanum arkada oval pencere ve yuvarlak pencerenin arkasında fasiyal sinirin vertikal segmenti medialine bir çıkmaz şeklinde uzanır, buraya sinus timpani adı verilir.<sup>23,42</sup>

Anulusun alt kısmı, mezotimpanumun alt sınırını hipotimpanumun ise üst sınırını işaret eder. Hipotimpanum, altta juguler bulbus tarafından sınırlanır ve kokleanın alt ve iç kısmına uzanım gösterebilir.<sup>23,42</sup>

Epitimpanumun üst bölümünü tegmen timpani, iç kısmını lateral semisirküler kanal ve fasiyal sinir, arka bölümünü fossa inkudis ve dış bölümünü skutum oluşturur. Epitimpanum içinde malleus başı, inkus boynu ve bunların yaptığı eklem ve bağlar bulunur. Aditus ad antrum epitimpanumdan antruma açılır.<sup>41</sup>

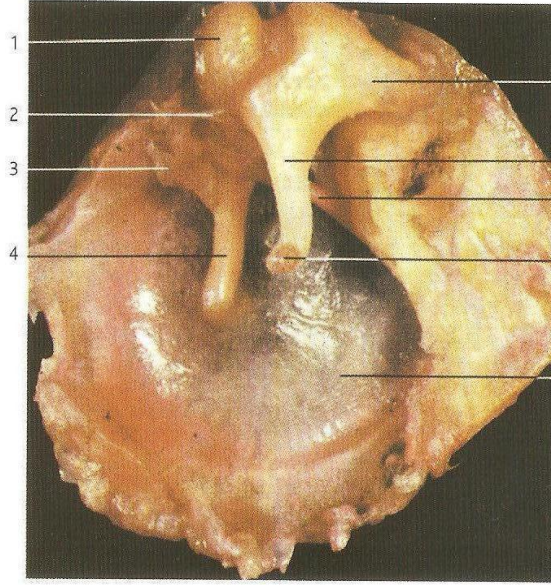
### **Orta kulak kemikçikleri:**

Orta kulakta dış kulak yolundan gelen ses enerjisini kulak zarından oval pencere yoluyla iç kulak sıvılarına ileten malleus, inkus ve stapes olmak üzere üç adet hareketli kemikçik bulunur.<sup>41</sup>

**Malleus:** İki önemli parçası kaput mallei ve manibrium malleidir. Bunların arasında malleus incedir ve bu bölgeye kollum mallei adı verilir. Malleusun uzunluğu 8-9 mm'dir. Bunun 6.3 mm'si manibrium aittir. Manibrium kulak zarına bağlıdır. Kaput mallei yuvarlaktır ve epitimpanik resessusa yerleşmiştir. Kaput mallei inkusla eklem yapar. Ayrıca lateral ve medial olmak üzere iki çıkıntıya sahiptir. Boyun kısmına tensor timpani kasının tendonu yapışır.<sup>23,41,42</sup>

**İnkus:** Malleusla eklem yapan gövde, stapes başı ile eklem yapan uzun kolu ve bir de kısa kolu vardır. Uzun kolu manibrium malleiye paraleldir. Kısa kolu fossa inkudiste yerleşir. Stapes ile eklem yapan uzun kolun ucunda hafif genişleyen bölüm, lentiküler çıkıntı adını alır.<sup>41</sup>

**Stapes:** 3-3.5 mm uzunluğundadır. Baş, inkusun uzun kolu ile eklem yapar. Ön bacak, arka bacak ve oval pencere nişine oturan, etrafı anüler ligaman adı verilen fibröz dokuyla sarılı tabanı vardır.<sup>41</sup>



1. Malleus başı
2. Anterior malleal ligaman
3. Tensor timpani tendonu
4. Manibrium mallei
5. İnkusun kısa kolu
6. İnkusun uzun kolu
7. Korda timpani
8. Lentiküler çıkıntı,
9. Kulak zarı

Resim 3: Kadavra materyalinde kulak zarının iç yüzünün malleus ve inkus ile birlikte görüntüsü.<sup>41</sup> (Devranoğlu İ, Akın SM. Dış ve orta kulak anatomisi. Dış ve orta kulak cerrahisi. Ç.Ed: Devranoğlu İ, Deomed yayıncılık İstanbul, 1. Baskı. 2011'den alınmıştır)

### **Orta kulak mukozası:**

Orta kulak mukozası alttaki periosta sıkıca yapışıktır ve tensor timpani ile stapes kası tendonlarını, malleus ve inkus ligamanlarını sararak arkada antrum ve mastoid hücrelerde devam eder.<sup>41</sup>

Orta kulak mukozasında iki ayrı epitelyum çeşidi vardır.<sup>23</sup>

- Differansiye hücreler: Titrek tüylü silendirik epiteldir. Tuba çevresinden başka, iç duvarda promontorium hizasına ve promontoryum ön kenarına kadar ilerler. Altta hipotimpanumun önemli bir kısmını kaplar, dışta ise kulak zarı ön kenarına kadar gelir.

- İndifferansiye hücreler: Gerçek epitelyum katından değil mezenkimal dokudan oluşurlar. Prizmatik ve yassı hücrelerdir. Kulak zarı iç yüzü, promontoryum, tegmen



timpani ve attik bölgesini kaplarlar. Bu yassı epitelin içerisinde adacıklar halinde titrete tüylü epitelyum ve özellikle hipotimpanum bölgesinde salgı epiteli mevcuttur.

### **Orta kulağın damar ve sinirleri:**

**Damarlar:** Anterior, posterior, inferior ve superior timpanik arterler besler. Genellikle venler arterlere eşlik ederler.<sup>41</sup>

Anterior timpanik arter: Maksiller arterin küçük bir dalıdır. Petrotimpanik yarıktan orta kulağa girer. Kulak zarı iç yüzünde posterior timpanik arter ile anastomoz yaparak kavitenin ön bölümünü ve kulak zarının iç yüzünü kanlandırır.

Posterior timpanik arter: Posterior aurikuler arterin stilomastoid dalından gelir. Fasiyal kanalı takip eder. Korda timpaniyle birlikte fasiyal kanalı terk ederek orta kulağa ulaşır. Orta kulak mukozasını ve kulak zarının arka yarısını, promontoryumu ve mastoid hava hücrelerini besler.

Inferior timpanik arter: Asendan faringeal arterin dalıdır. Hipotimpanum ve promontoryumu besler.

Superior timpanik arter ve superfisyal petrosal arter: Orta meningeal arterin dallarıdır.

Venler pterigoid fleksus veya superior petrosal sinusa dökülürler.

**Sinirler:** Orta kulak damarlarına eşlik ederler. Orta kulak sinirleri mandibuler sinirin aurikulotemporal, vagusun aurikuler ve glossofaringeal sinirin timpanik dalından gelirler. Orta kulak mukozası, otik gangliondan aurikulotemporal sinirin dalları yoluyla parasempatik lifler alırlar. Sempatik lifler, internal karotid pleksus ve dalları ile servikal sempatik liflerden gelir.<sup>41</sup>

Korda timpani: Merkezi sinir sisteminde fasiyal çekirdeklerin yanında yerleşen substantia retikularis hücreleri korda timpani liflerinin bazılarının kaynağıdır. Bu hücreler süperior salivar çekirdekten başlar ve beyni N. intermedius olarak terk ederler. Bu lifler vestibuler ve fasiyal sinirle birleşirler. Fasiyal kanalı terk eder, orta kulağı inkusun uzun kolu ve manibrium mallei arasından geçer. Petrotimpanik fissurden geçerek submaksiller ve sublingual bezlere giderler.<sup>41</sup>

Orta kulak hissiyetini, timpanik pleksusle sağlar. IX. Kranial sinirin timpanik dalı, karotid pleksustan çıkan sempatik liflerle birleşerek timpanik pleksusu oluşturur.<sup>23</sup>

### 2.3.RAT KULAK ANATOMİSİ

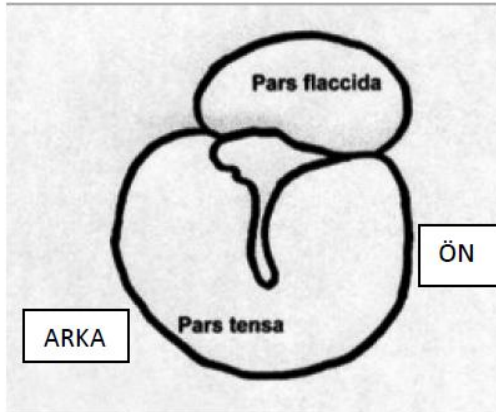
Rat orta kulağı insan orta kulağı ile aynı yapıları içerir. Timpanik kavite anatomik olarak epitimpanum, mezotimpanum ve hipotimpanum olarak ayrılır. İnsanda bulunan mastoid hücreler ratlarda bulunmaz. Ratlardaki kemikçikler insandakine göre çok küçük olup yaklaşık dördte bir oranındadır. Kemikçik zincirin büyük kısmı epitimpanumdadır. Dış duvardaki önemli yapılar, kulak zarının pars tensası ve rölatif olarak geniş olan pars flaksidadır. Alttta ve promontoryumun önünde, timpanik kavite tabanının yukarısında östaki tüpünün açılış yeri mevcuttur.<sup>44,45,46</sup>

İnsan ve rat kulak zarı arasındaki farklar Şekil 4’de sunulmuştur.

#### Rat ve insan kulak zarı arasındaki farklar:

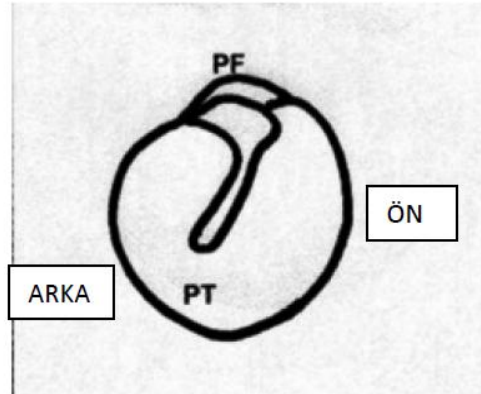
##### Rat kulak zarı

- 1) Pars flaksida pars tensanın %25-29’una eşittir
- 2) Malleusun kısa prosesi arkayı göstermekte
- 3) Kulak zarı ön-arka çapı 2.2-2.4 mm.
- 4) Manubrium mallei yukarıdan aşağıya kavislenerek uzanır .



##### İnsan kulak zarı

- 1) Pars faksida pars tensanın %3-6 ‘sına eşittir.
- 2) Malleusun kısa prosesi öntü göstermekte
- 3) Kulak zarı ön-arka çapı 9-10 mm.
- 4) Manubrium mallei yukarıdan aşağıya uzanırken önden arkaya doğru yönelmektedir.



Şekil 4: Rat ve insan kulak zarı görünümü. (Sağ kulak zarı)<sup>47</sup>

Eustachii tüpünün timpanik kaviteye açıldığı yerde silyalı ve sekretuar psödostratifye kolumnar epitelyum mevcuttur. Bu silyalı sekretuar hücreler iç duvar ve promontoryum boyunca, yuvarlak pencere nişinin üst ve arkasına doğru devam eder.



piyogenes dahil çoğu streptokoklara karşı ve metisiline dirençli *Stafilococcus aureus*'a karşı eritromisinden daha etkilidir. Klaritromisinin gram negatif bakterilere karşı olan etkisi eritromisine benzerdir fakat *Moraksella catharalis*'e karşı etkisi bir miktar daha fazladır.<sup>48</sup>

Klaritromisin emilimi en iyi olan makroliddir ve yiyeceklerle birlikte alınması emilimini etkilemez. Klaritromisinin alımından sonra hızla 14-hidroksi metaboliti oluşur. Klaritromisinin doku konsantrasyonu iyidir, doku/serum oranı eritromisine göre daha yüksek, azitromisine göre ise daha düşüktür. Alveoler makrofajlar ve polimorfonükleer lökosit (PMNL)'lere iyi penetre olur. Proteinler % 70 oranında bağlanır. Klaritromisin ve metabolitinin uzun serum yarı ömrü medeniyle günde iki dozda kullanılabilir. Klaritromisin karaciğerde hepatik sitokrom P-450 enzim sistemi ile metabolize edilir, ana ilaç ve 14-hidroksi metaboliti büyük ölçüde idrarla atılır. Erişkinde eliminasyon yarı ömrü 3-7 saattir. Renal fonksiyon bozukluğunda eliminasyon yarı ömrü uzar, bu nedenle kreatin klirensi 30ml/dak'nın altında olan olgularda doz ayarlaması gerekir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan olgularda kullanılmamalıdır.<sup>49</sup>

Klaritromisin eritromisin ve diğer makrolidlere benzer şekilde akut tonsillofarenjit, akut sinüzit, akut otitis media, akut bronşit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) alevlenmesi ve pnömoni gibi üst ve alt solunum yolu infeksiyonlarında etkilidir. Klaritromisin ve diğer makrolidler *Streptococcus pneumoniae*'ya olan etkisi yanında atipik patojenlere de etkileri nedeniyle toplumda edinilmiş pnömoninin ampirik tedavisinde sıkça kullanılır. HIV ile infekte olgularda *Micobakterium avium complex* sıklıkla pnömoni etkenidir. *Micobakterium avium complex* tedavisinde etambutol ve rifampisin ile sinerjistik etki gösterir. Klaritromisin Helikobakter pilori tedavisinde omeprazol ve metronidazol ile birlikte kullanılabilir.<sup>49</sup>

Akut otitis media geçiren çocuklarda 12 saatte bir uygulanan 6. klaritromisin dozundan 6 saat sonra, orta kulak sıvılarındaki klaritromisin konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuna göre 9 kat ve 14 hidroksi metabolitinin konsantrasyonunun 4 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda orta kulak sıvısında saptanan klaritromisin konsantrasyonu (ortalama 2.5 µg/ml) sık rastlanan kulak patojenleri için MIC<sub>90</sub> (Minimum inhibitory concentration) değerinin birkaç kat üzerindedir. (*Streptococcus*

*pneumoniae* için 1 µg/ml, *Hemofilus influenza* için 1 µg/ml, *Moraksella catharalis* için 0.25 µg/ml)<sup>48,50-52</sup>

Klaritromisin çocukluk çağında akut otitis media tedavisinde %90 oranlarında klinik kür sağlamaktadır. Amoksisilin klavulanat ile klaritromisin karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, klaritromisin ile tedavi edilenlerde klinik başarı %90, amoksisilin-klavulanat ile tedavi edilenlerde bu oran %92, sefaklor ile klaritromisinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise klaritromisinle tedavi edilenlerde klinik başarı %86 sefaklor ile tedavi edilenlerde ise %90 klinik başarı saptanmıştır. Bu iki çalışmada da klinik başarı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.<sup>52-54</sup>

Klaritromisinin antimikrobiyal etkisi yanında antioksidan, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkisi bulunmaktadır. Klaritromisin, birçok sitokinin üretimini düşürerek immünomodülatör etki gösterir. Bir çalışmada interlökin-6 seviyesinde %60 ve tümör nekrozu faktörü (TNF)-alfa seviyesinde ise %86 oranlarında azalmaya neden olarak immünomodülatör etki yaptığı belirtilmiştir. Bu özelliklerinden dolayı kronik rinosinüzit, akut ve kronik bronşit, astım ve nazal polipli hastalarda kullanılmaktadır.<sup>17-20, 55-57</sup>

### 3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından 24 adet çalışma ve 4 adet kontrol olmak üzere toplam 28 wistar albino cinsi dişi rat üzerinde, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dallarının katkılarıyla, Şubat 2012 – Ekim 2012 tarihleri arasında yapılmıştır. Cerrahi girişimler, takip süreci ve ötenazi işlemleri Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 06.02.2012 tarihli ve HADYEK 2012/02 sayılı izni alındıktan sonra, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde uygulandı.

Çalışmada; ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen wistar albino cinsi yetişkin, dış kulak yolu ve kulak zarları sağlam, 28 rat kullanıldı. İntraperitoneal 50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid enjeksiyonuyla sağlanan anestezi sonrası yapılan otomikroskopik bakıda bilateral normal kulak zarı ve dış kulak yoluna sahip olduğu görülen 28 adet rat çalışmaya dahil edildi.

28 rat 2 çalışma ve 1 negatif kontrol olmak üzere rastgele 3 gruba ayrıldı.

1. KLT+ grubu: Timanoskleroz modeli oluşturduğumuz ve oral klaritromisin tedavisi uyguladığımız grup. (12 rat)

2. KLT- grubu: Timpanoskleroz modeli oluşturduğumuz ve klaritromisin tedavisi uygulamadığımız grup. (12 rat)

3. Negatif kontrol grubu: Cerrahi işlem uygulamadığımız ve medikal tedavi verilmeyen grup. (4 rat)

( KLT+: Klaritromisin verilen, KLT-: Klaritromisin verilmeyen )

KLT+ ve KLT- gruplarındaki ratlara intraperitoneal 50 mg/kg ketamin hidroklorür ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid enjeksiyonuyla sağlanan anestezi sonrası uygun pozisyon verilerek steril set ve cerrahi mikroskop kullanılarak çapı 1 mm olan miringotomi bıçağıyla sağ ve sol kulak zarlarının arka üst kısmına 1 mm uzunluğunda miringotomi yapıldı. Miringotomi açıklığından orta kulağa akut otitis media oluşması için 0.03 mL 10<sup>9</sup> CFU (colony-forming units)/ml tip 3 *Streptococcus pneumoniae* suşu enjekte edildi. 3. günde ve 1. hafta sonunda otomikroskopik muayene yapılarak gözlemler kaydedildi. Miringotomi uyguladığımız KLT+ ve KLT- grupları 1. 2. 3. 4. ve 5. haftalarda uygulanan anestezi sonrası muayene edilerek ilk uygulanan miringotomi

bölgesinden aynı teknikle timpanosklerozu tetiklemek için tekrar miringotomiler yapıldı. Böylelikle KLT+ ve KLT- gruplarındaki kobayların her iki kulağında 1. haftada akut otitis media geliştirerek ve her hafta tekrarlanan miringotomilerle deneysel timpanoskleroz modeli oluşturuldu. Negatif kontrol grubuna herhangi cerrahi işlem uygulanmadı.



Resim 4: Rat orta kulağına otomikroskopik görüş altında *Streptococcus pneumoniae* suşu enjeksiyonu.

1. hafta sonunda KLT+ grubuna klaritromisin 100mg/kg/gün tek doz oral gavaj ile vermeye başlandı ve 5 hafta süreyle devam edildi. KLT- ve negatif kontrol grubuna herhangi bir medikal tedavi uygulanmadı. Tüm gruplardaki ratlar 6. hafta sonunda sakrifiye edildi.

Kontrol ve çalışma grubunu oluşturan tüm ratlarda:

A-Otomikroskopik,

B-Histopatolojik değerlendirme yapıldı.

### A-Otomikroskopik değerlendirme:

KLT+ grubunun ve grup KLT- grubunun tüm kulak zarları inokulasyondan sonraki 3. gün ve 1. hafta sonunda otomikroskopik olarak muayene edilerek akut otitis media gelişimi değerlendirildi.

Ayrıca 6. hafta sonunda tüm gruptaki ratların kulak zarları sakrifiye edilmeden önce muayene edilerek sklerotik odaklar 4 puanlı skala ile, 0 (miringoskleroz yok), + (hafif şiddette miringoskleroz), ++ (orta şiddette miringoskleroz), +++ (şiddetli miringoskleroz), ++++ (çok şiddetli miringoskleroz) şeklinde değerlendirildi.

Şekil 6 : Otomikroskopik miringoskleroz şiddeti skorlamasının şematik gösterimi. ( Sol kulak zarı.)



Normal kulak zarı. Miringoskleroz yok.



Sadece arka-üst kadranda sınırlı miringoskleroz. Hafif şiddette miringoskleroz. (+)



Arka-üst kadranda ve manibrium mallei uç kısmında at nalı şeklinde miringoskleroz. Orta şiddette miringoskleroz. (++)





Arka-üst kadranda, manibrium mallei uç kısmında atnalı şekilde ve ön anulusta yay şekilde miringoskleroz. Şiddetli miringoskleroz. (++++)



Tüm kadrarlarda yaygın miringoskleroz. Çok şiddetli miringoskleroz. (++++)

### **B-Histopatolojik değerlendirme:**

Sakrifiye edilen ratların temporal kemikleri iki taraflı diseke edilerek materyaller %10'luk tamponlanmış nötral formalinde tespit edildi. Formik asit-sodyum sitrat metoduyla 2 hafta dekalsifiye edildi. Doku örneklerinden orta kulak ve kulak zarından geçecek şekilde uygun kesitler alındı. Alınan kesitler rutin doku takip işleminden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklara 4-6 mikronluk kesitler yapılarak Lillie Mayer Hematoksilen-Eosin metodu ile boyandı. Nikon Eclipse E600W ışık mikroskobu altında kesitler çalışma gruplarını bilmeyen 2 patoloğ tarafından değerlendirildi.

Histopatolojik olarak preparatlarda:

1) Orta kulaktaki inflamasyon 3 dereceli skala ile değerlendirildi.

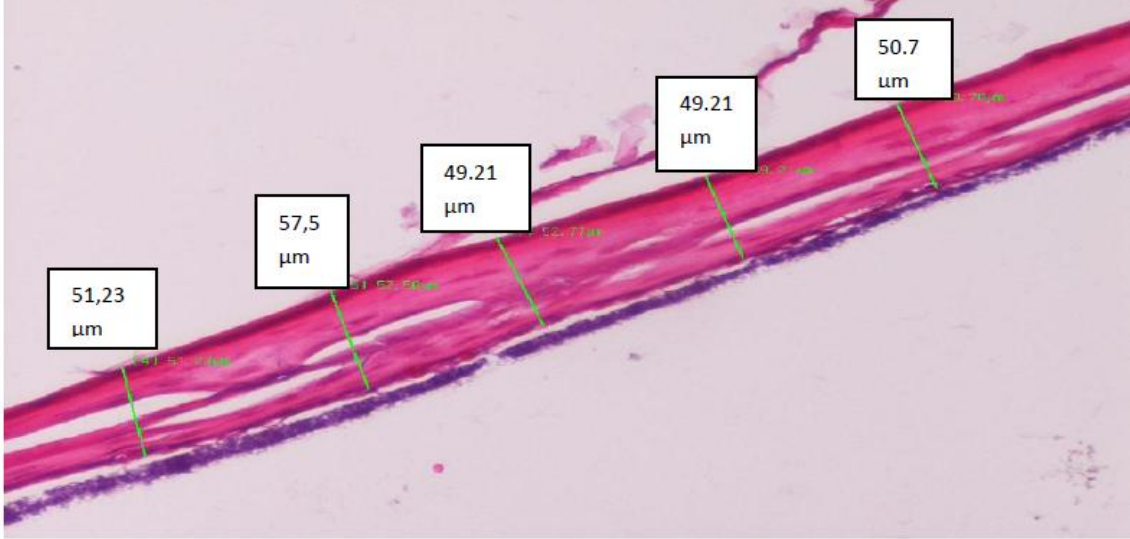
İnflamasyon yok : (-)

Hafif derece inflamasyon : (+) İnflamatuvar hücrelerin perivaskuler alanda görülmesi.

Orta derece inflamasyon : (++) İnflamatuvar hücrelerin perivaskuler ve subepitelyal alanda görülmesi

Şiddetli inflamasyon: (++++) İnflamatuvar hücrelerin subepitelyal bağ dokusunu diffüz bir şekilde kaplaması.

- 2) Kulak zarı kalınlığı ölçümü: Boyalı kesitlerde kulak zarlarının kalınlığı her kulak zarı için 10 ayrı bölgeden mikrometre cinsinden ölçüm yapıldı ve bu 10 değerin ortalaması ortalama kulak zarı kalınlığı olarak kaydedildi.



Resim 5: Mikroskopik 20X büyültmede farklı noktalardan kulak zarı kalınlığı ölçümü.

#### 4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler kulak zarı kalınlık değerleri için PROC GLM kullanılarak yürütülmüştür.(SAS 2009) Miringoskleroz skoru ve inflamasyon skoru Genelleştirilmiş Doğrusal Modeller (GENMOD) eşitlik çözümlerinde Identity Link fonksiyonu kullanılarak değerlendirilmiştir. Ardışık çözümler arası farklar  $10^{-6}$  olması durumunda yakınsama sağlandığı varsayılmıştır. Tüm analizlerde yakınsama sağlanmıştır.

Kulak zarı kalınlıklarına ait grup ortalamaları arası farklılıkların değerlendirilmesinde Duncan Çoklu Karşılaştırma testi, mirinringoskleroz skorları ve inflamasyon skorlarının gruplar arası farklılıkları ise Contrast yapısı kullanılarak incelenmiş, Deviance değerleri ve Scaled deviance bakılarak uyum yetmezliği araştırılmıştır. (SAS, 2009. SAS STAT Software, SAS Inc., SAS Campus Drive, 27513 Cary NC, USA.)

## 5.BULGULAR

### Otomikroskopik değerlendirme:

Otomikroskopik değerlendirmede 3. günde çalışma grubundaki tüm ratların kulak zarlarında vaskularitenin özellikle malleus çevresinde belirgin şekilde artmış olduğu gözlemlendi. Birinci hafta sonunda kulak zarları bombe ve hiperemik görünümdeydi ve tüm kulaklarda akut otitis media geliştiği gözlemlendi.

Miringoskleroz oluşumu değerlendirildiğinde, 6. hafta sonunda elde edilen bulgular Tablo I'de sunulmuştur.

Tablo I: 6. hafta sonunda kulak zarındaki miringoskleroz bulguları

Grup	Kulak sayısı	Miringoskleroz				
		Yok	Hafif +	Orta ++	Şiddetli +++	Çok Şiddetli ++++
Negatif kontrol	8	8	-	-	-	-
KLT -	24	-	1	2	9	12
KLT +	24	-	15	6	2	1

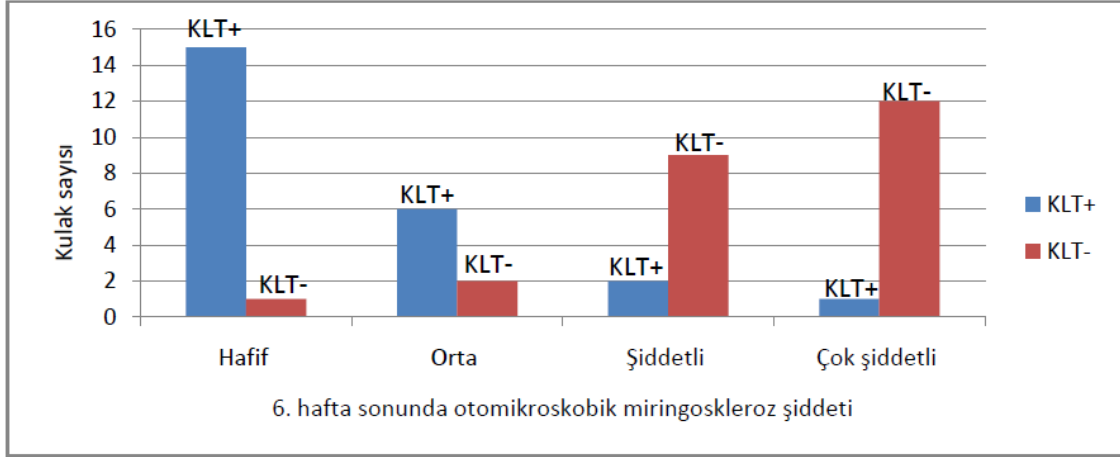
$\chi^2_{df:2}=23.62$  p=0.0001  
( KLT: Klaritromisin)

Altı hafta sonunda yapılan otomikroskopik değerlendirmeye göre KLT+ ve KLT- gruplarında tüm kulak zarlarında miringoskleroz varken, kontrol grubunda miringoskleroz hiçbir kulak zarında gözlemlenmedi.

KLT+ grubunda 15 kulak zarında, KLT- grubunda ise sadece 1 kulak zarında hafif miringoskleroz gözlemlendi (p<0.001). KLT+ grubunda 6 kulak zarında, KLT- grubunda ise 2 kulak zarında orta şiddetli miringoskleroz gözlemlendi (p< 0.001). KLT+ grubunda 2 kulak zarında, KLT- grubunda 9 kulak zarında şiddetli miringoskleroz gözlemlendi (p<0.001). Çok şiddetli miringoskleroz sayısı KLT+ grubunda 1 iken, bu sayı KLT- grubunda 12 olarak bulundu (p<0.001).

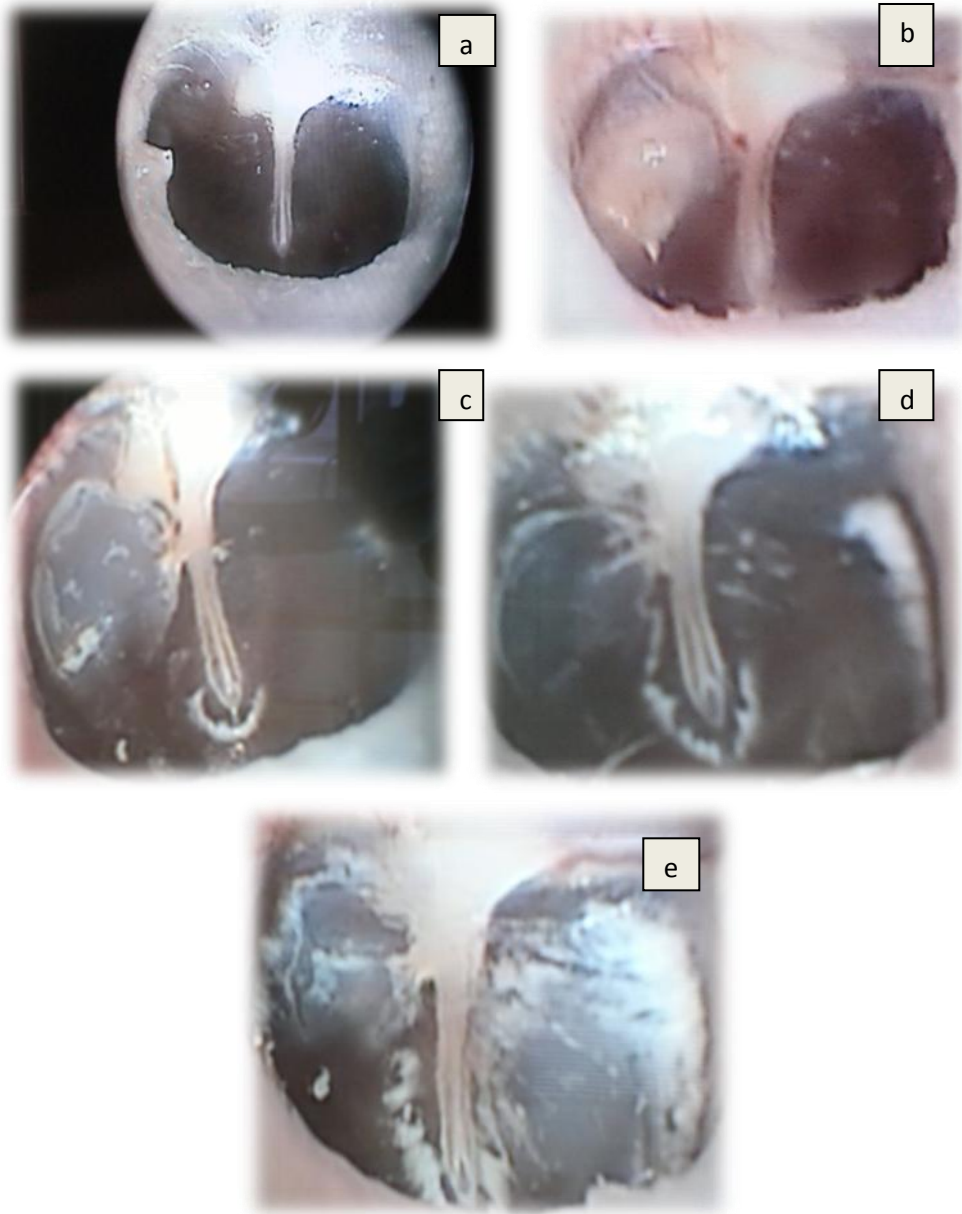
KLT+ grubunda hafif ve orta şiddetli miringoskleroz sayıları KLT- grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla iken, KLT- grubunda şiddetli ve çok şiddetli miringoskleroz sayıları KLT+ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla bulundu.

Miringoskleroz şiddetinin gruplara dağılımı Şekil 7’de gösterilmektedir.



Şekil 7: KLT+ ve KLT- gruplarındaki miringoskleroz şiddetinin sayısal dağılımı.

Altıncı hafta sonundaki otomikroskopik muayene bulguları Resim 6'da sunulmaktadır.



Resim 6: 6. hafta sonunda, 0 derece pediatrik rijit endoskopi yardımıyla elde edilen rat kulak zarlarında miringoskleroz bulguları. (Sağ kulak zarı)

a: Normal kulak zarı.

b: Hafif miringoskleroz. Arka üst kadranda sınırlı skleroz.

c: Orta şiddette miringoskleroz. Arka üst kadranda ve manibrium mallei uç kısmında atnalı şeklinde skleroz.

d: Şiddetli miringoskleroz. Arka üst kadranda ve manibrium mallei uç kısmında atnalı şeklinde ve ön anulusta yay şeklinde skleroz.

e: Çok şiddetli miringoskleroz. Kulak zarını tamamen kaplamış skleroz.

## **Histopatolojik değerlendirme:**

### **Orta kulak inflamasyon şiddeti:**

Elde edilen bulgular Tablo II’de sunulmaktadır.

Tablo II: Histolojik olarak değerlendirilen orta kulak inflamasyon şiddeti

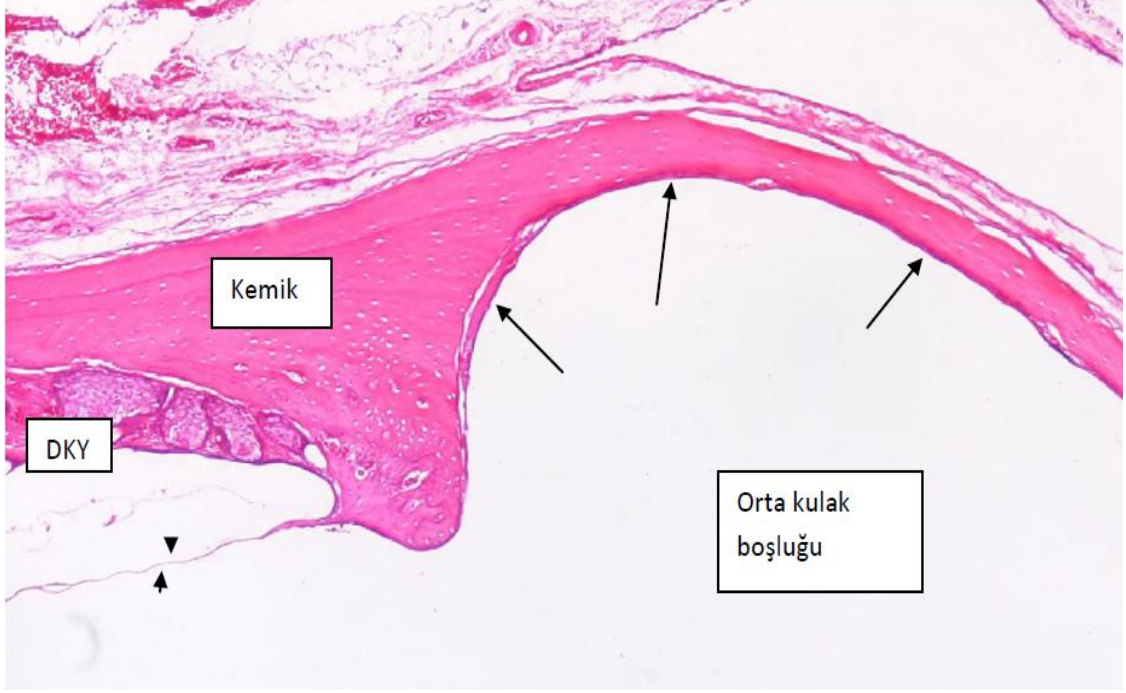
Grup	Kulak sayısı	Orta Kulak İnflamasyon Şiddeti			
		Yok -	Hafif ++	Orta +++	Şiddetli ++++
Negatif kontrol	8	7	1	-	-
KLT-	24	5	6	2	11
KLT+	24	11	11	2	-

$\chi^2_{df:2} = 69.90$  p= 0.0001  
(KLT: Klaritromisin)

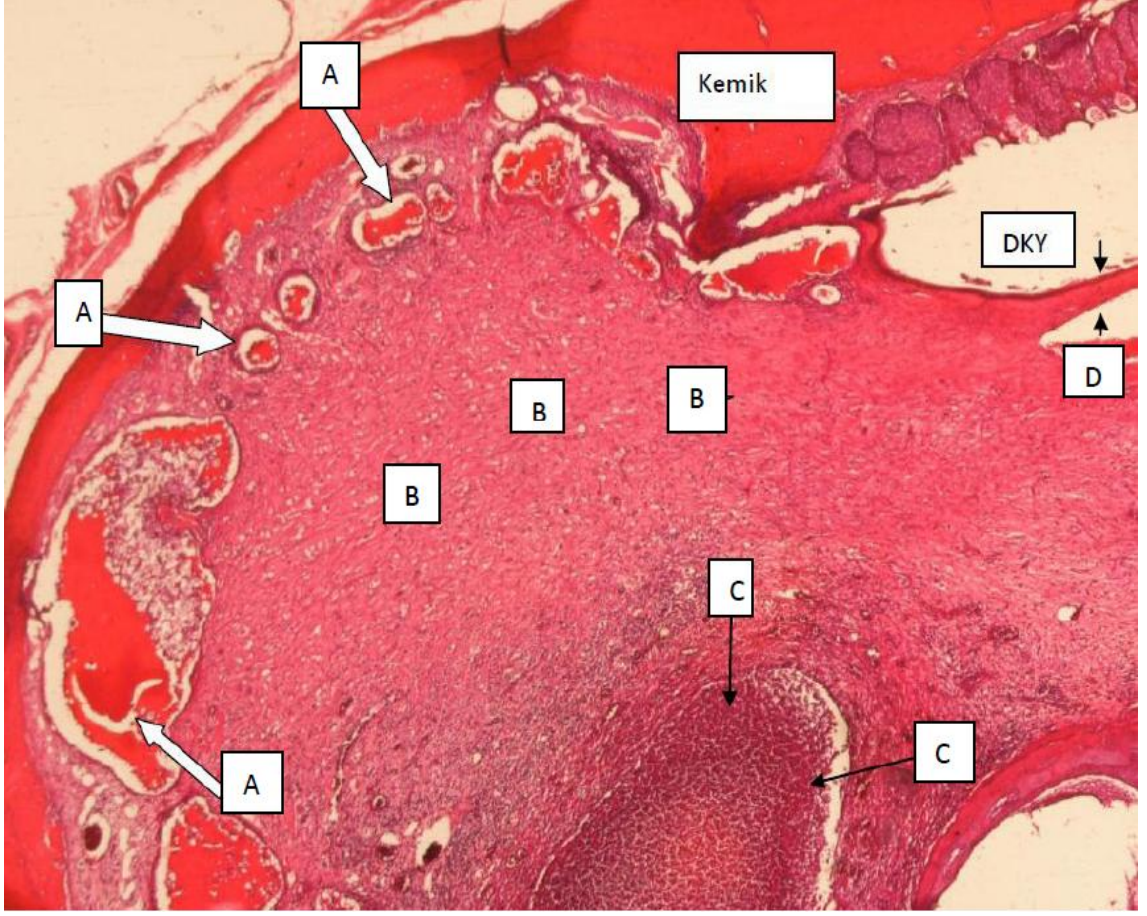
Orta kulak inflamasyon şiddeti değerlendirildiğinde; KLT+ grubunda inflamasyon gözlenmeyen kulak sayısı 11, KLT- grubunda ise 5 olarak bulundu ( $p<0.001$ ). KLT+ grubunda hafif inflamasyonlu kulak sayısı 11 iken bu sayı KLT- grubunda 6 olarak bulundu ( $p<0.001$ ). Orta şiddetli inflamasyon sayısı her iki grupta da 2’dir. Şiddetli inflamasyona bakıldığında ise KLT+ grubunda şiddetli inflamasyon gösteren kulak yok iken bu sayı KLT- grubunda 11’dir ( $p<0.001$ ).

KLT + grubunda hiç inflamasyon bulunmayan ve hafif inflamasyon bulunan kulak sayıları KLT – grubuna göre istatistiksel olarak fazla iken ( $p<0.001$ ), KLT- grubunda şiddetli inflamasyon bulunan kulak sayıları KLT+ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Kontrol grubunda ise sadece 1 kulakta hafif inflamasyon gözlenirken, diğer kulaklarda inflamasyon gözlenmemiştir. Kontrol grubunda hiç inflamasyon gözlenmeyen kulak sayısı 7 iken bu sayı KLT+ ve KLT- gruplarında sırasıyla 11 ve 5 olarak gözlemlendi. Kontrol grubunda hiç inflamasyon

gözlendiyen kulak sayısını KLT+ ve KLT – gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla sayıda gözlendi ( $p<0.001$ ).

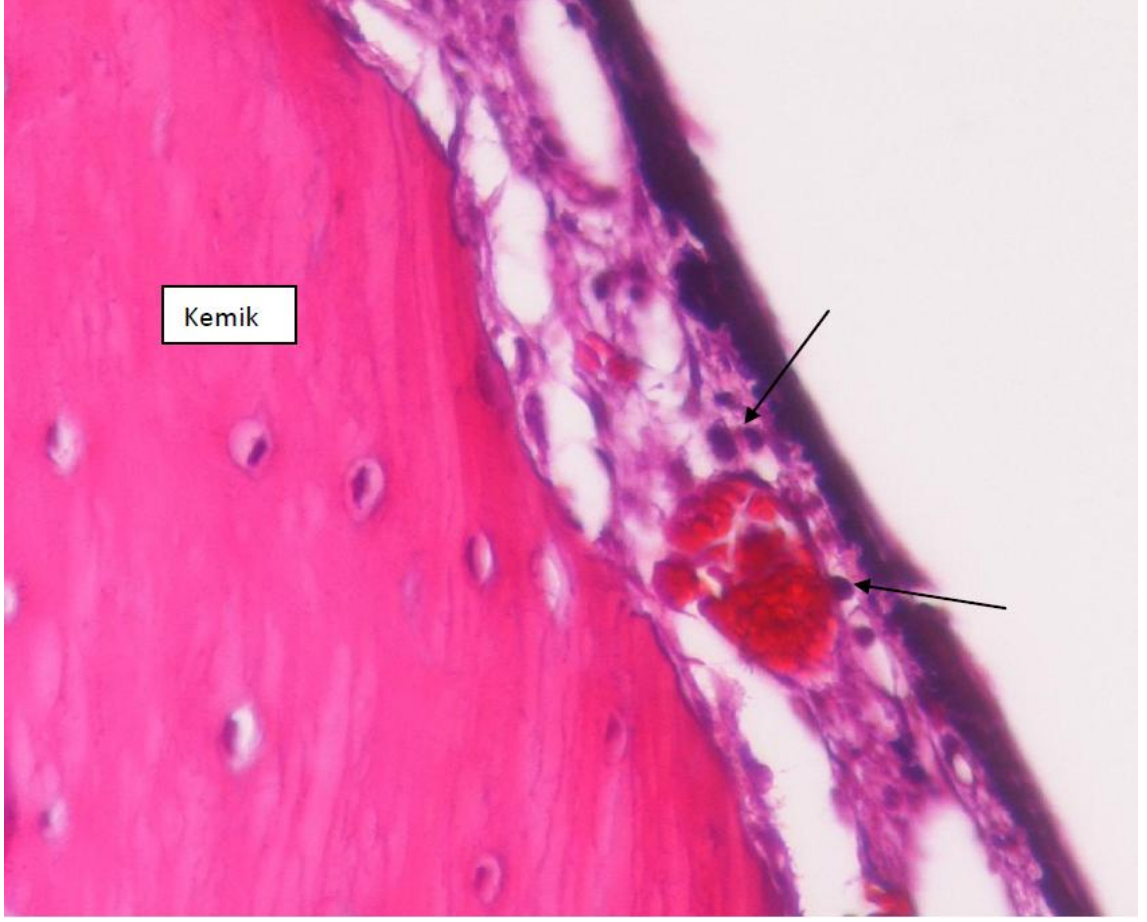


Resim 7: KLT+ grubundan 6 numaralı rata ait, 4X büyültmede mikroskopik olarak elde edilen orta kulak mukozası görüntüsü. Uzun ok ile gösterilen alanlarda inflamasyonun bulunmadığı normal orta kulak mukozası görüntüsü. Kısa ok ile gösterilen, kulak zarı. (DKY: Dış kulak yolu)



Resim 8: KLT- grubundan 7 numaralı rata ait 1X büyültmede mikroskopik olarak elde edilen, şiddetli yangı bulgularının olduğu kalınlaşmış hyalinize orta kulak mukozası görüntüsü. A: Yeni oluşmuş kemik dokusu, B: Subepitelyal bağ dokusunda yoğun hyalinizasyon ve fibrosiz alanları. C: Orta kulak boşluğundaki yoğun püy oluşumu, D: Kalınlaşmış kulak zarı. (DKY: Dış kulak yolu)





Resim 9: KLT- grubundan 2 numaralı rata ait, 40X büyültmede mikroskopik olarak elde edilen orta kulak mukozası görüntüsü.( Orta kulak mukozasında hafif yangısal reaksiyon ve ok ile gösterilen perivaskuler alanda birkaç yangı hücresi infiltrasyonu görülmektedir.)

### Kulak zarı kalınlığı:

Histolojik olarak mikrometre cinsinden her bir kulak zarı için 10 ayrı bölgeden ölçüm yapılarak elde edilen ortalama kulak zarı kalınlıklarının gruplara dağılımı tablo III'te sunulmuştur.

Tablo III: Mikrometre cinsinden ölçülen ortalama kulak zarı kalınlıkları

Grup	Kulak sayısı	Ortalama kulak zarı kalınlıkları			
		Ortalama KZK	Standart sapma	Min.	Max.
Negatif kontrol	4	4.21 a	0.19	2.08	12.87
KLT-	12	42.71 b	1.71	2.10	157.13
KLT+	12 <sup>†</sup>	20.93 c	1.29	2.12	104.39

p= 0.001

a,b,c farklı harfleri taşıyan grup ortalamaları arasındaki fark p<0.05

†:Bir hayvanda bir kulak için gözlem yapılamadı.

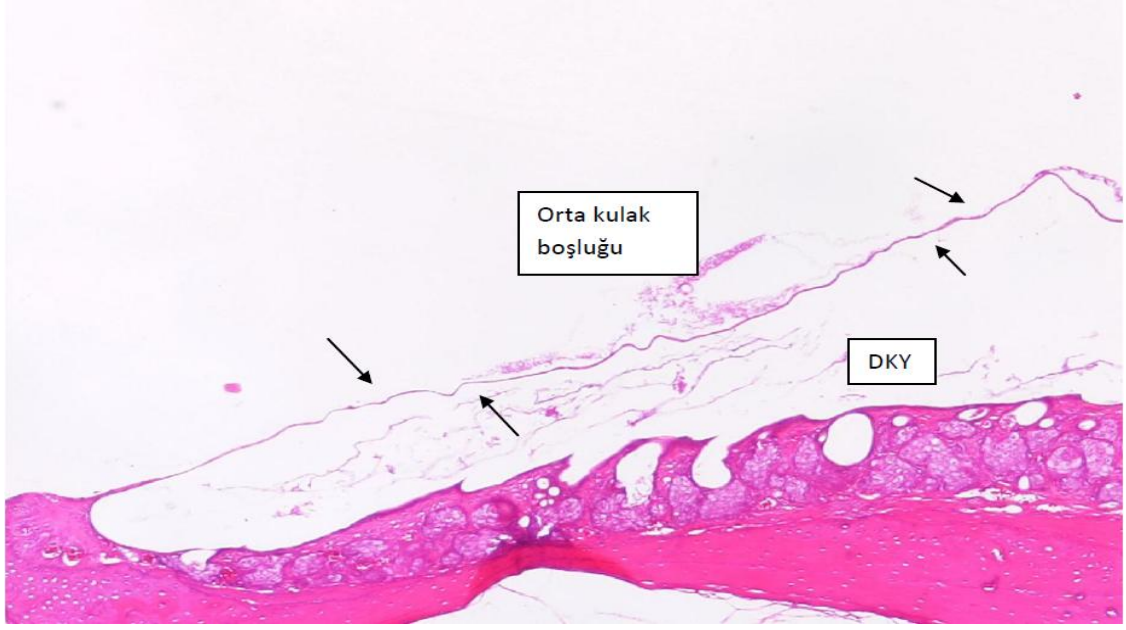
(KLT: Klaritromisin, KZK: Kulak zarı kalınlığı, Min: En küçük değer, Max: En büyük değer)

Mikroskopik olarak mikrometre cinsinden ölçüm yapılan kulak zarı kalınlıkları ortalamaları (KZK) karşılaştırıldığında, KLT+ grubunda bu değer 20.93, KLT- grubunda ise 42.71 olarak bulundu (p<0.05). KLT- grubunda kulak zarı kalınlığı ortalaması KLT+ grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulundu.

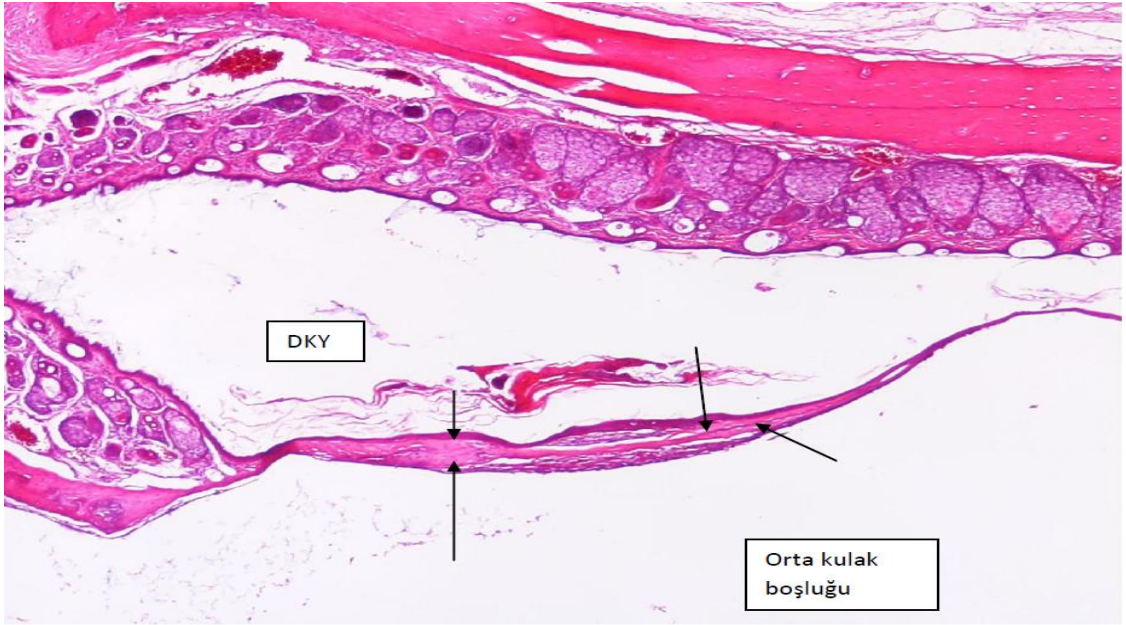
KLT+ grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, bu değer sırası ile 20.93 ve 4.21 olarak bulundu (p<0.05).

KLT- grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, KLT - grubunda bu değer 42.71 kontrol grubunda ise 4.21 olarak bulundu (p<0.05).

Kontrol grubu diğer iki grupla karşılaştırıldığında KZK istatistiksel olarak daha ince olarak bulundu.



Resim 10: Kontrol grubundan 2 numaralı rata ait 4X büyültmede mikroskopik olarak elde edilen kulak zarı görüntüsü. Ok ile gösterilen alanlarda rat normal kulak zarı görülmektedir. (DKY: Dış kulak yolu) (Ortalama kulak zarı kalınlığı: 4.2  $\mu\text{m}$ )



Resim 11: KLT-, 10 nolu rata ait, 4X büyültmede mikroskopik olarak elde edilen görüntü. Ok ile gösterilen alanlarda kalınlaşmış kulak zarının subepitelyal bölgesinde fibrozis ve hyalinizasyon görülmekte. (DKY: Dış kulak yolu) (Ortalama kulak zarı kalınlığı: 79.2  $\mu\text{m}$ )

## 6.TARTIŞMA

Timpanoskleroz, kulak zarı ve orta kulak mukozası subepitelyal dokusunda kalsifikasyonla kendini gösteren inflamatuvar bir süreçtir. Kalsifikasyonun bulunduğu bölgeye göre, hastalık değişik belirtilerle kendini gösterir. Hastalık herhangi bir yakınma olmaksızın sağlam kulak zarında kalsifikasyon şeklinde ortaya çıkabildiği gibi, daha önceden kulak akıntısı olup uzun süredir akıntının olmadığını söyleyen, ancak işitme kaybı yakınmasıyla başvuran ve perfore kulak zarına sahip hastalar şeklinde de ortaya çıkabilir. Orta kulak mukozasında ortaya çıkan timpanoskleroz özellikle promontoryum üzerinde beyaz renkli, tebeşir kıvamında sertlikler ve hyalen plakları olarak görünür. İlerlemiş olgularda sklerozun kemikçikleri tutması sonucu belirgin işitme kaybı ortaya çıkar. Bazı durumlarda kemikçikler hyalen plakları arasında tanınamaz hale gelebilir. Timpanosklerozda görülen işitme kayıpları, genellikle kemikçik ve zar hareketi kısıtlılığı ve zar perforasyonu nedeniyle iletim tipi işitme kaybı şeklindedir. Bunun dışında inflamasyona bağlı ortaya çıkan mediatörlerin yuvarlak pencere membranından emilmesi ile iç kulağın etkilenmesi sonucu mikst ve sensörinöral işitme kayıpları oluşabilir.<sup>23</sup>

Timpanoskleroz etiyopatogenezinde inflamasyon söz konusudur. İnflamasyon akut ve kronik otitis media, efüzyonlu otitis media, ventilasyon tüp uygulaması gibi nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Toplumda üst solunum yolu enfeksiyonu ve buna bağlı gelişen akut ve efüzyonlu otitis media sık olarak görülmektedir. Bhaya ve ark. 196 otitis medialı kişinin 319 temporal kemiği üzerinde yaptıkları postmortem bir çalışmada, 35 kişinin 45 kulağında timpanoskleroz tespit etmişler ve insidansı %14.1 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada timpanosklerozun 40 yaş ve üzerindeki bireylerde %86.7 oranında görüldüğünü, en sık tutulan yapının ise %88.9 ile kulak zarı olduğunu göstermişlerdir.<sup>57</sup> Uzamış efüzyonlu otitis media nedeniyle VT uygulanan çocuklarda miringoskleroz insidansı %23-53 arasında olduğu bildirilmiştir. Uzamış efüzyonlu otitis medialı hasta grubunda miringosklerozun öncü bulgusu olan fibrosiz de %7.5 oranında bulunmuştur.<sup>34-38,59</sup>

Biz çalışmamızda 1. haftada akut otitis media oluşturup her hafta yaptığımız miringotomilerle 6. hafta sonunda tüm ratlarda miringoskleroz oluştuğunu gördük. Akut otitis media nedeniyle oluşan enfeksiyon sonucunda ortaya çıkan inflamasyon

miringotomi gibi travmatik işlemlerle sürdürülmekte ve sklerozun ortaya çıkması tetiklenmektedir. Akut otitis medianın oluşturduğu orta kulak mukozasındaki ödem ve pürülan sekresyon nedeniyle havalanamayan orta kulakta miringotomi sonrası kısa süreli de olsa sağlanan hiperoksijenizasyon orta kulak mukozasında hyalinizasyon ve sklerozun artmasına neden olmaktadır.

Çalışmamızda sistemik uygulanan klaritromisin orta kulak mukozasındaki inflamasyonun ve kulak zarındaki miringosklerozun şiddetini belirgin şekilde azalttığını gözlemledik.

Klaritromisin tedavisi almayan ratlarda 6. hafta sonunda otomikroskopik olarak kulak zarında görülen skleroz yaygınlığı klaritromisin tedavisi alanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı. Bu fark kulak zarı kalınlığı ölçümlerinde de kendini göstermiş ve skleroz şiddetine bağlı olarak daha fazla bulunmuştur.

Klaritromisin verilen grupta histopatolojik olarak orta kulak mukozasında şiddetli inflamasyon hiç gözükmezken klaritromisin almayanlarda 11 kulakta şiddetli inflamasyon vardır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Klaritromisinin inflamasyonu önlemede etkili olduğunu göstermesi bakımından önemlidir.

Klaritromisin tedavisi alan grupta 11 kulakta hafif derecede inflamasyon ve 15 kulakta otomikroskopik hafif derecede miringoskleroz görülmesi kullanılan ilacın dozu ve kullanım süresinin yetersiz olabileceğini veya skleroz oluşumunda klaritromisinin antioksidan, antiinflamatuvar veya immünomodülatör etkisiyle kontrol edilemeyen başka faktörlerin rol oynayabileceği düşüncesini akla getirmektedir.

Kontrol grubunda 1 kulakta orta kulak mukozasında hafif inflamasyon görülmesi doku kesit hazırlanması sırasındaki işlemlere bağlı olabileceği gibi, kendiliğinden inflamasyona neden olabilecek travma veya enfeksiyon da söz konusu olabilir.

Timpanoskleroz etiyopatogenezini ortaya koymak için yapılan hayvan çalışmalarında sıklıkla akut otitis media oluşturulup tekrarlayan miringotomilerle kulak zarı ve orta kulak mukozasında oluşan skleroz histopatolojik ve mikroskopik olarak incelenmektedir. Hermansson ve ark. yaptıkları bir çalışmada 90 ratın sağ orta kulağına enjeksiyonla 0.05 ml *Streptococcus pneumoniae* tip 3  $10^7$  CFU/ml todd-hewit karışımı verdikten sonraki 4. günde akut otitis media oluştuğunu gözlemlemişler ve sonrasında tüm kulak zarlarına miringotomi yapmışlar. Sol kulak zarlarına ise sadece miringotomi

yaparak kontrol grubu oluşturmuşlardır. Enfekte miringotomili kulak zarlarında 3. ve 6. ayında perforasyon yerinde kulak zarında kalınlaşma ve timpanoskleroz; kontrol grubunda ise normal kulak zarı bulguları görmüşlerdir. Çalışmalarında geç dönemdeki miringoskleroz gelişimi için enfeksiyonun gerekliliğini vurgulamışlardır.<sup>60</sup>

Özcan ve ark. (2008) *Streptococcus pneumoniae* inokulasyonu ve tekrarlayan miringotomilerle 6 hafta sonunda %95.8 oranında timpanoskleroz oluştuğunu gözlemlemişlerdir.<sup>33</sup>

Çalışmamızda timpanoskleroz modeli oluşturmak için erişkin wistar cinsi ratların orta kulaklarına, miringotomi sahasından akut otitis media oluşması için 0.03mL 10<sup>9</sup> CFU (colony-forming units)/ml tip 3 *Streptococcus pneumoniae* suşu enjekte ettik ve 6 hafta boyunca her hafta tekrarlayan miringotomiler yaptık. Altıncı haftanın sonunda tüm kulak zarlarında otomikroskopik miringoskleroz gözlemledik.

Ventilasyon tüpü uygulanması sonrası miringoskleroz ve timpanosklerozun ortaya çıkması oksijenizasyonun skleroz etiopatogenezinde rolü olduğu düşüncesini doğurmuştur. Mattson ve ark. timpanoskleroz oluşumunda O<sub>2</sub> konsantrasyonunun etkilerini incelemek amacıyla 4 grup ratla çalışmışlar; %10, %15 ve %40'lık O<sub>2</sub> konsantrasyonu ile normal oda havasında buldurulan ratlara miringotomi yaparak 1 hafta bekletmişlerdir. Otomikroskopik değerlendirmede yüksek oksijen saturasyonunda bekletilen ratlarda daha yoğun miringosklerotik odak oluştuğunu gözlemlemişlerdir.<sup>25</sup>

Oksijenizasyonun miringoskleroz oluşturduğu fikrini savunanlar antioksidanlar kullanarak miringosklerozun önlenebileceğini düşünmüşler ve bu konuda birçok çalışma yapmışlardır. Deneysel olarak miringoskleroz oluşturulan hayvan çalışmalarında antioksidan ajan olarak Mattson ve ark. süper oksit dismutaz ve katalaz, Spratley ve ark. askorbik asit, Özcan ve ark. N-asetil sistein, Kazıktaş ve ark. ise alfa-tokoferol kullanmışlar ve antioksidanların miringosklerozu önlemede etkilerini vurgulamışlardır.<sup>9,10,15,26</sup>

Özcan ve ark. (2008) 25 kobay üzerinde yaptıkları çalışmada, tüm kobayların her iki kulağına miringotomi sonrası 0.05ml 2.5x10<sup>7</sup> CFU *Streptococcus pneumoniae* suşu enjekte etmişler ve sonrasında 6 hafta boyunca her hafta miringotomi işlemini tekrarlayarak sağ kulaklarına topikal doksisisiklin uygulamışlar, sol kulaklarını ise kontrol grubu olarak bırakmışlardır. 25 kobayın 24'ünü kulak zarında ve orta kulak mukozasında sklerozu değerlendirmek için 6. hafta sonunda, bir kobayı ise erken

bulguları incelemek için 1. hafta sonunda sakrifiye etmişlerdir. 1. hafta sonunda sakrifiye edilen kobayda vaskularizasyon dışında spesifik bir bulguya rastlamamışlardır. 6. hafta sonunda topikal doksisisiklin uygulamadıkları kulaklarda, orta kulak mukozasında ve kulak zarında daha yoğun sklerotik odaklar gözlemlemişlerdir. Doksisisiklinin bu etkisinde matriks metalloproteinazları inhibe edici etkisinin önemli olabileceğini vurgulamışlardır. Aslan ve ark. (2011) timpanosklerozlu hasta grubunda metallaoproteinaz 2 ve 9 düzeylerini kronik otitli hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Bu iki çalışma timpanoskleroz patogenezinde metalloproteinazların da etkisi olabileceğini göstermiştir.<sup>27,33</sup>

Klaritromisin, makrolid grubu bir antibiyotiktir. Klaritromisinin antimikrobiyal etkisi yanında antioksidan, antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkisi bulunmaktadır.<sup>17-20</sup> Nakajima ve ark. (2010) klaritromisinin matriks metalloproteinazlarını regülasyonu ile myokardial iskemi-reperfüzyon hasarını engellediğini bildirmişlerdir.<sup>20</sup> Yine Özdemir ve ark. (2010) klaritromisinin serbest oksijen radikal seviyelerini düşürerek bağırsak hipoksi ve reoksijenizasyon hasarını engellediğini bildirmişlerdir.<sup>61</sup>

Biz bu çalışmamızda daha önce timpanosklerozu engellemeye yönelik yapılan çalışmalarda kullanılmış olan ajanların antiinflamatuvar, antioksidan ve immünomodülatör özelliklerini taşıyan, klinikte yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik olan klaritromisini timpanosklerozu engellemesi amacıyla kullandık. Klaritromisinin bu etkisini hangi özelliğiyle yaptığı konusunda kesin bir bulgumuz yoktur. Klaritromisinin bu etkisini antioksidan, antiinflamatuvar ve matriks metalloproteinazlarını regüle edici etkisiyle yaptığını düşünmekteyiz. Ancak bunlardan hangisinin daha etkin olduğunu göstermek amacıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klaritromisinin antiinflamatuvar özelliği nedeniyle kaç gün kullanılacağına dair kesin bir literatür bilgisi bulunmamaktadır. Nakajima ve ark. rat kalbinde oluşturdukları iskemi – reperfüzyon hasarından 1 hafta önce başlayıp 3 hafta boyunca uyguladıkları 100 mg/kg/gün sistemik klaritromisin tedavisi sonucu klaritromisinin matriks metalloproteinazları regüle ederek iskemi reperfüzyon hasarını engellediğini göstermişlerdir.<sup>20</sup> Uzun süre klaritromisin kullanımının nazal polipli ve kronik rinosinüzitli hastalarda antiinflamatuvar etki nedeniyle yararlı olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Peric ve ark. (2010) alerjik ve alerjik olmayan nazal polipli hastalara 500 mg

oral tek doz klaritromisinle 8 hafta boyunca tedavi uygulamışlar ve her iki grupta nazal polip boyutunda %45-50 oranında küçülme ve IL-6, IL-8 gibi bazı inflamatuvar ajanların seviyelerinde düşüş olduğunu bildirmişlerdir.<sup>62</sup> Hashiba ve ark. (2009) 12 hafta boyunca 400 mg/gün klaritromisin uyguladıkları kronik rinosinüzitli hasta grubunun %71'inde semptomların azaldığını gözlemiştir.<sup>63</sup> Bu iki çalışma, sürekli devam eden inflamasyonun neden olduğu patolojilerde klaritromisinin uzun süreli kullanımının yararlı olacağını göstermektedir. Timpanoskleroz patogenezinde de süregelen bir inflamasyon bulunduğu için klaritromisin tedavisini 5 hafta boyunca uyguladık.

Akut otitis media tedavisinde antibiyotiklerin kullanım süresi tedavi rehberlerinde 5-10 gün olarak önerilmektedir. Ancak timpanoskleroz oluşumunu önlemek amacıyla kullanılan antibiyotiklerin süresi ve kullanılacak doz konusunda henüz görüş birliği yoktur. Klaritromisinin antimikrobiyal, antiinflamatuvar veya antioksidan etkisinden hangisinin timpanoskleroza etkin olduğunun çalışmalarla gösterilmesinin timpanoskleroz etiopatogenezini aydınlatmaya yardımcı olacağını, ayrıca tedavi zamanlaması yanında, süre ve doz konusunda yapılacak çalışmaların ise timpanoskleroz tedavisine yön vereceğini düşünmekteyiz.<sup>64,65</sup>



## 7. SONUÇLAR

- 1) Kulak zarına miringotomi ile 0.03 ml  $10^9$  CFU/ml tip 3 *Streptococcus pneumoniae* suşu verilen tüm ratlarda akut otitis media gelişti.
- 2) Akut otitis medialı tüm ratlarda tekrarlayan miringotomilerle 6. hafta sonunda miringoskleroz geliştiği gözlemlendi.
- 3) Klaritromisin verilmeyen grupta otomikroskobik miringoskleroz yaygınlığı tedavi verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ( $p<0.001$ ).
- 4) Klaritromisin verilmeyen ratlarda ölçülen kulak zarı kalınlıkları, miringoskleroz şiddetine paralel olarak klaritromisin alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p<0.05$ ).
- 5) Klaritromisin verilmeyen ratlarda orta kulak mukozasındaki inflamasyon şiddeti klaritromisin verilenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p<0.001$ ).

## 8.KAYNAKLAR

1. Ferlito A. Histopathogenesis of tympanosclerosis. The Journal of Laryngology and Otolology. 1979 Jan; 93(1): 25-37.
2. Da Costa SS, Paparella MM, Schachern PA, Yoon TH, Kimberley BP. Temporal bone histopathology in chronically infected ears with intact and perforated tympanic membranes. Laryngoscope. 1992 Nov; 102(11): 1229-36.
3. Tos M, Bonding P, Poulsen G. Tympanosclerosis of the ear drum in secretory otitis media after insertion of grommets. A prospective, comparative study. J Laryngol Otol. 1983 Jun; 97(6): 489-96.
4. Chole RA, Sudhoff HH. Chronic otitis media, mastoiditis and petrositis. Cumming's Otolaryngology Head and Neck Surgery. PW. Flint, BH. Haughey, VJ. Lund, JK. Niparko, MA. Richardson, KT. Robbins, JR. Thomas eds, Elsevier Philadelphia, 5th Edition. 2010: pp:1974-1975.
5. Odabaşı O. Timpanoskleroz. Dış ve orta kulak cerrahisi. Ç.Ed: Devranoğlu İ, Deomed Yayıncılık İstanbul, 1. Baskı, 2011, s: 103-113.
6. Albu S, Babighian G, Tralozzi F. Surgical treatment of tympanosclerosis. Am J Otol. 2000 Sep; 21(5): 631-5.
7. Giddings NA, House JW. Tympanosclerosis of the stapes: hearing results for various surgical treatments. Otolaryngol Head Neck Surg. 1992 Nov; 107(5): 644-50.
8. Gormley PK. Stapedectomy in tympanosclerosis. Am J Otol. 1987 Mar; 8(2): 123-30.
9. Spratley JE, Hellström SO, Mattsson CK, Pais-Clemente M. Topical ascorbic acid reduces myringosclerosis in perforated tympanic membranes. A study in the rat. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001 Jun; 110(6): 585-91.
10. Özcan C, Görür K, Cinel L, Talas DU, Ünal M, Cinel I. The inhibitory effect of topical N-acetylsysteine application on myringosclerosis in perforated rat tympanic membrane. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2002 May; 63(3): 179-84.
11. Görür K, Özcan C, Polat A, Ünal M, Tamer L, Cinel I. The anti-oxidant and anti-apoptotic activities of selenium in the prevention of myringosclerosis in rats. J Laryngol Otol. 2002 Jun; 116(6): 426-9.

12. Akbaş Y, Pata YS, Görür K, Polat G, Polat A, Özcan C, Ünal M. The effect of L-Carnitine on prevention of experimentally induced myringosclerosis in rats. *Hear Res.* 2003 Oct; 184(1-2): 107-12.
13. Polat S, Öztürk O, Üneri C, Yüksel M, Haklar G, Bozkurt S, Küllü S. Determination of reactive O<sub>2</sub> species in myringotomized tympanic membranes; effect of Vit E treatment. *Laryngoscope.* 2004 Apr; 114(4): 720-5.
14. Susaman N, Yalçın S, İlhan N, Özercan İH, Kaygusuz İ, Karlıdağ T, Gök U. The effect of Vit-E on histopathologic healing and lipid peroxidation levels in experimentally induced traumatic tympanic membrane perforations. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg.* 2003 Mar; 10(3): 87-92.
15. Kazıkdaş KC, Uguz MZ, Erbil G, Tugyan K, Yılmaz O, Güneli E, Altun Z. The Anti-oxidant effect of alpha-tocopherol in the prevention experimentally induced myringosclerosis. *Otol Neurotol.* 2006 Sep; 27(6): 882-6.
16. Kaptan ZK, Emir H, Göçmen H, Uzunkulakoğlu H, Karakaş A, Şenes M, Samim E. Gingo biloba, a free oxygen radical scavenger, affect inflammatory mediators to diminish the occurrence of experimental myringosclerosis. *Acta Otolaryngol.* 2009 Aug; 129(8): 826-31.
17. Hardy RD, Rios AM, Chavez-Bueno S, Jafri HS, Hatfield J, Rogers BB, McCracken GH, Ramilo O. Antimicrobial and immunologic activities of clarithromycin in a murine model of *Mycoplasma pneumoniae*-induced pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 May; 47(5): 1614-20.
18. Labro MT, el Benna J, Babin-Chevaye C. Comparison of the in vitro effect of several macrolides on the oxidative burst of human neutrophils. *J Antimicrob Chemother.* 1989 Oct; 24(4): 561-72.
19. Khan AA, Slifer TR, Araujo FG, Remington JS. Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 1999 Feb; 11(2): 121-32.
20. Nakajima T, Hishikari K, Ogawa M, Watanabe R, Suzuki J, Nagashima A, Masumura M, Takayama K, Hirata Y, Nagai R, Isobe M. Clarithromycin attenuates myocardial ischemia—reperfusion injury. *Expert Opin Ther Targets.* 2010 Sep; 14(9): 881-93.

21. Forséni M, Bagger-Sjöbäck D, Hulcrantz M.A. Study of inflammatory mediators in the human tympanosclerotic middle ear. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 May; 127(5): 559-64.
22. Plester D. Tympanosclerosis. *J. Otolaryngol Soc.* 1972 Aug; 3: 325-6.
23. Akyıldız AN. Kulak hastalıkları ve mikroşirürjisi, Cilt 1. Ogun Kardeşler Matbaacılık Ankara. 1978 s: 12-28, 335-344.
24. Görür K. Timpanoskleroz ve miringosklerozun etiyopatogenezi. *Otoscope.* 2004 Aralık; 4: 125-129.
25. Mattsson C, Magnuson K, Hellström S. Myringosclerosis caused by increased oxygen concentration in traumatized tympanic membranes. Experimental study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995 Aug; 104(8): 625-32.
26. Mattsson C, Marklund SL, Hellström S. Application of oxygen free radical scavengers to diminish the occurrence of myringosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997 Jun; 106(6): 513-8.
27. Aslan H, Başoğlu MS, Şentürk B, Özbay C, Katılmış H, Öztürkcan S. Serum matrix metalloproteinases and tympanosclerosis. *J Laryngol Otol.* 2011 Feb; 125(2): 142-6.
28. Forséni Flodin M, Hulcrantz M. Possible inflammatory mediators in tympanosclerosis development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002 Apr 25; 63(2): 149-54.
29. Udagawa N, Takahashi N, Katagiri T, Tamura T, Wada S, Findlay DM, Martin TJ, Hirota H, Taga T, Kishimoto T, Suda T. Interleukin (IL6) induction of osteoclast differentiation depends on IL-6 receptors expressed on osteoblastic cells but not on osteoclast progenitors. *J Exp Med.* 1995 Nov; 182(5): 1461-8.
30. Atmaca S, Erol Y, Coban AY, Yildiz L, Cengel S, Koyuncu M. Does exogenous nitric oxide influence tympanosclerosis? An experimental study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Dec;72(12):1845-8.
31. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: What role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 637-46.
32. Apakkan AS, Özmen D, Bayındır O. Metalloproteinazlar, inhibitörleri ve ilişkili fizyolojik ve patolojik durumlar. *T Klin Tıp Bilimleri.* 2001; 21: 332-342.


33. Özcan I, Selcuk A, Özcan KM, Akdoğan O, Giray SG, Dere H, Özoğul C. The effect of topical doxycycline in the prevention of experimental tympanosclerosis. *Laryngoscope*. 2008 Jun; 118(6): 1051-6.
34. Maw AR, Bawden R. Tympanic membrane atrophy, scarring, atelectasis and attic retraction in persistent, untreated otitis media with effusion and following ventilation tube insertion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994; 30: 189– 204.
35. Johnston LC, Feldman HM, Paradise JL, Bernard BS, Colborn DK, Casselbrant ML, Janosky JE. Tympanic membrane abnormalities and hearing levels at the ages of 5 and 6 years in relation to persistent otitis media and tympanostomy tube insertion in the first 3 years of life: a prospective study in incorporating a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2004 Jul; 114(1): 58-67.
36. Kay DJ, Nelson M, Rosenfeld RM. Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Apr; 124(4): 374-80.
37. Pereira MB, Pereira DR, Costa SS. Tympanostomy tube sequelae in children with otitis media with effusion: a three-year follow-up study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005 Jul-Aug; 71(4): 415-20.
38. Daly KA, Hunter LL, Lindgren BR, Margolis R, Giebink GS. Chronic otitis media with effusion sequelae in children treated with tubes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 May; 129(5): 517-22.
39. Koç A, Üneri C. Genetic predisposition for tympanosclerotic degeneration. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002 Apr; 259(4): 180-3.
40. Post JC, Kerschner JE. Otitis media and middle ear effusions. Wacym PA, Snow JR. Ballenger's *Otolrhinolaryngology Head and Neck Surgery* 17. BC Decker Inc. 2009 p: 224.
41. Devranoğlu İ, Akın SM. Dış ve orta kulak anatomisi. Dış ve orta kulak cerrahisi. Ç.Ed: Devranoğlu I, Deomed yayıncılık İstanbul, 1. Baskı. 2011 s: 1-10
42. Francis HW. Anatomy of the temporal bone, external ear, and middle ear. Cumming's *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, PW. Flint, BH. Haughey, VJ. Lund, JK. Niparko, MA. Richardson, KT. Robbins, JR. Thomas eds. Elsevier Philadelphia, 5th Edition. 2010: pp: 1821-30.
43. Vollandri G, Puccio FD, Forte P, Carmignani C. Biomechanics of the tympanic membrane. *Journal of Biomechanics*. 2011 Apr; 44(7): pp 1219–36.

44. Albiin N, Hellström S, Stenfors LE, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1986 Sep-Oct; 126: 2-15.
45. Sichel JY, Plotnik M, Cherny L, Sohmer H, Elidan J. Surgical anatomy of the ear of the fat sand rat. *J Otolaryngol.* 1999 Aug; 28(4):217-22.
46. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Nov; 117(5): 438-47.
47. Castagno LA, Lavinsky L. Tympanic membrane healing in myringotomies performed with argon laser or microknife: an experimental study in rats. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006 Nov-Dec; 72(6): 794-9.
48. Sivapalasingam S, Steigbigol NA. Macrolides, clindamycin, and ketolides, Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 7th ed 2009 Churchill Livingstone. An Imprint of Elsevier. pp.427-443.
49. Leblebicioğlu H. Antimikrobiyal tedavide yenilikler. Güneş Kitabevi. Ankara. 2000, s: 24-31.
50. Hardy DJ. Extent and spectrum of the antimicrobial activity of clarithromycin. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 Dec; 12(12 Suppl 3): 99-105.
51. Sundberg L, Cederberg A. Penetration of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite into middle ear effusion in children with secretory otitis media. *J Antimicrob Chemother.* 1994 Feb; 33(2): 299-307.
52. Ecevit IZ, Kanra G, Ceyhan M, Seçmeer G, Erdem G. Çocukluk çağında akut otitis media tedavisinde klaritromisin. *Mikrobiyol Bült.* 1994; 28: 375-80.
53. McCarty JM, Phillips A, Wiisanen R Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 Dec; 12(12 Suppl 3): 122-7.
54. Gan VN, Corder WT, Khurana CM, Andrews WP Jr. Clarithromycin and cefaclor suspensions in the treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 Dec; 12(12 Suppl 3): 128-33.
55. Kaleli I. Antibiyotiklerin immünomodülatör etkileri. *Klimik Dergisi.* 2007. 20 (1): 160-163.
56. Khan AA, Slifer TR, Araujo FG, Remington JS. Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. *Int J Antimicrob Agents.* 1999 Feb; 11(2): 121-32.

57. Siddiqui J. Immunomodulatory effects of macrolides: Implications for practicing clinicians. *Am J Med.* 2004 Nov; 117 Suppl 9A: 26-29.
58. Bhaya MH, Schachern PA, Morizono T, Paparella MM. Pathogenesis of tympanosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 Sep; 109 (3 Pt 1): 413-20.
59. Armengol CE, Hendley JO, Winther B. Occurrence of acute otitis media during colds in children younger than four years. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jun; 30(6): 518-20
60. Hermansson A, Magnuson K, Hellström S. Healing of tympanic membrane after myringotomy during *Streptococcus pneumoniae* otitis media. An otomicroscopic and histologic study in the rat. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996 May; 105(5): 397-404.
61. Özdemir ÖM, Ergin H, Yenisey Ç, Türk NŞ, Şimşek NG. Protective effects of clarithromycin in rats with hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury. *J Pediatr Surg.* 2010 Nov; 45(11): 2169-74.
62. Peric A, Vojvodic D, Baletic N, Peric A, Miljanovic O Influence of allergy on the immunomodulatory and clinical effects of long-term low dose macrolide treatment of nasal polyposis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010 Dec; 154(4): 327-33.
63. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996; 525: 73-8.
64. Forgie S, Zhanel G, Robinson J. Management of acute otitis media. *Paediatr Child Health.* 2009 Sep; 14(7): 457–460.
65. Connell SS, Balkany TJ. Kulak enfeksiyonları. (Çeviren: A. Babür), Lee KJ. *Essential otolaryngology, baş ve boyun cerrahisi.* Ç Ed.: Önerci M, Korkmaz H. Güneş tıp kitabevleri. 9. Baskı: s: 304-40.

## 9.EK

### Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu Onam Formu:



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
SAMSUN

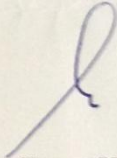
Sayı : B.30.2.ODM.0.20.09.00-050.04 -02  
Konu : Araştırma Projeniz hk.

07/02/2012

**Prof. Dr. Mehmet KOYUNCU**  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

2012/02 numaralı “Sistemik Klaritromisin tedavisinin timpanoskleroz oluşumuna etkisi” konu başlıklı Projeniz; Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu’nun 06.02.2012 tarihli toplantısında görüşülmüş, Hayvan Hakları ve Deney Etiği açılarından uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Araştırmanın yürütüldüğü süreç içinde etik kurallar ve hayvan haklarına uygunluk yönünden sorumluluk araştırmacılara ait olmak kaydıyla ve 6 aylık dönemler halinde Çalışma Raporu verilmesi şartıyla çalışmanıza başlamanız uygun görülmüştür.



**Prof. Dr. Ferișat KOLBAKIR**  
HADYEK Başkan

Alınan kararlar Kurul kararıdır. Kararla ilgili Kurul üyelerinin aranması etik değildir. İtirazlarınızı yazılı olarak Etik Kurul sekreterliğine başvurmanız gerekmektedir.