



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ VE BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN ORTA KULAK ENFEKSİYONUNDA
KURKUMİN'İN ANTIİNFLAMATUAR VE ANTİOKSİDAN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. SERVET AKYÜZ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2011

**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ VE BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN ORTA KULAK ENFEKSİYONUNDA
KURKUMİN'İN ANTIİNFLAMATUAR VE ANTIOKSİDAN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. SERVET AKYÜZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. LEVENT GÜRBÜZLER

TOKAT

2011

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum, tez çalışmamın şekillenmesinde her türlü desteği ile yanımda olan, tez danışmanım değerli hocam Sn. Yrd. Doç. Dr. Levent Gürbüzler'e,

Asistanlık dönemimin başından sonuna kadar akademik bilgi ve deneyimleri ile bana rehberlik eden, bir KBB kliniğinin nasıl yönetileceğini öğrendiğim Ana Bilim Dalı Başkanımız Sn. Doç. Dr. İbrahim Aladağ'a,

Eğitim sürem boyunca asistanı olmaktan onur duyduğum, bugüne ulaşmamdaki katkılarını hiçbir zaman unutamayacağım değerli hocam Sn. Yrd. Doç. Dr. Ahmet Eyibilen'e,

Hekimliğin sadece hasta ve hastalıktan ibaret olmadığını öğrendiğim, cerrahinin bir sanat olduğunu bana öğreten ve bir sanatçı ruhuna sahip değerli hocam ve abim Sn. Doç. Dr. M. Kürşat Yelken'e,

Çalışma azmiyle hepimize örnek olan, ihtiyacım olduğunda benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sn. Yrd. Doç. Dr. Sema Koç'a,

Kısa bir süre çalışmış olsak da mesleki bilgi ve becerilerime olan katkısını asla unutamayacağım değerli hocam Sn. Doç. Dr. Mehmet Güven'e,

Tez çalışmamın yanında asistanlık dönemim boyunca birçok zorluğu aşmamda fikirleriyle bana yol gösteren ve yardımlarını hiçbir zaman unutamayacağım, birlikte çalışmış olmaktan onur duyduğum değerli hocam Sn. Dr. Hatice Asan'a,

Çalışmamın histopatoloji aşamasındaki yardımları için Sn. Dr. Akgül Arıcı'ya, Biyokimyasal çalışmalardaki yardımları için Sn. Yrd. Doç. Dr. Erkan Söğüt'e,

Çalışmamın istatistiklerinin hazırlanmasındaki yardımları için Sn. Yrd. Doç. Dr. İlker Etikan'a,

Sıkıntılı ve güzel günleri birlikte paylaştığımız değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşire ve personellerine,

Dünyaya geldiğim günden bugüne kadar daima desteklerini arkamda hissettiğim, beni bu mesleğe yönlendiren sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Ve iyi günde, kötü günde her zaman yanımda duran, varlığıyla huzur bulduğum sevgili eşim Ceyda'ya ve sevgili oğlum Mete'ye

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Servet Aküz

ÖZET

Akut otitis media(AOM), orta kulak ve temporal kemiğin havalı boşlukları ile östaki borusunu kaplayan, mukozanın ani başlayan, enfeksiyon belirti ve bulgularının izlendiği bir enfeksiyondur. Özellikle ilk 2 yılda olmak üzere çocukluk çağının en sık görülen enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis en sık görülen bakteriyel etkenlerdir. Viral etkenler ise daha az görülmekle birlikte bakteriyel AOM için majör bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadırlar.

AOM sıklıkla kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon olarak görülse de uygun ve zamanında tedavi edilmeyen olgularda zaman zaman hayatı tehdit eden komplikasyonlar görülebilmektedir.

Semptomatik, medikal ve cerrahi tedavi olmak üzere farklı tedavi seçeneklerimiz bulunmaktadır. Amoksisilin, AOM tedavisinde dünya genelinde birinci basamakta en fazla kullanılan antibiyotiklerden birisidir. Antibiyoterapi yanında verilecek antiinflamatuvar ajanlar hastanın semptomları üzerindeki olumlu etkileri ile yaşam kalitesini arttırmaktadırlar.

Kurkumin antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliği daha önce yapılmış birçok çalışmaya konu olmuş lipofilik, fenolik bir bileşiktir. Bu etkilerinin yanında antikarsinojenik, antiaterojenik ve antipsöriatik etkileri de bulunmaktadır.

Yapmış olduğumuz çalışmada, AOM'de kurkumin'in antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerini araştırdık. Çalışmaya otomikroskopik muayene bulguları normal sınırlarda olan 24 adet Wistar albino sıçan dâhil edildi. Tüm sıçanların orta kulak boşluklarına 0,5 McFarland Streptococcus pneumoniae inokule edildikten sonra çalışma grupları oluşturuldu. Grup 1'e hiçbir medikasyon uygulanmadı ve kontrol grubumuzu oluşturdu. Grup 2'ye 50 mg/kg/gün amoksisilin intraperitoneal (IP) uygulandı. Grup 3'e ise 50 mg/kg/gün amoksisilin'le birlikte 30 mg/kg/gün kurkumin IP yolla uygulandı. AOM geliştiği görülen 22 sıçan medikasyonun 10. gününde sakrifiye edildi. Sıçanların kan örnekleri ve temporal kemikleri alındı. Serumda glutatyon peroksidaz (GSH-PX) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri ile malondialdehit (MDA) seviyeleri ölçüldü. Orta kulak mukoza örneklerinde iltihabi hücre infiltrasyonu, vasküler proliferasyon ve

epitelyal proliferasyon dereceleri değerlendirilerek sonuçlar gruplar arasında karşılaştırıldı.

Sonuçta kurkumin verilen grup 3'te MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ancak GSH-PX aktivitesinin yine kontrol grubumuza göre düşük seviyede olduğu görüldü. SOD aktivitesi açısından gruplarımız arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Histopatolojik verilere bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olmasa da epitelyal proliferasyonun grup 2 ve grup 3'te kontrol grubuna göre baskılanmış olduğu görüldü. Benzer şekilde iltihabi hücre infiltrasyonu üzerinde de kurkumin'in olumlu etkisi olduğu görüldü. Vasküler proliferasyon açısından grup 2 ve grup 3'te olumlu etkinlik görülmemektedir ancak bu sonuç ta istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Anahtar kelimeler: Akut Otitis Media, Kurkumin, İnflamasyon

ABSTRACT

Acute otitis media is a sudden mucosal disease of middle ear, air-spaces of temporal bone and eustachian tube with signs and symptoms of infection. It is one of the most common infectious diseases especially in the first two years of childhood. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* are the most common bacterial agents. Viral factors are less often but can be seen as a major risk factor for AOM.

AOM is often seen as a self-limiting infection, however, life-threatening complications can occasionally be seen in patients without appropriate treatment.

There are different treatment options such as symptomatic, medical and surgical treatment. Amoxicillin is the most common antibiotic used for AOM in primary care among the world. Antibiotics combined with anti-inflammatory agents increase the quality of life with positive impacts on the patients' symptoms.

Curcumin is a lipophilic and phenolic compound which its anti-inflammatory and antioxidant activity has been the subject of many previous studies. In addition to these effects, Curcumin also has anticarcinogenic, antiatherogenic and antipsoriatic activity.

In our study, we investigated the anti-inflammatory and antioxidant effects of curcumin in AOM. A total of 24 wistar albino rats, with normal otomicroscopic examination, were included in to the study. The middle ear cavity of all the rats were inoculated with 0,5 Mc Farland *S. pneumoniae* and than groups were formed. Group 1 was named as control group and did not receive any medication. In group 2 intraperitoneal 50 mg/kg/day amoxicillin was performed. In group 3, intraperitoneal 50 mg/kg/day amoxicillin with 30 mg/kg/day Curcumin was performed. 22 rats that developed AOM were sacrificed on the 10. day of medication. Rats blood samples were taken and temporal bones were resected. Serum GSH-PX and superoxid dismutase and malondialdehyde levels were measured. By evaluating inflammatory cell infiltration, vascular proliferation and degrees of epithelial proliferation in the middle ear mucosa specimens' results were compared among groups.

In conclusion, MDA levels were significantly lower in group 3 that received curcumin than the control group. GSH-PX levels were also lower than the control group. There was no difference with regards to SOD activity among the groups.

Although there was no statistically significant difference in the histopathological assessment, epithelial proliferation in groups 2 and 3 was found to be reduced when contrasted to the control group. Similarly Curcumin was found to have positive effects on inflammatory cell infiltration. There was no difference with regards to vascular proliferation in groups 2 and 3, however, this result was again not statistically significant.

Keyword: Acute Otitis Media, Curcumin, Inflammation

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR.....	II
2. ÖZET.....	III
3. İNGİLİZCE ÖZET.....	V
4. KISALTMALAR.....	VIII
5. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
6. GENEL BİLGİLER.....	3
7. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
8. BULGULAR.....	55
9. TARTIŞMA.....	64
10. SONUÇ.....	71
11. KAYNAKLAR.....	72

KISALTMALAR

1. AOM: Akut Otitis Media
2. IP: İntraperitoneal
3. GSH-PX: Glutatyon Peroksidaz
4. SOD: Süperoksit Dismutaz
5. MDA: Malondialdehit
6. ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
7. ROM: Rekürren Otitis Media
8. RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs
9. CRP: C-Reaktif Protein
10. NSAİ: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
11. ATP: Adenozin Trifosfat
12. DNA: Deoksiribonükleik asit
13. ROS: Reaktif Oksijen Türleri
14. KoQ: Koenzim Q
15. MAO: Monoamin Oksidaz
16. FAD: Flavin Adenin Dinükleotid
17. NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
18. HPETE: Hidroperoksieikozatetraenoik asit
19. HETE: Hidroksieikozatetraenoik asit
20. PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör
21. PBP: Penisilin Bağlayıcı Protein
22. AHA: American Heart Association
23. ADA: American Dental Association
24. COX: Siklooksijenaz
25. LOX: Lipooksijenaz
26. NBT: Nitroblue Tetrazolium
27. MIC: Minimal İnhibitory Concentration
28. GSH: Redükte Glutatyon

29. GSSG: Okside Glutatyon
30. TBA: Tiyobarbütirik Asit
31. TNBS: Trinitrobenzen Sülfonik Asit
32. PPAR γ : Peroksizom Proliferatör-aktivatör Gama Reseptörü
33. CCl₄: Karbon Tetraklorür
34. TNF α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa
35. IL: İnterlökin
36. NF-k B: Nükleer Faktör Kappa B

GİRİS VE AMAÇ

Akut otitis media orta kulağın ani başlayan inflamasyon belirti ve bulguları ile birlikte seyreden bir enfeksiyonudur. Özellikle çocukluk çağının en sık karşılaşılan enfeksiyon hastalıklarından biridir. İlk iki yaş AOM'nin en sık görüldüğü dönemdir ve altı yaşından sonra ise sıklığı giderek azalmaktadır (1). Yaş, cinsiyet, üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), sosyoekonomik statü, bağışıklık sisteminin durumu gibi çeşitli faktörler hastalığın sıklığını etkilemektedir (2).

Genellikle AOM ortaya çıkmadan kısa süre öncesinde geçirilmiş bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır (1). Bu da üst solunum yolu enfeksiyonlarının AOM'nin ortaya çıkmasında oynadığı rolün önemini göstermektedir. Nazofarenkste kolonize olan patojen üstaki tüpü aracılığıyla orta kulağa geçer ve AOM tablosu ortaya çıkar.

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*AOM'de en sık görülen etken patojenlerdir (3). Başta Rhinovirüs ve Adenovirüsler olmak üzere % 20'lere varan oranlarda virüsler etken patojen olarak karşımıza çıkmaktadır (2).

Hastalığın atak sırasında yaşam kalitesini etkilemesi yanında oluşabilecek komplikasyonlar veya sekeller nedeniyle de uzun dönemde yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir. Bu nedenle akut otitis media'nın etkin tedavi yöntemi önem arz etmektedir. Tedavide semptomatik, medikal ve cerrahi olmak üzere farklı seçeneklerimiz bulunmakta ise de bugün AOM'de cerrahi tedavinin yeri gerekli endikasyonlarda parasentez ve miringotomi dışında sınırlıdır. Bakteriyel etkenlerle oluşan AOM'de antibiyoterapi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bakteriyel enfeksiyon nedeniyle indüklenen inflamatuvar reaksiyonun sonucunda oluşan doku hasarının önlenmesi veya azaltılması tedavinin etkinliğini, dolayısıyla hastanın yaşam kalitesini arttıracaktır.

AOM'de antiinflamatuvar olarak kullanabileceğimiz birçok ajan mevcuttur. Aspirin, ibuprofen, naproksen en sık kullanılan antiinflamatuvar ajanlardır. Kurkumin ise özellikle Güneydoğu Asya'da yoğun olarak tüketilen zerdeçalın içerisinde bulunan,

antioksidan, antikarjinojenik etkileri de olan bir antiinflamatuvar ajandır. Antiinflamatuvar etkinliği özellikle gastrointestinal ve üriner sistemde birçok çalışmaya konu olmuştur.

Yapmış olduğumuz çalışmanın amacı; deneysel olarak oluşturulan akut otitis media modeli üzerinde antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri bilinen kurkuminin etkinliğini değerlendirmektir. Kurkuminin akut otitis mediada orta kulak mukozasında oluşan inflamasyonu baskılayıcı etkisi, tedavide en sık tercih edilen antibiyotik olan amoksisilinle kombine edilerek değerlendirilecektir. Bu değerlendirme histopatolojik ve biyokimyasal veriler ışığında yapılacaktır.

Kurkuminin orta kulak enfeksiyonunda etkinliğinin gösterilmesinin, tedavide farklı seğenekler aradığımız bu alanda yeni kapılar aralayabileceğini düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

ORTA KULAK HİSTOLOJİSİ

Dokuda inflamasyonun etkilerinin ve bu etkilerden kaynaklanan sonuçların yeterince anlaşılabilmesi için öncelikle o dokunun normal şartlardaki yapısının ve işleyişinin iyi bilinmesi gerekliliği önem arz etmektedir. Orta kulak mukozasında da enfeksiyonun meydana getireceği değişimlerin anlaşılıp yorumlanabilmesi için sağlıklı orta kulak dokusunun histolojik yapısının ayrıntılı olarak bilinmesi gerekmektedir. Bu bölümde AOM'de inflamatuvar reaksiyonların hedefinde yer alan orta kulak mukozası ve timpanik membranın normal histolojik yapısına değinilmiştir.

Timpanik membran, histolojik olarak üç tabakaya ayrılır. Dışta epidermal tabaka, ortada lamina propria ve içte mukoza tabakası. Epidermal tabaka, dış kulak yolu cildinin, mukozal tabaka da orta kulak mukozasının devamı gibi düşünülebilir. Epidermal tabaka keratinize epitel içerir ancak folikül ve glandlardan yoksundur. Stratum korneum, stratum granülozum, stratum spinosum ve stratum bazale tabakalarını içerir (4). İç yüzeyi oluşturan mukozal tabaka ise tek katlı kübik epitelten oluşmaktadır (5,6).

Lamina propria tabakası ise fibrositler, kollajen lifler ve kapiller damarlardan oluşur (6). Timpanik membranın lamina propria tabakası Pars tensa ve Pars flaksida kısımlarında lif içeriği ve liflerin dizilimi açısından yapısal farklılıklar göstermektedir. Pars tensa'da dış tabakada lifler, radial tarzda sıralanırken, içte sirküler tarzda yerleşim gösterir (4). Pars flaksida, Pars tensa ile karşılaştırıldığında elastik liflerden zengin, kollajen liflerden fakirdir. Kollajen lifler, pars flaksidada daha düzensiz yerleşim göstermektedir (5,6). Ayrıca lamina propria Pars tensa kısmında Pars flaksida ile karşılaştırıldığında daha incedir, fakat daha sert ve dayanıklı bir özellik gösterir (7).

Tip 1 kollajen lifleri, doku direncini arttırırken, tip 2 kollajen lifleri deformasyona karşı dayanıklılık sağlamaktadır. Tip 3 kollajen dokuya elastikiyet kazandırmakta ve Tip 4 kollajen ise bariyer görevini üstlenmektedir (5). Pars tensada tip 2 ve tip 4 kollajen çoğunlukta bulunurken pars flaksida kısmında tip 1 kollajen çoğunlukta bulunur (5,7).

Lamina propria, orta kulakta attik, hipotimpanium ve östaki ağzında daha kalındır. Diğer orta kulak kısımlarında ise daha ince yerleşim gösterir(7).

İnsan orta kulak mukozası, mastoid ve östaki tüpü içerisinde beş tip hücre mevcuttur. Bunlar; (I) sekretuar granülleri olmayan silyasız hücreler, (II) sekretuar granülleri olan silyasız hücreler (goblet hücresi içeren), (III) silyalı hücreler, (IV) intermediate hücreler, (V) bazal hücreler. Mastoid kavitede basit skuamöz veya kübik epitel baskındır. Bazen silyalı hücreler de görülebilmektedir. Mezotimpanium ve epitimpaniumda genellikle daha uzun ve silyalı epitel gözlenir. Promontoryumda sekretuar ve nonsekretuar kolumnar epitel bulunur. Nadiren goblet hücre ve glandları bulunur. Orta kulak mukozası, modifiye solunum yolu epiteli ile döşelidir (8).

ORTA KULAK ve TİMPANİK MEMBRAN EMBRİYOLOJİSİ

Timpanik membran, birinci ve ikinci brankial poşlardan ve birinci brankial arktan gelişmektedir. Birinci brankial arkın ektoderminden dış yüzey epiteli oluşmaktadır. Birinci brankial poşun endoderminden iç yüzey epiteli gelişir. Birinci ve ikinci brankial poşların mezoderminden ise iç ve dış yüzey epiteli arasında kalan konnektif doku tabakası gelişmektedir (9).

Orta kulak, östaki tüpü ile birlikte tubotimpanik resesten gelişmektedir. Gestasyonun 3. haftasında 3. ark genişlerken, 2. ark ve farenks (birinci poş) arasındaki boşluk baskılanır ve böylece östaki tüpü oluşur (10). Tubotimpanik resesin lateral bölümü orta kulağı oluşturmaktadır. Birinci eksternal farengeal yarığın üst ucunda ektoderm kalınlaşmasıyla dış kulak yolu oluşmaktadır. Tubotimpanik reseste endodermal ve ektodermal yüzeyler arasındaki birleşmeden ise timpanik membran gelişmektedir. Timpanik halka, timpanik membranın etrafında meatal tıkaç ve tubotimpanik resesin birleşme yerinde membran olarak şekillenir ve doğumdan sonra intramembranöz ossifikasyonla uzar. Birinci brankial ark kartilajı (Meckel kartilajı) tubotimpanik resesin önünde, ikinci ark kartilajı (Reichert's kartilajı) tubotimpanik boşluğun arkasında uzanır (6). Meckel's kartilajı ve Reichert's kartilajı fibröz doku ile birbirine bağlanır. Embriyonik hayatın 6. haftasında inkus ve malleus tek bir kitle halinde karşımıza çıkar. Sekizinci haftada ayrılma gerçekleşir ve malleoinkudal nokta

gelişir. Malleus baş ve boynu, inkus gövdesi ve kısa proçesi Meckel's kartilajından (mezoderm, birinci ark), uzun proçes ve manubrium Reichert's kartilajından (ikincil ark mezoderm) gelişir (10). Reichert's kartilajının üst ucunun yoğunlaşmasından ise stapesin geliştiği düşünülmektedir (6). 1, 2 ve 3. brankial arkların yakınlığı nedeni ile beş, yedi ve dokuzuncu sinirler orta kulakta görülürler. Onuncu hafta ile birlikte pnömatizasyon başlar ve antrum yirmi üçüncü haftada açığa çıkar. Orta kulak boşluğu doğuma kadar mukoid konnektif doku ile doludur. Yirmisekizinci haftada ise timpanik membran görünür hale gelir. Timpanik membran, her üç dokudan da derive olmuştur; ektodermden skuamoz tabaka, mezodermden fibröz tabaka ve endodermden mukozal tabaka gelişmektedir. 12-28. haftalar arası dört primer mukozal kese orta kulakta özellikli anatomik bölge oluşturur; sakkus antikusdan anterior von Troeltsch poşu, sakkus mediusdan epitimpanium ve petröz bölge, sakkus süperiordan posterior von Troeltsch poşu, mastoid, inkudal boşluk gelişirken sakkus posteriordan oval ve yuvarlak pencere nişi ve sinüs timpani gelişir. Doğumla beraber embriyonik subepitel rezorbe olur, pnömatizasyon orta kulak antrumu ve mastoide doğru uzanır. Son olarak temporal kemik petröz parçası pnomatize olur ve bu pnömatizasyon puberteye kadar devam eder (6,10).

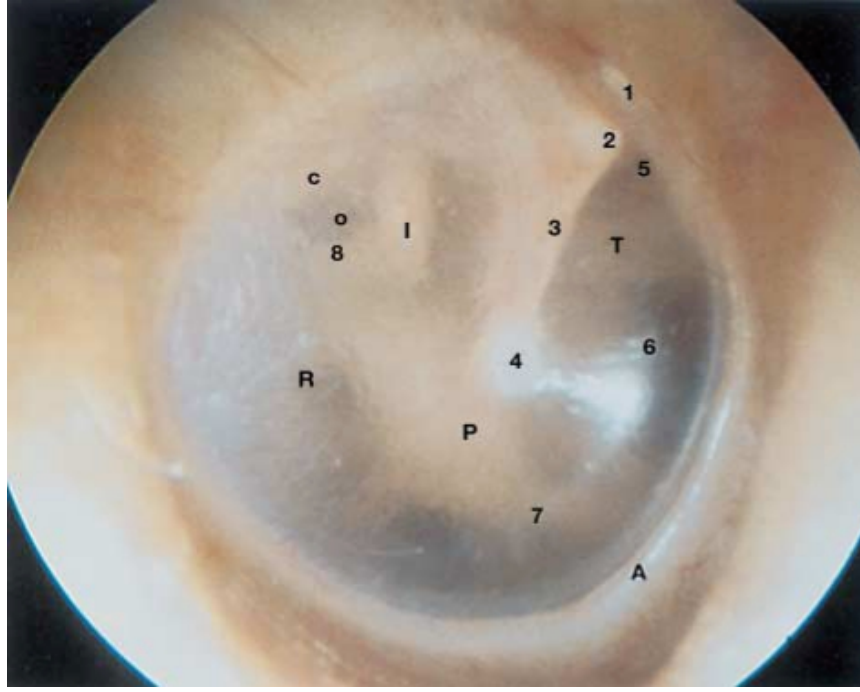
ORTA KULAK KLİNİK ve FONKSİYONEL ANATOMİSİ

Orta kulak boşluğu, içerisinde kemikcik zinciri, bunları bağlayan ligamentleri ve kasları barındıran ve anteroinferiorda östaki tüpüyle nazofarenkse, posteriorda havalı hücreler sistemiyle temporal kemiğin mastoid ve petroz kısmına kadar uzanan işitemiz için büyük öneme sahip havalı bir boşluktur. Aynı zamanda mimik kaslarını innerve eden ve yüz ifadesinde ciddi bir öneme sahip fasiyal sinirin timpanik segmenti de kavitenin medial duvarında seyreder(11). Hemen ön duvarının alt kısmında ince bir kemik duvarla internal karotid arterden ayrılır. Bu boşluk orta kulak, östaki tüpü ve mastoid hücreler olmak üzere üç bölüme ayrılabilir(1).

Timpanik Membran

Timpanik membran dış kulak yolunun medialinde yerleşmiştir ve orta kulak boşluğunun dış sınırının büyük kısmını oluşturur. Hafifçe oval şekilde ve dış kulak yolu tabanı ile yaklaşık 55 derecelik bir açı oluşturacak şekilde yerleşmiştir. Posterosuperiordan anteroinferiora uzanan en uzun çapı 9-10 mm iken en kısa çapı 8-9 mm'dir (11). Dıştan bakıldığında manubrium mallei'nin zarı içe doğru çekmesi nedeniyle konkav görünümündedir (1). Çevresinin büyük kısmını timpanik kemikteki oluğa oturan fibrokartilajinöz bir halka oluşturur. Timpanik sulkus timpanik kemiğin çatısındaki Rivinus çentiği'nde sonlanır. Burada oluşan boşluğu temporal kemiğin skuamöz parçası doldurur. Timpanik sulkusun üst sınırında malleusun lateral çıkıntısından öne ve arkaya doğru uzanan iki adet fibröz band yerleşir: Anterior ve posterior malleolar foldlar. Buradan merkeze doğru uzanan manubrium mallei timpanik membranın iç kısmında açıkça görülebilir. Malleolar foldların yukarısında kalan ve Rivinus çentiği'ne oturan timpanik membran bölgesi pars flaksida olarak adlandırılır (11). İnce ve gevşek yapıdadır. Incisura tympanica'da direkt olarak petröz kemiğe yapışır (1). Timpanik membranın geri kalan kısmını ise pars tensa oluşturur. Daha gergindir ve timpanik sulkusta fibrokartilajinöz anulusa yapışır (11).

Timpanik membranın arteriyel beslenmesi hem dış kulak yolundan hem de orta kulak mukozasından sağlanır. Dış yüzey arterleri maksiler arterin derin aurikuler dalından dış kulak yolu aracılığıyla gelirken, mukozal damarlar maksiller arterin anterior timpanik dalı, posterior aurikuler arterin stilomastoid dalı ve bazen a. meningea media'dan kaynaklanırlar. Aurikulotemporal sinir, n. vagus'un aurikuler dalı ve n. glossofaringeus'un timpanik dalı timpanik membranı innerve ederler (11).



Resim 1: Sağ kulakta normal timpanik membran görünümü (12).

1. Pars flaksida; 2. Malleus lateral proçesi; 3. Manubrium mallei; 4. Umbo; 5. Supratubal reses; 6. Östaki orifisi; 7. Hipotimpanik havalı hücreler; 8. Stapes tendonu; c. Korda timpani; I. İnkus; P. Promontoryum; o. Oval pencere R. Yuvarlak (Round) pencere; T. Tensör timpani tendonu; A. Anulus

Timpanik Kavite

Orta kulak boşluğu sagittal planda yerleşmiştir ve üç ana kompartmana ayrılır; epitimpanium, mezotimpanium ve hipotimpanium. Epitimpanium veya attik malleolar foldların yukarısında kalan kısım, hipotimpanium ise timpanik sulkus seviyesinin altında kalan orta kulak boşluğudur ve yukarıda mezotimpaniumla devam eder. Orta kulak boşluğunun altı duvarı vardır (11,13).

Dış duvar: Orta kulak boşluğunun dış duvarını epitimpanium seviyesinde lateralde kemik duvar, ortada timpanik membran, altta ise hipotimpaniumun dış sınırını oluşturan kemik duvar oluşturur. Lateral epitimpanik duvar aynı zamanda skutum olarak da adlandırılır (11).

Çatı: Orta kulak boşluğunun çatısını tegmen timpani olarak adlandırılan ve orta kulağı orta kafa çukurundan ayıran ince bir kemik duvar oluşturur. Petroz ve skuamöz parçalar yapısına katılır (11).

Taban: Orta kulak boşluğunun tabanını pnömatize olabilen bir kemik duvar oluşturur. Juguler fossanın yüksekliğine göre bu duvarın kalınlığı değişkenlik gösterir. Bazen bu duvarda açıklıklar olabilir ve bu durumda juguler bulb üzerinde sadece fibröz doku ve mukoza bulunur. Taban ile iç duvarın birleşim yerinde glossofaringeus sinirinin timpanik dalını barındıran küçük bir açıklık bulunur(11).

Ön duvar: Ön duvar iç ve dış duvarları birbirlerine yakınlaştıracak şekilde oldukça dardır. Bu duvarın alt üçte birlik kısmında karotid arteri örten ince bir kemik duvar vardır. Karotid arter buradan kafa içerisine girdikten sonra öne doğru ilerler. Bu duvar timpanik pleksusa sempatik lifleri taşıyan superior ve inferior karotikotimpanik liflerle internal karotid arterin timpanik dalları tarafından delinir. Ön duvarın orta üçte birlik kısmında ise östaki borusunun timpanik orifisi bulunur. Buradaki çapı yaklaşık 5x2 mm'dir. Bu kanalın hemen yukarısında tensör timpani kasını içeren ince bir kemik kanal bulunur. Ön duvarın üst üçte birlik kısmı genellikle pnömatizedir ve anterior epitimpanik sinüs buradadır(11).

İç duvar: İç duvar orta kulağı iç kulaktan ayırır. Bu duvarın orta kısmında promontorium bulunur. Promontorium kohleanın bazal turunu örter ve üzerinde timpanik pleksusun liflerini taşıyan küçük oluklar bulunur (11).

Promontoriumun arka üstünde orta kulak ile vestibül arasında bağlantı sağlayan oval pencere yer alır. Oval pencere anuler ligament tarafından sarılan stapes tabanı ile örtülmüştür. Stapes tabanının boyutları değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 3,25 mm uzunluğunda ve 1,75 mm genişliğindedir. Oval pencere nişi fasial sinirin pozisyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterir ve oval pencerenin alt kısmında yer alır (11).

Yuvarlak pencere nişi oval pencere nişinin aşağıda, arkasında yer alır ve subikulum olarak adlandırılır. Yuvarlak pencere membranı kabaca oval şekilli ve yaklaşık 2.3x1.9 mm boyutlarındadır (11).

Fasial sinir kanalı (Fallopian kanalı) promontorium ve oval pencerenin üzerinde anteroposterior doğrultuda ilerler. Kanalın düzgün ve yuvarlak olan yan yüzeyinde

mikrodehisanslar bulunabilir. Fasial sinir kanalının belli noktalarından birisi *processus cochleariformis*'tir. Oval pencerenin arkasında fasial sinir kanalı aşağı doğru dönmeye başlar. Buradan itibaren sinirin vertikal segmenti başlar (11).

Fasial sinir kanalının üst kısmında kalan bölgeyi epitimpaniumun medial duvarı oluşturur. Epitimpaniumun arka kısmındaki en önemli anatomik landmark lateral semisirküler kanalın yaptığı çıkıntıdır (11).

Arka duvar: Orta kulak arka duvarı üst kısmında alt kısmına göre daha geniştir. Bu bölge posterior epitimpaniumu mastoid antruma bağlayan *aditus ad antrum*'u bulundurur. Aditus'un aşağısında küçük bir çukur bulunur: İnkus kısa kolunu ve süspensör ligamenti barındıran fossa inkudis. Fossa inkudis'in alt kısmında ve korda timpani açıklığının iç kısmında *eminensia pyramidarum* bulunur. Piramidal eminens stapes arka bacağına yapışan stapes tendonu ve stapes kasına ev sahipliği yapar(11).

Mezotimpaniumda, fasial kanalın mastoid parçasının lateralinde bir cep izlenir. Üstte fossa inkudis, altta korda timpani, dışta ise timpanik anulus ile sınırlı bu bölge fasial reses adını alır. Bu cep piramidal eminens tarafından suprapiramidal ve infrapiramidal olmak üzere iki bölgeye ayrılır (13).

Sinüs timpani promontorium ve fasial sinirin her ikisinde derininde yerleşmiş, mezotimpaniumun arkaya doğru bir genişlemesidir. Mastoid kemik içerisine doğru piramid seviyesinden itibaren 9 mm kadar ilerler(11).

Orta kulak boşluğu kemikcikler, iki kas, korda timpani ve timpanik pleksusu içerir. Kemikcikler ses iletimi için yarı rijid bir zincir oluşturan malleus, inkus ve stapes'ten oluşur.

Malleus: Kemikciklerin en büyüğüdür. Yaklaşık 23 mg ağırlığında ve 9 mm uzunluğundadır (11,13). Baş, boyun ve manubrium/handle kısımlarından oluşur. Baş kısmı epitimpaniumda yer alır ve kompleks bir ligament sistemi tarafından desteklenir. Anterior malleolar ligament malleus başını epitimpanium ön duvarına bağlar; lateral malleolar ligament malleus boynunu Rivinius çentiğinin kenarına bağlar; superior malleolar ligament malleus başını epitimpanium tavanına bağlar (13). Malleus başı posteromedial yüzeyinde inkus gövdesiyle sinovial yapıda bir eklem oluşturur. Boyun kısmından aşağıya doğru kemik genişler, anterior proçes, lateral proçes ve manubrium mallei bu

bölgeden çıkarlar. Lateral proçes timpanik membran üzerinde çıkıntı yapar. Anterior ve posterior malleolar foldlar timpanik anulustan lateral proçese doğru uzanırlar(11).

İnkus: İnkus yaklaşık 27 mg ağırlığında olup gövdesi malleus ile eklem yapar ve iki uzantısı vardır. Superior inkudal ligamentle tegmen timpani'ye asılmıştır. Kısa kolu arkaya doğru fossa inkudis'e uzanır. Uzun kol ise meztimpanium'a doğru manubrium mallei'nin iç yüzünde uzanır. Uç kısmındaki lentiküler proçes bazen dördüncü bir kemikcik olarak kabul edilir çünkü uzun kol ile inkomplet bir füzyon oluşturmaktadır. Lentiküler proçes stapes başı ile eklem yapar (11,13).

Stapes: Stapes yaklaşık 2,5 mg ağırlığındadır (13). Baş, boyun, anterior ve posterior kruslar ile taban kısmından oluşur. Baş kısmında inkusun lentiküler proçesi ile sinovial yapıda bir eklem oluşturur. Stapes tabanı ortalama 3 mm uzunluğunda ve 1,4 mm genişliğindedir ve anuler ligamentle oval pencerenin kemik duvarına tutunmuştur(11).

Stapes Kası: Orta kulak boşluğunun arka duvarında mastoid kemik içerisine uzanan Fallop kanalına komşu ve kanalın iç kısmında bulunan huni şeklinde bir kemik kanal içerisinde bulunur. Kanalın orta kulağa açıldığı yer piramidal eminens adını alır. Stapes kası ince bir tendon ile piramidi ve stapes'i birbirine bağlar. Fasial sinir tarafından innerve edilir. Stapes tabanının ön kenarını dışa, arka kenarını içe doğru çekerek akustik uyarının neden olduğu hareket şiddetini azaltır (11,13).

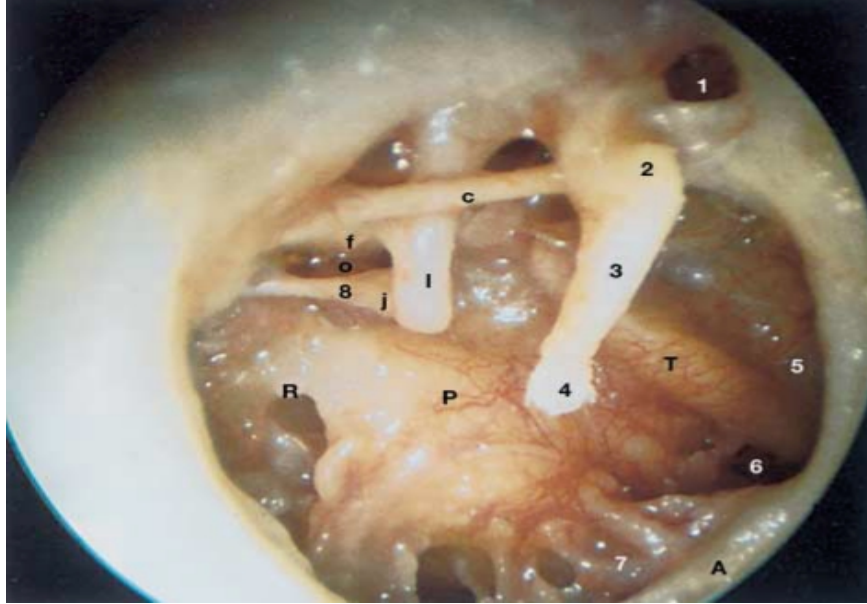
Tensor timpani Kası: Östaki tüpünün kemik kanalının üst kısmından çıkan uzun ince bir kastır. Parçaları östaki kanalının kıkırdak kısmı ve sfenoid kemiğin büyük kanadına yapışır(11). Tendonu ön-üst duvarda tam olmayan bir kemik kanal (*semicanalis musculi tensör timpani*) içerisinde seyrederek. Orta kulak boşluğuna kohleariform proçesten girer ve dışa dönerek malleus handle'nin iç yüzüne yapışır. İnnervasyonu mandibuler sinirden kaynaklanır. Manubrium mallei'yi içe doğru çekerek timpanik membranın ve kemikcik zincirin kompliyansını azaltır(11,13).

Korda timpani: Fasial sinirden kaynaklanan bu dal orta kulak boşluğuna iç ve dış duvarların birleşim yerinde bulunan posterior kanalikül'den girer. Öne doğru kulak zarının fibröz ve mukozal tabakaları arasında seyrederek manubrium mallei'nin iç yüzünden geçer. Önde anterior kanalikül aracılığıyla orta kulağı terk eder(11).

Timpanik pleksus: N. glossofaringeus'un timpanik dalı (Jacobsen siniri) ve internal karotid çevresindeki sempatik liflerden kaynaklanan karotikotimpanik sinirler tarafından oluşturulur(11).

Timpanik kavite mukozası: Orta kulak mukozası mukus salgılama özelliği bulunan silialı respiratuar mukoza özelliğindedir. Silialı epitelin üç farklı dağılım paterni vardır: epitimpanik, promontoriyal ve hipotimpanik. Mukoz membran orta kulak boşluğunun kemik duvarı boyunca kemikcikleri ve ligamentleri sararak yayılır. Mukoza kıvrımları orta kulak kaslarının tendonlarını ve orta kulak boşluğunu besleyen kan damarlarını da sarar. Sonuç olarak mezotimpanium ile epitimpanik boşluğu bağlayan anterior ve posterior timpanik istmus olmak üzere iki küçük açıklık oluşur. Aynı şekilde malleus boynu ile pars flaksida arasında dıştan malleolar foldlar tarafından sınırlandırılan Prussak boşluğu bulunur(11).

Timpanik kavitenin kanlanması: Timpanik kavitenin duvarlarının ve içeriğinin arteriyel beslenmesi hem internal hem de eksternal karotid arter sisteminden kaynaklanır (11).



Resim 2: Sağ timpanik membranın kaldırılması takiben orta kulağın görünümü (12)
f. Fasial sinir kanalı; j. İnkudostapedial eklem; 1. Pars flaksida; 2. Malleus lateral proçesi; 3. Manubrium mallei; 4. Umbo; 5. Supratubal reses; 6. Östaki orifisi; 7. Hipotimpanik havalı hücreler; 8. Stapes tendonu; c. Korda timpani; I. İnkus; P. Malleus boynu; R. Malleus rotundus; T. Malleus transversus; A. Anterior timpanik istmus

Promontoryum; R. Yuvarlak(Round) pencere; T. Tensör timpani tendonu; A. Anulus

Östaki tüpü: Östaki tüpü orta kulak kavitesinin karotid duvarındaki timpanik ostiumdan başlayıp, aşağıya içe ve öne doğru uzanarak nazofarenkse açılır. Yetişkinlerde yaklaşık 36 mm uzunluğundadır. Ortalama 7 yaşında erişkin boyutlarına ulaşır. Östaki tüpünün dış üçte birlik kısmı kemik yapıdadır ve orta kulak ön duvarından kaynaklanır. Bu kısım içte tüpün kartilaj kısmıyla birleşir. Bu birleşim bölgesi istmus olarak ta adlandırılan tüpün en dar kısmını oluşturur. Tüp goblet hücreleri ve mukoz glandlar içeren respiratuvar epitelle kaplıdır(1).

Kanalın kemik kısmı yaklaşık 12 mm uzunluğundadır ve oval bir orifisle orta kulak boşluğunun ön duvarına açılır. Bu bölüm temporal kemiğin petroz ve skuamoz parçalarından geçer. İstmus kısmı 0,5 mm ile en dar çapa sahip olan kısmıdır. Üst kısmındaki ince bir kemik septa ile tensor timpani kası olduğundan ayrılır. Östaki borusunun medialinde ise karotid kanal seyrederek(11).

Östaki kanalının kartilaj kısmı yaklaşık 24 mm uzunluğundadır ve çevresindeki kaslara yapışan fibrokartilajinöz bir iskelet içerir. Üst sınırdaki tüpün oluşturduğu eğim nedeniyle daha uzun olan medial kartilaj lamina ve kısa olan lateral kartilaj lamina olmak üzere iki adet kartilaj lamina oluşmuştur. Bu kartilaj yapı kafa tabanında temporal kemiğin petroz parçası ile sfenoid kemiğin büyük kanadı arasındaki oluğa tutunmuştur (11). Tensör veli palatini kası dış laminaya yapışır. Sando ve ark.'na göre bu ilişki ventilasyonda önemlidir. Tensör veli palatini kası dış laminayı etkileyerek açılmayı başlatmaktadır. İç ve dış laminaların birbirinden uzaklaşmasıyla sirküler bir lümen genişlemesi meydana gelir ve böylece lümen açılmış olur. İç ve dış laminaların birleşim yerinde elastin lifleri yoğundur. Doğumdan sonra giderek artan bu elastin lifleri Östaki borusunun esnekliğini artırır. Böylece Östaki borusu daha rahat ve daha fazla açılmaya başlar (1).Apeks kısmında kemik kanalın istmusu ile birleşirken daha geniş olan nazofarengeal ucunda torus tubarius'un altında nazofarenkse açılır. Nazofarengeal açıklık yaklaşık 1-1,25 cm çapındadır (11).

Kemik kanal sürekli açık durumdayken kartilaj kanal yutma, esneme, hapşırma sırasında tensör veli palatini kasıyla açılması dışında kapalıdır.

Östaki tüpünün 3 önemli fonksiyonu vardır:

1. Koruma
2. Ventilasyon
3. Klirens

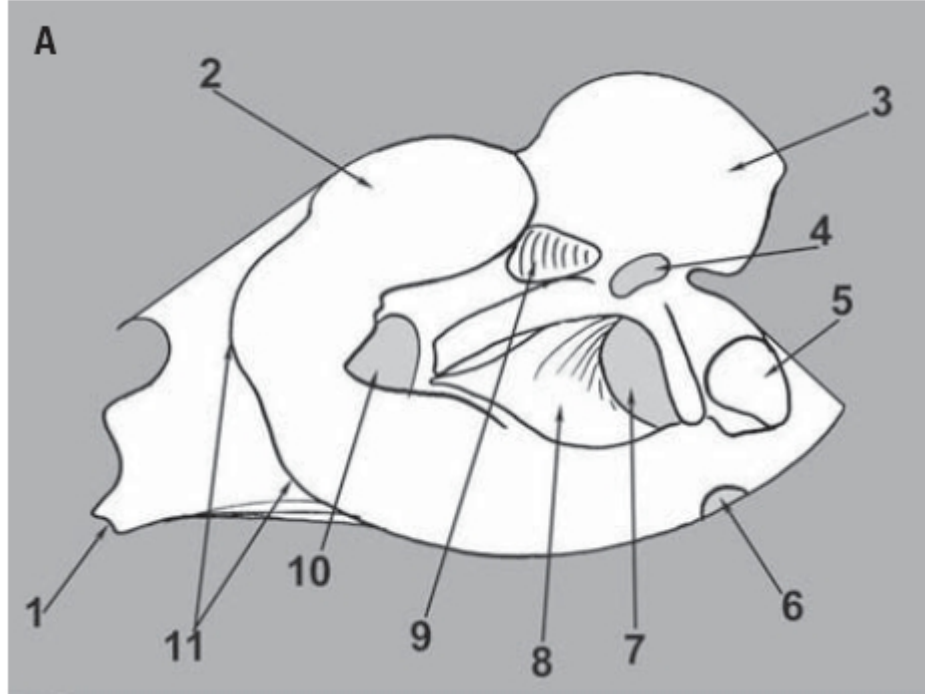
Östaki borusunun alt kısmı silia ve hücre bakımından zengindir. Bu kısım orta kulaktaki materyalleri nazofarenkse ileten klirens fonksiyonundan sorumludur.

Östaki tüpünün koruyuculuk görevine östaki lümeninin alt kısmındaki lenfoid yapıların fazla olması olumlu yönde katkı sağlar. Ostmann'ın yağ dokusu da kitle etkisiyle koruyuculuk görevine katkıda bulunur (1).

Mastoid havalı hücreleri: Mastoid antrum petröz parça içerisinde yer alan hava ile dolu bir boşluktur. Aditus aracılığıyla orta kulak boşluğuna bağlanır. Mastoid antrum ve havalı hücreler yukarıda orta kafa çukurundan ayrılırlar. Antrumun iç duvarında posterior semisirküler kanal vardır. Daha derin planda arka kafa çukuru durası ve endolenfatik kese yer alır (11).

SIÇAN ORTA KULAK ANATOMİSİ

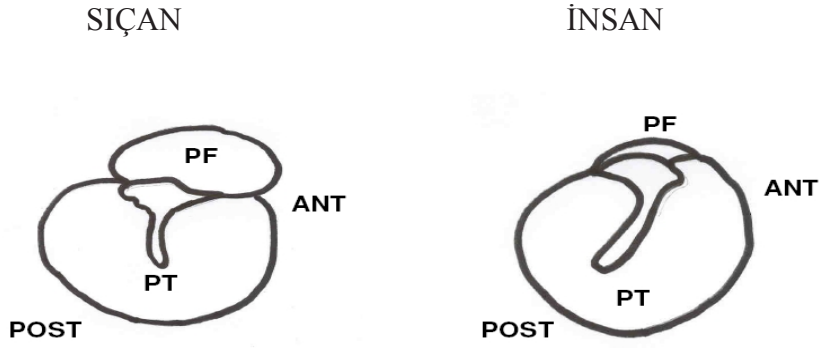
DeneySEL amaçlı hayvan kullanımının başlangıcı 1800'lü yılların ikinci yarısına kadar uzanmaktadır. DeneySEL amaçlı sıçan üretimi 1877 yılında başlamıştır. Takiben sıçanlarda standardizasyon amaçlanmış ve ilk albino sıçan 1906 yılında bulunmuştur (14). 1978 yılında sıçan orta kulak morfolojisi, Fleischer tarafından mikrotip organizasyon ortaya konularak tanımlanmıştır (15).



Şekil 1:Sıçan temporal kemiğinin şematik görünümü (16)

1. Timpanik bulla muskuler procesi; 2. Anterior epitimpanik reses; 3. Posterior epitimpanik reses; 4. Oval pencere; 5. Havalı hücreler; 6. Juguler foramen; 7. Yuvarlak pencere nişi; 8. Promontoryum; 9. Tensor timpani kası kavitesi; 10. Östaki tüpünün internal orifisi; 11. Timpanik bulla sınırı

Timpanik membranın yüzey alanı insanlarda yaklaşık 66 mm^2 iken sıçanlarda yaklaşık 11 mm^2 'dir. Pars flaksida sıçanlarda timpanik membranın $1/4$ ila $1/3$ 'ünü oluşturur. İnsanlarla karşılaştırıldığında bu oran çok büyüktür. Orta kulak kemikçikleri de insan orta kulak kemikçiklerinin yaklaşık dörtte biri boyutlarındadır (17,18,19)



Şekil 2: Sıçan ve insan timpanik membranlarının şematik görünümü(PF: Pars flaksida, PT: Pars tensa, ANT: Anterior, POST: Posterior) (20)

Sıçanlarda timpanik kavite üç bölüme ayrılmıştır; timpanik bullanın alt kısmı hipotimpanium olarak adlandırılmaktadır, orta kısım mezotimpanium ve üst kısmı epitimpanium olarak adlandırılmaktadır. Timpanik bulla duvarı düzdür. Rostrale doğru bulla auditor kanala doğru yönelir. Arka iç duvar juguler foramendeki sinir ve damarlarla komşudur. Bulla kaudali aşağısında stilomastoid foramen vardır. Timpanik kavitedeki santral kabarıklık promontoryuma aittir. Promontoryum kohleanın bazal turuna ait kabarıklığıdır. Promontoryum rostrali kemik auditor kanala açılmaktadır. Promontoryum rostral ve kaudalinde 1 mm derinlikte oval pencereye ait gölge görülmektedir. Kavite fasial sinir kanalı ile komşudur (16).Sıçanlarda östaki tüpü genellikle kapalıdır, goblet hücreleri ve daha az miktarda müköz glandlar östaki mukozasını oluşturmaktadır. Östaki tüpü açılma basıncı sıçanlarda da insandaki gibidir (15).Sıçan ve insan mukozası mukosilyer transport sistemi dağılımında da benzer özellikler gösterir(21).

AKUT OTİTİS MEDIA

Tanım

AOM, orta kulak ve temporal kemiğin havalı boşlukları ile östaki borusunu kaplayan, mukozanın ani başlayan, enfeksiyon belirtisi ve bulguları ile seyreden bir otitis media tipidir (22). Senturia ve ark. ile Paparella ve ark.'na göre AOM, enfeksiyöz orijin olsun veya olmasın orta kulak kavitesinin inflamasyonudur. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Komitesinin 1992 yılında yaptığı tanımlamaya göre AOM: kulak ağrısı, kulak akıntısı, işitme kaybı gibi spesifik veya ateş, letarji, iritabilite, iştahsızlık, kusma ve diyare gibi non-spesifik belirtisi ve bulgularla desteklenen orta kulakta sıvı varlığıyla beraber olan orta kulak inflamasyonudur (1).

Sonuçta AOM'de etyoloji ya da patogenez ne olursa olsun orta kulak boşluğunda inflamasyon vardır (1).

AOM'nin Epidemiyolojik Özellikleri

AOM çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık görülen hastalıktır (23). Üç yaşına kadar çocukların üçte ikisinden fazlası en az bir kez ve üçte biri de üçten fazla AOM atağı geçirmektedir. En yüksek prevalansın ilk 2 yılda olduğu ve altı yaşından sonra AOM insidansının anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür (1). İlk 7 yaş grubundaki çocukların % 90'ı en az bir defa otitis media atağı geçirirken, % 75'inde birden fazla atak görülmektedir (23). Bluestone'a göre soğuk algınlığı % 23 oranıyla en sık görülen çocukluk çağı hastalığı iken, AOM % 19 ile ikinci sırada yer almaktadır (22). Tanı konulup uygun zamanda tedavi edilmezse hayatı tehdit edici komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Orta kulakta oluşan efüzyon iletim tipi işitme azlığına neden olabilir, bu durumda da konuşma ve dil gelişiminde bozuklukların görülmesi olasıdır (1).

Akut otitis media sıklığını etkileyen risk faktörleri:

1. Üst solunum yolu enfeksiyonu
2. Kış mevsimi
3. Hipertrofik adenoid dokusu
4. Genetik ve ailesel faktörler

Seyrek ve ikincil risk faktörleri:

1. Ebeveyn veya kardeşinde üst solunum yolu enfeksiyonu
2. Cinsiyet
3. Coğrafi faktörler ve yaşanılan mekana ait faktörler
4. Allerjik yapı
5. Ebeveynin allerjik yapısı
6. Kalabalık ev
7. Evde sigara içilmesi
8. Ev ortamının nemliliği
9. Lokal ve genel bağışıklık yetersizlikleri

Tablo 1: AOM'de yaş gruplarına göre risk faktörleri

Neonatal yaş	1-21 Ay	1-6 Yaş	6-12 Yaş
-Mekonyum kontaminasyonu -Uzamış doğum	-Prematürite -Düşük doğum ağırlığı -Erken biberon kullanılması -Kreş ve bakımevine gitmek	-Kreş ve yuvaya gitmek -Yaşamın ilk bir yılında sık AOM geçirmek	-Hastalık risk faktörlerine daha az bağlıdır.

Howie, Plousard, Slayer ve Steele ve ark. AOM'ye yatkın çocuk özelliklerini tanımlamışlardır. Buna göre altı ay içerisinde 3, 12 ay içerisinde 4 veya daha fazla AOM geçiren çocuklar, 6 aydan önce AOM geçiren bebek ve bu bebeğin AOM'ye yatkın kardeşinin olması ya da yaşamın ilk yılı içinde 2 kez AOM geçiren çocuklar AOM'ye yatkın çocuklardır (1).

Risk faktörleri tek tek ele alınacak olursa:

a. Yaş ve cinsiyet: AOM'ye yakalanma sıklığı ilk iki yaşta çok yüksektir. Bu sıklık özellikle altıncı aydan sonra giderek artar. AOM'nin en sık görüldüğü zaman

dilimi 6-11. aylar arasındır. İlk iki yaşta AOM sıklıkla bilateraldir ve kız ve erkek çocuklar arasında prevelans açısından fark yoktur. 2-5 yaşlar arasında tek taraflı olgular artmaya başlar ve 5 yaşından sonra tek taraflı AOM daha sık görülür. İki yaşından sonra AOM erkek çocuklarda daha sık görülmektedir (22).

Çocukların % 80'i 3 yaşından önce en az bir kez AOM geçirirler ve % 40'ı ise 7 yaşına kadar 6 veya daha fazla akut otit atağı geçirmektedirler(24).

Çocuğun kreşe başlaması ile AOM insidansı ikinci yükselişini gösterir. Bu durum 11 yaşından sonra giderek azalır. Erişkinlerde ise AOM sıklığı çocuklarla karşılaştırılamayacak derecede düşüktür.

Ayrıca AOM sonrasında orta kulakta toplanan efüzyonun rezolüsyon süresi çocuklarda daha uzundur. AOM'den sonra efüzyonların yarısı ilk dört haftada kaybolur. Bu oran 8. haftada % 80'e çıkar. Olguların % 20'sinde ise kronik efüzyon olasılığı vardır (22).

b. Irk: Beyaz ırkta AOM sıklığı siyah ırka göre daha fazladır. Eskimolarla, Afrika, Amerika ve Avustralya yerlilerinde AOM sıklığı diğer ırklara göre daha yüksektir (22). Otit sekelinin dünya genelinde coğrafik dağılımı da dengesizlik gösterir. Doğu pasifik ve Doğu Asya bölgelerinde daha sık görülürken Afrika'da daha az oranda görülür (24).

c. Sosyoekonomik koşullar: Bu başlık altında bir çok faktör yer alır. Kalabalık aileler halinde yaşama, kötü hijyenik şartlar, yetersiz beslenme, okullardaki çocuk sayısı gibi faktörler AOM'nin daha sık ve erken yaşta görülmesine katkıda bulunan faktörlerdir (24).

d. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları: Kalabalık aileler ve okullarda çocuğun sık ÜSYE'ye yakalanma olasılığının fazla olması, bu çocuklarda AOM ile sık karşılaşılmasının en önemli sebebi olarak gösterilmektedir (22). AOM için en önemli etyolojik faktör ÜSYE'dir. Bunların büyük kısmı viral olmasına karşın AOM sıklıkla bakteriyel bir enfeksiyondur. Hayatın ilk yılında yaklaşık ayda 1 kez ÜSYE geçirilir ve bu enfeksiyonların komplikasyonu olarak 1/3 ile 1/4 oranında AOM görülür (1)

e. İklim ve mevsimsel dağılım: AOM soğuk iklimlerde daha sık görülür. AOM insidansı eylül'den marta kadar artarken, nisan ayından itibaren eylül ayına kadar giderek

azalır. Teele ve ark. tarafından en az bir kez AOM'ye yakalanma sıklığı kış aylarında % 51 iken, bahar aylarında % 48, yaz aylarında ise % 27 olarak bildirilmiştir (22).

f. Allerji: Allerjinin AOM etyolojisindeki yeri tartışmalıdır. Alerji daha çok bahar aylarında görülürken AOM'nin kış aylarında sık görülmesi göz önünde bulundurulursa ikisi arasında yakın bir ilişki olmadığı fikri ortaya çıkmaktadır (1). Allerjik bireylerde AOM'nin sık görülmesi ise alerjinin etyolojik faktörlerden birisi olduğu tezini desteklemektedir (25). Ayrıca nazal allerji rekürren ÜSYE'ye neden olarak AOM' ye zemin oluşturabilmektedir (22).

g. Adenoid hipertrofisi: Adenoid dokusu bir enfeksiyon rezervuarı oluşturarak ve kraniyofasial gelişimi etkileyerek AOM'ye predispozisyon oluşturur (22).

h. Kraniofasial anomaliler: AOM insidansı yarık dudak ve damaklı çocuklarda daha fazladır. İzole yumuşak damak yarığı ya da submukozal sert damak yarığı olanlarda da AOM insidansı normalin üstündedir. Cerrahi tedavi ile yarık damağın onarılması AOM insidansını azaltmaktadır (22). Tuba östaki obstrükte olacak olursa bunu iki durum takip eder. Birincisi mukosilier aktivitenin bozulması. İkincisi orta kulakta oluşan negatif basınç nedeniyle bakterilerin nazofarenksten orta kulağa daha kolay geçmesidir (26).

i. Konjenital ve akkiz bağışıklık sistemi bozuklukları: Özellikle IgG subklas eksiklikleri, AIDS, kortizon ve kemoterapi sonrasında ortaya çıkan immünite defektleri AOM'ye yakalanma olasılığını arttırmaktadır (22). Nazofarengeal kolonizasyonu büyük ölçüde kontrol altında tutan sekretuar IgA eksikliği olan çocuklar da AOM'ye yatkın çocuklardır (26). Kronik sistemik hastalıkların seyri sırasında da AOM insidansı artmaktadır. İmmotil silia sendromunda AOM ilk belirti olabilir. Bu nedenle küçük çocuklarda sinüzit, bronşektazi ve dekstrokarde gibi belirtiler araştırılmalıdır (22).

j. Anne sütü: Anne sütü ile beslenenlerde inek sütü ile beslenenlere göre AOM insidansı daha düşüktür. Burada en önemli faktör anne sütü ile alınan antibakteriyel ve antiviral faktörlerin sağladığı enfeksiyonlara dirençtir. Biberonla beslenme sırasında östaki borusuna olan reflü miktarının fazlalığı da bir diğer önemli faktördür (22). Kanada Eskimoları'nda yapılan bir çalışmada AOM insidansının biberonla beslenen çocuklarda anne sütüyle beslenen çocuklara göre 10 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (1).

k. Sigara: Ev ortamında sigara içilmesinin hem nazofarengeal hem de östaki borusunun klirensini bozduğu iddia edilmektedir. Sigara içilen ortamda bulunan çocuklarda sigara içilmeyen ortamdaki çocuklara göre daha sık AOM atakları görülmektedir (27).

l. Gebelik ve doğuma ilişkin faktörler: Prematürelde, uzamış doğum eylemi olanlarda, düşük doğum ağırlığı olanlarda AOM'ye daha sık rastlanmaktadır. Doğum sonrasında entübe edilen çocuklarda da AOM insidansı daha fazladır (22).

AOM Patolojisi

AOM'nin patolojisi hakkında bugüne kadar yapılmış olan deneysel hayvan modelleri ve temporal kemik çalışmaları oldukça değerli bilgiler vermiştir.

AOM'da ilk ortaya çıkan değişiklik ödem ve kapiller dolgunluktur. Orta kulakta ve havalı boşluklarda polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu gerçekleşir ve bunu takiben boşluklarda pürülan sekresyon birikir. Bu sırada mukozada inflamasyona bağlı diffüz silier paralizi ve periostit oluşur. Kulak zarı kalınlaşmıştır ve orta kulak mukozasında küboidal epitel metaplazisi gelişir. Epitelde ülserasyon gelişirse granülasyon dokusu oluşur ve bu durum havalı boşlukların tıkanmasına ve kemik erimesine neden olur (1,22).

Süreç uzadıkça ödemin yerini fibrozis alır ve ortamda lenfositler görülmeye başlar. Granülasyon dokusunun lamina propriasının gelişmesi ile polip ve burjon dokuları oluşur. Bütün enfeksiyonlarda iyileşme fibrozisle sonuçlanır. Sonuçta havalı boşluklar kısmen tıkanacak ve pnömatizasyon gerileyecektir. Daha ileri evrelerde mukozada değişimler görülür. Kolumnar epitel ortaya çıkar ve goblet hücrelerinin sayısı artar. Mastoid kavitenin iyileşmesi genellikle orta kulağın iyileşmesiyle birlikte seyreder. Ancak bazı olgularda mastoid kavitede kolesterol granülomları oluşabilir ve sonuçta akut mastoidit gelişir. Bu durumda komplikasyon gelişme riski de artmıştır (1,22).

AOM'de Patogenez

AOM'nin ortaya çıkması için patojenin orta kulağa ulaşması gerekir. AOM'nin öncesinde viral nazal enfeksiyonlar sıklıkla vardır. AOM etkeni patojen eş zamanlı olarak nazofarenkste % 97 oranında bulunmuştur (1). Östaki borusunun koruyucu özelliğinin olmadığı hastalarda veya anormal basınç değişikliklerinde nazofarenkstekki patojen orta kulağa aspire edilir. Bu nedenle ÜSYE ve östaki fonksiyon bozukluğu AOM gelişmesinde rol oynayan en önemli faktörlerdir (22). Bluestone ve ark. tarafından çocuklarda yutma sırasında orta kulağa olan reflü radyolojik olarak gösterilmiştir. Orta kulaktaki negatif basıncın bir nedeni de burun çekmedir. Pateolus tuba östaki'si olan çocuklar otitis media açısından risk altındadırlar. Bu risk ilk kez Sade tarafından tanımlanmıştır (1). Patojen orta kulağa timpanik membrandaki perforasyonlar ve hematojen yolla da ulaşabilmektedir (22).

Enfeksiyon, östaki fonksiyon bozukluğu, allerji, barotravma ve immünite bozuklukları orta kulak mukozasını irrite eder ve iltihabi mediyatörlerin salınmasına neden olur. Bunların ortaya çıkması ile vasküler geçirgenlik artar ve salgı bezlerinin aktif hale gelmesiyle orta kulakta efüzyon birikir.

a. AOM ve İmmünoloji: Orta kulak efüzyonlarında bütün büyük molekülü immünglobülinler, komplemanlar, immün kompleksler ve iltihabi olayın kimyasal mediatörleri bulunmaktadır (22).

Tedaviye rağmen ağır seyreden, sık tekrarlayan, beraberinde rekürren sinüzit, bronşit ve gastrointestinal bozuklukları olan olgularda immün sistem defektinden şüphelenilmelidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda AOM sırasında saptanan iki tip immün sistem defekti bildirilmiştir. Bunlardan IgG-Kompleman eksikliği ve B lenfosit olgunlaşmasındaki gecikmedir (22).

b. AOM ve Allerji: Allerjinin AOM oluşumundaki rolünü destekleyen bulgular:

- AOM olgularının bazılarında alerjik rinit ve astıma rastlanmıştır.
- Olguların bir kısmında alerjik hastalık için pozitif aile öyküsü vardır.
- AOM olgularının bazılarında serum ve orta kulak efüzyonunda IgE seviyeleri yüksek bulunmuştur.

- Orta kulak mukozasında mast hücreleri bulunmuştur.

Yukarıda saydığımız bulguların yanında allerjinin AOM patogenezindeki rolünü desteklemeyen bazı bulgular da vardır:

-AOM olgularında aile öyküsü % 25'in altındadır.

-AOM kış aylarında daha sık görülürken, allerjinin daha sık görüldüğü yaz ve bahar aylarında daha az görülmektedir.

-Allerji ile birlikte rekürren otitis media (ROM) şikayeti olan hastalarda alerji tedavisi ile AOM sıklığı azalmamakta fakat allerjik reaksiyonlarda azalma görülmektedir (22).

AOM Mikrobiyolojisi

AOM etyolojisinde rol alan bakteriler dünya geneline bakılırsa her yerde aynıdır. Vakaların % 80 ila 90'ında parasentezle pozitif orta kulak kültürü sonucu alınabilir. Sıklık sırasına göre en yaygın görülen etkenler *Streptococcus pneumoniae* (% 35–60), *Haemophilus influenzae* (% 15–23) ve *Moraxella catarrhalis* (% 5–15) olarak sıralanır (3).

A grubu beta hemolitik streptokoklar 20. yüzyılın başında önemli bir AOM etkeniydi. Ancak bugün sıklığı giderek azalmaktadır (28). *Staphylococcus aureus*, anaerobik bakteriler ve virüsler daha az rastlanan ajanlardır (22).

Süt çocuğunda en sık AOM etkeni *S. Pneumoniae*'dir (22). En sık rastlanılan tipler sırasıyla 19, 23, 6, 14, 3 ve 18'dir (1). *H. İnfluenzae*'nin sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle kapsülsüz *H. influenzae* tipleri ROM etyolojisinde önemli rol oynamaktadır. *H. influenzae*'nin bu tiplerinin mukozal adezyon özelliği vardır ve adezyon gösterdikleri epitelde silier fonksiyonları bozdukları bilinmektedir (22). Altı aylıktan küçük çocuklarda AOM'den en sık bu iki mikroroganizma sorumludur. Ancak bu yaş grubunda gram (-) enterik bakteriler ve *S. aureus* ta sık görülmektedir. Beş yaş üzeri çocuklarda ve erişkinlerde *S. pneumoniae* önem kazanır ve *H. influenzae* daha az görülmeye başlar (1).

Hem çocuklarda hem de erişkinlerde önemli bir ÜSYE etkeni olan *Mycoplasma pneumoniae* nadiren AOM etkeni olarak karşımıza çıkar. Özellikle toplu yaşanan yerlerde ve kış aylarında sık rastlanan bir patojendir. Atipik pnömonilerin önemli bir bölümünde etkendir (22).

Sıklığı gittikçe artan bir diğer bakteri de *M. catarrhalis*'tir. 1970'lerden önce izole edilen *M. catarrhalis* türlerinin neredeyse tamamı penisiline duyarlıydı. Ancak günümüzde birçok tür beta laktamaz üretme özelliğine sahiptir (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda AOM'de virüs izolasyon oranları % 20'ye kadar yükselmiştir (22). Viral üst solunum yolu enfeksiyonları AOM için majör bir risk faktörüdür. AOM'de en sık viral etkenler rhinovirüsler, adenovirüs, parainfluenzae ve influenzae grubu virüsler ile respiratuvar sinsityal virüslerdir (RSV). RSV'nin AOM ile kuvvetli ilişkisi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (29). RSV'nin bir özelliği de non-typable *H. influenzae* gibi mukozal adezyon özelliği olan bakterilerin nazofarenkste kolonizasyonunu arttırmasıdır (22). Eş zamanlı viral ve bakteriyel enfeksiyon varlığında semptomların süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Serum C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin, enfeksiyonun bakteriyel veya viral olduğunun ayırımında faydalı olduğu yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir(1).

Nazofarenks mukozası ile orta kulak mukozası birbiri ile paralellik gösterir. Nazofarenksin normal florasını alfa hemolitik streptokoklar, neisserialar ve bakteroidler ile birlikte pnömokoklar, *H. influenzae*, stafilokoklar ve mikoplazmalar oluşturur. AOM atakları sırasında nazofarenks kültürlerinde genellikle non-typable *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* izole edilmektedir (22).

AOM' nin Klinik Özellikleri

Akut süperatif otitis media, ani başlayan kulak ağrısı, bazı vakalarda ateş ve genel bir halsizlik tablosu ile karakterizedir. Timpanik membran genellikle hiperemik ve bombeleşmiştir. Ani başlangıçlı ve kısa süreli olma özelliği konusunda uluslar arası bir konsensüs vardır. Enfeksiyon genellikle kendi kendini sınırlar ve 8-10 gün içerisinde düzelir. Komplikasyonlar batı ülkelerinde sık görülmesine de potansiyel olarak hayatı tehdit ederler (3).

Klinik olarak AOM'de görülen en önemli bulgu ve belirtiler aşağıda tartışılmıştır.

a. Kulak ağrısı: Genellikle hekime başvuru nedeni kulak ağrısıdır. Tek taraflı olabilir ve zaman zaman yer değiştirebilir. Ağrı yatar pozisyonda iken artar. Kulak ağrısının yanı sıra kulakta dolgunluk hissi, işitme kaybı, dengesizlik gibi yakınmalar

AOM lehinedir. Ancak ağrı her zaman AOM tablosunda görülmeyebilir. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada vakaların % 20'sinin ağrısız seyrettiği bildirilmiştir (30).

b. Ateş: Vakaların ancak yarısında ateş vardır ve 39-40 dereceye kadar çıkabilir. İki yaş altındaki çocuklarda devamlı yükselen ateş bakteriyeminin işareti olarak algılanmalıdır. Çocuğun yaşı küçük, ateş gittikçe yükseliyor ve genel enfeksiyon belirtileri belirginse komplikasyon olasılığı yüksektir. Bununla birlikte olguların yarısında ateş belirgin olarak yükselmez, subfebril seviyelerde seyreder (22).

c. Huzursuzluk: Hastanın oyun, uyku, beslenme alışkanlıkları değişmiştir. Ateşle birlikte bu bulguların birlikteliği AOM'yi düşündürmelidir.

d. Kulak akıntısı (otore): AOM'de perforasyonun geliştiğini gösterir. Genellikle perforasyonla birlikte varsa ateş düşer, ağrı azalır ve irritabilite belirtileri geriler. Akıntı başlangıçta kanlıdır, daha sonra pürülan karakter alır. Perforasyon oluşmazsa akıntı hasta için bir şikâyet oluşturmayacaktır (22). Bu nedenle kulak akıntısı AOM hastalarında her zaman görülemeyebilir. Akıntı 72 saat içerisinde kesilir ve perforasyon kapanır (30).

e. İşitme kaybı: AOM sırasında iletim tipi işitme kaybı ortaya çıkar. Ancak genellikle şikâyet oluşturmaz. Erişkin hastalarda ağrı başlamadan önce veya ağrı ile birlikte kulakta dolgunluk hissi şikâyet oluşturabilir.

f. Üst ya da alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri: ÜSYE, bir çok AOM atağının öncüsüdür. Anne-babadan kısa süre önce geçirilmiş ÜSYE öyküsü alınabilir. Var olan öksürük, burun akıntısı, ateş, halsizlik tablosuna kulak ağrısı ve kulakta dolgunluk şikâyetleri eklenebilir. Ayrıca mikoplazma, klamidia veya RSV pnömonileri sırasında AOM gelişebilir. Dış kulak yolunda büllerin görülmesi viral AOM lehine değerlendirilmelidir (22).

g. Fasial paralizi: AOM sırasında fasial paralizi nadiren görülür ve genellikle AOM'nin iyileşmesiyle düzelir. Başlangıçta standart antibiyotik tedavisi ve parasentez dışında özel bir tedavi gerektirmez (22).

AOM'nin Devreleri: AOM kliniği beş ayrı devrede incelenebilir. Bunlar hiperemi, eksüdasyon, süpürasyon, erime ve komplikasyon devreleridir. Pratikte bu devreler net olarak birbirinden ayırt edilemez. Pek çok olguda devreler birbirinin içerisine girmiştir.

a. Hiperemi devresi: AOM'nin ilk devresinde orta kulak ve östaki mukozasında hiperemi ve ödem görülür. Hasta bu sırada kulakta dolgunluk hissinden ve iletim tipi işitme kaybından yakınır. Otoskopik bakıda umbo, pars tensa, pars flaksida hiperemiktir ve genellikle bu hiperemi dış kulak yoluna doğru taşmıştır. Zamanla kulak ağrısı ortaya çıkar. Hafif ateş olabilir (22,30).

b. Eksudasyon devresi: Mukozal hipereminin ardından orta kulak, östaki borusu ve mastoid hücre mukozasındaki damarlardan serum, fibrin ve kan elemanları orta kulak, mastoid boşluk ve östaki borusuna transude olmaya başlarlar. Süreç ilerleyince orta kulakta mukozada goblet hücrelerinin sayısı artar ve timpanomastoid boşlukta eksuda birikmeye başlar (22).

Bu devrede orta kulak ve mastoid hücrelerde basınçlı eksuda birikir. Bakterilerin toksik etkisiyle ateş yükselir, kulak ağrısı artar ve işitme kaybı belirginleşir. Kulak zarı hiperemik ve ödemlidir. Arka kadran itilmiş ve bombeleşmiştir (30).

c. Süpürasyon devresi: Basınçlı eksüdanın da etkisiyle kulak zarında perforasyon gelişir. Sonrasında dış kulak yolundan sırasıyla kanlı, kanlı-pürülan ve pürülan kulak akıntısı görülür. Akıntının başlamasıyla birlikte hastanın ateşi düşer ve kulak ağrısı kesilir. Akıntı genellikle 72 saat içerisinde kesilir ve kulak zarındaki perforasyon kendiliğinden kapanır (1). Perforasyon geliştikten sonra ağrı hızla azalır ve ateş düşer. İletim tipi işitme kaybı ise bir süre daha devam eder. Perforasyon pars tensada ve küçüktür (30).

d. Erime (koalesans) devresi: Etkin antibiyotik tedavileri kullanıldığından bugün AOM'lerin büyük kısmı süpürasyon devresinde kalır. Olguların % 1-5'inde mastoid bölgede enfeksiyon ve inflamasyon devam eder. Hücreleri birbirinden ayıran kemik dokuda dekalsifikasyon ve erime ortaya çıkar. Sonuçta birbiri ile birleşmiş hücrelerden oluşan geniş boşluklar ortaya çıkar. Bu dönemde başlangıç belirtileri olan ateş, ağrı ve akıntı az da olsa devam etmektedir. Mastoid hücrelerdeki erime ilerledikçe ve efüzyon arttıkça ateş yükselir, halsizlik, iştahsızlık ve huzursuzluk tekrar ortaya çıkar. Bu hastalarda dış kulak yolu arka üst duvarda yumuşama ile birlikte kulak arkasında mastoid üzerinde kızarıklık ve şişlik fark edilebilir(1,22).

e. Komplikasyon devresi: Enfeksiyon ve inflamasyonun mastoid boşluğun dışına taşması ile komplikasyonlar ortaya çıkar. Mastoid içerisinde toplanan efüzyon beş ayrı yönde ilerleyerek komplikasyonlara neden olabilir.

Akut Otitis Media Komplikasyonları

Orta kulak enfeksiyonunda komplikasyon denildiğinde, enfeksiyonun orta kulak mukozasının ve periosteumunun dışına taşması anlaşılır (1). Antimikrobiyallerin erken dönemde kullanılmasının mastoidit, menejit, intrakranial abse gibi komplikasyonların insidanslarını azalttığı öngörülmektedir (26). Bugün komplikasyon oranları belirgin olarak azalmış olsa da hala dünya genelinde komplikasyonlu AOM vakaları ortaya çıkmaktadır (31). Akut mastoidit gelişenlerin % 49-72'si ve intrakranial komplikasyon gelişen hastaların % 86-88'i önceden antibiyotik tedavisi alan hastalardan oluşmaktadır (32). Otojen komplikasyonlar daha çok subakut ve kronik otitis media'da görülmesine karşın AOM'de de otojen komplikasyonlar görülebilmektedir (1). Bu komplikasyonlar hayatın ilk iki dekadı içerisinde en yüksek insidansa sahiptir.

Intrakranial komplikasyonlardan en fazla görüleni menenjit'tir. Bunu intrakranial abse, lateral sinüs tromboflebiti, epidural abse ve otitik hidrosefali takip eder (31).

Orta kulak enfeksiyonu 3 mekanizma ile yayılır. Üzerindeki dokunun inflamasyonu ve enfeksiyona bağlı kemik erozyonu oluşturarak direk yayılım yapabilir. Enfekte materyalin yayılımına izin veren doğumsal anatomik yollar veya dehisanslar aracılığıyla yayılabilir. Son olarak temporal kemikte seyredip dural sinüs ve tromboflebitli venler aracılığıyla da yayılabilir (1).

Oval pencere, yuvarlak pencere, juguler bulbus, petroskuamöz sütür ve fasial sinir üzerindeki dehisanslar doğuştan var olan yollar olabilir. Oval pencere üzerindeki dehisanslar yukarıda saydığımız yollar arasında en sık komplikasyon oluşumuna neden olan yoldur. Kemik erozyonlarından yayılım daha çok kolesteatomlu ve kolesteatomsuz kronik otitis media ile tümörlerde görülür. Periflebit ve tromboflebit yoluyla yayılım ise genellikle primer enfeksiyonun ilk 10 günü içerisinde gerçekleşir (1).

Tablo 2: Akut otitis media’da komplikasyonlar(1)

<u>Intratemporal</u>	<u>Ekstratemporal</u>	<u>Ekstrakraniyal</u>	<u>Diğer</u>
Kulak zarı perforasyonu	Menenjit	Bezold absesi	Gelişimsel
Kolesteatom	Ekstradural abse	Zigomatik abse	Davranışsal
Fasial paralizi	Subdural ampiyem	Postaurikuler abse	
Adziv otitis media	Otitik hidrosefali		
Kemik zincir defektleri	Fokal otitik ensefalit		
Mastoidit	Beyin absesi		
Petrozit	Lateral sinüs trombozu		
Kolesterol granülomu			
Labirentit			

AOM’de Tedavi

Akut otitis media tedavisi semptomatik tedavi, medikal tedavi ve cerrahi tedavi olmak üzere üç başlıkta toplanabilir. AOM’de klinik iyileşme tedavinin başlangıcından sonra 72 saat içerisinde semptom ve bulguların düzelmesi olarak tanımlanır (1).

Tablo 3: AOM tedavisinin amaçları (1)

Semptomların süresini ve iyileşme süresini kısaltmak.
Orta kulaktaki enfeksiyonu durdurmak ve etken mikroorganizmayı eradike etmek.
Efüzyon süresini kısaltmak ve işitme azlığını minimize etmek.
Rekürren enfeksiyonu ve kronik otitis mediaya gidişi engellemek.
Komplikasyonlardan korunmak.

Semptomatik Tedavi

Hastanın en belirgin şikâyetleri olan yüksek ateş ve kulak ağrısının en kısa sürede düzeltilmesi tedavinin en önemli amaçlarından. Bu amaçla analjezik ve antipiretikler kullanılabilir.

Tedavide kullanılan bir başka grup ta nazal dekonjestanlardır. Ancak nazal dekonjestanların AOM kliniğine olumlu ya da olumsuz bir etkisi gösterilmemiştir. Burun tıkanıklığı olan AOM hastalarında nazal dekonjestan kullanılabilir (30). İki yaşından büyük, genel durumu etkilenmemiş, yakın zamanda antibiyotik kullanmamış hastalar semptomatik tedavi için uygun hasta grubudur. Klinik tablo 48-72 saat içerisinde kötüleşirse tedaviye antibiyotik eklenmesi gerekir(1).

Analjezikler

Analjezik amaçlı en uygun grup non-steroid antiinflamatuvar ilaçlardır (NSAI). Lokal sıcak uygulaması da ilaç tedavisi dışında ağrıyı azaltan bir yöntemdir.

Aspirin

Analjezik antiinflamatuvar ilaçlar arasında yaygın kullanılan ve en ucuz olan ilaçtır. Beraberinde ÜSYE olan AOM hastalarında Reye Sendromu'na neden olabileceği düşünülmektedir (30).

Asetaminofen

Orta derecede analjezi sağlar ancak ibuprofenle birlikte kullanılırsa sinerjik etki gösterir (30).

İbuprofen

Analjezik ve antiinflamatuvar etkisi doza bağımlıdır. Analjezik etkisi aspirine eşittir. Asetaminofenle birlikte kullanılırsa analjezik ve antipiretik etkinlik artar (30).

Naproksen

Çocuklarda güvenilir değildir. Bu nedenle 14 yaş altında kullanılmaması önerilir. Emilimi besinlerden etkilenmez ancak gastrointestinal belirtiler görülebilir (1).

Antibiyoterapi

Antibiyotiklerin kullanıma girmesi AOM komplikasyonlarında dikkat çekici bir azalmaya neden olmuştur. 1930'lu yıllarda AOM olgularının süperatif ve intrakranial komplikasyonları çok yaygın olarak görülmekteydi. Ancak etkin antimikrobiyallerin

kullanıma girmesiyle hem hastalığın şiddeti hem de komplikasyonların görülme oranı azaldı (33).

Hastanın ilk görüldüğü ve tanı konulduğu zaman antibiyotik reçete edilmesinin faydaları olduğu gibi tedavi maliyeti, direnç gelişim riski ve olası yan etkileri artırma gibi dezavantajları da vardır. Bu durum göz önüne alınarak 1980'li yılların başında bazı Batı Avrupalı otörler başlangıçta hastanın takip edilmesini ancak semptomların 3 veya daha fazla gün süre ile sebat etmesi halinde antibiyotiklerin tedaviye eklenmesini önermişlerdir (1,33)

Yapılan iki meta analiz çalışmasında tedaviye antibiyotiklerin katılmasının ilk 24 saat içerisinde ağrının kesilmesine katkısının olmadığı, 24 saatten fazla ağrısı olanlarda ise ağrının kesilmesine anlamlı katkısı olduğu sonucuna varılmıştır. Orta kulaktaki efüzyonun gerileme hızında antibiyotiklerin etkinliği gösterilememiştir (1,24).

Gelişmiş ülkelerin birçoğunda antibiyotikler AOM'nin standart tedavisi içerisinde yer almaktadır. Ampisilin, amoksisilin veya amoksisilin-klavulanik asit preparatları en yaygın tercih edilen preparatlardır.

Antibiyoterapide en önemli noktalardan birisi de tedavinin süresidir. Bu sürenin seçilen antibiyotiğe göre değişkenlik göstermesi doğaldır. Antibiyotik seçilirken o bölgedeki bakterilerin antibiyotik duyarlılığının ve daha önce seçilen tedavinin başarısızlığı gibi durumların göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

AOM'de Antibiyotik seçimi

AOM'de antibiyoterapinin amacı enfeksiyonun bakteriyel nedeninin ortadan kaldırılması veya bütün bakterilerin öldürülmesidir. Etken bakterinin yetersiz inhibisyonu halinde persistan kolonizasyon veya dirençli suşlarla oluşmuş rekürrens sorunlarıyla karşı karşıya kalabiliriz (28).

Ciddi komplikasyonların önlenmesi amacıyla AOM tedavisinde antibiyotiklerin kullanılmasına rağmen komplikasyonlar halen görülmektedir. Tedavi başarısızlığını her zaman açıklayamasak ta hastaya bağlı, mikroorganizmaya bağlı ve tedavi yöntemimize bağlı çeşitli faktörler tedavi başarısını etkilemektedir (32).

Antibiyotik tercih edilirken kültür ve antibiyogram yapılması en güvenilir yöntemdir. Ancak AOM'nin sıklığı ve klinik özelliklerini düşündüğümüzde kültür

alınması yaygın olarak uygulanan bir yöntem değildir. Antibiyotik seçilirken ilacın etkinliği, tolerabilitesi, güvenliği, hasta uyumu ve maliyeti gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekir. Yine de bazı durumlarda kültür alınması gerekebilir(1,28). Tablo 4’te AOM’de kültür alınmasının gerekli olduğu durumlar verilmiştir.

Tablo 4: AOM’de kültür alınması gereken durumlar (1)

AOM geçiren çocukta septisemi düşünülüyorsa
AOM antibiyotiklere cevap vermiyorsa
Temporal kemik veya kafa içi komplikasyon varsa
Yenidoğanlarda AOM varsa

Ampirik tedavide ilk seçenek amoksisilindir. Ancak amoksisilin beta laktamaz üreten *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*’e etkili değildir. *S. pneumoniae* ve beta laktamaz üretmeyen *H. influenzae*’ya karşı ise oldukça etkilidir. Beta laktamaz üretimi *M. catarrhalis* için % 80-100 arasında, *H. influenzae* içinse % 15-20 arasında bildirilmiştir. İkinci kuşak sefalosporinler amoksisiline göre beta laktamaz üreten *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*’e daha çok etkilidir (1,30).

Üçüncü kuşak sefalosporinler *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*’e karşı mükemmel aktiviteye sahiptir. *S. pneumoniae*’ya ise etkinlikleri farklılıklar göstermektedir. Sefixim birçok *S. pneumoniae*’ya karşı etkisizdir. Klaritromisin ve azitromisin tüm bu patojenlere karşı etkilidir (1).

AOM’de antimikrobiyal etkinliği belirleyen en önemli faktör, tedavi sırasında orta kulaktaki sıvıda antibiyotik konsantrasyonunun ne kadar süreyle MIC 90’ın (Minimal inhibitory concentration) üzerinde kaldığıdır. Eğer bu süre tedavi aralığının % 60-70’i olursa kür oranı yaklaşık % 100 olmaktadır (30).

Pensilin allerjisi olanlarda, beta laktamaz nedeniyle tedavinin başarısız olduğu durumlarda, anaerobların bulunduğu mikst enfeksiyonlarda, komplikasyon varlığında, etkenin *S. aureus* veya *P. aeruginosa* olduğu biliniyorsa başta 2. ve 3. kuşak sefalosporinler olmak üzere lorakarbef, klaritromisin veya azitromisin tercih edilmelidir (1,30).

Başlangıçta ampirik antibiyotik tedavisine cevap vermeyen olgularda dirençli bakteriler, birlikte bulunan viral enfeksiyonlar, uygun olmayan antibiyotik kullanımı, tedaviye uyumsuzluk, bakterilerin ölmesine rağmen inflamasyonun sürmesi, konak direncinin bozulması, ilacın orta kulaktaki sıvıya düşük penetrasyonu düşünülmelidir. Tedaviye 48-72 saat içerisinde klinik yanıt alınamazsa farklı bir antibiyotiğe geçilmelidir (1).

Cerrahi tedavi

AOM tedavisinde miringotomi ilk kez 1802 yılında Astley Cooper tarafından uygulanmıştır. 1950'lere kadar kullanılan bir yöntem olmuştur. Bugün AOM tedavisinde miringotominin önemi şüphelidir. Antibiyoterapisiz miringotominin ise hastalığın iyileşme süresini ve işitme seviyesini etkilemediği gösterilmiştir. Bu nedenle hiçbir anlamı yoktur. Tablo 5'te AOM'de parasentez veya miringotominin gerekli olduğu durumlar verilmiştir (1,30).

Tablo 5: AOM'de parasentez veya miringotominin yapılması gereken durumlar (1).

Hasta eksüdasyon devresinde ve ağrı çok şiddetliyse
Komplikasyondan şüpheleniliyorsa
AOM'li çocukta septisemiden şüpheleniliyorsa
AOM antibiyotik tedavisine yanıt vermiyorsa

AOM olgularının takibi: AOM hastaları orta kulakta biriken efüzyon kaybolana kadar 1-2 haftalık aralıklarla takip edilmelidir. AOM'nin en sık görülen sekeli timpanik kavitede seröz veya mukoid sıvının kalmasıdır. AOM'nin ardından efüzyonların % 80'i 8 haftalık süre içerisinde kaybolur. Küçük çocuklarda bu süre daha uzun olabilir. Üç aydan daha uzun süre devam eden efüzyonlar kronik efüzyon olarak değerlendirilmelidir (22,30).

Efüzyonun takibi sırasında enfeksiyon ve inflamasyon belirtilerinin tekrar ortaya çıkması ve ağrı, ateş, huzursuzluk yakınmalarının ortaya çıkması yeni bir AOM atağı olarak düşünülmelidir. Bu durum persistan AOM olarak adlandırılır. Yetersiz antibiyotik

alan hastalarda daha sık görülür. Kronik sistemik hastalıklar veya bağışıklık sistemi defektleri persistan AOM'ye yatkınlık ortaya çıkaran durumlardır (22).

OKSİDATİF STRES VE SERBEST RADİKAL HASARI

Oksijen insan yaşamı için hem esansiyel, hem de toksiktir. Adenozin trifosfat (ATP) üretilmesi, detoksifikasyon ve biyosentez yollarındaki oksidasyon tepkimeleri için oksijene bağımlıyız. Ancak oksijen tek elektron aldığı zaman hücrenin lipidleri, proteinleri ve DNA'sı için tahrip edici reaktif oksijen radikallerine dönüşmektedir (34).

Serbest oksijen radikalleri; dış yörüngesinde tek sayıda serbest elektron bulunan, kimyasal olarak reaktif atom veya moleküllerdir. Organizmada “süperoksit” ve “hidroksil” gibi serbest radikallere ek olarak, “hidrojen peroksit” ve “hipoklorözasiit” gibi radikal olmayan fakat serbest radikal oluşturma potansiyeli bulunan zararlı oksijen türevleri de oluşabilmektedir (35,36).

Oksijen radikalleri ve bunların türevleri hücreler için öldürücü olabilir. Hidroksil radikali, proteinler ve DNA'da oksidatif hasara neden olur. Zar lipidlerinden lipid peroksitler ve MDA da oluşur. Serbest radikaller bazı durumlarda hastalık tablosunun direk nedeni olabileceği gibi bazı durumlarda bir başka olayın neden olduğu hücre harabiyetini şiddetlendirebilirler (34).

Hücreler reaktif oksijen türleri (ROS) ve diğer radikallerin neden olduğu hasara karşı kendilerini onarım olayları, serbest radikal üretiminin bölüklere ayrılması, savunma enzimleri ve internal ve eksternal antioksidanlar (serbest radikal süpürücüleri) ile korur. Savunma enzimlerinden SOD, süperoksit serbest radikallerini uzaklaştırır. Katalaz ve GSH-PX hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerini ortadan kaldırır. Vitamin E, vitamin C ve bitkisel flavanoidler antioksidan olarak etki gösterirler(34)

Hücrede Reaktif Oksijen Ürünlerinin Ana Kaynakları

Hücrede sürekli devam eden bir ROS üretimi vardır. Kullandığımız oksijenin % 3-5 kadar bir kısmı serbest radikallere çevrilir. Bunların organizmadaki ana kaynakları şunlardır.

1. Koenzim Q

Süperoksit üretiminin gerçekleştiği ana noktalardan bir tanesi mitokondriyal elektron taşıma zincirindeki Koenzim Q'dur (KoQ). KoQ'nun indirgenmiş şekli zar içerisinde serbest haldedir ve bir elektronu ortamdaki oksijene aktardığı zaman süperoksit oluşur (34).

2. Oksidazlar, Oksijenazlar ve Peroksidazlar

Hücredeki oksidaz, oksijenaz ve peroksidazların çoğu oksijene bağlanır ve bir metal yoluyla tek elektronlarını aktarırlar. Bu reaksiyonlarda oluşan serbest radikal ara ürünler kazara serbest kalabilir. Sitokrom P450 enzimleri tepkimelerden bu şekilde sızıntıya uğrayan serbest radikallerin ana kaynağıdır (34).

Hidrojen peroksit ve lipid peroksidazlar, peroksisomlar, mitokondriler ve endoplazmik retikulumda bulunan bir grup oksidazın ana tepkime ürünleri olarak enzimatik yoldan üretilirler. Örneğin monoamin oksidaz (MAO) enzimi bazı nöronların mitokondrilerinde H_2O_2 üretir. Peroksisomal yağ asiti oksidazı çok uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında FAD yerine H_2O_2 üretir (34).

3. İyonize Edici Işımlar

İyonize edici ışınlar suyu hidroksil ve hidrojen radikallerine parçalamaya yetecek düzeyde enerji içerirler. Ayrıca bu ışınlar organik hücrel bileşenlerle doğrudan çarpışarak organik radikaller de üretirler(34).

Oksijen Radikallerinin Hücre Bileşenleri ile Reaksiyonları

Oksijen radikalleri lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA ile reaksiyona girerek hücrede işlev bozukluğu yapabilirler.

1. Zara Saldırma: Lipid ve Lipid Peroksi Radikallerinin oluşması

Serbest radikaller, hücre membranlarındaki kolesterol ve doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Oksidatif hasarın temel etki mekanizması bu şekildedir (37,38).

Lipid moleküllerinin peroksidasyonu daima lipidin moleküler çatısını değiştirir ve harabiyete uğratar. Bu lipidler biyolojik zarların yapıtaşısı ise birbirlerine kohezyonla tutunmuş olan lipid-çift katman düzenlenmesi ve kararlı yapısal dizilim parçalanır. Mitokondrial zar yapısının bozulması ise daha fazla serbest radikal üretimi ile sonuçlanacaktır (34).

2. Proteinler ve Peptidler

Proteinlerde prolin, histidin, arginin, sistein ve metionin amino asitleri serbest radikal saldırısına özellikle yatkındır (34). Aminoasitler ile reaksiyona giren serbest radikaller, protein yapısındaki enzimlerin spesifik aktivitelerini ortadan kaldırırlar. Protein bağlanma ve enzim aktivitelerinde ortaya çıkan farklılaşma hücrede fonksiyonel bozukluklar oluşturur (39).

Oksidatif hasar sonucunda protein parçalanabilir veya kalıtları diğer kalıtlarla çapraz bağlar oluşturabilir. Serbest radikal hasarına karşı kullanılan en önemli savunma sistemlerinden olan glutatyonun oksidasyonu gerçekleşirse koruyucu etki azalacaktır ve hasar daha da artacaktır (34).

3. DNA

Oksijenden türeyen serbest radikaller DNA harabiyetinin en önemli kaynağıdır. Fe^{+2} 'nin DNA'ya özgül olmayan şekilde bağlanması hidroksil radikalının üretimini kolaylaştırır ve bu durum DNA'da baz değişikliklerine neden olabilir. Bu radikal deoksiriboz omurgasına saldırır ve iplikte kopmalar meydana gelebilir (40).

4. Karbonhidratlar

Serbest radikaller polisakkarit polimerizasyonunda artışa neden olurlar. Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucunda peroksitler ve oksialdehitlerin oluşmasıyla moleküler yapı tahrip olur (40).

Oksijen Toksisitesine Karşı Savunma Sistemleri

Antioksidan savunma enzimleri, diyetel ve endojen antioksidanlar, hücresel bölüklenme, metal sekestrasyonu ve hasarlı hücre yapıtaşlarının onarılması oksijen toksisitesine karşı organizmayı koruyan savunma mekanizmalarını oluşturur.

Antioksidan enzimler toksik olmayan ürünler oluşturmak için serbest radikal zincir reaksiyonlarının ara ürünleriyle reaksiyona girerler. Bölüklenme ile korunma deyimini ROS üretimine katılan noktaların hücrenin geri kalan kısmından ayrılmasını anlatır (34).

A. Antioksidan süpürücü enzimler

ROS'a karşı savunma süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazı kapsar.

1. SOD

Süperoksit anyonunun SOD tarafından hidrojen peroksit ve oksijene çevrilmesi çoğu kez birinci savunma hattını oluşturur. Çünkü süperoksit zincir tepkimelerinin güçlü bir başlatıcısıdır (34).

2. Katalaz

Hidrojen peroksit bir kez oluştu mu bunun hidroksil radikali oluşturmasının önlenmesi için suya indirgenmesi zorunludur. Hidrojen peroksiti indirgeyici enzimlerden bir tanesi katalazdır. Genel olarak peroksizomlarda bulunur. Bağışıklık sistemi hücrelerinde hücreyi kendi solunum patlamasına karşı koruyan bir enzimdir (34).

3. Glutatyon peroksidaz ve Glutatyon redüktaz

GSH-PX tarafından katalize edilen reaksiyonlarda sülfidril grupları hidrojen peroksiti suya, lipid peroksitleri toksik olmayan alkole indirgerler. Bu enzim ailesi hücre içinde esas olarak sitozol ve mitokondrilerde bulunur peroksizomlar dışında hidrojen peroksidin giderilmesinde kullanılan ana araçtır (34).

Okside olmuş glutatyon oluştuğunda bunun redoks döngüsünde glutatyon redüktaz tarafından sülfidril haline tekrar indirgenmesi zorunludur. İşte glutatyon redüktaz burada devreye girer ve okside glutatyona NADPH'dan elektron aktarılmasını katalize eder (34).

B. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar (Serbest Radikal Süpürücüler)

Serbest radikal süpürücülerin çoğu radikale bir elektron vererek onu nötralize eden antioksidanlardır. Dolayısıyla serbest radikalleri azaltırlar ve reaksiyon sonunda kendileri okside olurlar.

1. E Vitamini

Doğada en yaygın şekilde bulunan E vitamini (α -tokoferol), suda çözünen bir vitamindir ve ana işlevi zarları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktır. Metilasyon kalıbı yönünden farklı bir grup tokoferolden oluşan E vitamini ailesi içerisinde en etkili antioksidan α - tokoferol'dür (34).

2. Askorbik Asit

Askorbik asit (C vitamini) kollajen sentezinde rol alan bir koenzimdir. Aynı zamanda indirgenmiş askorbat elektronlarını redoks döngüsünde bağışlamak yoluyla E vitamininin indirgenmiş halini rejenere edebilir (34).

3. Karotenoidler

Karotenoidler β karoten ve benzeri bileşikleri içeren bir grubu tanımlar. Antioksidan etki gösterebilir çünkü O_2 singletini (singlet oksijen ileri derecede reaktif oksijen olup dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron bulunmamasına karşın tamamen boşalmış bir yörüngeye sahiptir) söndürebilirler (34).

4. Diyetteki Diğer Antioksidanlar

Bazı flavanoidler ksantin oksidaz gibi süperoksit anyon üretiminden sorumlu enzimleri inhibe etmektedir. Bazıları ise Fe ve Cu elementleri ile şelat oluşturarak bu elementlerin Fenton tepkimesine katılmasını olanaksız kılmaktadırlar (34).

5. Endojen Antioksidanlar

Ürik asit pürinlerin yıkımından oluşmakta ve plazmanın serbest radikal yakalama kapasitesinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Özellikle üst solunum yolunda diğer antioksidanların az miktarda bulunması göz önüne alınırsa önemi daha da artmaktadır (34).

Epifiz bezinden salgılanan ve sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, aydınlık-karanlık işaretinin iletimi gibi fonksiyonları olan melatonin hormonunun da serbest radikalleri nötralize edici bir özelliği vardır (34).

İNFLAMASYON

Ekzojen ve endojen olabilen çeşitli uyaranlar dokuda inflamasyon denilen karmaşık reaksiyonu başlatırlar. Kızarıklık, ağrı, şişlik ve ısı artışı inflamasyonun klasik majör kardinal bulgularını oluşturur.

İnflamasyon ve tamir, vücudun iç içe geçmiş savunma mekanizmalarıdır. İnflamatuvar reaksiyonla etken yok edilmeye çalışılırken, bazı durumlarda artmış reaktif inflamatuvar yanıt nedeniyle organ fonksiyonlarında bozulma meydana gelebilmektedir (41).

İnflamasyon patolojisi vasküler ve hücrel olaylar olmak üzere iki ana olayı içerir.

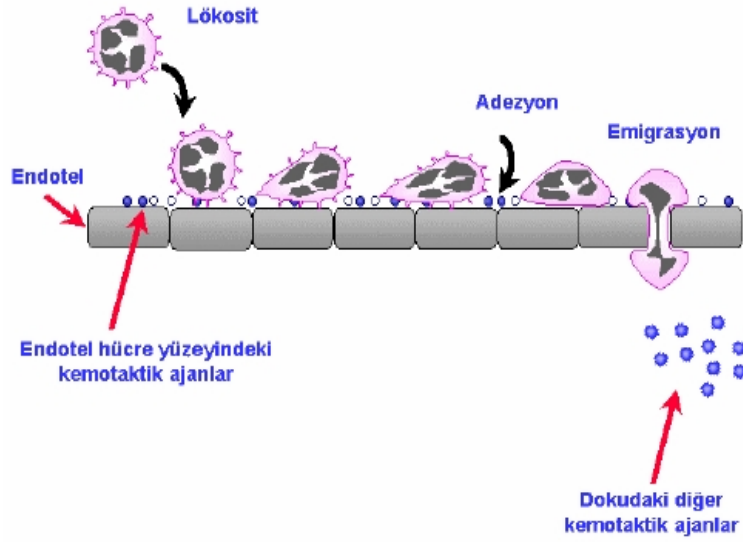
Vasküler Olaylar

1. Vasküler akım ve damar çapındaki değişiklikler: Arteriollerin dilatasyonu, dolaşımdan ekstravasküler boşluğa sıvı kaçağı ile nötrofillerin marjinyasyon ve emigrasyonu gibi olaylar gözlenir (41).

2. Vasküler permeabilite artışı: Vazodilatasyon sonucunda intravasküler hidrostatik basınç artar. Sonuçta başlangıçta transuda, ilerleyen dönemde ise eksuda vasfında sıvı interstisyel alana kaçar (41).

Hücrel Olaylar

Burada en dikkat çekici olay lökositlerin inflamasyon alanına göçleridir. Lökositlerde sırasıyla marjinyasyon, adezyon, emigrasyon, fagositoz ve lökosit ürünlerinin salınımı gerçekleşir (42).



Şekil 3: İnflamasyonda lökosit olayları (41)

İnflamasyonun Kimyasal Mediatorleri

Kimyasal mediatorler plazmadan, hasarlı dokudan ve hücrelerden salınırlar ve inflamasyondaki semptomlardan sorumludurlar (42).

Plazma kökenli mediatorler aktivitelerini kazanmak için proteolitik bir değişim süreci geçirirler (örneğin: kompleman sistemi). Hücreden salınan mediatorler granüllerde depolanır (mast hücrelerinde histamin) veya ihtiyaç halinde sentezlenirler (örneğin: prostoglandinler) (41).

Hemen hemen tüm mediatorlerin bağlandıkları spesifik reseptörleri vardır. Bilinen spesifik kimyasal mediatorler aşağıda sınıflandırılmıştır.

1- Vazoaktif aminler: Histamin, serotonin

2- Plazma proteazları

a) Kininler: Bradikinin, kallikrein

b) Kompleman sistemi: C3a, C5a, C5b-9

c) Koagülasyon-fibrinolitik sistem: fibrinopeptidler ve fibrin yıkım ürünleri

3- Araşidonik asid metabolitleri

- a) Siklooksigenaz yolu (prostaglandinler, tromboksanlar, endoperoksitler)
- b) Lipoksigenaz yolu [lökotrienler, hidroperoksieikozatetraenoik asid (HPETE), hidroksieikozatetraenoik asid (HETE)]

4- Lökosit ürünleri: Lizozomal proteazlar, serbest oksijen radikalleri

5- Trombosit Aktive Eden Faktör (PAF)

6- Sitokinler

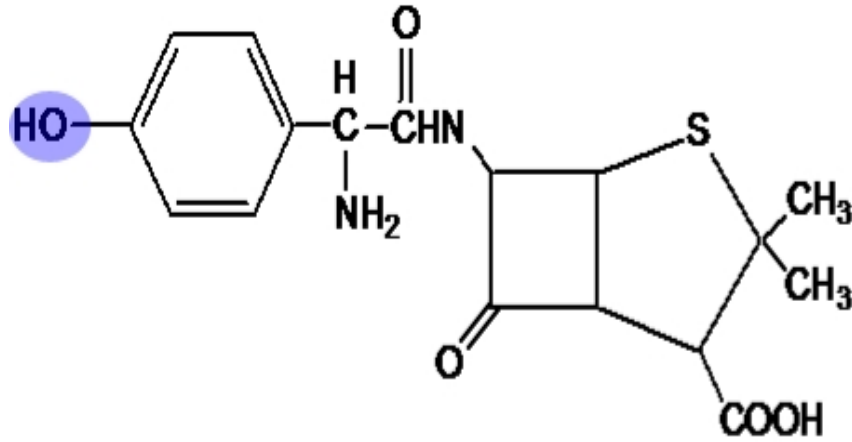
7- Büyüme faktörleri

8- Diğer medyatörler

İnflamasyonun temel amacı, organizmayı hücre incinmesinin neden ve sonuçları olan nekrotik hücre ve dokulardan temizlemek olan organizmanın koruyucu bir yanıtını oluşturmaktır. İnflamasyonda salınan kimyasal mediatörlerin hücreler üzerine etkileri karmaşık ve değişkendir. Çünkü vasküler düz kas hücreleri, nöronlar, immün ve inflamatuvar hücreleri hedefler. Bu hücreleri etkileyerek kimyasal mediatörlerin sentez ve salınımını, olası proinflamatuvar yanıtı değiştirmeye yönelik ilaç tedavileri, inflamasyondan kaynaklanan birçok sorunun çözümü için yeni stratejiler olabileceğini göstermektedir.

AMOKSİSİLİN

Amoksisilin penisilinler içerisinde sınıflandırılan yarı-sentetik bir antibiyotiktir. Bir ampisilin analogudur ve 6-aminopenisilanik asit molekülünden üretilmiştir. Amoksisilin molekülünün monohidrat, dihidrat ve trihidrat olmak üzere çeşitli hidrate formları geliştirilmiştir. Bunlar arasında en stabil olanı trihidrat formudur (43). Hem insanlarda hem de hayvanlarda gram pozitif ve gram negatifleri içeren geniş bir etki spektrumu olduğu görülmüştür. Fenil yan zincir hidroksilasyonu dışında ampisilinle kimyasal olarak benzer bir moleküldür. Amoksisilin kimyasal formülü (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-Amino-2-(4-Hidroksifenil)Asetil]Amino]-3,3-dimetil-7-oxo-thia-1-Azabisiklo[3.2.0]Heptan-2-Karboksilik asit şeklindedir (44).



Şekil 4: Amoksisilinin kimyasal formülü (44)

Tarihçe

Yakın zamana kadar insan morbidite ve mortalitesindeki en önemli faktör enfeksiyöz hastalıklardı. Bugün hala dünyanın bazı bölgelerinde ölüm ve sakatlık nedenlerinin önemli bir kısmını bu hastalıklar oluşturmaktadır. Özellikle Afrika ve Hindistan bölgesinde bu durum önemli bir halk sağlığı sorunu olarak göze çarpmaktadır.

1960'lı yıllarda beta laktam antibiyotiklerin dışındaki gruplarda toksisite riski nedeniyle kullanımlarında bazı sınırlamalar vardı. Sülfonamidlerin renal toksisitesi, streptomisin ve kanamisininin ototoksisite ve nefrotoksitesi, eritromisinin gastrointestinal yan etkilerinden doğan sınırlamalar gibi. Beta laktam antibiyotiklerin birçoğunda; penisilin G, V (gastrik asite dayanıksız), ampisilin, metisilin (nefrotoksik) ve sefalosporinlerden sefaloridin ve sefalotin'de (nefrotoksik) bazı toksit etkiler rapor edilmiştir (44).

1960'ların sonunda üriner sistem enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları hala yaygın mortalite ve bazen morbitide sebebi oluşturmaktaydı. 1970'li yıllara gelindiğinde ise mikst enfeksiyonlar, antibiyotiklere dirençli bakteriler, immünkompromize hasta enfeksiyonları, cerrahi ve hemodializ hastalarının enfeksiyonları gibi yeni sorunlar karşımıza çıkmaya başlamıştır. Bu durumlar ise karma enfeksiyonlara etkin ve geniş spektrumlu antibiyotiklere ihtiyaç oluşturmuştu.

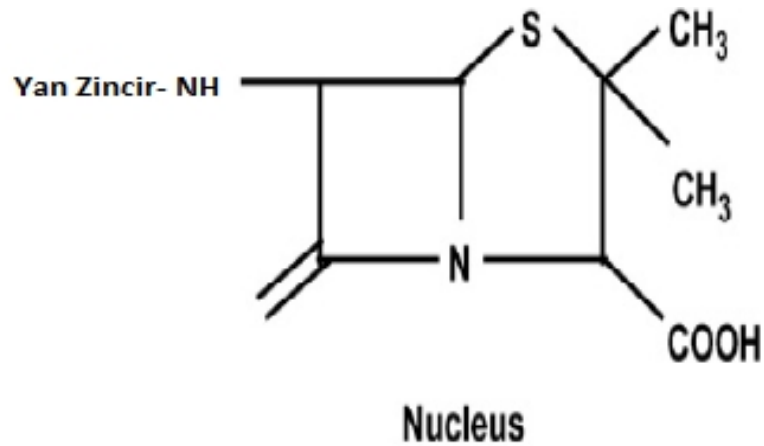
1972 yılında İngiltere’de amoksisilin geniş spektrumlu ve ampisiline göre biyoyararlanımı daha iyi bir antibiyotik olarak tanıtıldı. 1981 yılında SmithKline Beecham tarafından Amoksisilin’inin patenti alındı (44).

Amoksisilin’inin Gelişimi

Penisilinler bazik solüsyonlarda çözülebilen bir beta laktam halkası içerirler. Halkanın direncini arttırmak için 6. pozisyondaki amid grubu üzerine bir elektron çekilmiştir. Bu sayede beta laktam halkası bir tür koruma altına alınmıştır.

1950’lerde tüm beta laktam antibiyotik ailesi Penisilin G ve V olmak üzere sınırlı kullanım alanı olan iki bileşikten oluşmaktaydı. Molekülün yan zincirinin değiştirilmesiyle yeni antibiyotiklerin ortaya çıktığı görüldü ve bu konu büyük ilgi gördü. Fermentasyonla yan zincir prekürsörlerinin üretilmesi kullanılan yöntemlerden birisiydi. Ancak bu yöntemle üretilen ürünlerin yelpazesi ve çeşitliliği sınırlı kalmıştı (44).

Fermentasyon yöntemi ile daha sonra beta laktamaz dirençli metisilin üretildi. Burada yan zincir olmayan 6-aminopenisilanik asit (6-APA) kullanıldı. Daha sonra 1960’larda ampisilin ve 1970’te amoksisilin’inin sentezlenmesi gerçekleştirildi. Amoksisilin’inin etki spektrumu ve potensi ampisiline benzer ancak amoksisilin oral olarak verildiğinde daha iyi emilir ve ampisiline göre yaklaşık iki kat yüksek kan konsantrasyonları elde edilir (44).



Şekil 5: Penisilin molekülünün temel kimyasal şeması (44).

Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Amoksisilin beyaz renkli, hafif sülfür kokulu, fosfat, sitrat ve borat tamponları ile uyumlu hemen hemen beyaza yakın renkli bir tozdur. Amoksisilin sodyum suda iyi çözünür ancak saf etanolde az ve asetonda ise çok az çözünür. Amoksisilin trihidrat suda az çözünür, etanolde çok az ve yağda ise hemen hemen hiç çözünmezken alkali hidroksit ve seyreltik asit solüsyonlarında çözünür (44).

Kapalı ve açık kaplarda amoksisilin trihidrat, amoksisilin sodyumla benzer şekilde iki adımlı degradasyon gösterir. Kontrollü nem koşulları altında her ikisi de 1. derece degradasyon gösterir. PH 9'da amoksisilin dimerizasyon oranı diğer aminopenisilinlerden daha yüksektir. Amoksisilin sodyum tuzunun degradasyonu karbohidrat ve alkol varlığında ise daha hızlı gerçekleşir. Amoksisilin çözünürlüğü pH 4 ila 6 arasında en düşük değerlerdedir (44).

Farmakolojisi

Amoksisilin, duyarlı bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisid etki gösterir. Bakterinin hücre duvarında bulunan penisilin bağlayıcı protein 1A (PBP 1-A)'ya bağlanır. Transpeptidaz-C enziminin etki alanında etkinlik göstererek ve iki lineer peptidoglikan zinciri arasındaki bağlanmayı önleyerek hücre duvarı sentezinin üçüncü ve son basamağını inhibe ederler. Otolizin gibi enzimler aracılığıyla da hücre lizisi gerçekleşir. Kusurlu hücre duvarı sentezi sonrasında bakteri hücre içi ozmotik dengeyi koruyamaz. Amoksisilin gram pozitif etkinliği gram negatif etkinliğine göre daha yüksektir (44).

Geçen zaman içerisinde amoksisilin birçok enfeksiyonda etkinliği gösterilmiştir. Bunlar arasında akut otitis media, tonsillit, farenjit, laringeal enfeksiyonlar, akciğer enfeksiyonları, üriner trakt enfeksiyonları sayılabilir. Yayınlanmış raporlarda Chlamydia trachomatis, tifo, Lyme hastalığı, eritema migrans, mukopürülan servisit, peptik ülser ve menenjit tedavisinde de amoksisilin potansiyel aday olarak önerilmiştir. Ayrıca American Heart Association (AHA) ve American Dental Association (ADA) tarafından bakteriyel endokardit profilaksisi amacıyla

kullanılması önerilmiştir. Ancak beta laktamaz üreten bakterilere karşı klavulanikasit gibi bir beta laktamaz inhibitörü ile birlikte kullanılması daha uygun olacaktır (44).

Farmakokinetiği

Amoksisilinin intravenöz uygulanmasından sonraki farmakokinetiği birçok araştırmacı tarafından araştırılmış ve rapor edilmiştir. Başlangıçta periferik kompartmana hızlı bir şekilde dağılım gösterir. Erişkinlerde terminal eliminasyon yarı ömrü 1-2 saattir (45).

Amoksisilinin gastrointestinal sistemden emilimi oldukça iyidir. İnce barsak mukozasından emilimi pasif difüzyon ve aktif transport mekanizmalarını içerir. Sadece geniş antibakteriyel spektrumu ile değil, yüksek biyoyararlanımı ve 1-2 saat içerisinde pik plazma seviyelerine ulaşması nedeniyle de geniş bir kullanım alanına sahiptir. Eşit doz ampisiline göre biyoyararlanımı 1,5-3 kat daha fazladır. Amoksisilinin dağılım hacmi yaklaşık 0,26-0,31 L/kg'dır. Böbrek, kas, sinovyal sıvı, safra, göz sıvısı, amniotik içerik ve plasenta olmak üzere birçok dokuya dağılır. Ancak santral sinir sistemine geçişi fazla değildir. İnflamasyon olmadığı sürece serum seviyesinin % 10-60'ı kadar oranlarda santral sinir sisteminde görülebilir. Gözyaşı, ter ve tükürkte az miktarda bulunur (44). Akciğer dokusuna geçişi orta derecededir. Malignite nedeniyle pulmoner rezeksiyon yapılan hastalarda dağılım katsayısı 0,28-0,59 arasında bildirilmiştir (45). Büyük bir kısmı albümine olmak üzere % 17-20 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Amoksisilin ağırlıklı olarak idrarla değişmeden atılır. Yüksek konsantrasyonlarda böbreklerden kısmen geri kazanılır (44). Eş zamanlı uygulanan probenesid'in amoksisilinin üriner ekskresyonunu azalttığı görülmüştür. Böbrek fonksiyonları normal olan insanlarda tekrarlayan dozlardan sonra herhangi bir birikim görülmez (45). % 10-25 Oranında penisiloik asite metabolize edilir (44).

Amoksisilinin çocuklardaki farmakokinetiği de erişkinlerle benzerlik gösterir. Eliminasyon yarı ömrü intravenöz uygulamadan sonra 1,2 saat olarak bildirilmiştir. Erişkinlerle karşılaştırıldığında çocukların daha yüksek dağılım katsayısına (0,47-0,76 L/kg) ve klerense (360ml/dk/1,73 m²) sahip olduğu görülmüştür (45).

Mikrobiyolojisi

Çeşitli çalışma raporlarında amoksisilin 0,06 µg/ml-4 µg/ml MIC değerlerinde birçok mikroorganizmaya karşı etkin olduğu gösterilmiştir. *S. aureus* ve *S. epidermidis* için gerekli olan MIC değerleri daha yüksektir (256 µg/ml ve 64 µg/ml). Sağlıklı erişkinlerde serbest amoksisilin MIC değeri üzerinde kalma süresinin yaklaşık 13 saat olduğu görülmüştür (44).

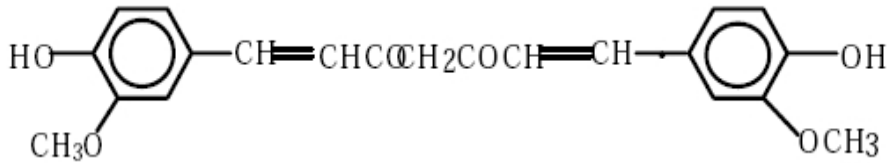
Amoksisilin klinik etkinliği diğer antibakteriyellerle karşılaştırıldığında farmakokinetik profili ve tolerabilitesi daha iyi olan bir moleküldür. Gram negatif etkinliğinin düşük olması ve bakteriyel direnç sorunu amoksisilin için üzerinde çalışılması gereken en önemli sorunlardır.

KURKUMİN

Kurkumin(1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-hepta-diene-3,5-dione) Zingibarecea ailesine ait *Curcuma Longa* bitkisinden üretilen lipofilik, fenolik bir bileşiktir. Renklendirici ve tatlandırıcı olarak Asya'da yaygın olarak kullanılan köri baharatının içerisinde bulunur (46). Kurkumin ilk kez 1815 yılında Vogel tarafından izole edilmiştir. 1870 yılında ise kristal formu (1,6-heptadiene-3,5-dione-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-(1E,6E) izole edilmiştir. Kurkuminin yapısının diferuloylmethan olduğu 1910 yılında Lampe tarafından tanımlanmıştır (47).

Kurkuminin Kimyasal Özellikleri

Kurkumin, *C. Longa*' da bulunan en önemli kimyasal bileşendir ve kimyasal yapısı 1973'te Rhoughley ve Whiting tarafından tanımlanmıştır (48).

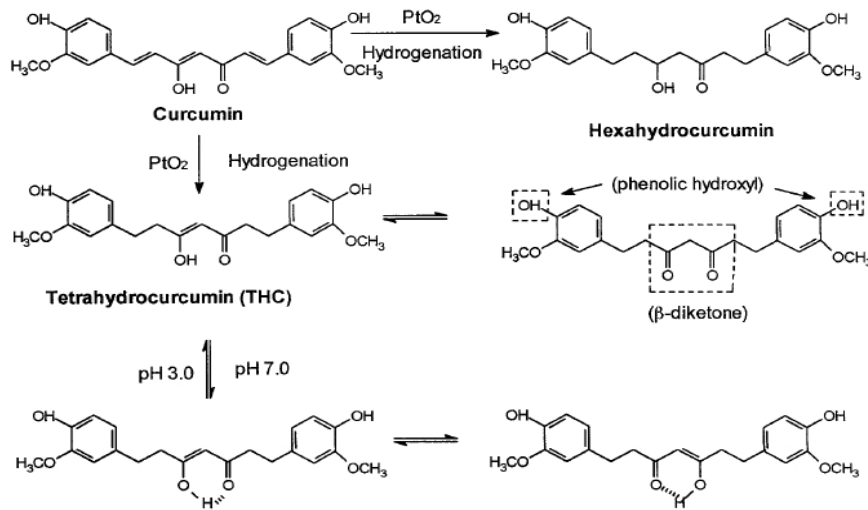


Şekil 6: Kurkuminin kimyasal yapısı (48)

Kurkumin bir bis- α , β -unsature β -diketondur. Keto ve enol formu bulunmaktadır. Bis keto formu asidik ve nötral solusyonlarla, hücre zarında hakim olan formudur. pH 3-7 aralığında kurkumin olağanüstü güçlü bir H atom donörü gibi davranır. Buna karşın pH 8'in üzerinde enol form hakimdir. Kurkumin bazik pH'a karşı dayanıksızdır ve 30 dakika içerisinde *trans*-6-(4-hidroksi-3 metoksifenil)-2-4-diokso-5-hekzanal, ferulik asit, feruloilmetan ve vanilline indirgenir. pH 7'nin üzerinde rengi sarıdan kırmızıya doğru döner (49). Moleküler ağırlığı 368,37 g/mol ve erime noktası da 176-177 °C'dir. Kurkumin suda çözünmez fakat etanol, alkali, asetik asit ve kloroformda çözünür (48,49).

Kurkuminin Farmakokinetik Özellikleri

Kurkuminin transformasyonu barsaklardan absorpsiyonu sırasında gerçekleşmekte ve oldukça polar, renksiz, transforme ürünler meydana gelmektedir (50).



Şekil 7: Kurkuminin Biotransformasyonu (50)

Kurkuminin absorpsiyon, metabolizma ve dağılımı kemirgenlerde yapılan birçok deneysel çalışmaya konu olmuştur. Sıçanlara oral kurkumin verilmesini takiben, %60'ının emildiği ve idrar içerisinde glukuronid ve sulfat konjugatları olduğu, ayrıca

kurkuminin büyük oranda gaitayla atıldığı görülmüştür. Radyoaktif H³ kullanılarak yapılan bir çalışmada oral yolla verilen kurkuminin büyük bir kısmının gaita ile atıldığı gösterildi. Sadece üçte bir oranında değişime uğramadan atıldığı aynı çalışmada gösterilmiştir. Kemirgenlerde yapılan bir başka çalışmada intravenöz verilen kurkuminin büyük bölümünün tetrahidrokurkumin ve heksahidrokurkumin glukronidleri şeklinde safraya salgılandığı gösterilmiştir. İntravenöz verilen dozun % 50'den fazlasının 5 saat içerisinde safraya salgılandığı görülmüştür. Bu bulgu kurkuminin barsaklardan absorpsiyonu sırasında transformasyona uğradığını ve enterohepatik resirkülasyona katıldığını düşündürmüştür (49).

Biyotransformasyona uğramış olan kurkuminin, stabil formunun tetrahidrokurkumin olduğu ve bu formun kurkuminin biyolojik etkileri üzerinde önemli role sahip olabileceği ayrıca kurkuminin reduksiyon ve glukuronidasyon gibi mikrozomal enzimatik reaksiyonlarla metabolik aktivite gösterebileceği bilinmektedir (50).

Kurkuminin Klinik Özellikleri

Kurkumin diyetlerde baharat, yiyecek ve tekstilde de renk verici ajan olarak kullanılmasının yanında birçok hastalıkta da tedavi amaçlı kullanılmaktadır (49). Kurkuminin birçok farklı farmakolojik aktiviteleri ve biyolojik faydaları son yıllarda önemli ölçüde dikkat çekmiştir (51).

1. Kurkuminin antikarsinojenik aktivitesi

Birçok araştırmacı kurkuminin tümör inhibisyon etkisini destekleyen veriler sunmuşlardır. Tümörlerin başlangıcının ve ilerlemesinin bu bileşik tarafından engellendiği veya azaltıldığı görülmüştür. Azuine ve ark. tarafından benzapiren ile indüklenen tümör formasyonunu kurkuminin inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca kurkumin iyi bir antianjiogenetik ajan olarak da tanımlanmıştır ki bu özelliği tümör oluşum mekanizmasındaki inhibitör özelliğini açıklamaya yardımcı olmaktadır. Kurkuminin sağlıklı hücrelere toksik etkisi olmaksızın kanser hücrelerinde apoptozisi indüklemesi antikarsinojenik potansiyelinin anlaşılmasına katkıda bulunur. Kurkuminin

HL60, K562, MCF-7 gibi çeşitli hücre dizilerinde apoptozisi indüklediği bildirilmiştir (52).

Kurkuminin osteoklastlar üzerindeki apoptotik etkisi de tavşanlarda yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir. Apoptozisin indüklenmesine paralel olarak kemik rezorpsiyonu dramatik olarak azaltılmıştır. Kanser ve inflamatuvar kemik hastalıklarının kemik rezorpsiyonunu arttırdığı düşünülürse kurkuminin bu gibi durumlarda kullanılabileceği düşünülmüştür (48).

2. Kurkuminin antiinflamatuvar etkisi

Kurkuminin inflamasyonda rol alan siklooksijenaz-2 (COX-2) ve lipooksijenaz (LOX) enzimleri üzerine inhibitör etkisi olduğu bildirilmiştir. COX-2 enzimi inflamatuvar reaksiyon süresince araşidonik asitten prostoglandinlerin sentezlenmesini indükleyen bir enzimdir. LOX ise araşidonik asitten lökotrienlerin sentezlenmesini indükler(52).

Kurkuminin Alzheimer hastalarında keratinositleri ve fibroblastları H₂O₂'ye bağlı oluşan hasara karşı koruduğu, ayrıca oksidatif ve inflamatuvar stresi azalttığı görülmüştür. Ancak Suryanarayana ve ark. tarafından düşük dozlarda(0.01%) kurkuminin oksidatif stresi arttırabileceği bildirilmiştir (52).

3. Kurkuminin antioksidan etkisi

Kurkuminin böbrek, kalp, beyin dokusu ile karaciğer hasarında oksidatif stresi ve doku hasarlanmasını azalttığı gösterilmiştir (53). Vitamin C ve E ile karşılaştırılırsa kurkuminin güçlü bir antioksidan etkinliğe sahip olduğu görülecektir. Bu özelliği ile kurkumin, birçok terapötik avantajı da beraberinde getirmektedir. Süperoksit radikalleri, hidroksi radikaller ve nitrojen radikalleri gibi birçok reaktif oksijen ürünleri açısından güçlü bir temizleyici olduğu gösterilmiştir. Çeşitli hayvan modellerinde lipid peroksidasyonu üzerindeki inhibitör etkisi de gösterilmiştir. Vasküler endotel hücrelerinde hem-oksijenaz üretimini arttırmak yoluyla oksidatif hücre hasarını azaltmıştır. Sıçanlarda miyokard hasarı oluşturmak suretiyle yapılan bir çalışmada lizozomal enzim salınımının kurkumin tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir. Ayrıca

kurkuminin apopitozisle ilişkili Fas ve Fas-L genlerinin ekspresyonunu inhibe ederek renal hasara karşı koruyucu etkisi de bildirilmiştir (54).

Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda da kurkuminin olumlu etkileri gösterilmiştir. Kurkumin burada lipid peroksidasyonunu baskılayıp, endojen antioksidan enzim aktivitelerini artırarak nöroprotektif etki göstermektedir (54).

4. Kurkuminin diğer etkileri

Oral yoldan alınan kurkuminin kolonik mukozadaki COX ve LOX enzimlerini inhibe ettiği görülmüştür. Bu durum yukarıda bahsedildiği gibi araşidonik asit metabolizmasını inhibe ederek antiinflamatuvar etkiye neden olur (55,56).

Kurkuminin antiaterojenik etkinliği de bulunmaktadır. Düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonu ateroskleroz gelişimde en önemli role sahiptir. Kurkumin tarafından bu oksidasyonun azaltılmasıyla antiaterojenik etki ortaya çıkmaktadır. Kurkuminin plazma kolesterol, lipoprotein ve trigliserit düzeylerini azaltarak ta ateroskleroz gelişimini önlediği bildirilmiştir (57).

Kurkuminin güçlü bir antitrombotik etkinliği vardır. Bu etkiyi COX inhibisyonu yoluyla gerçekleştirmektedir (56).

Psöriyazisli hastalarda topikal kullanılması durumunda klinik ve histolojik verilere göre psöriyazisi geriletmediği gösterilmiştir. Kurkuminin bu etkisinin ise immunomodülatör ve antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (58).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda ağırlıkları 200-250 gr aralığında değişen 24 adet wistar albino sıçan kullanıldı. Tüm işlemler, 1986 Uluslararası Strazburg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi şartlarına uygun olarak Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde, Etik Kurulu onayı (2011 HADYEK 028) alınarak veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirildi.

Denekler; 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 21C° ±1 sıcaklıkta, serbest yemek ve su alabildikleri, sıradan kafeslerde standart koşullarda barındırıldı.



Resim 3: Sıçanların laboratuvar ortamında görünümü.

Bakteri süspansiyonunun hazırlanması

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastane'si Mikrobiyoloji Laboratuvarında, hastalardan elde edilip -80 derecede stoklanmış olan streptococcus pneumoniae suşlarından biri, laboratuvarda hazırlanmış olan koyun kanlı agar (OXOİD LTD. Basingstoke, Hampshire, ENGLAND) pasaj alınarak %5 karbondioksitli etüvde (SANYO electric Co., LTD. JAPAN) 24 saat inkübe edilerek üretildi. Üretilen S. pneumoniae kolonileri kullanılarak BHI (OXOİD LTD, Basingstoke, Hampshire, ENGLAND) sıvı

besi yeri içeren tüpte 0,5 McFarland (yaklaşık $1,5 \times 10^8$ CFU/ml) bakteri süspansiyonu hazırlandı.

Otomikroskopik muayene ve bakteri inokülasyonu

Tüm sıçanlara, işlem öncesi 50 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı Warner Lambert, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Ksilazol, Provet Veteriner Ürünleri Sanayi, İstanbul, Türkiye) intraperitoneal enjeksiyonu ile anestezi uygulandı.

Otomikroskopik bakı altında tüm sıçanların timpanik membranları değerlendirildi, hiçbir olguda perforasyon ve enfeksiyon bulgusu gözlenmedi. Otitis mediayı indüklemek amacı ile tüm sıçanların sağ orta kulağına 0,5 McFarland olarak ayarlanmış olan bakteri süspansiyonundan 0.05 ml inoküle edildi. Bütün olgular intratimpanik inokülasyon ile eş zamanlı randomize olarak üç gruba ayrıldı.



Resim 4: Otomikroskopik muayene ve bakteri inokülasyonu

Çalışma grupları

Tablo 6: Çalışma gruplarının sınıflandırması.

1. Grup	8 adet yetişkin sıçan	Herhangi bir medikal tedavi verilmedi. Kontrol grubu olarak kabul edildi.
2. Grup	8 adet yetişkin sıçan	50 mg/kg/gün Amoksisilin IP, 10 gün, günlük tek doz
3. Grup	8 adet yetişkin sıçan	50 mg/kg/gün Amoksisilin IP ve 30 mg/kg/gün kurkumin IP, 10 gün, günlük tek doz

1. Grup; 8 adet yetişkin sıçan dahil edildi. Sıçanlara herhangi bir medikasyon uygulanmayarak kontrol grubu oluşturuldu.

2. Grup; 8 adet yetişkin sıçan dâhil edildi. Sıçanlara 10 gün boyunca, günlük 50 mg/kg amoksisilin (Clamoxyl*L.A. Pfizer, İstanbul, Türkiye) IP uygulandı.

3. Grup; 8 adet yetişkin sıçan dahil edildi. Günlük tez doz halinde, 10 gün süresince 50 mg/kg amoksisilinle (Clamoxyl*L.A. Pfizer, İstanbul, Türkiye) 30 mg/kg kurkumin (CUR, Sigma Chemical Co. St. Loius, MO, USA) IP olarak uygulandı.

Sıçanlarda analjeziyi sağlamak amacı ile asetaminofen 1-2 mg/kg 100 ml su içinde verildi.

Streptococcus pneumoniae inokülasyonu sonrası 5. günde orta kulaktaki akut otit bulguları sıçanlar sedatize edilerek ışık mikroskobu (HS MÜLLER-WEDEL INTERNATIONAL) altında incelendi. Grup 1 ve 3'te birer olguda akut otit bulgularına rastlanmadı ve bu denekler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızın 10. gününde sakrifikasyon öncesi tüm sıçanlara 50 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı Warner Lambert, İstanbul, Türkiye) ve 5 mg/kg ksilazin

hidroklorid (Ksilazol, Provet Veteriner Ürünleri Sanayi, İstanbul, Türkiye) IP enjeksiyonu ile anestezi uygulandı. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi amacıyla sıçanlardan kan örnekleri toplandı ve takiben sıçanlar sakrifiye edilerek temporal kemikleri total olarak dışarı alındı (Resim 5).



Resim 5: Rutin histolojik işlemler öncesinde sıçan temporal kemiği

Histopatolojik Değerlendirme

Dışarı alınan temporal kemikler %10'luk formaldehid solüsyonu içerisinde 24-48 saat arasında muhafaza edildi. Takiben temporal kemik örnekleri EDTA'lı dekalsifikasyon solüsyonu içerisinde bir hafta süre ile muamele edildi. Dekalsifiye edilen örnekler yaklaşık bir gün süre ile akarsu altında yıkandı. Örnekler, sırası ile % 70, 80, 90 alkol içerisinde bir saat ve % 100'lük alkol içerisinde iki saat süre ile bekletildi. Otuzar dakikadan toplam bir buçuk saat süre ksilen solusyonu tatbik edildi. Alınan dokular iki saat ve üç saat olmak üzere iki kez parafinize edildi. Takiben dokular bloklandı.Parafine gömülen dokulardan en az on kesit alınacak şekilde rotary mikrotom (LEİCA) ile 4 mikronluk kesitler alındı. Alınan kesitler sistematik rastgele yöntemle

örneklendi ve histopatolojik inceleme için Hematoksilen-Eozin (H.E.) ile boyandı. Boyanan kesitler Nikon Eclipse 50i ışık mikroskobunda incelendi.

İncelemeler üç kriter üzerinde durularak gerçekleştirildi. Birinci üzerinde durulan konu; lamina propriada gelişen inflamasyondur. Orta kulakta lamina propriada inflamasyon, bir alanda ölçülen inflamatuvar hücre sayılarak sınıflandırıldı. Bir alanda hücre görülmediğinde 0, 5'ten az hücre görüldüğünde +, 5'ten fazla hücre görüldüğünde ++ olarak kategorize edildi. İkinci kriterimiz epitelyal proliferasyon oldu. Değişim görülmemesi 0, subepitelyal doku içerisine çizgilenmeler +, subepitelyal dokuya daha geniş uzanım ++ olarak değerlendirildi. Üçüncü kriterimizi ise vasküler değişimler oluşturdu. Değişim görülmemesi 0, vasküler lümen artışı % 10-25 arasında +, vasküler lümen artışı % 25'ten fazla ++ şeklinde derecelendirildi.

Biyokimyasal Değerlendirme

Çalışma sonunda kurban edilen sıçanlardan topladığımız kan örnekleri çalışma gruplarına uygun olarak sınıflandırıldı. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı laboratuvarında santrifüj işlemi uygulandıktan sonra serum örnekleri ayrıldı. Toplanan örneklerden MDA seviyesi ile GSH-PX ve SOD aktiviteleri ölçüldü. Sonuçlar gruplar arasında istatistiksel olarak analiz edildi.

Serum SOD Aktivitesinin Ölçülmesi

SOD aktivitesi düzeyi, Sun ve arkadaşlarının yöntemi ile Durak ve arkadaşlarının yapmış olduğu modifikasyona göre tespit edildi (59). Bu yöntemde SOD aktivitesi, ksantin/ ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksit nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına dayanır. Meydana gelen süperoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek renkli formazon oluşturur. Oluşan kompleks 560 nm'de maksimum absorban verir. Enzimin bulunmadığı ortamda bu indirgeme meydana gelip mavi-mor renk oluşmaktadır. Ortamda SOD bulunduğunda ise NBT indirgenmesi gerçekleşmeyip mavi-mor renk meydana gelmemekte ve enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak açık renk oluşmaktadır.

Bir SOD ünitesi; NBT redüksiyonunu % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesidir. Sonuçlar U/ mL olarak ifade edildi.

Serum GSH-PX Aktivitesinin Ölçümü

GSH-PX aktivitesi Paglia ve arkadaşlarının yöntemine göre ölçüldü (60). GSH-PX ortamda hidrojen peroksit bulunduğunda redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) yükseltgenmesini katalizler. GSH-PX'in hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda oluşturduğu GSSG, glutatyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-PX aktivitesi NADPH'ın NADP'ye yükseltgenmesi sırasındaki absorban seviyesinde meydana gelen azalmanın 340 nm'de okunmasıyla hesaplanır.

Enzim Ünitesi: NADPH'ın birim zamanda okside olan mikromol miktarıdır.

Sonuçlar U/ L olarak ifade edildi.

Serum Lipid Peroksit (LPO) Düzeylerinin Ölçümü

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, tiyobarbitürik asit (TBA) ile 90 °C'de reaksiyona girer ve pembe renkli kromojen oluşturur. MDA düzeyinin tayini oluşan pembe renkli bileşiğin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanır.

Sonuçlar $\mu\text{mol} / \text{L}$ olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

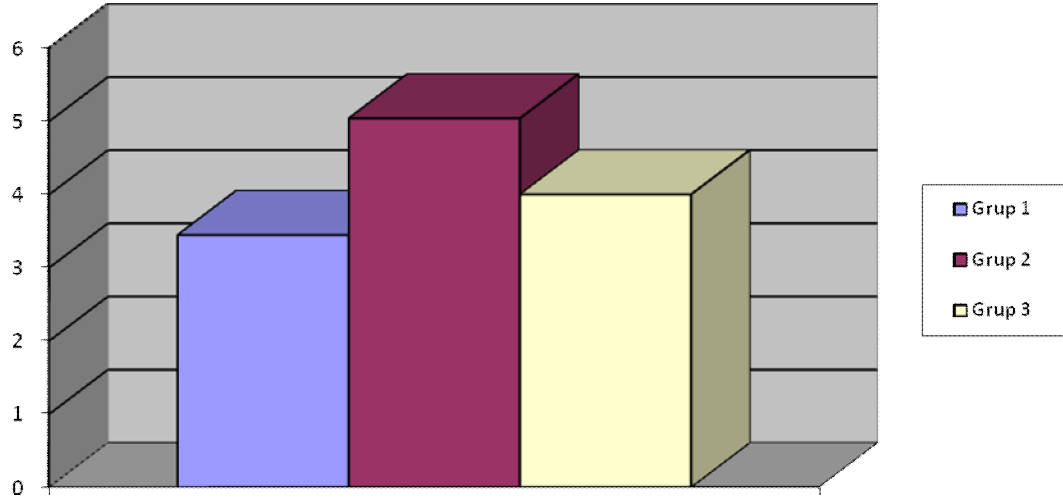
Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10,0 programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar biyokimyasal parametreler yönünden kendi aralarında tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. Aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunan gruplar Post Hoc Testlerinden 'LSD' testi ile karşılaştırıldı. Histopatolojik veriler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma Birimi (DETAB) Hayvansal Deney ve Araştırma Bölümünde 24 dişi sıçan üzerinde yapıldı. Tüm sıçanlara intraperitoneal 50 mg/kg ketamin baz alınarak yapılan anestezi altında orta kulağa 0,5 McFarlanda ayarlanmış olan bakteri süspansiyonundan 0.05 ml inoküle edildi. Sıçanlar kendi içinde 3 alt gruba ayrıldı. Grup 1'deki sıçanlar kontrol grubunu oluşturdu ve bu gruba çalışma süresince bakteriyel solüsyon uygulanması dışında herhangi bir işlem yapılmadı. Grup 2'deki 8 sıçana amoksisilin 50 mg/kg IP olarak günde bir kez uygulandı. Grup 3'teki 8 sıçana amoksisilin 50 mg/kg günde bir kez ve 30 mg/kg kurkumin günde bir kez IP olarak 10 gün boyunca uygulandı. Grup 1 ve grup 3'teki birer sıçan, 5. günde yapılan muayenede akut otit bulguları görülmediği için çalışma dışı bırakıldı. Timpanik membranda görülen hiperemi, bombeleşme ve orta kulakta efüzyon görünümü olanlar akut otitis media olarak değerlendirildi. 10. günde biyokimyasal parametreleri değerlendirmek amacıyla sıçanların kan örnekleri alındı. Alınan örneklerden glutatyon peroksidaz, superoksit dismutaz aktiviteleri ve malondialdehit seviyeleri bakıldı. Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra temporal kemikleri çıkarılarak histolojik işlemde geçirildi. Boyanan kesitlerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu, epitelyal proliferasyon ve vasküler değişimler değerlendirildi.

Biyokimyasal veriler tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında SOD seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı göze çarpmaktadır (F:2,492, p:0,109). Ancak istatistiksel farklılık olmasa da grup 3'teki SOD seviyeleri ortalamasının kontrol grubu ortalamasına göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 7: Ortalama SOD (U/ mL) değerlerinin gruplarda dağılımı



MDA seviyeleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir (F:3,728, p:0,043). GSHPX seviyeri karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (F:5,498, p:0,013). Gruplar arasındaki GSHPX ve MDA seviyeleri arasındaki farklılık önemli çıktığı için gruplar Post Hoc testlerinden LSD testi ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 8: Grup 1 'de biyokimyasal parametrelerin dağılımı

Madde	N	Aralık	En düşük	En yüksek	Ortalama
SOD	7	5,43	,48	5,91	3,4457
MDA	7	,90	1,59	2,49	1,9614
GSHPX	7	141,00	337,40	478,40	422,4714

Tablo 9: Grup 2’de biyokimyasal parametrelerin dağılımı

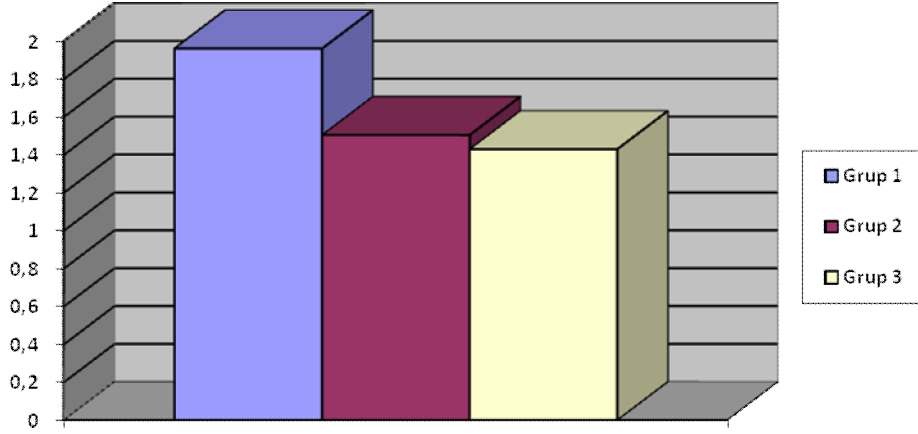
Madde	N	Aralık	En düşük	En yüksek	Ortalama
SOD	8	2,92	3,94	6,86	5,0413
MDA	8	,57	1,20	1,77	1,5050
GSHPX	8	192,80	361,50	554,30	456,7750

Tablo 10: Grup 3’te biyokimyasal parametrelerin dağılımı

Madde	N	Aralık	En düşük	En yüksek	Ortalama
SOD	7	3,91	2,48	6,39	4,0029
MDA	7	1,51	,62	2,13	1,4300
GSHPX	7	180,80	241,00	421,80	351,2429

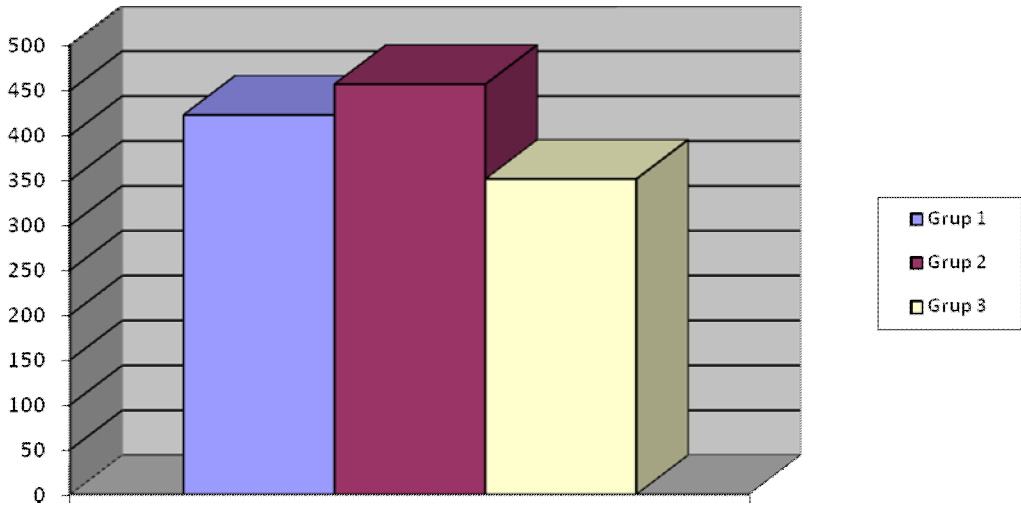
Grup 1 ve grup 3 MDA seviyeleri açısından karşılaştırıldığında MDA seviyesinin kontrol grubumuz olan grup 1’de anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir (p:0,021). Grup 1’i, grup 2 ile karşılaştırdığımızda da MDA seviyesinin grup 1’de anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (p:0,039). Ancak grup 2 ve grup 3 arasında MDA seviyeleri açısından anlamlı farklılığın olmadığı görülmüştür (p:0,719).

Tablo 11: Ortalama MDA ($\mu\text{mol} / \text{L}$) sonuçlarının gruplarda dağılımı



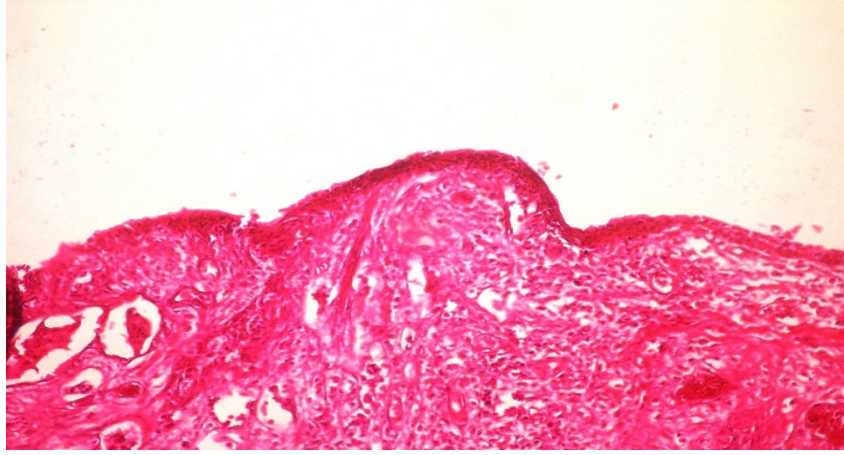
GSHPX aktiviteleri gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubumuzdaki sonucun Grup 3'e göre belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p:0,046$). Kontrol grubu ile antibiyotik verilen Grup 2 GSHPX aktiviteleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak farklılık olmadığı sonucu çıkmıştır ($p: 0,301$). Grup 2 ve Grup 3 kendi aralarında karşılaştırıldığında GSHPX aktivitesinin Grup 2'de belirgin olarak yüksek olduğu gözlenmiştir ($p: 0,004$).

Tablo 12: Ortalama GSHPX (U / L) değerlerinin gruplarda dağılımı

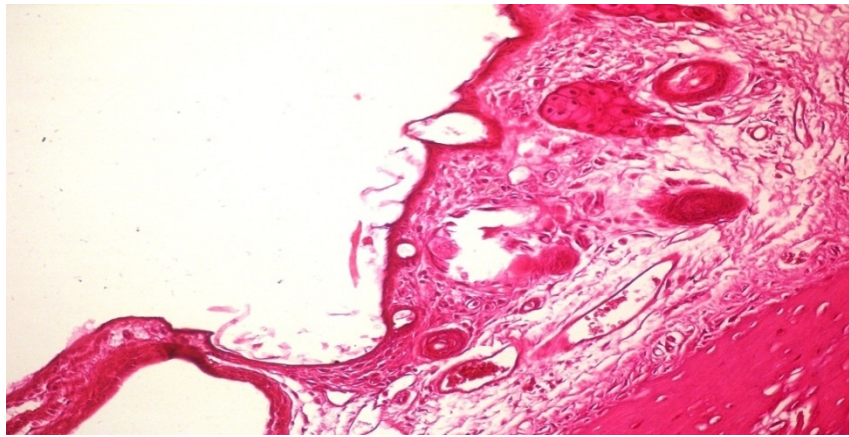


Kurkuminin etkinliğini histopatolojik olarak değerlendirmek amacıyla iltihabi hücre infiltrasyonu, vasküler proliferasyon ve epitelyal proliferasyon kriterlerini kullandık. Gruplar her üç kriter yönünden ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

İltihabi hücre infiltrasyonu açısından grupları karşılaştırdığımızda grup 3'te kontrol grubuna göre hücre infiltrasyon şiddeti azalmış olsa da aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ($\chi^2=0,599$, $p=0,741$).



Resim 6: Belirgin iltihabi hücre infiltrasyonu ve belirgin vasküler proliferasyon (Grup 2) (H.E.x 50)



Resim 7: Hafif iltihabi hücre infiltrasyonu ve hafif vasküler proliferasyon (Grup 1) (H.E.x 50)

Tablo 13: Grup 1’de iltihabi hücre infiltrasyonu sonuçları

Derece	Sayı	%
0	0	0
+	2	28,6
++	5	71,4
Toplam	7	100,0

Tablo 14: Grup 2’de iltihabi hücre infiltrasyonu sonuçları.

Derece	Sayı	%
0	0	0
+	2	25,0
++	6	75,0
Toplam	8	100,0

Tablo 15: Grup 3’te iltihabi hücre infiltrasyonu sonuçları

Derece	Sayı	%
0	0	0
+	3	42,9
++	4	57,1
Toplam	7	100,0

Vasküler proliferasyon açısından grupları karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı sonucu görüldü ($\chi^2=6,836$, $p=0,145$).

Tablo 16: Grup 1’de vasküler proliferasyon sonuçları.

Derece	Sayı	%
0	2	28,6
+	4	57,1
++	1	14,3
Toplam	7	100,0

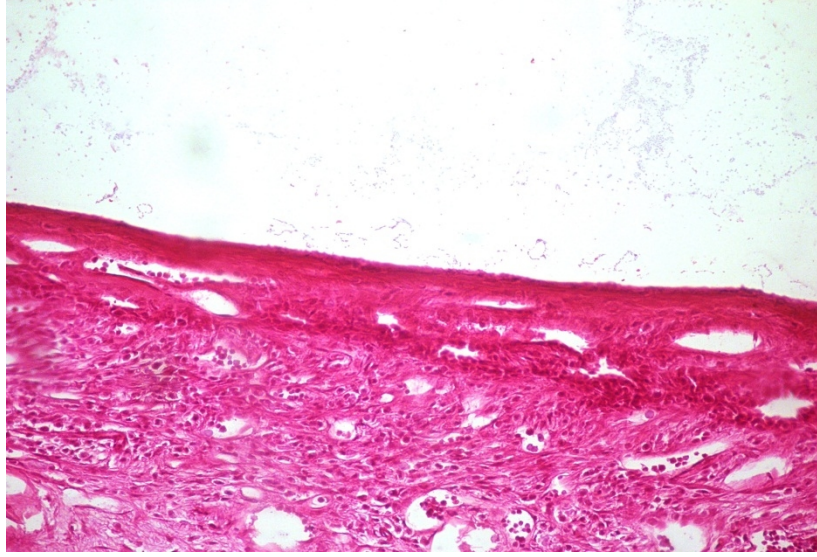
Tablo 17: Grup 2’de vasküler proliferasyon sonuçları

Derece	Sayı	%
0	0	0
+	3	37,5
++	5	62,5
Toplam	8	100,0

Tablo 18: Grup 3’te vasküler proliferasyon sonuçları

Derece	Sayı	%
0	0	0
+	3	42,9
++	4	57,1
Toplam	7	100,0

Epitelyal proliferasyon açısından grupları karşılaştırdığımızda grup 3’te kontrol grubuna göre epitelyal proliferasyonda azalma olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı görülmüştür ($\chi^2=3,282$, $p=0,512$).



Resim 8: Epitelyal proliferasyon ve belirgin iltihabi hücre infiltrasyonu (Grup3)
(H.E.x 50)

Tablo 19: Grup 1’de epitelyal proliferasyon sonuçları

Derece	Sayı	%
0	1	14,3
+	5	71,4
++	1	14,3
Toplam	7	100,0

Tablo 20: Grup 2’de epitelyal proliferasyon sonuçları

Derece	Sayı	%
0	3	37,5
+	5	62,5
++	0	0
Toplam	8	100,0

Tablo 21: Grup 3'te epitelyal proliferasyon sonuçları

Derece	Sayı	%
0	3	42,9
+	4	57,1
++	0	0
Toplam	7	100,0

TARTIŞMA

Akut otitis media orta kulak ve ilişkili olduğu havalı boşluklarda enfeksiyon belirti ve bulgularının görüldüğü, ani başlayan bir enfeksiyondur (22). Etyoloji ve patogenezi ne olursa olsun AOM'de orta kulakta bir inflamatuvar reaksiyon vardır(1).

Çocukluk çağında üst solunum yolları enfeksiyonlarından sonra en sık görülen hastalık AOM'dir (22,23). Epidemiyolojik araştırmalar çocukların % 50-70'inin 2 veya 3 yaşından önce ilk AOM ataklarını geçirdiğini göstermektedir (61). En sık görüldüğü dönem hayatın ilk iki yılıdır ve bu dönemden sonra sıklığı giderek azalır (1). Avrupa verilerine göre ortalama insidans çocuklarda 1000'de 268 olarak bildirilmektedir. Genel olarak çalışmaların yapıldığı bölgelere göre değişmekle birlikte AOM insidansı 1 yaşa kadar % 19-62, 3 yaşa kadar % 50-84 arasında değişmektedir (62).

Hastalığın sıklığı bazı risk faktörlerinin varlığına veya yokluğuna göre değişiklikler göstermektedir. Bu risk faktörleri arasında en önemlileri üst solunum yolu enfeksiyonları, kış mevsimi, adenoid hipertrofisi, genetik ve ailesel faktörler olarak sıralanabilir. Kalabalık ev ortamı, pasif sigara içiciliği, cinsiyet ve alerjik yapı, evde üst solunum yolu enfeksiyonu olan birey olması gibi faktörler de AOM sıklığını etkileyebilen faktörlerdendir (22). Bazı risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasının AOM sıklığını olumlu yönde etkileyeceği aşıkardır. Aşılama, emzirme, kalabalık kreş ortamından kaçınılması ve tütün maruziyetinin ortadan kaldırılması gibi önlemler AOM sıklığını azaltacaktır (63).

Genetik faktörlerinde AOM sıklığı üzerinde etkili olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. Genlerle kontrol edilen sitokin üretimi hava yolu inflamasyonunun şiddetini etkilemektedir. McCormick ve ark. nın yaptığı çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında nazofarengeal mukozada artmış IL-1 β seviyesinin AOM'ye yatkınlıkta artış ile ilişkili olduğu görülmüştür (63).

Orta kulakta enfeksiyon başladıktan sonra ilk olarak göreceğimiz değişiklik ödem ve kapiller dolgunluktur. PMN lökosit infiltrasyonunu takiben orta kulak ve ilişkili olduğu boşluklarda pürülan sekresyon birikimi görülür. Mukozada oluşan inflamatuvar reaksiyon sonucunda ise silier paralizi ve periostit tablosu gözlenir. Daha ileri evrelerde ise mukozada kolumnar epitel hakimiyeti ve goblet hücrelerinin artışı görülür (1,22).

Akut otitis media sıklıkla viral bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkar (1). Enfeksiyonun patogenezinde başlangıçta nazofaringeal epitele yerleşmiş olan bakterilerin östaki tüpü yoluyla orta kulakta kolonize olmaları rol oynar (64).

Akut otitis media tablosunu oluşturan mikroorganizmalara bakıldığında büyük kısmının bakteriyel olduğu görülür. Bakteriyel etkenler arasında ise Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis olguların büyük bir kısmında etken mikroorganizma olarak tespit edilmiştir (3). Viral etkenler arasında ise Rhinovirüsler, Adenovirüs, Parainfluenzae ve İnfluenzae grubu virüsler ile Respiratuar Sinsityal virüsler en sık izole edilen etkenlerdir (22).

Akut otitis medianın klinik özelliklerine bakıldığında klasik olarak tanımlanmış ancak her zaman birbirinden ayırt edilemeyen çeşitli evreleri içerdiği görülecektir. İlk olarak inflamasyonun etkisiyle manubrium ve anulus bölgesinde belirgin olan hiperemi evresi görülür. Bu evre hızlı bir şekilde orta kulakta pü birikimi ve işitme kaybının belirginleşmesi ile karakterize eksudatif evreye yerini bırakır. Kulak zarında pefrasyonun gelişmesiyle birlikte dış kulak yolunda pürülan vasıfta akıntı gözlenebilir (65). Vakaların küçük bir kısmında ise tablo bu aşamadan sonra daha da ilerleyerek koalesan mastoidite gider. Enfeksiyon mastoid boşluktan dışarı yayılacak olursa komplikasyonlarla karşılaşmamız kaçınılmazdır (22).

Genellikle bakteriyel bir enfeksiyon olması göz önüne alınırsa AOM tedavisinde her zaman antibiyotik kullanılması gerekli midir? Dünya genelinde antibiyotik kullanımına yaygın bir eğilim olmasına rağmen bu konu hala tartışmalıdır. Antibiyotiklerin potansiyel yararlarının dışında olası yan etkileri, tedavi maliyetinin artması ve bakteriyel direnç gelişimi gibi sorunlar üzerinde dikkatle düşünülmesi gereken konulardır (66).

Beta laktam alerjisi olmayan bir hastada ilk seçilecek antibiyotik amoksisilin olmalıdır. AOM'de diğer oral antibiyotiklerin amoksisiline üstünlüğü randomize çalışmalarda görülmemiştir (26). Scholz ve Noack (67) yaptıkları çalışmada amoksisilin etkinliğini AOM geçiren çocuklarda eritromisinle karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Klinik sonuçlar eritromisinin amoksisiline karşı bir üstünlüğünün olmadığını göstermiştir. Gönüllü ve ark (68) yapmış oldukları çalışmada amoksisilin ve

levofloksasin'i karşılaştırmışlar ve etkinlik açısından her iki antibiyotik arasında bir farklılığın olmadığını bildirmişlerdir. Ancak maliyet-yarar oranları ve yan etki profilleri göz önüne alınırsa AOM'de amoksisilin'in ilk tercih olarak kullanılması daha akla yatkın görünmektedir. Biz de yapmış olduğumuz bu çalışmada kurkuminin antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliğini değerlendirirken amoksisilini kullandık.

Antibiyotiklerin immünmodülatör etkileri bulunmaktadır. Persistan kulak ağrısı gibi AOM progresyonunu düşündüren manifestasyonları ortadan kaldırırlar. Bazı durumlarda bakteri eradike edilemezse çevre kemik dokularda invazyon görülebilir. Bu durumda komplikasyon gelişme riski de artmış olacaktır.

Melhus ve Ryan'ın (32) yaptığı çalışmada bakteriyel otit tarafından indüklenen kemik doku reaksiyonlarının amoksisilin tarafından modifiye edildiği ancak bu etkinin sınırlı olduğu ve yeni kemik formasyonunu önleyemediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da antioksidan enzim aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında amoksisilin verilen grup 2'de daha yüksek olduğu görülmektedir.

Proinflamatuvar sitokinler üzerinde amoksisilinin etkilerini konu alan çalışmalar da mevcuttur. Melhus (69) sıçanlarda tiplendirilmemiş *H. influenzae* kullanarak oluşturduğu AOM tablosunda amoksisilinin inflamatuvar mediatörler üzerindeki etkisini sitokinlerin mRNA seviyelerini ölçerek değerlendirmiştir. Bu çalışmada amoksisilinin özellikle IL10 ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise inflamasyon, *S. pneumoniae* ile indüklenen AOM'de histopatolojik veriler ışığında değerlendirilmektedir. Sonuçlarımıza bakıldığında amoksisilinin özellikle epitelyal proliferasyonun azalması açısından kontrol grubuna göre olumlu sonuçlar alınmış olsa da bu sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum enfeksiyon ajanı olarak *S. pneumoniae* kullanmış olmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

Akut otitis media'da antibiyoterapinin yanında antiinflamatuvar tedavinin de semptomlar üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Bu konuda farklı antiinflamatuvar ajanlar kullanılarak birçok çalışma yapılmıştır.

Srimal ve Dhawan (1973) kurkuminin akut ve kronik inflamasyon modellerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir (48). Standart inflamasyon modellerinde parenteral uygulamadan sonra kurkuminin yüksek antiinflamatuvar etkinliği gösterilmiştir. Chuang

ve ark. (58) oral yolla verilen kurkuminin de inflamasyonu baskıladığını göstermişlerdir. Bu çalışmada dietil nitrozamin kullanılarak indüklenen inflamasyon ve hiperplazinin kurkumin tarafından inhibisyonu histopatolojik olarak gösterilmiştir. Zhang ve ark. (70), yaptıkları çalışmada sıçanlarda trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) kullanarak indükledikleri kolit tablosunda kurkumini IP olarak kullanmışlar ve peroksizom proliferatör-aktivatör gama reseptörü (PPAR γ) üzerindeki aktivatör etkinliğini değerlendirmişlerdir. PPAR γ reseptörü nükleer bir reseptördür ve antiinflamatuvar reaksiyonlarda rol oynar. Bu çalışmada kurkumin 30 mg/kg dozunda kullanılmış ve terapötik etkisi deksametazonla karşılaştırılmıştır. Sonuçta kurkuminin PPAR γ reseptör aktivasyonu aracılığıyla inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Bizde yapmış olduğumuz bu çalışmada kurkumini intraperitoneal yolla ve 30 mg/kg dozunda kullanmayı tercih ettik.

Antunes ve ark. (71) sıçanlarda oluşturdukları nefrotoksisite ve lipid peroksidasyonu üzerinde kurkumin ve selenyumun etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, kurkuminin sisplatin kaynaklı nefrotoksisite ve lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu bir etkinliğinin olmadığını bildirmişlerdir. Ancak Maheshwari ve ark.'na (54) göre kurkuminin serebral iskemi modellerindeki belirgin nöroprotektif etkisi, lipid peroksidasyonunu engellemek ve endojen antioksidan enzim sistemlerini desteklemek suretiyle ortaya çıkmaktadır. Nitekim Çekmen ve ark'nın (72) çalışmalarının sonucu da kurkuminin antioksidan enzim sistemlerini olumlu etkilediği yönündedir. Bu çalışmada sıçanlarda asetaminofenle indüklenen renal doku hasarının kurkumin kullanılan grupta normale yaklaştığı da görülmüştür. Phan ve ark. (73) da keratinositlerde hidrojen peroksite bağlı hasarın önlenmesinde kurkuminin etkinliğini göstermişlerdir. Unnikrishnan ve Rao bazı kurkumin türevlerinin hemoglobini nitritle indüklenen oksidasyona karşı koruduğunu göstermişlerdir (48).

Kurkuminin antioksidan etkinliği Batı Bengal'de yapılan bir klinik çalışma ile test edilmiştir. Kronik arsenik maruziyeti bulunan 66 asemptomatik gönüllünün katıldığı bu çalışmada kurkuminin arsenik tarafından inhibe edilen DNA onarımını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (74).

Aladağ ve ark. (75) akut otit geliştirdikleri sıçanlarda A vitamininin antiinflamatuvar ve antioksidan aktivitesini ampisilinle karşılaştırarak

değerlendirmişlerdir. Bir gruba ampisilin, diğer gruba ise ampisiline ek olarak tek doz 100.000 IU A vitamini vermişler ve grupları histopatolojik ve biyokimyasal veriler açısından karşılaştırmışlardır. Her iki grup arasında inflamatuvar etkileri karşılaştırdıklarında epitel bütünlüğünde A vitamininin anlamlı derecede olumlu etkisi olduğu ancak diğer inflamasyon kriterleri açısından anlamlı derecede etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Biyokimyasal verileri karşılaştırdıklarında ise A vitamini verilen grupta nitrik oksit ve malondialdehit seviyelerinin azaldığını glutatyon peroksidaz ve superoksit dismutaz aktivitelerinin artmış olduğunu göstermişlerdir.

Yapmış olduğumuz çalışmada da kurkuminin epitelyal proliferasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonu üzerinde olumlu etkisi olduğunu gördük. Vasküler proliferasyon açısından baktığımızda ise kurkumin olumlu yönde etki göstermedi. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kurkuminin SOD aktivitesi üzerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında olumlu etkinliği görülse de istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek bir sonuç değildi. Çalışmamızda kurkuminin GSHPX aktivitesi üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı sonucu çıktı. Diğer iki gruba karşılaştırıldığında GSHPX aktivitesi ortalamasının her iki gruba göre daha düşük olduğu görülmektedir. Ancak lipid peroksidasyon ürünü olan MDA seviyelerinin ise kurkumin tarafından anlamlı derecede azaltılmış olduğu görülmüştür. İlk bakışta çelişkili bir sonuç olarak görülse de bu durumun muhtemelen kurkuminin daha farklı bir antioksidan etki mekanizmasıyla etki göstermesi sonucu gerçekleşmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Ghoneim ve ark. (76) ratlarda serebral iskemi/reperfüzyon modelinde kurkuminin 50mg/kg, 100mg/kg ve 200mg/kg dozlarını İP uygulayarak antioksidan etkinliğini, oksidatif stresin biyokimyasal parametrelerini ölçerek araştırmışlardır. 50 ve 100 mg/kg dozunda uygulanan kurkuminin oksidatif stresin biyokimyasal parametrelerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığını, ancak 200 mg/kg dozunda oksidatif hasarı azalttığını bildirmişlerdir. Öte yandan Zhang ve ark'nın (70) yaptığı çalışmada antiinflamatuvar etkinliği olan nükleer faktör kappa B(NF-κB) aktivasyonunun 30 mg/kg intraperitoneal kurkumin dozu ile inhibe edildiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalara bakıldığında kurkuminin geniş bir güvenli doz aralığı olduğu ve bilinen bir toksisitesinin olmadığı görülmüştür. Biz de çalışmamızda kurkumin için günlük dozu 30 mg/kg olarak tercih ettik.

Bansal ve Chhibber (77) farelerde klebsiella pnömonisi oluşturarak kurkuminin amoksisilin-klavulanik asitle kombinasyonunun akciğer dokusundaki antiinflamatuvar etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada kurkumin verilen gruplarda (sadece kurkumin verilen ve antibiyotik-kurkumin kombinasyonu verilen gruplar) nötrofil infiltrasyonu ile birlikte MDA, NO, MPO aktivitesi ve TNF- α seviyelerinin anlamlı derecede azalmış olduğu gösterilmiştir. Bansal ve Chhibber'in aksine bizim çalışmamızda kurkumin iltihabi hücre infiltrasyonu ve epitelyal proliferasyon açısından olumlu yönde etki göstermiş olsa da bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edebileceğimiz düzeyde değildi. MDA seviyesindeki anlamlı düşüş ise bu çalışma ile bizim çalışmamızın birbirini destekleyen bulgusu olarak görülmektedir.

Rajakrishnan ve ark.'nın (78) ratlarda oluşturdukları hepatik hasar üzerinde kurkuminin etkinliğini karaciğer enzim seviyeleri (Aspartat transferaz, alkalen fosfataz) ve prostoglandin (PGE1, PGE2, PGF2 α , PGD2) seviyelerini karşılaştırarak değerlendirdikleri çalışmalarında, kurkuminin serum enzim seviyeleri yanında PGE1 ve PGE2 seviyeleri üzerine de anlamlı derecede olumlu etkileri olduğu görülmüştür. Jain ve ark. (79) sıçanlarda streptozosin kullanarak diabetes oluşturmuşlar ve kurkuminin proinflamatuvar sitokin seviyeleri üzerindeki etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 100 mg/kg kurkumin 1 hafta süreyle oral yoldan verilmiş ve IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi inflamatuvar mediatör seviyelerinin baskılanmış olduğu görülmüştür. Wu ve ark.'nın (80) yaptığı çalışmada sıçanlarda karaciğer dokusunda inflamasyon ve fibrozisin önlenmesinde kurkuminin etkinliği değerlendirilmiş ve sonuçta kurkuminin hepatik inflamasyon ve fibrogenezi baskıladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada karbon tetraklorür (CCl₄) kullanılarak hepatik hasar oluşturulmuş ve inflamasyon hem histopatolojik inceleme ile hem de proinflamatuvar sitokin seviyeleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Kurkumin kullanılan grupta hepatik kollajen depozisyonunun, proinflamatuvar sitokinlerden interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, TNF seviyelerinin azalması ve antiinflamatuvar IL-10 seviyesinin artışı bu çalışmanın sonuçları arasındadır.

Kurkuminin antiinflamatuvar etkinliği otoimmün miyokardit oluşturulan sıçanlarda miyokard dokusunda değerlendirilmiştir. Mito ve ark. (81) tarafından yapılan bu çalışmada kurkuminin etkinliği kardiyak fonksiyonel parametreler ve histopatolojik veriler karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında

hemodinamik ve ekokardiografik bulguların kurkumin tarafından anlamlı derecede düzeltildiği görülmekte. Ayrıca IL-1 β , TNF- α seviyeleri ile NF-kB ekspresyonunu baskılamak yoluyla antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği görülmüştür.

Lipid peroksidasyonu inflamasyonda ana rol oynamaktadır. Kurkuminin lipid peroksidasyonu üzerindeki olumlu etkileri daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Kurkumin kullanılarak SOD, katalaz ve GSH-PX gibi enzimlerin aktiviteleri arttırılarak lipid peroksidasyonu azaltılabilir. Bu enzimler lipid peroksidasyonunun regülasyonunda temel rol oynarlar (48). Vitamin C ve E ile karşılaştırıldığında kurkumin güçlü bir antioksidan etkinlik sergiler. Süperoksit anyonu ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen ürünleri için güçlü bir temizleyicidir (54). Ancak lipid peroksidasyonunun engellenmesi için muhtemelen daha yüksek kurkumin dozlarının kullanılması gerekiyor gibi görünmekte. Çalışmamızda düşük MDA seviyeleri dışında antioksidan etkinliği destekleyen bulguların ortaya çıkmamış olması Ghoneim ve ark.'nın (76) sonuçlarını destekler niteliktedir. Çünkü o çalışmada da 100 mg/kg'ın altındaki dozlarda kurkuminin antioksidan enzim aktivitelerini değiştirmediği bildirilmektedir.

SONUÇ

İnflamasyon sürecinin, antioksidan savunma mekanizmalarının bilinmesi ve orta kulakta oksidatif strese bağlı hasarlanmanın iyi anlaşılması, medikal tedaviye yardımcı yeni antiinflamatuvar tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi bakımından önemlidir. Bu tür destek tedavilerinin oksidatif stresin etiolojisinde rol aldığı hastalıkların tedavisinde kullanılması ile mortalite ve morbidite önemli oranda azaltılabilecektir.

Çalışmamızda oluşturduğumuz deneysel akut otitis media'da kurkuminin antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliğini değerlendirdik. Sonuçta kurkuminin antioksidan enzim aktiviteleri üzerinde daha önce yapılmış olan çalışmalardaki sonuçların aksine olumlu bir etki gözlenmemiş olsa da lipid peroksidasyon ürünü olan MDA seviyelerinin kurkumin tarafından anlamlı oranda azaltılmış olduğu görülmüştür. Histopatolojik verileri değerlendirdiğimizde de vasküler proliferasyon açısından kurkuminin olumlu etkisinin olmadığı görüldü. Ancak iltihabi hücre infiltrasyonu ve epitelyal proliferasyon açısından değerlendirdiğimizde kurkumin verilen grubumuzda sonuçların kontrol grubuna göre olumlu yönde değişmiş olduğu görülmüştür.

Geniş ve güvenli doz aralığı nedeniyle kurkumin AOM'de antiinflamatuvar tedavi açısından umut vaat etmektedir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı antiinflamatuvar etkinlik görülmemiş olsa da daha yüksek dozlar kullanılarak yapılacak olan yeni çalışmaların, bu alanda önemli veriler sunacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Koç C. Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi. Güneş Tıp Kitabevi, 2004: 173-195.
2. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 251-270.
3. Thomasen P C, Tos M, Histopathologic differences due to bacterial species in acute otitis media, Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 63 (2002) 99–110.
4. Sanna M, Russo A, De Denato G. Color Atlas of Otoscopy, Thieme Stuttgart 1999: 4-7.
5. Knutsson J, Bagger-Sjöback D, and Unge M V. Distribution of Different Collagen Types in the Rat's Tympanic Membrane and Its Suspending Structures. Otology & Neurotology 2007;28:486-91.
6. Akyıldız N. İşitme ve Denge Organının Morfolojisi. Akyıldız N. Ed. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi 1. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi 1998;1-57.
7. Stenfeldt K, Johansson C, Hellström S. The collagen structure of the tympanic membrane: Collagen types I, II, and III in the healthy tympanic membrane, during healing of a perforation, and during infection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:293-8.
8. Sataloff RT. Occupational Hearing Loss. Third Edition, Taylor and Francis 2006; 893-95.
9. Leon B. Surgical Pathology of the Head and Neck. Third Edition Informa healthcare. 2009: 423-24.
10. Lee K.J. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery. Eight Edition, McGraw-Hill 2003: 9-11.
11. Gleeson M. Scott-Brown's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 7th edition. Volume 3 Hodder Arnold. 2008: 3108-3120.
12. A. L. Menner, A Pocket Guide to Ear, Thieme 2003: 15-21.
13. Koç C. Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi. Güneş Tıp Kitabevi, 2004: 45-61.

14. Richard F, Judkins, Hongyan L et all. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:438-47.
15. Fleischer G. Evolutionary Principles of the Mammalian middle ear. *Adv.Anat Embryol Cell Biol* 1978; 55: 1-70.
16. J. Wysocki, Topographical anatomy and measurements of selected parameters of the rat temporal bone, *Folia Morphol* 2008; 67: 111–119.
17. Carvalho LM, Bento RF, Neto CS. Influence of Hypercalcemia in the Formation of Tympanosclerosis in Rats. *Otology & Neurotology* 2005;27:27–32.
18. Zimmer WM, Deborah FR, Saunders JC. Middle-ear development VI:Structural maturation of the rat conducting apparatus. *Anatomical Record*1994; 239:475-84.
19. Daniels HJ, Fulgham RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of Eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91:82-9.
20. Castagno LA, Lavinsky L. Tympanic membrane healing in myringotomies performed with argon laser or microknife: an experimental study in rats. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2006;72:794-9.
21. Albiin N, Hellström M, Stenfors LE. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986;126,:2-15.
22. Akyıldız N. İşitme ve Denge Organının Morfolojisi. Akyıldız N. Ed. *Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi 1*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi 1998; 251-270.
23. Külahlı İ, Kondaş O, Yiğitbaşı O G ve ark. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan otitis mediada antibiyotik ve antibiyotik+steroid tedavisi sonuçları, *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2, 1994: 188-192.
24. Anne Vergison, Ron Dagan, Adriano Arguedas et al. Otitis media and its consequences: beyond the earache, *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 195–203.
25. Chimona T S, Panayiotides J G, Papadakis C E et al. Antihistamine effects on experimental middle ear inflammatory Model, *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2008) 265:899–905.
26. Forgie S, Zhanel G, Robinson J, Management of acute otitis media, *Paediatr Child Health* Vol 14 No 7 September 2009.

27. Klein J, Nonimmune strategies for prevention of otitis Media, *Pediatr Infect Dis J*, 2000;19:S89–92.
28. Dhaon N A, Amoxicillin Tablets for Oral Suspension in the Treatment of Acute Otitis Media: A New Formulation With Improved Convenience, *Advances In Therapy*, Volume 21 No. 2 March/April 2004.
29. Melinda M. Pettigrew¹, Janneane F. Gent¹, Richard B. Pyles, Viral-bacterial interactions and risk of acute otitis media complicating upper respiratory tract infection, *J. Clin. Microbiol.* doi:10.1128/JCM.01186-11.
30. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 1. 2. Baskı, *Asya Tıp Kitabevi* 2007;154-171.
31. Wanna G B, Dharamsi L M, Moss J R et al. Contemporary Management of Intracranial Complications of Otitis Media, *Otol Neurotol* 31:111Y117, 2010.
32. Melhus A, Ryan A F, Effects of amoxicillin on cytokine and osteocalcin expression in bone tissue during experimental acute otitis media, *Cytokine* 25 (2004) 254-259.
33. Jerome O. Klein, Is Acute Otitis Media a Treatable Disease? *n engl j med* 364;2 (2011).
34. İnal ME. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası, 2. Baskı, *Güneş Tıp Kitabevleri*, 2007;439-457.
35. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkey GB. Pharmacological approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991; 161: 488-502.
36. Feher J, Csomos G, Vereckei A (Ed). The chemistry of free radical reactions. In: *Free Radical Reactions in Medicine*, Springer-Verlag, Berlin, Germany 1987: 2-10.
37. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *Lancet* 1984: 1396-1397.
38. Younes M, Siegers CP. Interrelation between lipid peroxidation and other hepatotoxic events. *Biochem Pharmacol* 1984; 33: 2001-2003.
39. Erenel G, Erbaş D, Ancioğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi M J* 1992: 243-50.
40. Aybey B, Tufan H, Ergenekon G. Serbest radikaller. *Türkderm* 1996; 30:116-22.

41. Kuralay F, Çavdar Z, İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış, Genel Tıp Derg 2006;16(3):143-152.
42. Kumar, Robbins Basic Pathology, 8th edition, Saunders 2007; 33-43.
43. Shahhet L, Al-Raghiban A, Chehna M. Improvement of the physicochemical properties of amoxicillin trihydrate powder by recrystallization at different ph values, Int J Pharm Pharm Sci, Vol 3, Suppl 3, 2011, 92100.
44. Kaur S P, Rao P, Nanda S, Amoxicillin: A broad spectrum antibiotic, Int J Pharm Pharm Sci, Vol 3, Issue 3, 2011; 30-37.
45. Navarro A S, New Formulations of Amoxicillin/ Clavulanic Acid A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review, Clin Pharmacokinet 2005; 44 (11): 1097-1115.
46. Ströfer M, Jelkmann W, Depping R, Curcumin Decreases Survival of Hep3B Liver and MCF-7 Breast Cancer Cells, Strahlenther Onkol 2011;187:393–400.
47. Shishodia S, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Role of Curcumin in Cancer Therapy, Curr Probl Cancer 2007;31:243-305.
48. Araújo CAC, Leon LL. Biological Activities of Curcuma longa L. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001 Jul;96(5):723-8.
49. R.A. Sharma R.A, Gescher A J, Steward W P, Curcumin: The story so far, Eur J Cancer. 2005 Sep;41(13):1955-68.
50. Pan MH, Huang TM, Lin JK. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice, Drug Metab Dispos. 1999 Apr;27(4):486-94.
51. Sharma RA, Ireson CR, Verschoyle RD et al. Effects of dietary curcumin on glutathione S-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels. Clin Cancer Res. 2001 May;7(5):1452-8.
52. Duvoix A, Blasius R, Delhalle S. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. Cancer Lett. 2005 Jun 8;223(2):181-90.
53. Gupta NK, Dixit VK. Bioavailability enhancement of curcumin by complexation with phosphatidyl choline. J Pharm Sci. 2011 May;100(5):1987-95.
54. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. Life Sci. 2006 Mar 27;78(18):2081-7.

55. Manson MM, Gescher A, Hudson EA et al. Blocking and suppressing mechanisms of chemoprevention by dietary constituents. *Toxicol Lett.* 2000 Mar 15;112-113:499-505.
56. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, Roomi A et al. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca²⁺ signaling. *Biochem Pharmacol.* 1999 Oct 1;58(7):1167-1172.
57. Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera MC et al. Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1999 Dec;147(2):371-8.
58. Miquel J, Bernd A, Sempere JM et al. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2002 Feb;34(1):37-46.
59. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
60. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:158-69.
61. van der Ven LT, van den Dobbelsteen GP, Nagarajah B et al. A new rat model of otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae*: conditions and application in immunization protocols. *Infect Immun.* 1999 Nov;67(11):6098-103.
62. Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G et al. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010 Nov;74(11):1209-16.
63. McCormick DP, Grady JJ, Diego A et al. Acute otitis media severity: Association with cytokine gene polymorphisms and other risk factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 May; 75 (5):708-712.
64. Kirkeby S, Friis M, Mikkelsen HB, Cayé-Thomasen P. Bacterial adherence in otitis media: determination of N-acetylgalactosamine (GalNAc) residues in the submucosal glands and surface epithelium of the normal and diseased Eustachian tube. *Microb Pathog.* 2011 Jul-Aug;51(1-2):48-57.

65. A. L. Menner, *A Pocket Guide to Ear, Disorders of the Middle ear*, Thieme 2003: 51-80.
66. Stevanovic T, Komazec Z, Lemajic-Komazec S et al. Acute otitis media: to follow-up or treat? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Aug;74(8):930-3.
67. Scholz H, Noack R. Multicenter, randomized, double-blind comparison of erythromycin estolate versus amoxicillin for the treatment of acute otitis media in children. AOM Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998 Jul;17(7):470-8.
68. Gönüllü N, Küçükbaşmacı Ö, Boral Ö B. Kobaylarda penisiline dirençli streptococcus pneumoniae ile oluşturulan pnömoni modelinde amoksisilin ve levofloksasin etkinliklerinin karşılaştırılması, *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2003; 17 (4): 429-431.
69. Melhus A, Effects of amoxicillin on the expression of cytokines during experimental acute otitis media caused by non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2001) 48, 397-402.
70. Zhang M, Deng C, Zheng J, Xia J et al. Curcumin inhibits trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in rats by activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Int Immunopharmacol*. 2006 Aug;6(8):1233-42.
71. Antunes LM, Darin JD, Bianchi Nde L. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res*. 2001 Feb;43(2):145-50.
72. Cekmen M, Ilbey YO, Ozbek E. et al. Curcumin prevents oxidative renal damage induced by acetaminophen in rats. *Food Chem Toxicol*. 2009 Jul;47(7):1480-4.
73. Phan TT, See P, Lee ST et al. Protective effects of curcumin against oxidative damage on skin cells in vitro: its implication for woundhealing. *J Trauma*. 2001 Nov;51(5):927-31.
74. Schaffer M, Schaffer PM, Zidan J et al. Curcuma as a functional food in the control of cancer and inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Nov;14(6):588-97.
75. Aladag I, Guven M, Eyibilen A et al. Efficacy of vitamin A in experimentally induced acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 Apr;71(4):623-8.

76. Ghoneim AI, Abdel-Naim AB, Khalifa AE et al. Protective effects of curcumin against ischaemia/reperfusion insult in rat forebrain. *Pharmacol Res.* 2002 Sep;46(3):273-9.
77. Bansal S, Chhibber S. Curcumin alone and in combination with augmentin protects against pulmonary inflammation and acute lung injury generated during *Klebsiella pneumoniae* B5055-induced lung infection in BALB/c mice. *J Med Microbiol.* 2010 Apr;59(Pt 4):429-37.
78. Rajakrishnan V, Jayadeep A, Arun OS et al. Changes in the prostaglandin levels in alcohol toxicity: effect of curcumin and N-acetylcysteine. *J Nutr Biochem.* 2000 Oct;11(10):509-14.
79. Jain SK, Rains J, Croad J et al. Curcumin supplementation lowers TNF-alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid Redox Signal.* 2009 Feb;11(2):241-9.
80. Wu SJ, Tam KW, Tsai YH et al. Curcumin and saikosaponin a inhibit chemical-induced liver inflammation and fibrosis in rats. *Am J Chin Med.* 2010;38(1):99-111.
81. Mito S, Watanabe K, Harima M et al. Curcumin ameliorates cardiac inflammation in rats with autoimmune myocarditis. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(7):974-9.