



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**SIÇANLARDA KAFEİK ASİT FENETİL ESTER (CAPE) VE
TİMOKİNON'UN EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet İhsan GÜLMEZ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Şemsettin OKUYUCU

HATAY-2015

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**SIÇANLARDA KAFEİK ASİT FENETİL ESTER (CAPE) VE
TİMOKİNON'UN EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet İhsan GÜLMEZ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şemsettin OKUYUCU**

HATAY-2015

**Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 12461 proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA KAFEİK ASİT FENETİL ESTER (CAPE) VE TİMOKİNON’UN EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet İhsan GÜLMEZ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Ertap AKOĞLU
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....
Doç. Dr. Şemsettin OKUYUCU
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Prof. Dr. Ertap AKOĞLU
2. Doç. Dr. Şemsettin OKUYUCU
3. Yrd. Doç. Dr. Cengiz ÇEVİK

İÇİNDEKİLER

RESİM LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Kulak Embriyolojisi:	4
2.2 Kulak Anatomisi.....	5
2.2.1 Dış Kulak	5
2.2.2 Orta Kulak.....	6
2.2.2.1 Kavum Timpani	6
2.2.2.2 Östaki Tüpü.....	8
2.2.2.3 Mastoid Hücreler ve Antrum	8
2.2.3 İç Kulak.....	9
2.3 Kulak Histoloji ve Fizyolojisi	9
2.3.1 Kulak Histolojisi	9
2.3.2 İşitme Fizyolojisi	10
2.4 Efüzyonlu Otitis Media	11
2.4.1 Tanım.....	11
2.4.2 Epidemiyoloji.....	12
2.4.3 Risk Faktörleri	12
2.4.3.1 Enfeksiyonlar	12
2.4.3.2 Adenoid Vejetasyon	13
2.4.3.3 Uygunsuz Antibiyotik Kullanımı	13
2.4.3.4 Doğumsal Anomaliler	13
2.4.3.5 Sürfaktan Eksikliği.....	13
2.4.3.6 Nazofaringeal Patolojiler	14
2.4.3.7 Allerji	14
2.4.3.8 Çevresel Faktörler	14
2.4.3.9 İyatrojenik Faktörler	15
2.4.3.10 Mastoid Pnömatizasyonu	15
2.4.4 Efüzyonun Patogenezi	15

2.4.5 Efüzyonun Niteliği.....	17
2.4.6 Efüzyonun Mikrobiyolojisi.....	17
2.4.7 EOM da Klinik Belirtiler	17
2.4.8 Tanı	18
2.4.9 Tedavi	19
2.4.9.1 Konservatif Tedaviler.....	20
2.4.9.2 Medikal Tedavi	20
2.4.9.3 Cerrahi Tedavi.....	22
2.5 Metilprednisolon	25
2.6 Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE)	25
2.7 Timokinon	26
3. MATERYAL – METOD	27
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR	49
8.ÖZGEÇMİŞ	55

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kontrol grubunun (Grup I) ortalama submukozal nötrofil sayıları.....	32
Tablo 2. Serum Fizyolojik + Otit grubunun (Grup II) ortalama submukozal nötrofil sayıları.....	34
Tablo 3. CAPE + Otit grubunun (Grup III) ortalama submukozal nötrofil sayıları.....	35
Tablo 4. Timokinon + Otit grubunun (Grup IV) ortalama submukozal nötrofil sayıları.....	37
Tablo 5. Metilprednizolon + Otit grubunun (Grup V) ortalama submukozal nötrofil sayıları.....	38
Tablo 6. Submukozal nötrofil sayılarının grup ortalamaları	39
Tablo 7. Gruplar arasında submukozal nötrofil sayılarının karşılaştırılması	39

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Rat timpanik membranı doğal görünümü.....	29
Resim 2. Trans-oral yaklaşımla koterizasyon sonrası ratın kulağında oluşan efüzyon..	30
Resim 3. Kontrol grubundan (Grup I) bir ratın submukozasının görüntüsü (HEx5).....	32
Resim 4. Serum Fizyolojik + Otit grubundan (Grup II) bir ratın submukozal nötrofil infiltrasyonu (HEx10).....	33
Resim 5. CAPE + Otit grubundan (Grup III) bir ratın submukozal nötrofil infiltrasyonu (HEx10).....	34
Resim 6. Timokinon + Otit grubundan (Grup IV) bir ratın submukozal nötrofil infiltrasyonu (HEx10).....	36
Resim 7. Metilprednizolon + Otit grubundan (Grup V) bir ratın submukozal nötrofil infiltrasyonu (HEx10).....	37

KISALTMALAR

OM	: Otitis Media
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
EOM	: Efüzyonlu Otitis Media
AOM	: Akut Otitis Media
CAPE	: Kafeik Asit Fenetil Ester
DKY	: Dış Kulak Yolu
O ₂	: Oksijen
CO ₂	: Karbondioksit
daPa	: Deka Pascal
dB	: Desibel
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
LT	: Lökotrienler
NF- κ B	: Nükleer Faktör - κ B

TEŞEKKÜR

Mustafa Kemal Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi kliniğinde, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma şansına eriştiğim, bilgi ve deneyimlerinden faydalanmış olduğum, cerrahi birikim ve inceliklerini benimle paylaşan kıymetli hocalarım Sayın Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Ertap AKOĞLU, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Şemsettin OKUYUCU, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ercan AKBAY, Sayın Yrd. Doç. Dr. Cengiz Çevik, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gül SOYLU ÖZLER, Sayın Yrd. Doç. Dr. Cengiz ARLI ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Şerif Şamil KAHRAMAN'a gönülden teşekkür ederim.

Tez çalışmamda, histopatolojik incelemede katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Hasan GÖKÇE'ye ve hayvan deneyindeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Recep DOKUYUCU' ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, sevgi, saygı ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, değerli asistan arkadaşlarım, klinik hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Hayata gözlerimi açtığım ilk andan itibaren bana kol kanat geren, eğitim ve meslek hayatımda desteklerini en yakından hissettiğim, yoluma ışık tutan, bugünlere gelebilmemde kuşkusuz en büyük pay sahipleri, çok kıymetli babam Ahmet GÜLMEZ, annem Miyase GÜLMEZ, ablalarım Birgül BOZKURT, Elif GÜLMEZ ve Betül GÜLMEZ'e teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Mehmet İhsan GÜLMEZ

HATAY-2015

ÖZET

SIÇANLARDA KAFEİK ASİT FENETİL ESTER (CAPE) VE TIMOKİNON'UN EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Efüzyonlu Otitis Media (EOM); ateş, ağrı, zarda kızarıklık ve bombeleşme gibi akut infeksiyon belirti ve bulguları olmaksızın orta kulakta sıvı birikimi ile tanımlanan hastalıktır. Prevalansı, infantlar ile 5 yaş arası çocuklar dikkate alındığında %15 ile 40 arasında olup yüksek bir değere sahiptir. Etyolojisi multifaktöriyeldir ve tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Medikal tedavide pek çok ajan kullanılsa da fikirbirliğine varılmış bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve Timokinon, antiinflamatuvar özellikleri literatürde ispatlanmış ajanlardır. Fakat bu ajanların EOM tedavisindeki katkısına dair bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmada, inflamatuvar bir hastalık olan EOM tedavisinde, antiinflamatuvar etkisi başka çalışmalarda ispatlanmış CAPE ve Timokinon'un etkisini araştırmayı amaçladık.

Metod: Çalışmada 300-400 gr ağırlığında 42 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Trans-oral yaklaşım koterizasyon yöntemi ile efüzyonlu otit modeli oluşturuldu. Efüzyon oluşumu otomikroskobik bakı ve histopatolojik olarak tespit edildi. Ratlar 5 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu idi, 4 rattan oluşuyordu ve otit modeli oluşturulmayıp intraperitoneal olarak 0,1 ml Serum Fizyolojik verildi. İkinci grup 5 rattan oluşuyordu, otit modeli oluşturulup intraperitoneal olarak 0,1 ml Serum Fizyolojik verildi. Üçüncü grup 6 rattan oluşuyordu, otit modeli oluşturulup intraperitoneal olarak 10 mg/kg CAPE verildi. Dördüncü grup 6 rattan oluşuyordu, otit modeli oluşturulup enteral yoldan 10 mg/kg Timokinon verildi. Beşinci grup 5 rattan oluşuyordu, otit modeli oluşturulup intraperitoneal olarak 1 mg/kg Metilprednizolon verildi. Tedaviler 10 gün süre ile verildi. Tedavi sonrası ratların timpanik bullaları çıkarıldı, patolojik incelemesi yapıldı. Patolojik incelemede orta kulakta submukozal nötrofil lökosit sayısı ortalaması alındı.

Bulgular: Kontrol grubunda submukozal nötrofil lökosit sayısı ortalaması 0,5 , Serum Fizyolojik verilen grupta 27,4 , CAPE verilen grupta 11 , Timokinon verilen grupta 17,7 , Metilprednizolon verilen grupta 23,9 idi. Kontrol grubu submukozal nötrofil lökosit sayısı ortalaması diğer tüm gruplardan anlamlı derecede az bulundu. CAPE verilen grubun submukozal nötrofil lökosit sayısı ortalaması Serum Fizyolojik verilen gruptan ve Metilprednizolon verilen gruptan anlamlı derecede düşük bulundu. Timokinon, Metilprednizolon ve Serum Fizyolojik verilen grupların aralarında anlamlı bir ilişki mevcut değildi.

Sonuç: Bu sonuçlar dahilinde CAPE, inflamatuvar reaksiyonun en önemli hücresi olan nötrofil lökositlerin submukozal infiltrasyonunu azaltmaktadır. Bu etkisi ile CAPE EOM tedavisinde faydalı olabilir.

Anahtar sözcükler: Efüzyonlu otitis media, Timokinon, Kafeik asit fenetil ester

ABSTRACT

THE EFFECT OF CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER AND THYMOQUINONE IN OTITIS MEDIA WITH EFFUSION ON RATS

Background and aim: Otitis media with effusion (OME) is a disease that presence of fluid in the middle ear without signs and symptoms of acute infection like fever, pain, erythema and bulgin of tympanic membrane. Its prevalence, is between %15 and 40 when considering children aged 5 years and infants, have a high value. The etiology is multifactorial and is still not fully elucidated. Although many agents used in medical treatment, there isn't a consensus in treatment protocol. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and thymoquinone are agents which anti inflammatory properties have proven. But there isn't any study in the literature about contribution of these agents in treatment of OME. In this study we aimed to see, the effect of CAPE and thymoquinon, which anti inflammatory properties have been proven in another studies, on treatment of OME, is an inflammatory disease.

Methods: In this study, 42 Wistar Albino rats weighs 300-400 g were used. OME model was created with trans-oral approach cauterization method. Effusion formation was detected with automicoscopic and histopathologically. Rats divided into 5 groups. First group was control group, consisted of 4 rats and 0,1 ml saline was given intraperitoneally without creating an OME model. Second group was consisted of 5 rats, OME model created and 0,1 ml saline was given intraperitoneally. Third group was consisted of 6 rats, OME model created and 10 mg/kg CAPE was given intraperitoneally. Fourth group was consisted of 6 rats, OME model created and 10 mg/kg Thymoquinone was given enterally. Fifth group was consisted of 5 rats, OME model created and 1 mg/kg Methylprednisolon was given intraperitoneally. Treatment was given for 10 days. After treatment, tympanic bullas of rats were removed and pathologic examination were performed. The mean number of submucosal neutrophil leukocytes were taken in the middle ear pathological examination.

Results: The mean number of submucosal neutrophil leukocytes in the control group was 0,5, saline group was 27,4 , CAPE group was 11 , Thymoquinone group was 17,7 , Methylprednisolon group was 23,9. The control group mean number of submucosal neutrophil leukocyte count was significantly less than the other groups. CAPE group mean number of submucosal neutrophil leukocyte count was significantly less than saline and Methylprednisolon groups. There was no significant relationship between saline group, Thymoquinone group and Methylprednisolon group.

Conclusion: According to these results, CAPE reduces the submucosal infiltration of neutrophil leukocytes, which is the most important cells of the inflammatory reaction. With this effect, CAPE, may be beneficial in treatment of EOM.

Key words: Otitis media with effusion, Thymoquinone, Caffeic acid phenethyl ester

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otitis Media (OM), çocukluk döneminde viral üst solunum yolu enfeksiyonlarından (ÜSYE) sonra görülen en sık hastalık olup, çocuklarda görülen en sık bakteriyel enfeksiyondur (1,2). Bu yaş grubunda en sık antimikrobiyal tedavi ve cerrahi tedavi endikasyonunu oluşturmaktadır (2). OM, orta kulak boşluğunda sağlam bir kulak zarı arkasında bulunan herhangi bir inflamatuvar süreci ifade etmektedir. OM'lar içerisinde Effüzyonlu Otitis Media (EOM); ateş, ağrı, zarda kızarıklık ve bombeleşme gibi akut enfeksiyon belirti ve bulguların olmaksızın orta kulakta sıvı birikimi ile tanımlanan hastalıktır (2). Orta kulakta sıvı birikimi ve timpan membran hareketlerinin kısıtlanması ses iletimine engel oluşturur, bu da EOM'da işitme kaybına neden olmaktadır (3).

EOM'nın prevalansı, infantlar ile 5 yaş arası çocuklar dikkate alındığında %15 ile 40 arasında olup yüksek bir değere sahiptir (4). Etiyolojisi multifaktöriyeldir (5). Enfeksiyon ve östaki tüpü disfonksiyonu en çok kabul görenler olmakla birlikte adenoid vejetasyon, alerji ile histamin, prostaglandinler, platelet aktive edici faktör, lökotrienler, kinin, proteazlar, hidrolitik enzimler, trombosit aktive edici faktör, tümör nekrozis faktörü ve gamma interferonu gibi EOM oluşum sürecinde orta kulakta artış gösteren inflamatuvar mediatörler ve enzimler etyolojide suçlanmaktadır. EOM patofizyolojisine dair çeşitli teoriler bulunmaktadır. Akut Otitis Media (AOM)'da östaki tüpü obstruksiyonu şart olmamasına rağmen östaki disfonksiyonu EOM'da hemen daima görülen bir bulgudur (2). Ayrıca yapılan hayvan çalışmalarında östaki tüpünün bağlanması EOM'ya neden olmuştur (5). Ancak insanlarda östaki disfonksiyonun inflamatuvar sürecin nedeni olmayıp ona sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir. Tıkanıklık genelde fonksiyoneldir ve inflamasyon nedenli ödem, yoğun sıvı veya her ikisine bağlı olarak gelişir. Bu duruma silier disfonksiyon, mukozal ödem ve hiperplazi, sekresyonların vizkozitesi ve orta kulak-nazofarenks basınç farkı da eklenince efüzyonun olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak effüzyon orta kulağın yetersiz ventilasyonu ve orta kulak submukozasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu sonucu oluşmaktadır (6).

EOM, orta kulağın inflamatuvar bir hastalığıdır ve sıvı içeriğinde çeşitli mediatörleri barındırmaktadır (7). Histamin, PGF2 α , IL1- β , IL6, IL10, TNF- α , prostaglandinler ve oksijen metabolitleri bu mediatörlerden literatürde üzerine çalışma yapılmış olanların bazılarıdır (6,7,8,9). Ayrıca yapılan çalışmalarda Kronik EOM'da effüzyon sıvısında bakteri de izole edilmiştir (5).

EOM tedavisi konusunda literatürde çeşitli düşünceler mevcuttur. Her ne kadar çeşitli medikal ajanlar tedavide kullanılsa da, fikir birliğine varılmış bir tedavi protoklü bulunmamaktadır. Kronik EOM'da efüzyon sıvısında bakteri izole edilmesi dolayısıyla tedavide antibiyotiklerin kullanılması gerekliliği savunulmakla birlikte aksini iddia eden görüşler de mevcuttur (5). Kortikosteroidler antiinflamatuvar özelliğinden faydalanılmak üzere tedavide kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin peritubal lenfoid dokuyu küçülttüğü, östaki tüpünden sürfaktan sekresyonunu arttırdığı ve fosfolipaz inhibisyonu üzerinden antiinflamatuvar özelliği göstererek tedaviye etki ettiği düşünülmektedir (10). Antihistaminik ve dekonjestan ajanlar, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar medikal tedavide adı geçen diğer ajanlar olmakla birlikte hiçbirinin tedavideki etkinliği kanıtlanabilmiş değildir. Cerrahi tedavide timpanostomi tüpü uygulanması ve adenoidektomi sıklıkla uygulanan prosedürler olmakla birlikte bu uygulamalar EOM hastalarını tedavi etmemekte, medikal tedavi ile başarısız olduğu durumlarda morbiditeyi başarılı bir şekilde azaltmaktadır (5).

Kafeik asit fenetil ester (CAPE) propolis'in biyolojik olarak aktif major bir içeriğidir (11). Geleneksel tıpta yıllarca tedavi edici özelliğinden faydalanılmıştır. Bugüne kadar çalışılıp bilimsel olarak ispatlanmış antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, immünstimulatuar, antianjiyojenik, antimetastatik, antiinvaziv ve karsinostatik aktivitesi mevcuttur (12). Timokinon Nigella Sativa bitkisinden izole edilen aktif bir içeriktir (13). Nigella Sativa'da propolis gibi tarihten günümüze geleneksel tıpta kullanılmış olan bir bitkidir. Halk arasında kara çörek otu olarak da bilinmektedir. Geleneksel tıpta artrit, akciğer hastalıkları ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda Nigella Sativa'nın biyolojik aktivitesini yüksek bir oranda içeriğindeki Timokinon nedeni olduğu görülmüştür (13). İlk izole edilmesinden bu yana yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser aktivitesi gösterilmiştir (13,14).

EOM, Kulak Burun Boğaz hekimlerinin çok sık karşılaştığı bir hastalık olup, patofizyoloji ve tedavisinde aydınlatılamamış birçok kısım bulunmaktadır. Bu çalışmada, inflamatuvar bir hastalık olan EOM'da, antiinflamatuvar özelliği bilinen ancak literatürde bu hastalıkta kullanıldığına dair hiçbir çalışma olmayan CAPE ve Timokinon ile birlikte Metilprednizolon'un etkisini araştırmayı ve hayvanlarda EOM modeli oluşturulup CAPE ve Timokinon verildikten sonra tedaviye cevabın histopatolojik olarak değerlendirilmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Kulak Embriyolojisi:

Kulağın embriyolojik gelişimi üç ayrı germ yaprağından olmaktadır ve dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç ayrı bölgede incelenmektedir. Embriyolojik hayatın üçüncü haftasında faringeal poşlar, brankiyal yarıklar ve bunları sınırlayan brankiyal arklar ortaya çıkmaya başlar. 4-5. haftada ise bu yapılar artık şekillenmiştir. Dış kulak birinci brankiyal yarıktan, orta kulak birinci faringeal poştan gelişir. İç kulak ise, beyinde rhombencephalonun karşısına denk gelen dış ektodermden gelişmektedir.

Dış kulağın embriyolojik gelişimi birinci brankiyal arkın ektoderminden oluşmaktadır. Bu yapı içe doğru bir cep şeklinde ilerleyerek birinci faringeal poşun endodermine temas eder. Bu noktada timpanik membran, birinci brankiyal arkın ektodermi, birinci faringeal poşun endodermi ve bu iki tabaka arasında kulak zarının fibröz tabakasını oluşturacak olan mezodermden gelişmektedir.

Orta kulak ve östaki tüpü birinci faringeal poştan oluşmaktadır. 3. haftada gelişmeye başlayan bu yapılar 4. haftadan sonra yavaş yavaş poşun proksimali östaki tüpü, distali ise orta kulak olacak şekilde ayrışmaya başlar. Mastoid antrum 22. haftada oluşmaya başlar ve 34. haftada ideal boyutuna yaklaşır. Orta kulak kemikçiklerinden Malleus ve İncus birinci brankiyal arkın kartilajından (Meckel Kartilajı) gelişir. Malleusun prosesus brevisi farklı olarak Meckel kıkırdağı yerine intramembranöz kemikleşme ile oluşmaktadır. Stapes'in gövde, bacakları ve tabanın timpanik yüzü ikinci brankiyal arkın kartilajından (Reichter kıkırdağı) gelişir. Tabanın vestibüler yüzü ise diğer bölümlerinin aksine otik kapsülden gelişmektedir. Orta kulağın gelişimi yaklaşık 30. Haftada son halini almaktadır (15).

Embriyonel gelişimin 3. haftasında ektoderm yüzeyinde lamina otika adı verilen bir alan belirir. Bu alan gelişim sürecinde çukurlaşarak fossa otika adını alır ve yüzey epiteli ile bağlantısı kesilince otik vesikül isimli oluşum meydana gelir. Otik vezikülün dorsomedial kısmından semisirküler kanallar, utrikulus ve endolenfatik duktus meydana gelirken, ventral kısmından ise duktus, koklearis ve

sakkulus oluşur. Fossa otika'nın otik vezikül haline dönüşme sürecinde bir kısım epitel hücresi ayrılarak statoakkustik ganglionu oluşturur. Bu gangliondan gelişen sinir lifleri makula, krista ve korti organına doğru uzanırlar. Membranöz labirent ektodermden gelişir. Bu yapının etrafını mezodermden gelişen kıkırdak yapı sarar ve sonrasında ossifiye olarak kemik labirenti oluşturur.

2.2 Kulak Anatomisi

Kulak anatomisi dış, orta ve iç olmak üzere üç başlıkta incelenmektedir.

2.2.1 Dış Kulak

Dış kulak aurikula ve dış kulak yolundan (DKY) oluşur. Aurikula; deri ve perikondriumla çevrili elastik fibrokartilajdan meydana gelmektedir (15). Lateral yüzünde cilt ve perikondrium arasında sıkı bir bağ varken, medial yüzünde cilt altında gevşek bir areolar doku bulunmaktadır. Aurikulanın lateral yüzünde DKY ile devam eden çukura konkak adı verilmektedir. Heliksin krusu konkayı, üstte kalan kısım simba konkak, altta kalan kısım da kavum konkak olacak şekilde ikiye ayırmaktadır (16). Kavum konkakın önündeki çıkıntıya tragus, arkasındaki çıkıntıya ise antitragus adı verilir. Tragus ve antitragus arasında kalan çentiğe ise incisura intertragica denir. Antitragustan başlayarak süperiora uzanan çıkıntıya antiheliks denir. Antiheliks süperior ucunda ikiye ayrılır ve bu iki kolu arasında kalan alana fossa triangularis denir. Aurikulanın en dış kenarını oluşturan çıkıntıya heliks denir. Heliks inferiorda kulak lobülü ile devam eder. Heliksin kendi üzerine katlanmasıyla oluşan alan fossa schaphoidea'dır. Aurikula, fibrökartilajinöz kanala verdiği lifler sayesinde temporal kemiğe sıkıca bağlıdır. Bunun dışında auriküler ligamentler ile intrinsek ve ekstrensek auriküler kaslarla daha gevşek olarak tutunmaktadır (16,17).

DKY kavum konkadan başlayıp timpanik membrana uzanan kısımdır. Posterosüperior uzunluğu 25 mm, anteroinferior uzunluğu ise 30 mm olan, kıkırdak ve kemik komponentleri bulunan, hafif S şeklinde bir yapıdır (16). Lateral 1/3 kısmı kıkırdak, medial 2/3 kısmı ise kemikten oluşmaktadır. Çocuklarda kıkırdak kanal, erişkinlerde ise kemik kanal daha uzundur. Kıkırdak kanalın anterior duvarında Santorini fissürleri denilen yarıklar bulunmaktadır. DKY cildi medialde timpanik

membran ile devam eder. Bu cilt dokusu kıkırdak kanalda kalındır ve sebace glandlar ile kıl folikülleri içerir. Kemik kanala geldikçe cilt dokusu incelir ve direkt periosta yapışır (16,17). DKY duyu inervasyonunu esasen V. sinir sağlar,VIII.,IX. ve X. sinirler de dal verir. Kanlanmasını internal maksiler arterin dalı olan derin auriküler arter sağlar. Lenfatik drenajı aurikula gibi parotis, retroauriküler ve yüzeyel servikal lenf nodlarına olmaktadır.

2.2.2 Orta Kulak

Orta kulak timpanik membran ve iç kulak arasında yerleşmiş bir boşluktur. Tamamiyle kapalı bir boşluk olmayıp östaki tüpü aracılığıyla nazofarenks, aditus ad antrum yoluyla da mastoid hücrelerle ilişkilidir. Kavum timpani, östaki tüpü, mastoid hücreler ve antrum olacak şekilde üç ana kısımda incelenir.

2.2.2.1 Kavum Timpani

Kavum timpani, timpanik membran ile kemik labirent arasında yer alan boşluktur. Ön-arka çapı yaklaşık 15 mm olan bu boşluğun medial-lateral çapı üstte 6 mm kadarken umbo düzeyinde bu mesafe 2 mm ye kadar düşmektedir. Altı duvarlı bir boşluk özelliğindedir.

Kavum timpaninin lateral duvarını skutum, hipotimpanum ve büyük oranda timpanik membran oluşturmaktadır. Timpanik membranın vertikal çapı 9-10 mm iken yatay çapı yaklaşık 8-9 mm dir (16). Yaklaşık olarak 0.1 mm kalınlığındadır. Orta kısmında en belirgin noktası olan, manibrium mallei nin alt ucundaki çökük kısma umbo adı verilir. Manibrium mallei nin üst ucunda, malleusun processus lateralisinin oluşturduğu prominentia mallearis isimli çıkıntı bulunur. Bu çıkıntıdan öne ve arkaya uzanan bantlara plika mallearis anterior ve plika mallearis posterior adı verilir. Bu plikalarla timpanik membran altta pars tensa, üstte pars flaksida olacak şekilde ikiye ayrılır. Timpanik membran üç tabakadan oluşmaktadır. Dış yüzeyde skuamöz tabaka mevcuttur. Orta tabaka fibröz tabakadır ve hem radyal hemde sirkümferansiyel dağılım gösteren kollajnoz liflerden oluşur. İç yüzey mukozal tabakadan oluşur. Pars flaksida da fibröz tabaka daha incedir. Pars tensa nın

etrafındaki liflerin kalınlaşmasıyla fibröz anulus oluşur. Bu fibröz yapı kemik dış kulak yolunun medial ucundaki kemik anulusa tutunur. Pars flaksida da fibröz anulus bulunmamaktadır. Tegmen timpani ile timpanik membranın süperior hizasından geçen hat arasında kalan kısım epitimpanum olarak isimlendirilir. İçerisinde caput mallei, corpus incudis ve chorda timpani bulunur. Bu hat ile timpanik membranın inferiorundan geçen hat arasında kalan kısım mezotimpaniumdur. Timpanik membranın inferior hizasından geçen çizginin altında kalan bölgeye ise hipotimpanum denir.

Kavum timpaninin iç duvarı orta kulağı iç kulaktan ayırır. Kokleanın bazal kıvrımının orta kulaktaki kabaıntısı promontorium adını alır. Promontoriumun üzerinde N.Glossofaringeus'un dalı nervus timpanikusun karotid pleksustan çıkan sempatik liflerle oluşturduğu timpanik pleksus bulunmaktadır. Promontoriumun arka-alt ve arka-üst bölümünde oval ve yuvarlak pencerenin nişleri bulunur. Bu yapılar orta kulakla iç kulak arası bağlantıyı sağlar. Oval pencere nişine stapes tabanı yerleşir. Stapes tabanının etrafı fibröz yapıdaki anüler ligament tarafından sarılmıştır. Yuvarlak pencere ise ince bir zarla kaplıdır. Oval pencerenin arka üst kısmında fasyal kanalın kabaıntısı mevcuttur. Bu yapının hemen üzerinde de lateral semisirküler kanalın kabaıntısı bulunmaktadır.

Arka duvar mastoid ile yakın ilişki halindedir. Burada bulunan açıklık aditus ad antrum adını alır ve mastoid hücrelerle orta kulağın ilişkisini sağlar. Bu açıklığın altında stapes ile aynı hizada bulunan çıkıntıya pyramidal eminens adı verilir. Bu çıkıntı içinde m.stapediusun tendon bulunmaktadır. Bu çıkıntının biraz lateralinden chorda timpaninin orta kulağa girdiği bir delik bulunmaktadır. Lateralinde dış kulak yolu ve korda timpani, arka ve üstte fossa incudisin bulunduğu çukur bölge fasyal reses olarak adlandırılmaktadır. Bu bölge özellikle posterior timpanotomi işlemi uygulanacağı zaman önem teşkil etmektedir (18,19).

Kavum timpaninin ön duvarının komşuluğunda internal karotis bulunur. Bu bölgede östaki borusunun timpanik ağzı ve tensor timpani kası yer alır. Tabanı hipotimpanumun alt kısmı oluşturur. Juguler bulbus ile komşudur. Tavanı tegmen timpani oluşturur ve orta kafa çukuru ile sınır teşkil eder.

Kavum timpanide sesin orta kulak üzerinden iç kulağa iletilmesini sağlayan hareketli kemikçikler bulunur. Bunlar lateralden mediale doğru; malleus, incus ve

stapeştir. Malleus orta kulak kemikçikleri arasında en büyük olanıdır. Manibrium mallei isimli kolu, kaput mallei isimli ve inkusla eklem yapan başı ve bunların arasında kalan kollum mallei isimli boyun kısmı vardır. Tensor timpani kasının tendonu manibrium malleiye yapışır. Bu kasın siniri n. mandibularisin n. pterygoideus medialis dalından gelmektedir. Uyarı alıp kasıldığında timpanik membranı gerer. İncusun malleusla eklem yapan bir gövdesi, stapes başı ile eklem yapan uzun kolu ve bir kısa kolu vardır. İncus kısa kolu fossa inkudise yerleşmiştir. Uzun kolu stapes ile eklem yapar. Uzun kolun eklem yapan bu uç kısmı hafifçe genişleyerek lentiküler proses ismini alır. Stapesin başı, ön ve arka olmak üzere iki krusu ve etrafı anüler ligament isimli fibröz dokuyla çevrili bir tabanı mevcuttur. Stapesin başı ile incusun lentiküler prosesi arasındaki eklem incudostapedial eklemdir. Musculus stapedius piramidal eminence bulunur ve tendonu stapes başına yapışır. Kasıldığı zaman stapes tabanını oval pencereden uzaklaştırır. Diğer eklem incudomalleolar eklemdir ve caput mallei ile corpus incudis arasındadır.

2.2.2.2 Östaki Tüpü

Östaki tüpü, orta kulak ile nazofarinksi birbirine bağlayan bir kanaldır. Kavum timpani ön duvarından başlar ve anteroinferolateral bir seyir gösterir. Erişkinlerde boyu ortalama 31-38 mm dir (16). Orta kulağa yakın 1/3 ü kemik, nazofarinkse yakın 2/3 kısmı ise kıkırdaktan oluşmaktadır. Kemik ve kıkırdak kısmın birleştiği bölgeye istmus denir ve östaki tüpünün en dar kısmını oluşturur. Östaki tüpü istirahat halinde kapalıdır. M. tensor veli palatine ve M. levator veli palatini kaslarının kasılmasıyla açılır. Bu kaslar yutkunma, esneme, hapşurma esnasında kasılır. Erişkinler uyanırken ortalama dakikada bir kez, uykuda ise ortalama beş dakikada bir kez yutkunurlar (20).

2.2.2.3 Mastoid Hücreler ve Antrum

Temporal kemiğin içerisinde havalı hücreler mevcuttur. Bu hücrelerin mastoid kemikte bulunan en büyüğüne antrum denir. Antrum ön arka çapı yaklaşık 10 mm, lateral-medial çapı 6-8 mm olan bir boşluktur. Ön duvarında aditus ad

antrum denen açıklık ile orta kulak bağlantısı bulunur. Mastoid kemiğin korteksi ile antrumun dış yan duvarı arasında yaklaşık 10-14 mm lik mesafe mevcuttur. Antrumun mastoid korteks üzerindeki izdüşümü McEvans üçgeni içerisinde bulunur ve temporal kemik cerrahisinde önemlidir. McEvans üçgeni; linea temporalis, dış kulak yolu arka duvarından geçen çizgi ve bu ikisini birleştiren çizgiden oluşmaktadır.

2.2.3 İç Kulak

Koklea ve labirenter sistemden oluşan iç kulak petröz kemik içerisinde yer almaktadır. Kemik labirent ve zar labirent olmak üzere iki kısımda incelenmektedir. Kemik labirent vestibulum, kemik semisirküler kanallar, koklea, akuaduktus vestibuli ve akuaduktus kokleadan oluşur. Kemik labirent içerisinde perilenf adı verilen bir sıvı bulunur (16). Membranöz labirent ise kemik labirent içerisinde bulunur ve endolenf adı verilen sıvı ile doludur. Membranöz labirent; vestibulumda bulunan ve birbirleriyle bağlantılı olan utrikul ve sakkul, semisirküler kanallar içinde bulunan üç tane duktus semisirkularis ve kokleada bulunan duktus koklearis olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır.

2.3 Kulak Histoloji ve Fizyolojisi

2.3.1 Kulak Histolojisi

Dış kulak yolunu orta kulaktan ayıran kulak zarı, oval, oblik yerleşimli ve yarı saydam bir yapıdır. Dış kulağa bakan yüzü çok katlı yassı epitelle döşelidir. Orta kısmı, kollajen, elastik fibril ve fibroblastlardan oluşan bağ dokudan meydana gelir. İç yüzü tek katlı kübik epitelle döşelidir.

Orta kulak boşluğu tek katlı yassı epitelle döşelidir. Östaki tüpü yakınları ve timpanik membran yakınlarında ise kübik epitel izlenir. Epitel doku bez içermez ve altındaki lamina propria tabakası çok incedir. Altında bulunan periosta sıkı bir şekilde bağlıdır. Östaki tüpü timpanik kavite ön duvarından nazofarinkse uzanan bir kanaldır. Kanalin kemik komponenti sili silindirik epitelle döşelidir. Bu epitelyum doku farinkse yaklaştıkça psödostratifiye silli silindirik epitele dönüşür. Lamina

propriasında lenfosit hakimiyeti vardır. Faringeal açıklığa yaklaştıkça bu doku Gerlach bademciği adı verilen tubal tonsili oluşturur. Kanalin kıkırdak komponentinde submukozada serömüsinöz bezler bulunur ve kronik orta kulak enfeksiyonlarında bu bezlerin sayısı artmaktadır (21,22).

2.3.2 İşitme Fizyolojisi

Ses, bir enerji kaynağından çıkan titreşim sonucu moleküllerin katı sıvı veya gaz ortamda sıkışıp gevşemesi ile ortaya çıkan enerjidir (23). Bu enerji bulunduğu ortamda yayılarak ses dalgalarını oluşturur. İşitme, ses dalgalarının dış kulak, orta kulak ve iç kulak üzerinden geçerek korteksteki işitme merkezinde algılanması olarak tanımlanabilir. Akustik impedans ses basıncının ortamdaki moleküllerin hızına oranıdır. Orta kulak, ses enerjisinin dış kulak yolundaki hava ortamından, kokleadaki sıvı ortamına geçişini sağlar. Hava ortamının akustik impedansı düşük, sıvı ortamının akustik impedansı yüksektir. Hava ortamından sıvı ortama geçen sesin şiddeti azalır. Orta kulak, akustik impedansı düşük olan hava ortamından akustik impedansı yüksek olan sıvı ortamına geçen ses dalgalarının enerji azalmasını engellemek üzere impedans eşleştirici görevi yapmaktadır. Orta kulağın bu görevi yerine getirmede sahip olduğu fiziksel özellikler önemli rol oynamaktadır. Bunlardan ilki timpanik membran yüzey alanının stapes tabanı yüzey alanına göre 17-20 kat daha geniş olmasıdır. Bu fark anatomik bir fark olmakla birlikte timpanik membranın periferik kısımlarının yeterli titreşim göstermediği düşünüldüğünde efektif fark yaklaşık 14 kattır. Bu durum timpanik membrana ulaşan sesin 14 kat güçlenerek iç kulağa geçmesini sağlamaktadır. Bir diğer özellik kemikçik zincirin kaldıraç gibi etki göstermesidir. Manibrium mallei nin boyu incus uzun koluna oranla 1,3 kat daha uzundur. Bu da ses basıncının stapeze 1,3 kat daha güçlü iletilmesini sağlamaktadır. Üçüncü özelliği ise timpanik membranın koni şeklinde olmasıdır. Timpanik membranın bu içbükey şekli de stapeze ulaşan ses basıncının daha fazla olmasına neden olmaktadır. Bu özelliklerin toplamında yaklaşık 26 dB kazanç sağlanmaktadır (24).

Ses enerjisinin kemikçik zincir üzerinden skala vestibüliye yapmış olduğu hareket perilenfte bir dalgalanma ile sonuçlanır. Bu dalgalanma helicotremaya doğru

ilerlerken skala vestibüli ve skala timpani arasında bir basınç farkı oluşturur. Bu basınç farkı nedeniyle Korti organının içinde bulundu basiler membranda bazaldan apikale doğru bir dalgalanma hareketi oluşur. Dalgalanma hareketi Korti organında elektriksel uyarıya çevrilir ve akustik nöronların dentritini uyarır. Bu hücrelerin aksonları N.Koklearis adını alır ve bu uyarıyı ponsta ventral ve dorsal koklear nükleusa taşırlar. Bu nükleuslardan kaynaklanan liflerin bir kısmı beyin sapının karşı tarafına geçerek Korpus Trapozoidum'u oluştururken, bir kısmı da çapraz yapmadan ilerleyerek aynı taraf lateral lemnisküs e katılırlar. Lateral lemnisküsteki lifler ilerleyerek süperior oliver kompleks ve inferior kollikulus a giderler. İnferior kollikulus tan ayrılan lifler de medial genikulat nükleus aracılığıyla kortekste bulunan işitme merkezine ulaşırlar (23,25).

2.4 Efüzyonlu Otitis Media

2.4.1 Tanım

Efüzyonlu otitis media, lokal veya sistemik akut enfeksiyon bulgu ve belirtilerinin olmaksızın, sağlam bir timpanik membranın arkasında sıvı birikimi ile karakterize, orta kulağın enflamatuvar bir hastalığıdır (1). Mukotimpanum, kataral otitis media, serotimpanum, non süpüratif otitis media gibi farklı isimleri olsa da yaygın olarak efüzyonlu otitis media veya seröz otitis media olarak adlandırılır. Diğer otitlerde olduğu gibi EOM'da da üç haftaya kadar olan dönem akut, üç hafta ile üç ay arası dönem subakut, üç aydan uzun süren efüzyonlar ise kronik efüzyon olarak adlandırılır (26). AOM ve EOM birbiriyle ilişkili hastalıklardır. AOM'nın iyileşmesinden sonra orta kulakta efüzyon kalabilir ve bu efüzyonların yaklaşık % 50 si dört hafta,yaklaşık % 80'i de sekiz hafta içerisinde kendiliğinden kaybolur (15). Yaklaşık % 10 hastada bu efüzyon gerilemez ve efüzyonun üç aydan uzun sürmesi halinde EOM kabul edilir ve tedavi başlanır.

2.4.2 Epidemiyoloji

EOM, çocukluk çağının en sık görülen rahatsızlıklarından biridir. Yapılan bir çalışma, çocukların %80'inin 4 yaşına kadar en az bir defa EOM geçirdiğini göstermiştir (27). Prevalansı oldukça değişkenlik gösteren bir hastalıktır. Uygulanan metod, ırk ve popülasyona bağlı olarak %1,3'ten %31,3'e kadar değişen oranlar mevcuttur (5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda EOM prevalansı %6,5 ile %11,14 arasında değişmektedir (5).

EOM gelişimini etkileyen faktörler arasında cinsiyet, yaş, sosyoekonomik durum, anne sütü ile beslenme, pasif sigara içiciliği, kreşe gitme, alerji, rekürren üst solunum yolu enfeksiyonları sayılabilir. EOM insidansı hayatın ikinci yılında en üst düzeye çıkar. Kış aylarında daha sık karşılaşılır ve üst solunum yolları hastalıkları ile birlikteliği sıktır. Çoğu çocukta görülen asemptomatik EOM birkaç ay içerisinde, herhangi bir medikal veya cerrahi müdahaleye gerek kalmadan spontan düzelmektedir (28).

2.4.3 Risk Faktörleri

2.4.3.1 Enfeksiyonlar

Sık ÜSYE geçirme EOM için önemli bir risk faktörüdür. Yılda bir defa ÜSYE geçiren çocuklarda %10 oranında, yılda 4 defa ÜSYE geçiren çocuklarda da %40 oranında AOM veya EOM görülmektedir (29). EOM'si olan çocukların büyük çoğunluğunda AOM öyküsü bulunmaktadır. Yine viral ÜSYE ile EOM arasında belirgin bir bağlantı mevcuttur. ÜSYE nin neden olduğu faringeal ödem ve enflamasyon mukosilier aktiviteyi ve normal östaki fonksiyonlarını etkileyerek efüzyon oluşumuna neden olmaktadır (5, 31). Geçmiş yıllarda EOM'da orta kulak sıvısının steril olduğu düşünülmekte iken yapılan çalışmalarda kronik orta kulak sıvısı olan çocukların %30-50'sinde S.Pneumonia, H.Influenza, M.Catarrhalis ve Grup A Streptococci izole edilmiştir (5).

2.4.3.2 Adenoid Vejetasyon

Adenoid vejetasyon varlığının EOM oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülse de aradaki ilişki tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Yapılan ilk çalışmalarda adenoid vejetasyonun östaki ağzını tıkayarak tüpün fonksiyonlarını bozduğu ve EOM gelişimine neden olduğu düşünülmekte iken günümüzde bu obstruksiyondan ziyade östaki tüpüne özel problemlerin buna neden olduğu düşünülmektedir. Adenoid vejetasyon primer enfeksiyon odağı oluşturmakta ve bu durum orta kulakta enfeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Burada kolonize olan patojenler; sümkürme, burun kapalıyken yutkunma, aksırma ve patent tuba gibi durumlarda orta kulağa ilerlerler. Sonrasında adenoid dokusundaki mast hücrelerinden alerjik enflamatuvar mediyatörler salınır ve lenfosit differansiasyonu yoluyla EOM oluşumunda rol alırlar (26).

2.4.3.3 Uygunsuz Antibiyotik Kullanımı

Hastalığın erken evresinde, neden olan etkenin bakteriyel olduğu kesinleşmeden, uygun olmayan doz ve sürede, düzenli olmayan antibiyotik kullanımı hastalığın etkin bir şekilde tedavi edilmesine engel oluşturmaktadır (26).

2.4.3.4 Doğumsal Anomaliler

Doğumsal anomaliler EOM gelişiminde önemli risk faktörüdür. Kraniyofasyal anomaliler, down sendromu, yarık damak dudak, immotil silia sendromu bunlardan bazılarıdır. Prematüre doğum, amniyon sıvısında mekonyum saptanması, biberonla beslenme, yetersiz anne sütü alımı da eklenebilecek diğer nedenlerdir (29). Bunlar arasında Down sendromlular en büyük risk grubunu oluştururken, bunu yarık damak dudak hastaları takip etmektedir (31).

2.4.3.5 Sürfaktan Eksikliği

Sürfaktan, içinde bulunduğu ortamda yüzey gerilimini düşüren, bu yolla östaki tüpünün açılış basıncını etkileyen bir maddedir. Bu maddenin eksikliği EOM

gelişiminde bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda östaki tüpünün, içerisinde yüzey gerilimini azaltan fosfotidilkolin yapısında maddeler ürettiği gözlenmiştir (31).

2.4.3.6 Nazofaringeal Patolojiler

Septum deviasyonu, konka hipertrofisi, sinüzit, koanal atrezi, nazofarinks kitleleri gibi nazofarinkse hava geçişini engelleyen patolojiler EOM oluşumuna neden olabilmektedirler. Erişkinlerde, tek taraflı efüzyon varlığında nazofarinks malignitesi mutlaka akla gelmelidir. Oluşan efüzyonun tensör veli palatini kası destrüksiyonu ve östaki tüpü kıkırdak erozyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (32). Yapılan bir çalışmada tek taraflı efüzyonu olan erişkinlerden alınan nazofarinks biyopsilerinin sonucu sıklık sırasına göre kronik inflamasyon, lenfoid hiperplazi ve malignite şeklinde gelmiştir (33). Çocuklarda nazofarinks kitleleri değerlendirilirken malignitenin yanı sıra antrokoanal polip, dermoid kist gibi benign durumlar da düşünülmelidir.

2.4.3.7 Allerji

Allerji ile EOM arasında kanıtlanmış bir ilişki bulunmamaktadır. Allerjinin oluşturduğu östaki tüpü blokajı ile EOM nın direkt oluşumundan ziyade onun devamlılığında etkisi olduğu düşünülmektedir (29). Yapılan çalışmalarda EOM hastalarında alerji sıklığı %0 ile 80 gibi geniş bir aralıktadır. Efüzyon sıvısı içinde ,alerjik rinitte olduğu gibi, T hepler ile oluşan alerjik bir enflamasyon tespit edilmesi bu iki hastalık arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (5).

2.4.3.8 Çevresel Faktörler

EOM ile çevresel faktörler arasındaki ilişki net olmasada kalabalık ev, kötü hijyen, evde sigara içilmesi, kreşe gitme gibi durumlar patofizyolojiye katkıda bulunabilmektedir. Yapılan çalışmalarda kreşe gitmenin EOM riskini 2.56 kat

arttırdığı gösterilmiştir (5). Genel olarak EOM prevalansının kış aylarında fazla olduğu kabul edilmiş olsa da kanıtlanmış net bir ilişki bulunmamaktadır.

2.4.3.9 İyatrojenik Faktörler

Radyoterapi, adenoidektomi sırasında torus tubarius un yaralanması ve sık antibiyotik kullanımı gibi durumlar EOM oluşumuna neden olabilmektedir (26).

2.4.3.10 Mastoid Pnömatizasyonu

EOM'nin en sık görüldüğü yaşlar, mastoid hücrelerin henüz gelişimini tamamlamadığı yaş grubudur (29). EOM'lı olguların mastoid hava hücreleri sağlıklı bireylerinki ile karşılaştırıldığında daha küçük olduğu gösterilmiştir (34). Mastoid hücrelerin yetersiz havalanması, hücrelerinin mukozasında gerçekleştirilen gaz alış verişinde bozulmaya neden olur. EOM tedavisinde uygulanan ventilasyon tüpü uygulamasının orta kulak ve mastoid hücrelerinin gelişimine katkı sağladığı bilinmektedir.

2.4.4 Efüzyonun Patogenezi

EOM'nin oluşumunda rol oynayan en önemli etiyolojik nedenler enfeksiyon, enflamasyon ve orta kulağın havalanma bozukluğudur. Orta kulağın havalanmasındaki yetersizlik orta kulaktaki basıncın dış ortama oranla negatif hale gelmesine neden olur. Sonrasında, oluşan negatif basınç orta kulakta parsiyel karbondioksit basıncının artmasına neden olur. Bu basınç değişiklikleri nedeniyle orta kulak mukozasında birçok patolojik değişimin olabildiği gösterilmiştir (34). Metaplazi veya sekretuar hiperplazi oluşumu bu patolojik değişikliklerden bazılarıdır. Orta kulak sisteminde salgı bezi hücresi yoktur, bu nedenle meydana gelen değişiklikler bazı araştırmacılar tarafından metaplazi olarak ifade edilmiştir (34). Ancak orta kulak mukozasında salgı bezi hücrelerinin de olabileceğini ve bu nedenle sürecin hiperplazi olarak isimlendirilmesi gerektiğini belirten yazarlar da mevcuttur. Her ne kadar farklı tanımlamalar yapılmış olsa da, EOM da orta kulak

goblet hücresi ve submukozal bez sayısının artışı ve bunların aktif üretimi sonucunda efüzyonun oluştuğu düşünülmektedir (26,34).

Orta kulak basıncı, östaki tüpünün açılıp kapanması ve buradaki vasküler gaz alışverişi yoluyla sağlanır. Orta kulağın gaz değişiminin esas olarak orta kulak epitelinin difüzyonla sağlandığı gösterilmiştir (35). Mastoid hücre mukozasında gerçekleşen gaz değişimiyle Oksijen (O₂) içeri girer; karbondioksit (CO₂) ve azot dışarı çıkar. Yutkunma ile östaki tüpünden geçen hava miktarı yaklaşık 1 mikro litredir. Günde ortalama yutkunma sayısı 1000 olduğu düşünülürse gün içinde östaki tüpünden geçen hava miktarı yaklaşık 1 ml olarak hesaplanır (36). Toplamda orta kulağa geçen havanın ortalama hacmi 5-10 ml olan orta kulak basıncını dengelemesi pek mümkün değildir. Bu nedenle orta kulakta ana gaz alışverişinin mukozal kapillerlerden difüzyon ile sağlandığı düşünülmektedir (36). Orta kulakta havalandırmanın bozulması pCO₂ değerinde yükselmeye ve orta kulak mukozasında metaplazi oluşumuna yol açar. Metaplazi oluşumu orta kulakta salgı bezlerinde artışa ve effüzyon oluşumuna neden olmaktadır. Bu aşamada eğer orta kulaktaki mukozal patolojide düzelme olmazsa, mukus salgılayan bezlerde atrofi gelişmekte ve bunun sonucunda salgı tamamen durmaktadır. Salgının durması ile birlikte orta kulakta negatif basınç oluşmakta ve timpanik membranda retraksiyon ve atelektazi gelişmektedir (36).

Politzer, orta kulakta effüzyon oluşumunu açıklamaya yönelik 1867 yılında hidrops ex-vacuo teorisini ortaya atmıştır. Bu teoriye göre, östaki tüpünde oluşan fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı oluşan negatif basınç orta kulakta transüda oluşumuna neden olmaktadır (26). Bu teoride ayrıca, orta kulak efüzyonuna neden olan östaki tüp obstrüksiyonunun mekanik ve fonksiyonel olmak üzere iki çeşit olduğu savunulmaktadır. Mekanik obstrüksiyon intrinsik veya ekstrinsik nedenlerden dolayı olabilir. İntrensek nedenler östaki tüp mukozasının inflamasyonu ve ödemidir. Ekstrensek nedenler ise adenoid vejetasyon, nasofarengeal kitleler gibi obstrüksiyon yapan oluşumlardır (30). Bu teori her ne kadar hastalığın patofizyolojisine dair bir açıklama getirirse de, adenoid dokusunun östaki tüpünde drenajı engellemeyecek büyüklükte olan hastalarda EOM meydana gelmesi gibi durumların bu teoriyle açıklanamayacağı düşünülmektedir (30).

2.4.5 Efüzyonun Niteliği

Orta kulakta bulunan efüzyon sıvısı niteliğine göre seröz, mukoid, hemorajik ve pürülan olarak dört gruba ayrılabilir. Günlük uygulamada EOM denilerek seröz veya mukoid sıvı birikimi kastedilmektedir (26).

AOM ve kronik otitis media da orta kulakta yüksek viskozitede, bulanık vasıfta sıvı toplanması pürülan efüzyon olarak adlandırılır (26). İçerisinde nötrofil ve hücre artıkları içerir. Sağlam kulak zarı arkasında düşük viskozitede, berrak, şeffaf, ince vasıfta sıvı toplanması seröz efüzyon olarak adlandırılır. Seröz efüzyonda protein miktarı az, lipid miktarı yüksektir, az sayıda nötrofil ve lenfosit bulunmaktadır (26). Sağlam kulak zarı arkasında toplanan yapışkan ve bulanık vasıftaki effüzyonlar mukoid efüzyon olarak adlandırılır (26). Glue ear olarak da isimlendirilen bu efüzyonun içeriğinde protein ve seker miktarı yüksek, lipid miktarı düşüktür. Orta kulakta, barometrik basıncın hızlı değişmesiyle oluşan asırı negatif basıncın serum transudasyonu veya kanamaya yol açarak orta kulakta efüzyon oluşturmaya hemorajik efüzyon denir, seröz karakterdedir.

2.4.6 Efüzyonun Mikrobiyolojisi

Geçmişte EOM'daki orta kulak sıvısının steril olduğu düşünülmekte iken yapılan çalışmalarda çeşitli bakteriler izole edilmiştir. Bu bakteriler AOM'de tespit edilen bakterilerle korelasyon gösterip kronik orta kulak efüzyonu olan çocukların % 30-50 sinde S. Pneumonia, H. Influenza, M. Catarrhalis ve A grubu B hemolitik streptokoklar izole edilmiştir (5). Daha az sıklıkta stafilokoklarla karşılaşmaktadır. Bazı çalışmalarda hastalarda anaerob bakteri oranı %10 civarında saptanmıştır (5).

2.4.7 EOM da Klinik Belirtiler

EOM de hastalarda genel ve lokal enfeksiyon belirtileri görülmez. Birçok hastada tek bulgu işitme kaybıdır. Anne babalar genellikle çocuklarının dışardan gelen sesli uyarılara tepki vermemesi, yüksek sesle televizyon seyretme gibi işitme azlığı şikâyetleriyle doktora başvururlar. Bazı aileler tekrarlayan ÜSYE ataklarının bu durumu arttırdığını farkedebilirler. İki taraflı EOM'de işitme kaybı daha erken

tespit edilir. Sıklıkla erken yaşlarda iki taraflı görülme eğilimindedir. EOM'nin işitme, algılama, lisan üzerine olumsuz etkileri bulunmakta olup tanı ve tedavinin erken yapılması bu nedenle önemlidir.

2.4.8 Tanı

Otoskopik muayene EOM tanısında en etkili ve en çok yardımcı olan yöntemdir. Pek çok olguda orta kulakta efüzyon saptanması genel KBB muayenesi esnasında olmaktadır. Otoskopik bakıda seröz efüzyonda kulak zarı transparan görülür. Genellikle içeri çökmüş izlenir. Bazen hava sıvı seviyesi görülebilir. Efüzyonun süresi uzadıkça kulak zarının rengi değişir ve daha mat, bakır rengi benzeri bir hal alır. Mukoid efüzyonda ise normalde sedef renginde ve parlak olan kulak zarı mat kehribar renginde izlenir. Her iki efüzyonda da sağlıklı zarda kulak zarının ön alt kadranında görülen politzer ışık üçgeni kaybolur. Kulak zarında kısmen retraksiyonlar meydana gelebilir. Pnömotik otoskop EOM tanısında önemli bir tanı aracıdır. Efüzyonu daha net bir şekilde ortaya koyar. Bu aletle dış kulak yoluna uygulanan basınç ile kulak zarının ve orta kulaktaki sıvının hareketleri gözlenebilir. Pnömotik otoskopinin EOM tanısında duyarlılığı %90, spesifikliğı ise %80 oranındadır (30).

Diyapazon testleri tanıya yardımcı olarak kullanılabilecek basit, ucuz ve yaralı bir testtir. Çocuğun uyumlu olması ile birlikte iletim tipi işitme kaybını ortaya koymada faydalı olabilir. Diyapazon testi ile effüzyon olan kulakta rinne negatifliğı gözlenir. Unilateral patolojilerde weber patolojik kulağa lateralizedir.

Timpanometri EOM tanısında sıkça kullanılan bir yöntemdir. Orta kulak basıncı ve geçirgenliğini ölçmeyi esas alır. DKY'na yerleştirilen bir prob aracılığıyla +200 ile -400 deka pascal (daPa) değerleri arasında basınç uygulanırken 226 Hz frekansında verilen sesin kulak zarında oluşturduğu komplians değerlendirilmektedir. DKY basıncı ve orta kulak basıncı eşit düzeye geldiğı zaman en yüksek komplians elde edilir ve bu noktada orta kulakta zar ve kemikçiklerin mobilitesi en yüksek düzeydedir. Elde edilen grafikte yatay eksen DKY ye uygulanan basıncı, dikey eksen komplians değerini gösterir. Timpanogramı değerlendirmede çeşitli özelliklerine bakılır. Statik admitans timpanogram pikinin yüksekliğini ifade eder. Pikin

bulunmayışı veya yüksekliğinin 0,3 miliOhm dan düşük olması efüzyonu veya başka bir orta kulak patolojisini düşündürür. Timpanometrik gradyan, timapnogram pikinin admitansının yarısında ölçülen timpanogram genişliğidir. Artmış gradyan efüzyona işaret eder. Timapnometrik pik basıncı maksimum pikin oluştuğu basınç düzeyidir. Tam karşılığı olmasa da orta kulak basıncına işaret eder. Dış kulak kanalı hacmi, probun medialinde hapis kalan havadır. Bu hacmin geniş olması perfore bir kulak zarında veya işlev gören bir ventilasyon tüpü varlığında görülebilir. Bu durumda düz bir timpanogram görülür. EOM de hacim genelde normaldir.

Akustik refleks EOM tanısında pnömotik otoskopi ve timpanometriyi tanımlayan faydalı bir testtir. İnfantlarda bu refleksin olmadığını söyleyebilmek için 226 Hz den daha yüksek frekansların kullanılması gerekebilmektedir.

Akustik reflaktometri EOM tanısında kullanılabilen otoskop benzeri sonar bir alettir (37). Kulak zarına ses dalgası gönderir ve yansımasındaki özelliklere göre değerlendirme yapar. Pnömotik otoskopi ve timpanometriye yardımcı olarak kullanılabilir.

EOM'de işitme kaybının derecesini belirlemek için odyometri testi kullanılabilir. Odyometride genellikle tüm frekansları tutan hafif veya orta dereceli iletim tipi işitme kaybı görülür. Genellikle 10-40 db arası bir kayıp mevcuttur. Bundan daha yüksek bir kayıpta altta yatan sensörinöral işitme kaybı olabileceği düşünölmelidir.

Beyin sapı odyometrisi, otoakustik emisyon, nazal endoskopi ve timpanosentez EOM tanısında pnömotik otoskop ve timpanometrinin yetersiz kaldığı durumlarda başvurulabilecek diğer tanı yöntemleridir.

2.4.9 Tedavi

EOM'da günümüz itibariyle henüz fikir birliğine varılmış bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Mevcut tedavi yöntemleri konservatif tedavi, medikal tedavi ve cerrahi tedavi olarak üçe ayrılabilir. Hastalığın değişik evrelerinde değişik tedavi yöntemleri uygulanır. Tedavilerin izledikleri yollar farklı olsa da, sonuçta hepsi orta kulağı havalandırmayı amaçlar.

2.4.9.1 Konservatif Tedaviler

Konservatif yöntemler ; takip, valsalva manevrası yaptırma, sakız çiğneme gibi yöntemleri içermektedir. Yapılan birçok klinik çalışmada EOM'deki spontan iyileşme gösterilmiştir. Bu nedenle bazı hastalara sadece konservatif yöntemler uygulanabilir. Ancak bu noktada uygun hasta seçimi çok önemlidir. Timpanik membranda retraksiyon olması, 40 dB'i aşan bilateral kayıp varlığı, ek bir sensörinöral işitme kaybı ve üç ayı aşan bir efüzyon varlığı olmadığı müddetçe, hastalar bir aylık aralarla izlenebilir (26). Konservatif yaklaşım uygulanan hastalarda bir yandan da risk faktörleri incelenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. Yarı damak gibi patolojiler onarılmalı, tekrarlayan ÜSYE, sigara dumanı maruziyeti ve kreş gibi önlenemez etkenlere karşı tedbir alınmalıdır.

2.4.9.2 Medikal Tedavi

EOM'nin medikal tedavisinde başta antibiyotikler ve dekonjestanlar olmak üzere birçok medikal ajan kullanılmaktadır. Bu ajanların tedavideki etkinlikleri tartışmalı olup medikal tedavide fikirbirliğine varılmış bir protokol henüz bulunmamaktadır.

Antibiyotikler: EOM tedavisinde antibiyotik kullanımı tartışmalı bir konudur. Yapılan bazı kültür çalışmalarında orta kulak efüzyon sıvısında mikroorganizmalar tespit edilmesinden ötürü antibiyotik kullanımı mantıklı bir seçenek olarak görülmektedir (5). Ancak yapılan çalışmalarda kullanılan antibiyotik tedavisinin EOM lu çocukların sadece % 15'inde kısa süreli bir faydasının olduğu görülmüştür (5). Bununla birlikte EOM nin uzun dönemde iyileşmesine antibiyotiklerin katkısı minimaldir (38). Bu doğrultuda hastalara uygun zaman ve sürede antibiyotik tedavisi uygulanması düşünülebilir. Kronik EOM hastalarında ventilasyon tüpü tatbiki öncesinde, aksini gerektirecek acil bir endikasyon yoksa, iki hafta süreyle antibiyotik tedavisi uygulanmasının doğru bir yöntem olduğu söylenebilir (26).

Amerikan Otolarengoloji ve Baş Boyun Akademisi ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin EOM için hazırladığı tedavi rehberinde, EOM'da antibiyotiklerin uzun dönem etkinliğinin olmadığı ve rutin tedavide kullanımının önerilmediği

bildirilmiştir (39). Bu rehberdeki tedavi şemasına göre; EOM tedavisinde ilk basamak hastanın üç ay süreyle takip edilmesidir. Sonrasında antibiyoterapi veya ailenin cerrahi tedavi talep etmesi durumunda iki haftalık antibiyoterapinin denenebileceği belirtilmiştir. Antibiyoterapinin belirtilen sürelerden daha uzun süre veya birden fazla kullanımının fayda sağlamayacağı, aksine nazofarinkste penisiline dirençli *S. pneumoniae* kolonizasyonlarına yol açabileceği gösterilmiştir (39).

EOM tedavisinde verilecek antibiyotik konusunda karar verirken orta kulak enfeksiyonlarında sık izole edilen *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. Catarrhalis* gibi ajanlar göz önünde bulundurulmalı, viral ajanların duruma katkıları ve uygun antibiyotik verilse dahi yeterli yanıtın alınamayabileceği unutulmamalıdır. Sıklıkla kullanılan antibiyotikler arasında amoksisilin, amoksisilin klavulanat kombinasyonları, ikinci ve üçüncü kuşak bazı sefalosporinler ve makrolidler sayılabilir.

Dekonjestanlar: Dekonjestanların EOM tedavisinde kullanım amacı nazal kavite, nazofarinks ve östaki tüpü dekonjesyonu ile orta kulak havalanmasını sağlayabilmektir. Lokal veya sistemik yolla kullanılabilirler. Yapılan çalışmalarda tedavide anlamlı etkileri izlenmemiştir (5).

Antihistaminikler: EOM ve allerjik rinitin birlikte olduğu durumlarda etkisinin olabileceği düşünülmektedir ancak EOM tedavisine direkt etkisi kanıtlanmış değildir.

Mukolitikler: Mukolitiklerin EOM tedavisinde kullanılması, bu ajanların mukus viskozitesini azaltarak orta kulakta biriken sıvının östaki borusundan daha rahat direne olabileceği düşüncesinden ileri gelmektedir. Fakat yapılan klinik çalışmalarda mukolitiklerin EOM tedavisinde etkili olduğu gösterilememiştir (5).

Lökotrien, PAF Antagonistleri ve Non-steroid Antiinflamatuvarlar: EOM'de orta kulakta efüzyon sıvısında araşidonik asit metabolitleri, serbest radikaller, sitokinler, platelet aktive edici faktör (PAF) gibi birçok inflamatuvar medyatörlerin varlığı saptanmıştır. Özellikle araşidonik asit metabolitleri,

Lökotrienler (LT) ve PAF'ın EOM oluşumunda en önemli mediatörler olduğu gösterilmiştir (40). EOM oluşturulan deney hayvanlarında bu iki medyatörün inhibitörlerinin tedavide etkili olduğu gösterilmiştir olsa da bu ajanların tedavide kullanımı açısından bir fikir birliği mevcut değildir.

Steroidler: EOM fizyopatolojisinde inflamasyon önemli bir yer tutmaktadır. Steroidlerin oldukça etkin bir anti inflamatuvar özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Teorik olarak steroidler EOM tedavisinde antiinflamatuvar etkileri, nazofarinks ve üstaki tüpündeki yüzey aktif ajanları uyararak hava ve sıvı hareketlerinin kolaylaştırması ve EOM oluşmasında bakteriler için rezervuar olan adenoid dokusununun küçülmesine neden olması dolayısıyla kullanılmaktadır (41). Oral, intranasal veya transtimpanik yolla uygulanabilir. Ancak uygulama yolu ve dozu konusunda tam bir fikirbirliği mevcut değildir. Amerikan KBB, Pediatri ve Aile Hekimliği akademilerinin EOM alt komitelerinin en son 2004 yılında hazırladıkları EOM'nin klinik tedavi rehberinde steroid tedavisinin EOM de rutin olarak kullanımı önerilmemektedir. Yapılan birçok çalışmada EOM tedavisinde steroidlerin kısa süreli pozitif etkinliği gösterilmiştir (5). Ancak uzun dönem etkinliği konusu hala tartışmalıdır. Cerrahi tedavinin endike olduğu, ancak hekimin dışı bazı nedenlerle gerçekleştirilemediği durumlarda denenebilir bir tedavi olarak düşünülebilir.

2.4.9.3 Cerrahi Tedavi

EOM da cerrahi tedavi işitmeye dair sekeli önlemeyi amaçlı uygulanmaktadır ancak ne zaman uygulanması gerektiği konusu tartışmalıdır. Genel olarak cerrahi tedavi EOM'nin yakın bir zamanda düzelmesinin mümkün gözükmediği ve işitme kaybının yüksek olduğu durumlarda endikedir. Komplikasyonlara ait ön bulguların görülmesi durumunda ise daha öncelikli ve acildir. EOM da cerrahi endikasyonlar şu şekilde özetlenebilir (26) :

1. Timpanik membranda retraksiyon, manibrium malleide dikleşme, inkusa temas
2. Ek sensorinöral kayıp olması
3. Konuşmanın gecikmesi

4. İşitme kaybının fazla oluşu
5. İnatçı ve yakın bir gelecekte düzelmenin olası görülmediği efüzyon
6. Kış mevsimine giriş
7. Efüzyondan bağımsız adenoidektomi ve/veya tonsillektomi endikasyonu oluşu

Parasentez: Parasentez orta kulakta biriken efüzyonun drenajı ve orta kulağın havalanması amacıyla kulak zarına yapılan insizyon olarak tarif edilebilir. Yapılan parasentezin 24-48 saat içerisinde yeniden kapanmasından dolayı EOM tedavisinde etkili bir tedavi sağlayamaz. Sadece kısa süreli semptomatik iyileşme sağlamak ve hekime ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda parasentezle tedavisiz izlem arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (26). Bu açıdan tekrarlayan parasentez önerilse de uygulama zorluğu, pratik bir yöntem olmayışı ve sonucun genelde başarısız olması nedeniyle uygun değildir. Lazer miringotomi ise klasik parasentezin lazer ile yapılmasıdır. Kulak zarındaki perforasyon süresi klasik yöntemle orana daha uzundur. Klasik yöntemle orana kanamasız oluşu, kemikçik zincir hasarı riskinin düşük olması, genel anestezi ihtiyacının olmayışı diğer avantajlarıdır. Maliyetini klasik yöntemle göre yüksek olması dezavantaj olarak sayılabilir (42).

Ventilasyon Tüp Uygulaması: Yapılan medikal tedavilere rağmen 3 ay içerisinde düzelmeyen çift taraflı EOM'de ventilasyon tüpü uygulamasının uygun olduğu düşünülmektedir (43). Efüzyon tek taraflı olduğunda ise bu süre 6 aya kadar uzatılabilmektedir. Kulak zarında atelektazi oluşmaya başlayan ve retraksiyon bulunan vakalarda ventilasyon tüpü geciktirilmeden uygulanmalıdır. Ayrıca retraksiyon varlığında ventilasyon tüpü retraksiyon olmayan en uygun bölgeye yerleştirilmesi uygundur (43).

Ventilasyon tüpü uygulamasının temel amacı orta kulağa yeterli miktarda hava girişini sağlayarak orta kulakta normal atmosferik hava basıncının ve gaz konsantrasyonunun sağlanmasıdır. Ventilasyon tüpünü takiben, orta kulakla dış ortam arası bağlantı sonucu normal değerlere ulaşan basınca bağlı olarak, orta kulak mukozasında effüzyonla birlikte artmış olan bez hücreleri kaybolur ve orta kulaktaki kronik inflamasyonda düzelme meydana gelir. Ventilasyon tüpünün sıklıkla kulak

zarının antero-inferior kadranına takılması önerilir (44). Kulak zarında tüpün takılacağı alana parasentez yapılarak orta kulaktaki sıvı mümkün olduğunca aspire edilmelidir. Orta kulakta sıvı kalmadığı kanaatine varıldıktan sonra ventilasyon tüpü takılır. Ventilasyon tüplerinin teflon, altın, titanyum, karbon, silikon ve hidroksiapatit gibi yapımında kullanılan malzemelere göre farklı çeşitleri bulunmaktadır (26,44). Ventilasyon tüpü takılan hastalarda en sık karşılaşılan komplikasyon miringosklerozdur. Miringosklerozun işitme üzerinde klinik semptomu neden olacak seviyede ciddi etkileri bulunmadığı düşünülmektedir (44). Kulağın sudan korunmaması sonucu ortaya çıkan ikincil enfeksiyonlar bir diğer komplikasyondur. İkincil enfeksiyonların tedasında topikal ve/veya oral antibiyotikler ve topikal steroidler kullanılmaktadır. Fakat uygulanan medikal tedavilere rağmen enfeksiyonun önüne geçilmezse tüp çıkarılmalıdır. Kulak zarında kalıcı perforasyonlar oluşması ventilasyon tüpü uygulamasının istenmeyen bir diğer komplikasyonudur. Tüpün tıkanması, sekonder akkiz kolesteatom, sensörinöral işitme kaybı, kemikçik zincirde hasarlanma, yüksek jugüler bulbus yaralanması, ektopik karotid yaralanması, tüpün orta kulağa düşmesi ise daha nadir görülen diğer komplikasyonlardandır (43).

Adenoidektomi: Adenoid vejetasyon varlığının EOM oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülse de aradaki ilişki tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Yapılan ilk çalışmalarda adenoid vejetasyonun östaki ağzını tıkayarak tüpün fonksiyonlarını bozduğu ve EOM gelişimine neden olduğu düşünülmekte iken günümüzde bu obstruksiyondan ziyade östaki tüpüne özel problemlerin buna neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle adenoidektomi EOM hastalarında orta kulaktaki enfeksiyon riskini azaltmak ve östaki ağzındaki mekanik obstruksiyonu ortadan kaldırmak amacıyla uygulanabilir. Adenoidektomi orta kulaktaki enflamasyonun azalmasına neden olmaktadır, ancak adenoid dokusunun büyüklüğü ile efüzyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (26). Kronik EOM tanısı alıp cerrahi endikasyon bulunan olgularda uygulanacak en iyi yöntem ventilasyon tüpü takılması ve adenoidektominin birlikte uygulanmasıdır. Bu uygulama sadece ventilasyon tüpü takılması ya da sadece adenoidektomiden üstündür. Ancak, bazı

yazarlar 4 yaşın altındaki olgularda sadece tp sonrası nüks durumunda adenoidektomiyi önermektedir (26).

Timpanomastoidektomi: Medikal tedavi veya ventilasyon tüpü uygulanmasından birçok hasta fayda görse de bazı hastalarda kısa süre sonra efüzyon tekrar etmektedir. Uygun medikal ve cerrahi yapılmasına rağmen devam eden efüzyon varlığında mastoidektomi yapılabilir. Tedaviye direnen pulsasyonlu akıntı, tp atıldıktan sonra aşırı retraksiyon, kolesteatoma doğru gidiş varsa, mastoidektomi uygulanması endike olabilir (26).

2.5 Metilprednisolon

Metilprednizolon orta etki süreli (12-36 saat), sentetik ve suda çözünen glukokortikoid yapıda bir moleküldür. Metilprednizolonun antiinflamatuvar etki gücü Dekametazon ve Betametazondan az diğer glukokortikoidlerden ise yüksektir. Oral, intramusküler veya intravenöz injeksiyon ya da intravenöz infüzyon yolu ile kullanılır. Antiinflamatuvar etkisi dışında diğer başlıca özellikleri antidematz, antialerjik ve immünsüpresif etkileridir. Peptik ülser, iyatrojenik Cushing sendromu, psikişik bozukluklar, miyopati, yara iyileşmesinde gecikme, cilt atrofisi, diyabet oluşumu, halsizlik, büyümenin baskılanması, dem ve hipokalemi olmak üzere bir çok doza bağımlı yan etkisi bulunmaktadır. Çocuklarda günlük doz 1-3 mg/kg iken yetişkinlerde 60-120 mg arasındır. Son zamanlardaki çalışmalar özellikle çok durumlarında daha yüksek dozlarda da kullanılabildiğini göstermektedir (45). Kortikosteroidlerin EOM tedavisinde kısa sürede etkin olmalarına rağmen bahsi geçen yan etkileri ve yüksek nüks oranları nedeniyle uzun süreli tedavide kullanılmamaktadır.

2.6 Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE)

CAPE, propolis'in biyolojik olarak aktif major bir içeriğidir (11). Propolis, geleneksel tıpta yıllarca tedavi edici özelliğinden faydalanılmış bir maddedir. Bugüne kadar çalışılıp bilimsel olarak ispatlanmış antioksidan, antiinflamatuvar,

antiviral, imm nstimulator, antianjiyojenik, antimetastatik, antiinvaziv ve karsinostatik aktivitesi mevcuttur (12). Nükleer faktör- B (NF-  B) vücutta, çeşitli sitokin, enzim, antiapoptotik factor ve hücre büyüme faktörü üretimini teşvik ederek immün cevap, hücre büyümesi ve inflamasyon gibi birçok fizyolojik olayda rol alır. Yapılan  alı malarda CAPE'nin NF-  B aktivasyonunu süprese etmesi üzerinden antiinflamatuvar etki ettiği gösterilmiştir (46). Yine eikazonoid üretimini baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterdiğine işaret eden çalışmalar mevcuttur (47). CAPE'nin bu özellikleri farklı çalışmalarda, çeşitli dokular ve hastalıklar üzerinde gösterilse de, EOM  zerine etkisini gösteren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

2.7 Timokinon

Tymoquinone Nigella Sativa bitkisinden izole edilen aktif bir içeriktir (13). Nigella Sativa da propolis gibi tarihten günümüze geleneksel tıpta kullanılmış olan bir bitkidir. Halk arasında kara  erek otu olarak da bilinmektedir. Geleneksel tıpta artrit, akciğer hastalıkları ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Yapılan  alı malarda Nigella Sativa'nın biyolojik aktivitesini yüksek bir oranda içeriğindeki Timokinon nedenli olduğu g r lm  tir (13). İlk izole edilmesinden bu yana yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser aktivitesi gösterilmiştir (13,14). Yine Timokinon'un da EOM üzerinde etkisini gösteren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

3. MATERYAL – METOD

Bu çalışmada, her iki dış kulak yolu, timpanik membranları ve orta kulakları sağlıklı olan, Wistar albino cinsi ratlar kullanıldı. Kulakların sağlıklı olduğu otomikroskopik bakı ile teyit edildi ve kulağı sağlıklı olan ratlar çalışmaya dahil edildi (Resim 1). Ağırlıkları 300-400 mg olan, 12-16 haftalık toplam 40 rat çalışmaya dahil edildi.

Ratlara intraperitoneal olarak 90 mg/kg'dan ketamin (Ketalar®) 0,1 ml ve 10 mg/kg dan 0,2 ml ksilazin (Xlazine 20 ®) anestezisi uygulandı. Sonrasında ağız içi yaklaşım uygulanıp, yumuşak damak ekartör ile kraniyale doğru ekarte edilerek her iki taraf lateralde östaki ağzı eğri uçlu koter ile koterize edildi (48). İşlem sonrasında intraperitoneal 0,004 mg/kg'dan tek doz Trimetoprim+ sulfametoksazol uygulandı. Otit modeli ilk etapta deneme amaçlı bir rata uygulandı ve bir haftalık takip sonrası otomikroskopik bakıda heriki kulakta efüzyon olduğu gözlemlendi (Resim 2). Ratların efüzyonlu otit grubundan dışlanma kriteri olarak; deney sürecinde hayvanın ölmesi, otomikroskopik bakıda efüzyonun oluşmaması ve histopatolojik olarak efüzyonun teyit edilememesi olarak belirlendi.

40 ratın kontrol grubu haricindeki 32 tanesine otit modeli uygulandı. Ratların 4 tanesi anestezisi veya cerrahi travma nedeniyle öldü. Bu nedenle kontrol grubundan 4 rat efüzyonlu otit oluşturulacak gruba dahil edildi. Bir haftalık takip sürecinde cerrahi travma nedeniyle oral beslenme bozukluğu sebebiyle efüzyonlu otit oluşturulan 32 rattan 2 si daha öldü. Bir hafta sonrasında yapılan otomikroskopik bakıda 30 ratın 22 sinde efüzyon oluşmuştu (22 bilateral).

Efüzyon geliştiği tespit edilen ratlar 4 gruba ayrıldı. Grup I efüzyon oluşturulmamış, tamamen sağlıklı 4 rattan oluşuyordu. Grup II bilateral efüzyonu olan 5 rat, Grup III bilateral efüzyonu olan 6 rat, Grup IV bilateral efüzyonu olan 6 rat, Grup V bilateral efüzyonu olan 5 rat olacak şekilde gruplandırıldı. Grup I'e günde 1 defa olmak üzere serum fizyolojik (kontrol grubu), grup II'ye günde 1 defa olmak üzere serum fizyolojik, grup III'e günde 1 defa olmak üzere 10 mg/kg dozunda CAPE (Sigma ®), grup IV'e günde 1 defa olmak üzere 10 mg/kg dozunda

Timokinon (Sigma ®), grup V'e günde 1 defa olmak üzere 1 mg/kg dozunda Metilprednizolon (Prednol-L®) uygulandı. Timokinon orogastrik ile enteral yoldan, Metilprednizolon, Serum fizyolojik ve CAPE ise intraperitoneal olarak ve 10 gün süre ile verildi.

Tedavinin ardından ratlara intraperitoneal Ketamin (Ketalar®) ve Ksilazin (Xlazine 20 ®) anestezisi verildi. Kalpten kan alma yöntemi ile ötenazi uygulanan ratların temporal kemikleri bilateral diseke edildi. Timpanik bullalar histopatolojik inceleme için 1 hafta süreyle % 10 luk formaldehitte fikse edildi. Fiksasyonu takiben 5 gün süre ile özel formik asit solüsyonunda (Shandon TBD-2 Decalcifier, Shandon Inc, Pittsburg, PA, USA) dekalsifikasyon işlemi yapıldı. Daha sonra otomatik doku takip cihazında (Shandon Excelsior ES Tissue Processor, Shandon Inc, Pittsburg, PA, USA) 13 saat süre ile takip işlemi yapıldı. Parafin bloklar hazırlandı ve 2 mikron kalınlıkta lam kesitler alınarak hematoksilen ve eosin ile boyama yapıldı.

Her bir bulladan hazırlanan lamalar ışık mikroskobu altında incelendi. Bu lamalarda orta kulak submukozal alanlarındaki nötrofil lökositler 1000'lik büyütme alanlarında sayıldı. Her bir bullaya ait lamdaki 1000'lik büyütme alanlarında randomize 10 alanda sayılan nötrofil lökosit sayılarının ortalaması alınarak o orta kulağa ait submukozal nötrofil sayısı belirlendi.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows 18,0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Belirlenen sayısal değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiki analizde grupların dağılımları *Kolmogorov-Smirnov* analiziyle test edildi. Dağılım düzenli olduğundan ikili karşılaştırmada *Post-hoc tukey* testi kullanıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.



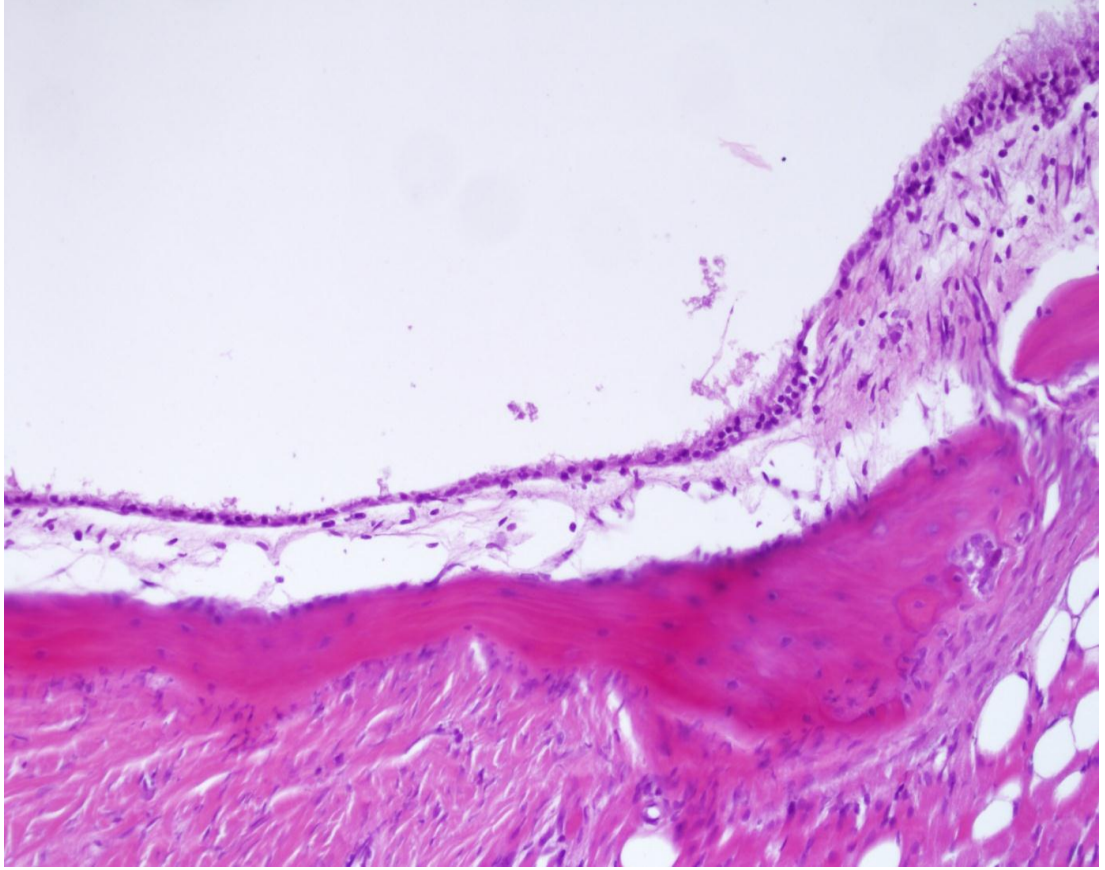
Resim 1. Rat timpanik membranı doğal görünümü



Resim 2. Trans-oral yaklaşımla koterizasyon sonrası ratın kulağında oluşan efüzyon

4. BULGULAR

Çalışmaya her iki kulağı sağlıklı, 12-16 haftalık, 300-400 g ağırlığında 40 adet Wistar albino cinsi rat ile başlandı. İlk etapta her grupta 8 rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı ve kontrol grubu haricindeki 32 rata otit modeli oluşturulması planlandı. 32 rattan 4'ü anestezi ve koterizasyon safhasında öldü. Bu nedenle kontrol grubundan 4 rat otit modeli oluşturulan ratlara eklendi ve kontrol grubundaki rat sayısı 4 olarak belirlendi. Ağız içi yaklaşımla koterizasyon uygulanan 1 haftalık takip sürecine alınan 32 rattan 2'si cerrahi travma sonrası oral alım bozukluğu nedeniyle öldü. Bir hafta sonra 30 ratın 22'sinde bilateral efüzyon olduğu otomikroskopik olarak tespit edildi. Efüzyon geliştiği tespit edilen ratlar 4 gruba ayrıldı. Grup I efüzyon oluşturulmamış, tamamen sağlıklı 4 rattan oluşuyordu. Grup II bilateral efüzyonu olan 5 rat, Grup III bilateral efüzyonu olan 6 rat, Grup IV bilateral efüzyonu olan 6 rat, Grup V bilateral efüzyonu olan 5 rat olacak şekilde gruplandırıldı. Grup I'e günde 1 defa olmak üzere serum fizyolojik (kontrol grubu), grup II'ye günde 1 defa olmak üzere serum fizyolojik, grup III'e günde 1 defa olmak üzere 10 mg/kg dozunda CAPE (Sigma ®), grup IV'e günde 1 defa olmak üzere 10 mg/kg dozunda Timokinon (Sigma ®), grup V'e günde 1 defa olmak üzere 1 mg/kg dozunda Metilprednizolon (Prednol-L®) uygulandı. Histopatolojik inceleme sonrasında grup II deki 5 ratın 1'inde bilateral, grup III deki 6 ratın 1 inde bilateral, 1 inde unilateral (sol), grup IV deki 6 ratın 1 inde bilateral ve grup V deki 5 ratın 1 inde bilateral, 1 inde unilateral (sol) efüzyonun oluşmadığı izlendi ve dışlandı. Sonuç olarak otit modeli uygulanan 72 kulaktan grup II de 8, grup III de 9 grup IV de 10 ve grup V de 7 kulak olmak üzere toplam 34 kulak çalışmaya dahil edildi (%47,2).

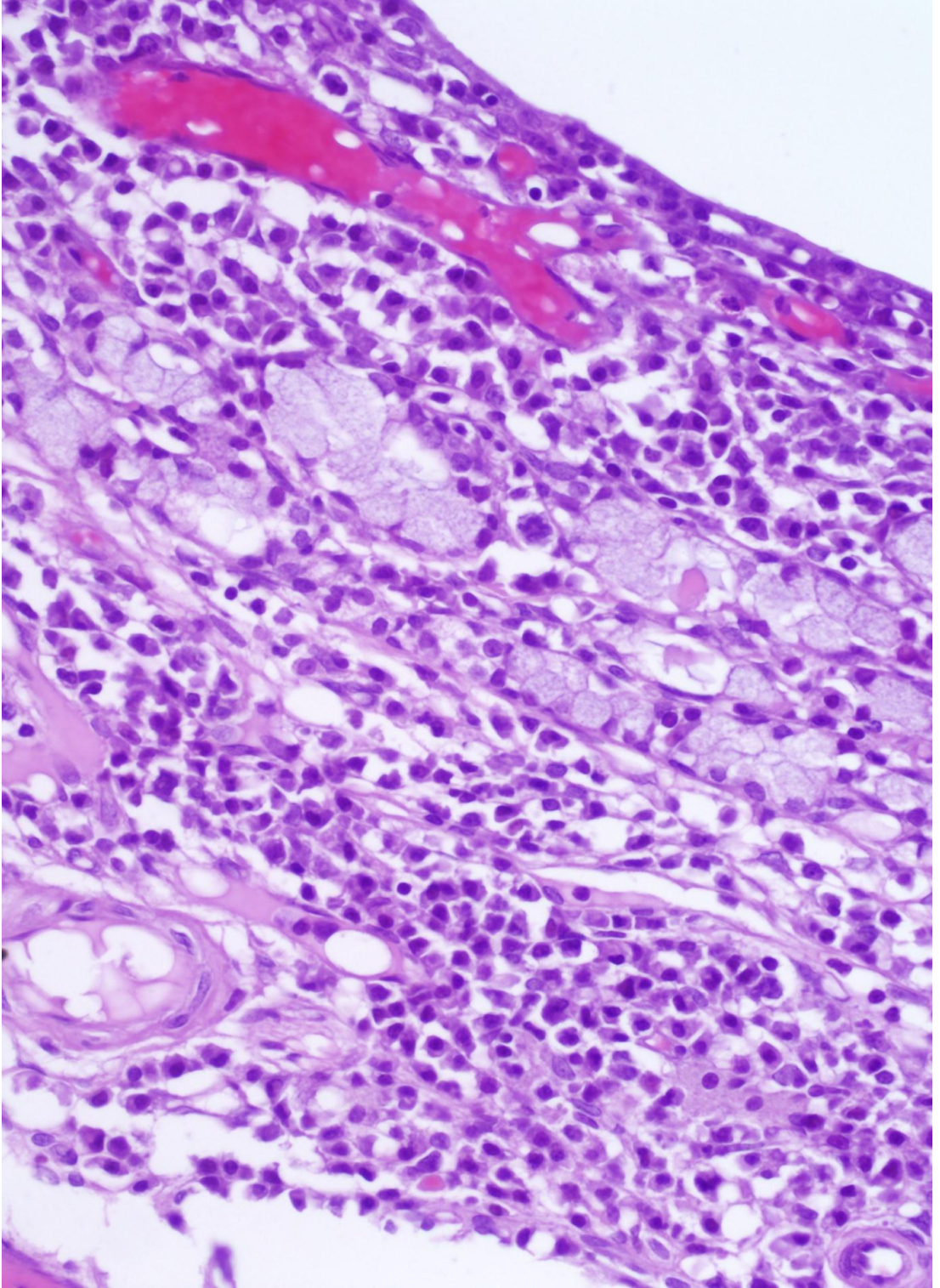


Resim 3. Kontrol grubundan (Grup I) bir ratın submukozasının görüntüsü (HEx5)

Serum fizyolojik verilen kontrol grubundaki (Grup I) ratların orta kulak mukozalarında yapılan mikroskopik incelemede 8 kulağın (4 sağ, 4 sol) submukozal alandaki nötrofil lökosit sayısı ortalaması 0,5 idi (Resim 3, Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol grubunun (Grup I) ortalama submukozal nötrofil sayıları

Rat	Ortalama submukozal nötrofil lökosit sayısı
Kontrol 1	0
Kontrol 2	1
Kontrol 3	1
Kontrol 4	0
Kontrol 5	0
Kontrol 6	1
Kontrol 7	0
Kontrol 8	1
Ortalama	0,5
Standart sapma	0,5345



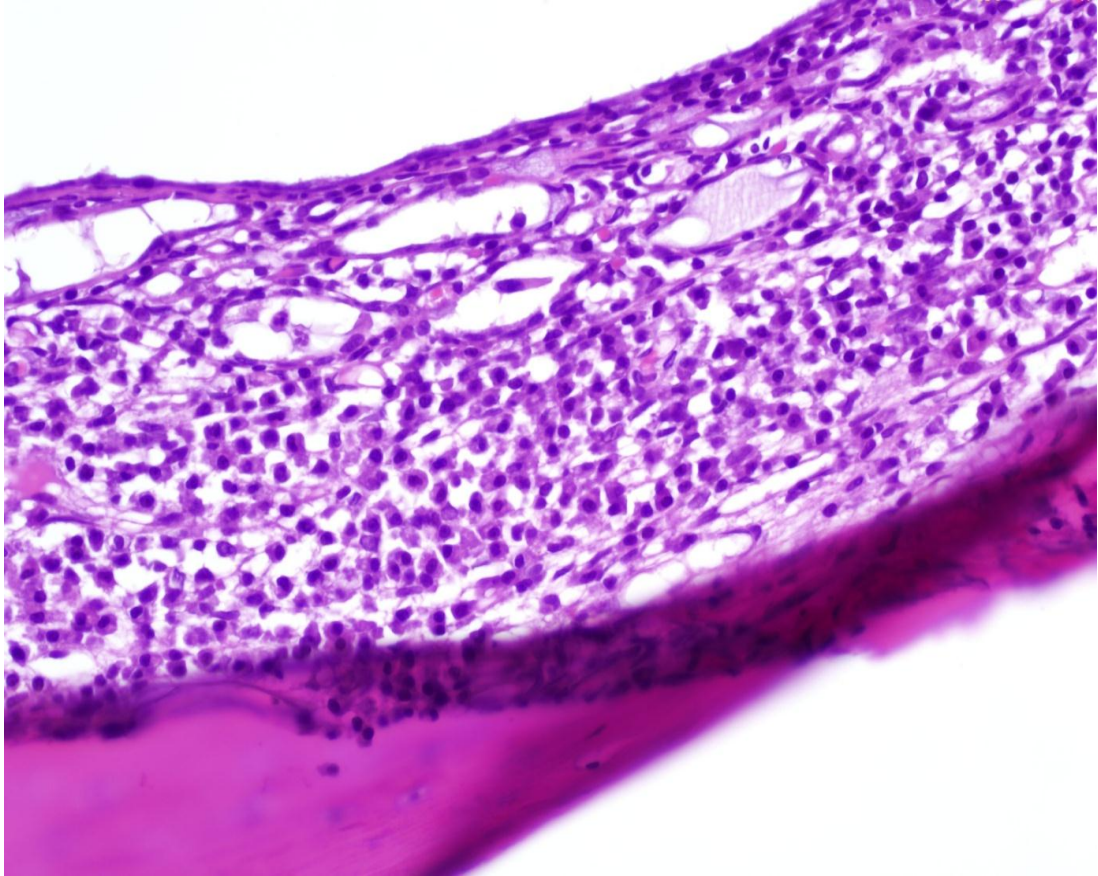
Resim 4. Serum Fizyolojik + Otit grubundan (Grup II) bir ratın submukozal nötrofil infiltrasyonu (HEx10)

Serum fizyolojik verilen otit grubundaki (Grup II) ratların orta kulak mukozalarında yapılan mikroskopik incelemede 8 kulağın (4 sağ, 4 sol) submukozal

alandaki nötrofil lökosit sayısı ortalaması 16 ile 48 arasında değişmekte idi (ortalama 27.4) (Resim 4, Tablo 2).

Tablo 2. Serum Fizyolojik + Otit grubunun (Grup II) ortalama submukozal nötrofil sayıları

Rat	Ortalama submukozal nötrofil lökosit sayısı
Serum Fizyolojik + Otit 1	48
Serum Fizyolojik + Otit 2	28
Serum Fizyolojik + Otit 3	18
Serum Fizyolojik + Otit 4	29
Serum Fizyolojik + Otit 5	38
Serum Fizyolojik + Otit 6	21
Serum Fizyolojik + Otit 7	16
Serum Fizyolojik + Otit 8	21
Ortalama	27,4
Standart sapma	10,95

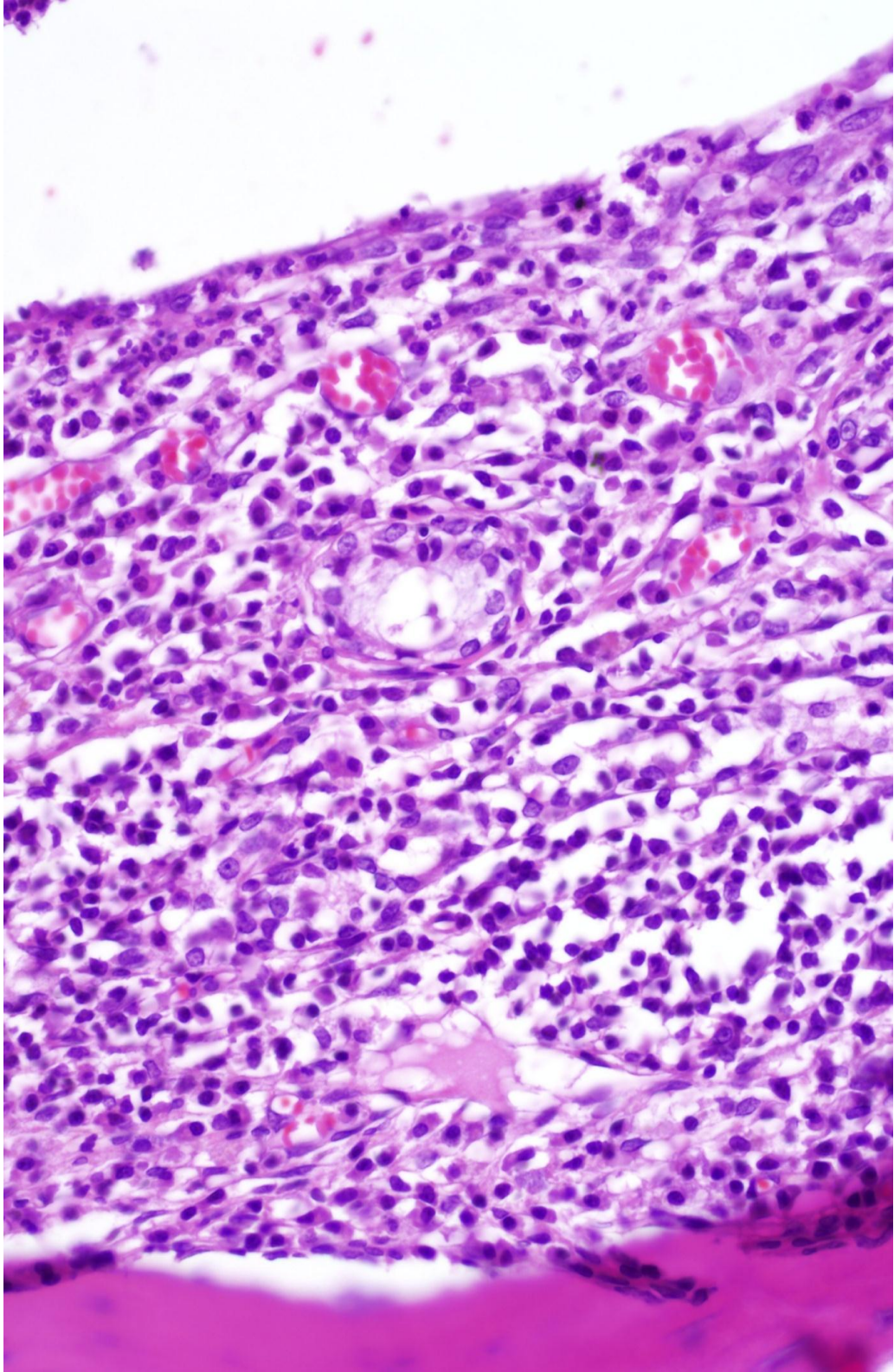


Resim 5. CAPE + Otit grubundan (Grup III) bir ratın submukozal nötrofil infiltrasyonu (HEx10)

CAPE verilen otit grubundaki (Grup III) ratların orta kulak mukozalarında yapılan mikroskopik incelemede 9 kulağın (5 sağ, 4 sol) submukozal alandaki nötrofil lökosit sayısı ortalaması 2 ile 26 arasında değişmekte idi (ortalama 11) (Resim 5, Tablo 3).

Tablo 3. CAPE + Otit grubunun (Grup III) ortalama submukozal nötrofil sayıları

Rat	Ortalama submukozal nötrofil lökosit sayısı
CAPE + Otit 1	9
CAPE + Otit 2	12
CAPE + Otit 3	4
CAPE + Otit 4	12
CAPE + Otit 5	3
CAPE + Otit 6	26
CAPE + Otit 7	20
CAPE + Otit 8	2
CAPE + Otit 9	11
Ortalama	11
Standart sapma	7,953



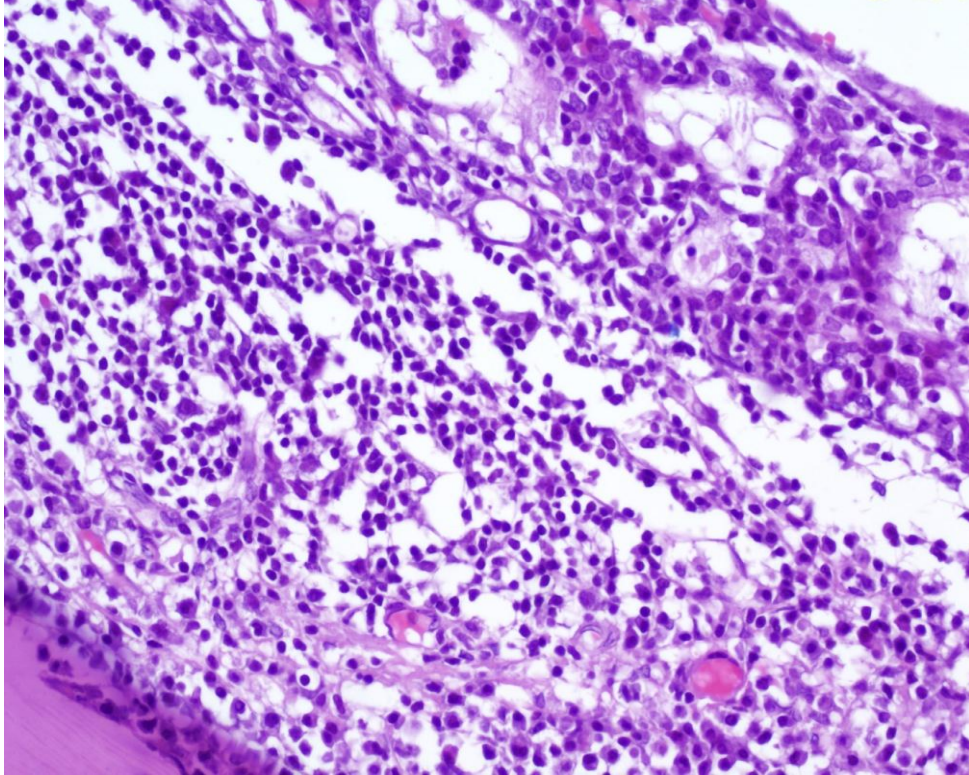
Resim 6. Timokinon + Otit grubundan (Grup IV) bir ratın submukozal nötrofil infiltrasyonu (HEx10)

Timokinon verilen otit grubundaki (Grup IV) ratların orta kulak mukozalarında yapılan mikroskopik incelemede 10 kulağın (5 sağ, 5 sol) submukozal

alandaki nötrofil lökosit sayısı ortalaması 6 ile 33 arasında değişmekte idi (ortalama 17,7) (Resim 6, Tablo 4).

Tablo 4. Timokinon + Otit grubunun (Grup IV) ortalama submukozal nötrofil sayıları

Rat	Ortalama submukozal nötrofil lökosit sayısı
Timokinon + Otit 1	18
Timokinon + Otit 2	10
Timokinon + Otit 3	25
Timokinon + Otit 4	16
Timokinon + Otit 5	16
Timokinon + Otit 6	6
Timokinon + Otit 7	16
Timokinon + Otit 8	27
Timokinon + Otit 9	33
Timokinon + Otit 10	10
Ortalama	17,7
Standart sapma	8,42



Resim 7. Metilprednizolon + Otit grubundan (Grup V) bir ratın submukozal nötrofil infiltrasyonu (HEx10)

Metilprednizolon verilen otit grubundaki (Grup V) ratların orta kulak mukozalarında yapılan mikroskopik incelemede 7 kulağın (4 sağ, 3 sol) submukozal alandaki nötrofil lökosit sayısı ortalaması 6 ile 43 arasında değişmekte idi (ortalama 23,9) (Resim 7, Tablo 5).

Tablo 5. Metilprednizolon + Otit grubunun (Grup V) ortalama submukozal nötrofil sayıları

Rat	Ortalama submukozal nötrofil lökosit sayısı
Metilprednizolon + Otit 1	13
Metilprednizolon + Otit 2	41
Metilprednizolon + Otit 3	43
Metilprednizolon + Otit 4	13
Metilprednizolon + Otit 5	23
Metilprednizolon + Otit 6	28
Metilprednizolon + Otit 7	6
Ortalama	23,9
Standart sapma	14,33

Orta kulak mukozasında tespit edilen nötrofil lökosit sayılarının dağılımları istatistiki analizde *Kolmogorov-Smirnov* analiziyle test edildi (Tablo 6). Dağılım düzenli olduğundan ikili karşılaştırmada *Post-hoc tukey* testi kullanıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Otit oluşturulmayıp sadece SF verilen gruptaki (Grup I) nötrofil lökosit sayıları diğer gruplarla tek tek karşılaştırıldığında, SF+Otite (Grup II) , Timokinon+Otite (Grup IV) ve Metilprednizolon+Otite (Grup V) gruplarından anlamlı derecede az iken (sırasıyla $p < 0,0001$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$) , CAPE+Otite (Grup III) grubundan anlamlı derecede farklı değildi ($p = 0,056$) . SF+Otite grubu (Grup II) nötrofil sayıları CAPE+Otite (Grup III) grubu nötrofil sayısından anlamlı olarak fazla iken ($p = 0,029$) , Timokinon+Otite (Grup IV) ve Metilprednizolon+Otite (Grup V) grupları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (sırasıyla $p = 0,058$, $p = 0,059$) . CAPE+Otite (Grup III) grubu nötrofil sayıları ile Timokinon+Otite (Grup IV) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p = 0,09$). CAPE+Otite (Grup III) grubu nötrofil sayıları, Metilprednizolon+Otite (Grup V) grubu nötrofil sayısından anlamlı olarak düşüktü ($p = 0,03$). Timokinon+Otite (Grup IV) grubu nötrofil sayıları ve

Metilprednizolon+Otit (Grup V) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,28$) (Tablo 7).

Tablo 6. Submukozal nötrofil sayılarının grup ortalamaları

Grup	Submukozal Nötrofil Sayısı	Standart Sapma
I (Kontrol)	0,5	0,5345
II (SF+Otit)	27,4	10,95
III (CAPE+Otit)	11	7,953
IV (Timokinon+Otit)	17,7	8,42
V (Metilprednizolon+Otit)	23,9	14,33

Tablo 7. Gruplar arasında submukozal nötrofil sayılarının karşılaştırılması

Gruplar	p^* değeri
I-II (Kontrol - SF+Otit)	$p<0.0001$
I-III (Kontrol - CAPE+Otit)	$p=0,056$
I-IV (Kontrol - Timokinon+Otit)	$p<0.001$
I-V (Kontrol - Metilprednizolon+Otit)	$p<0.0001$
II-III (SF+Otit - CAPE+Otit)	$p=0,029$
II-IV (SF+Otit - Timokinon+Otit)	$p=0,058$
II-V (SF+Otit - Metilprednizolon+Otit)	$p=0,059$
III-IV (CAPE+Otit - Timokinon+Otit)	$p=0,09$
III-V (CAPE+Otit - Metilprednizolon+Otit)	$p=0,03$
IV-V (Timokinon+Otit - Metilprednizolon+Otit)	$p=0,28$

*Post-hoc tukey testi ($p<0,05$ anlamlı)

5. TARTIŞMA

EOM; ateş, ağrı, zarda kızarıklık ve bombeleşme gibi akut enfeksiyon belirti ve bulguların olmaksızın orta kulakta sıvı birikimi ile tanımlanan hastalıktır (2). EOM viral üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra çocukluk çağının en sık görülen rahatsızlıklarından olup prevalansı, infantlar ile 5 yaş arası çocuklar dikkate alındığında %15 ile 40 arasında olup yüksek bir değere sahiptir (4). Etiyolojisi multifaktöriyel olup bunlar içerisinde en çok enfeksiyon ve östaki tüpü disfonksiyonu kabul görmektedir (5). EOM da orta kulakta sıvı birikimi ve timpan membran hareketlerinin kısıtlanması ses iletimine engel oluşturmakta, bu da işitme kaybına neden olmaktadır (3). Çocukluk çağında sık görülen bu hastalıktaki işitme kaybının varlığı çocukların iletişim, eğitim, mental ve psikososyal gelişimde aksaklıklara neden olmaktadır. Bu nedenle EOM nin tedavisi büyük önem arz etmektedir.

EOM tedavisinde günümüze kadar pek çok medikal ve cerrahi tedavi uygulanmıştır. Cerrahi tedavi yöntemleri arasında en çok uygulanan yöntem Ventilasyon Tüpü uygulamasıdır (26). Bu yöntemle orta kulağa yeterli miktarda hava girişini sağlayarak orta kulakta normal atmosferik hava basıncının ve gaz konsantrasyonunun sağlanması amaçlanmaktadır. Genel anestezi altında uygulanan bu yöntemin anestezi uygulamasının kendi riskleri dışında perforasyon, enfeksiyon, otore, tüpün orta kulağa kaçması, miringoskleroz, işitme kaybı ve kolesteatom gibi komplikasyonları vardır. Cerrahi ve anestezinin taşıdığı risklerle birlikte bahsi geçen komplikasyonların varlığı hekimleri medikal tedavi uygulamaya ve yeni medikal tedaviler aramaya itmektedir.

Yeni medikal tedavi arayışı yolunda, uygulanabilirliğinin kolay oluşu, histopatolojik veya diğer yöntemlerle ayrıntılı incelemeye müsaade etmesi nedeniyle hayvan deneyleri en ideal yol olarak görünmektedir. Hayvan deneylerinde ideal çalışmayı yapabilmek için öncelikle uygun bir otit modeli oluşturabilmek gerekmektedir. Bunu uygulayabilmek adına günümüze kadar çeşitli yöntemler denenmiştir. Bunlar; östakinin mekanik veya fonksiyonel obstrüksiyonu,

mikrobiyolojik stimölasyon, immünolojik stimölasyon, farmakolojik stimölasyon ve dış kulak yolundan termal stimölasyondur (49). Literatürde bu konuda sıklıkla kullanılan yöntem olarak östakinin mekanik obstrüksiyonunun kullanıldığı görölmektedir. Mikrobiyolojik, immünolojik ve farmakolojik yöntemler sıklıkla transtimpanik olarak orta kulağa enjeksiyonlar yapmak suretiyle uygulanmaktadır. Dattaray ve ark. deneklere Salmonella lipopolisakkaridi enjekte ederek EOM oluşturmuştur (50). Lee ve ark. deneklere TNF- α enjekte etmiş ve %70 denekte EOM oluşturmayı başarmıştır (51). Üçüncü ve ark. ile Aynalı ve ark. ise transtimpanik histamine enjeksiyonu sonrası deneklerde EOM oluşturmuşlardır (52,53). Bazı araştırmacılar yumuşak damak kaslarını kesip devre dışı bırakarak fonksiyonel obstrüksiyon oluşturma yoluyla EOM geliştirmeyi amaçlamışlardır (54). Östakinin mekanik obstrüksiyonu geçmişten bu yana EOM modeli oluşturmada en sık başvuru yöntem olmuştur. Tos ve ark. kedilerde östaki ligasyonu yaparak uzun süre takip etmişler ve %40 oranında başarılı oklüzyon oluştuğunu görmüşlerdir (55). Köpek, chinchilla ve guinea pig literatürde bu konuda üzerinde çalışma yapılan diğer hayvanlardır. Ancak ratlar orta kulak anatomisi ve histolojisi olarak çocukların kulağına en çok benzeyen hayvan grubudur. Ratların östaki tüpü de insan östaki tüpü gibi horizontal seyretmektedir ve benzer açılma basıncına sahiptir (56). Ratlarda östaki tüpü mekanik obstrüksiyonu trans - boyun ve trans - oral yaklaşımla yapılabilir. Piltcher ve ark. trans - boyun yaklaşımla kemik östaki tüpüne dental material yerleştirerek başarılı bir şekilde EOM modeli oluşturmuştur. Yine benzer şekilde trans-boyun yaklaşım uygulanıp östakinin plastik material ile obstrükte edildiği çalışmalar mevcuttur (57). Quihong ve ark. ise trans-oral yol yaklaşımı ve östaki ağzı koterizasyonu yoluyla otit modeli oluşturmuştur (48). EOM için kullanılan hayvan modellerinde östaki tüpü obstrüksiyonu uygulaması, kronik EOM oluşturma yolunda patofizyolojiyi daha iyi taklit edip daha başarılı sonuçlar vermektedir. Russell ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada 1 hafta sonunda hayvanlarda efüzyon oluştuğu görölmüş ve 1 yıllık takip sonucunda %80 oranında efüzyon mevcudiyeti tespit edilmiştir. Biz de çalışmamızda anatomik ve histolojik olarak en iyi benzerliği taşıdığı için ratları tercih ettik. Deneysel EOM oluşturmada literatürde en sık uygulanan yöntem olan östakinin mekanik obstrüksiyonunu, östakinin trans-oral koterizasyonu ile hayvanlara uyguladık. Çalışmamızın

sonuçlarının ideal olması adına dışlanma kriterlerimizi sıkı tuttuk. Deney sürecinde ölen hayvanları çalışma dışı tuttuk. Otit modeli oluşumunu doğrulamada otomikroskopik bakı ile yetinmeyip, histopatolojik olarak teyit ettik. Otomikroskopik olarak EOM gelişimi gözlense dahi histopatolojik olarak EOM gelişiminin teyit edilemediği kulakları çalışma dışı bıraktık. Bu kriterleri uygulayarak % 47.2 oranında başarı oranı elde ettik.

EOM orta kulağın inflamatuvar bir hastalığıdır ve sıvı içeriğinde çeşitli mediatörler, enzimler ve immünglobulinleri barındırmaktadır (7). Histamin, PGF2 α , IL1- β , IL6, IL10, TNF- α , prostaglandinler ve oksijen metabolitleri bunlardan bazılarıdır. Bu mediatörler ortama salındığında vasküler geçirgenlik artmakta, orta kulak sekretuar aktivitesinde artış görülmekte ve EOM oluşmaktadır (26). Patofizyoloji tam olarak aydınlatılabilmiş olmasa da, bu ortamın oluşup EOM gelişmesine çeşitli mikroorganizmalar, endotoksinler, immünkompleksler ve araşidonik asit metabolitleri katkıda bulunmaktadır. Özellikle inflamatuvar mediatörler EOM gelişimine önemli katkı sağlamaktadır.

EOM da günümüz itibariyle fikir birliğine varılmış bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Mevcut tedavi yöntemleri konservatif tedavi, medikal tedavi ve cerrahi tedavi olarak üçe ayrılabilir. Hastalığın değişik evrelerinde değişik tedavi yöntemleri uygulanır. Genel olarak tüm tedaviler orta kulağı havalandırmayı amaçlar. Konservatif yöntemler ; takip, valsava manevrası yaptırma, sakız çiğneme gibi yöntemleri içermektedir. Yapılan birçok klinik çalışmada EOM deki spontan iyileşme gösterilmiştir. Bu nedenle, uygun hasta seçimi ile birlikte, bazı hastalara sadece konservatif yöntemler uygulanabilir. EOM da cerrahi tedavi işitmeye dair sekeli önlemeyi amaçlı uygulanmaktadır. Genel olarak cerrahi tedavi EOM nin yakın bir zamanda düzelmesinin mümkün gözükmediği ve işitme kaybının yüksek olduğu durumlarda endikedir. Komplikasyonlara ait ön bulguların görülmesi durumunda ise daha öncelikli ve acildir.

EOM'nın medikal tedavisinde antibiyotikler, dekonjestanlar, antihistaminikler, mukolitikler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve steroidler gibi pek çok ilaç kullanılmaktadır. Ancak medikal tedavide de uygulanan standart bir protokol bulunmamaktadır. Geçmişten günümüze bu alanda pek çok ajan denenmiş ve hala uygulanmaktadır. Ancak hepsinde genel amaç inflamatuvar mediatörlerin oluşumunu

veya etkilerini önlemektir. Yapılan bazı kültür çalışmalarında orta kulak efüzyon sıvısında mikroorganizmalar tespit edilmesinden ötürü antibiyotik kullanımı mantıklı bir seçenek olarak görülmektedir (5). Ancak uzun dönemde EOM'nin iyileşmesine katkısının minimal olduğu ve rutin tedavide önerilmediği bildirilmiştir (38,39). Yine dekonjestanlar, antihistaminikler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve mukolitik ajanların EOM tedavisine katkısı sınırlı olup rutin tedavide yer almamaktadırlar.

Kortikosteroidler EOM tedavisinde kullanılan bir diğer ajandır. Oldukça etkin bir anti inflamatuvar özelliğinin olduğu bilinen kortikosteroidler, fizyopatolojisinde inflamasyonun önemli bir yer tuttuğu EOM tedavisinde geçmişten bu yana kullanılmıştır. Bu özelliğini hem siklooksijenaz hem de lipooksijenaz ürünlerinin oluşumunu bir önceki üretim basamağında engelleyerek yapmaktadır. Kullanılma nedenleri teorik olarak; antiinflamatuvar etkileri, nazofarinks ve östaki tüpünde bulunan yüzeyel aktif ajanları uyararak hava ve sıvı hareketlerini kolaylaştırması ve bakteriler için rezervuar olan adenoid dokusunu küçültmesidir (41). Oral, intranazal ve transtimpanik yol gibi çeşitli uygulama yolları olan kortikosteroidlerin uygulama yolu ve dozu konusu halen tartışmalıdır. Genel kanaat kısa süreli tedavide etkin olduğu yönündedir. Podoshin ve ark. nın 136 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada oral prednizon ve amoksisilin kombinasyonunun sadece amoksisilin veya plasebodan daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (58). Rosenfeld ve ark.'nın 6 randomize kontrollü çalışma ile yaptığı meta-analizde 7-14 gün steroid tedavisi alan çocukların plasebo grubuna göre anlamlı olarak fayda gördüğü, bu oranın antibiyotik ve steroid alan grupta daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (59). Yine Simpson ve ark.'nın yapmış olduğu meta-analizde oral steroidlerin özellikle antibiyotiklerle kombine halde kullanılınca kısa vadede EOM tedavisinde etkili olduğu, nazal steroid kullanımının ise , tek başına veya antibiyotiklerle kombine halde, EOM tedavisinde, kısa veya uzun vadede etkili olmadığı sonucuna varmışlardır (60). Yang ve ark. yaptıkları çalışmada steroidlerin intratimpanik yolla verilisinin etkilerini gözlemlemeyi hedeflemişler ve Budesonid'in EOM tedavisinde etkili olduğu, bu etkinin de Deksametazon ve Sodyum klorid'e oranla üstün olduğu sonucuna varmışlardır (61). Pudrith ve ark. topikal steroid tedavisini EOM üzerine etkisini hayvan deneyi üzerinde çalışmıştır. Chinchilla'larda lipopolisakkaridle indüklenmiş EOM oluşturulmuş ve tedavi sonrasında topikal steroid tedavisinin EOM üzerinde

etkin olduğu sonucuna varılmıştır (62). Yine Aynalı ve ark.'nın EOM modeli oluşturdukları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada intraperitoneal verilen steroid tedavisinin EOM üzerinde etkin olduğu, Montelukast ve İndometazin'in ise etkin olmadığı sonucuna varmışlardır (53).

Bizim çalışmamızda steroid olarak Metilprednizolon kullanıldı ve intraperitoneal yol ile uygulandı. Çalışmamızda, trans-oral yol koterizasyonu ile otit modeli oluşturulan ratlara cerrahi profilaksi nedeniyle intraperitoneal 0,004 mg/kg'dan tek doz Trimetoprim+ sulfametoksazol uygulandı. Verilen antibiyotik profilaksisi veya diğeri işlemlerin sonucu etkilememesi adına hiçbir işlem yapılmayan ve tamamen sağlıklı kulaklara sahip olan ratlardan oluşan bir kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda Metilprednizolon verilen grubun submukozal nötrofil sayısı, hiçbir tedavi verilmeyen kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu . Ancak otit modeli oluşturulup Serum Fizyolojik ve Timokinon verilen gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Submukozal nötrofil sayısı CAPE verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Literatürde yapılan birçok çalışmada steroidlerin kısa vadede etkin olduğu ancak uzun vadede kronik EOM de etkin olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda Metilprednizolon grubunun sayısal olarak, EOM modeli oluşturulduktan sonra Serum Fizyolojik tedavisi verilen gruptan daha az sayıda submukozal nötrofil içermesine rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmayışı, literatür ile paralel olduğunu düşündürmektedir. Steroidlerin EOM tedavisindeki yeri hala tartışmalı olsa da, literatürde genel kanaat kısa süreli tedavide etkin oldukları yönündedir. CAPE verilen grubun submukozal nötrofil sayısının Metilprednizolon verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olması yeni denenen bu ilaç için önemli bir bulgudur. Timokinon verilen grupla aralarında anlamlı bir fark olmayışı ve rakamsal olarak daha fazla submukozal nötrofil sayısına sahip oluşu yeni denenen bu ilaç adına umut veren bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

EOM tedavisinde fikirbirliğine varılmış bir tedavi protokolü olmayışı, anestezi ve cerrahi tedavinin riskleri ve etkinliği tam olarak kanıtlanmış bir medikal tedavinin bulunmayışı hekimleri yeni arayışlara itmektedir. Bu bağlamda antiinflamatuvar

özellikleriyle ön plana çıkan CAPE ve Timokinon göze çarpmaktadır. CAPE, propolisin biyolojik olarak aktif major bir içeriğidir (11). Bugüne kadar çalışılıp bilimsel olarak ispatlanmış antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, immünstimulatuvar, antianjiyogenik, antimetastatik, antiinvaziv ve karsinostatik aktivitesi mevcuttur (12). Nükleer factor- κ B (NF- κ B) vücutta, çeşitli sitokin, enzim, antiapoptotik faktör ve hücre büyüme faktörü üretimini teşvik ederek immün cevap, hücre büyümesi ve inflamasyon gibi birçok fizyolojik olayda rol alır. Yapılan çalışmalarda CAPE'nin NF- κ B aktivasyonunu süprese etmesi üzerinden antiinflamatuvar etki ettiği gösterilmiştir (46). Yine eikazonoid üretimini baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterdiğine işaret eden çalışmalar mevcuttur (47). Bakır ve ark. yaptıkları çalışmada CAPE'nin Streptomisin'e bağlı ototoksistide olumlu etkilerini göstermiş olup, bunun CAPE'nin antioksidan özelliğine bağlı olduğuna işaret etmişlerdir (63). Bai ve ark. radyasyonla indüklenmiş oksidatif strese Trolox ile birlikte CAPE'yi kullanmış ve antioksidan özelliklerinin sinerjistik etki gösterdiği sonucuna varmışlardır (64). CAPE'nin yara iyileşmesine olan etkisi, literatürde üzerine çalışma yapılarak etkinliği gösterilmiş bir diğer özelliğidir. Song ve ark. ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, miringotomi uygulayıp CAPE tedavisi verilen hayvanlarda, CAPE'nin miringosklerotik lezyon oluşumunu engellemede etkin olduğunu göstermiştir (11). Yine Kınıs ve ark. deneysel olarak nazal mukozalarında hasar oluşturdukları ratlara CAPE verdiklerinde yara iyileşmesine olumlu etkilerinin olduğunu görmüşlerdir (65). Dos Santos ve ark. ratlarda deneysel yanık oluşturup CAPE verdiklerinde, tedavisiz izlenen gruba oranla daha iyi iyileşme gösterdiğini, bunun da CAPE nin antioksidan ve yara iyileşmesini arttıran etkisine bağlı olduğuna işaret ettiğini belirtmişlerdir (66).

CAPE'nin bahsi geçen özellikleri birçok patoloji üzerinde çalışılsa da EOM üzerine yapılmış bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda otit modeli oluşturulup CAPE verilen grup ile hiçbir tedavi verilmeyen kontrol grubunun submukozal nötrofil sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuyordu. Kontrol grubu ile CAPE dışındaki diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç mevcuttu. Bu iki grup arasında anlamlı sonucun çıkmayışı, CAPE tedavisi sonrasında izlenen iyileşmenin tamamen sağlıklı hayvanların kulağına yakın bir değere gerilediğini göstermektedir. Yine otit modeli

oluşturulup CAPE verilen grup ile otit modeli oluşturulup Serum Fizyolojik verilen grubun submukozal nötrofil sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Bu durum, CAPE tedavisinin sadece Serum Fizyolojik verilen gruba oranla submukozal nötrofil sayısını anlamlı düzeyde azalttığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda, antiinflamatuvar özelliği daha önce ispatlanmış olan CAPE'nin , inflamatuvar özelliği ön planda olan EOM tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. Otit modeli oluşturulup CAPE verilen grup ile otit modeli oluşturulup Timokinon verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak CAPE verilen gruptaki submukozal nötrofil sayısı rakamsal olarak bu gruptan düşüktür. Çalışmamızda, otit modeli oluşturulup CAPE verilen grup ile otit modeli oluşturulup Metilprednizolon verilen grubun submukozal nötrofil sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Verilen CAPE tedavisinin, EOM tedavisinde kısa süreli tedavide etkin olduğu düşünülen steroide oranla anlamlı düzeyde daha düşük submukozal nötrofil sayısına sahip olması, EOM tedavisi açısından umut verici bir sonuçtur.

Timokinon, *Nigella Sativa* bitkisinden izole edilen aktif bir içeriktir (13). *Nigella Sativa* halk arasında kara çörek otu olarak da bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda *Nigella Sativa* nın biyolojik aktivitesini yüksek bir oranda içeriğindeki Timokinon nedeni olduğu görülmüştür (13). İlk izole edilmesinden bu yana yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser aktivitesi gösterilmiştir (13,14). Yang ve ark. yaptıkları çalışmada Timokinon'un küçük hücreli akciğer kanserinde proliferasyon ve invazyonu azaltıcı etkisini göstererek antikanser özelliğine dikkat çekmişlerdir (67). Sağıt ve ark'nın ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada Timokinon'un Sisplatin ve Gentamisin ile indülenmiş ototoksistide olumlu etkiler gösterdiğini belirtip, bunun Timokinon'un antioksidan özelliğine bağlı olduğuna işaret etmişlerdir (68,69). Al-Malki ve ark. ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, Timokinon'un Sisplatin'le indüklenen hepatotoksistide olumlu etkiler gösterdiğini, NF- κ B üzerinden antiinflamatuvar ve antioksidan etki gösterdiğini belirtmiştir (70). Ancak literatürde Timokinon'un antiinflamatuvar özelliğinin EOM üzerine etkisine dair bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda otit modeli oluşturulup Timokinon verilen grubun submukozal nötrofil sayıları, hiçbir tedavi verilmeyen kontrol grubunun submukozal nötrofil sayılarına oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Otit modeli oluşturulup Timokinon verilen grup ile otit modeli oluşturulup Serum Fizyolojik , CAPE ve Metilprednizolon verilen grubun submukozal nötrofil sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi. Timokinon verilen grup ile Metilprednizolon verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da , rakamsal olarak Timokinon verilen grubun submukozal nötrofil sayısı Metilprednizolon verilen grubunkinden düşük, CAPE verilen grubunkinden ise yüksek olduğu gözlemlendi. Özellikle otit modeli oluşturulup Serum Fizyolojik verilen grup ile arasında anlamlı bir sonuç çıkmamasına rağmen, Timokinon'un Metilprednizolon verilen gruptan daha düşük değerlere sahip olması, en azından yeni çalışmalara açık, EOM açısından ümit verici bir ilaç olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızda, ratlara trans-oral yaklaşımla östaki koterizasyonu ile mekanik obstruksiyon yaparak EOM modeli oluşturduk. Oluşturmuş olduğumuz bu EOM modeli daha çok akut efüzyonla uyumlu olup kronik EOM bulgularını içermeye yeterli değildir. Literatürde Li ve ark. farelerde N-Etil-N-Nitrozüre ile indüklenmiş mutasyon ile spontan kronik EOM modeli oluşturmuşlardır. Bu ve benzeri kronik EOM modeli oluşturmak zaman ve hayvan açısından zor olup çalışmamızda uygulanamamıştır (71). Mevcut şartlarımız dahilinde trans-oral yaklaşımla östaki koterizasyonu ile mekanik obstruksiyon yaparak EOM modeli oluşturduk. Bu açıdan, CAPE ve Timokinon'un EOM tedavisindeki etkisinin, kronik EOM modeli ile ve daha geniş gruplarda çalışılmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, EOM tedavisinde, cerrahi endikasyon dışında, cerrahiye kabul etmeyen hastalarda ve cerrahi planlanan hastalarda operasyon gününe kadar medikal tedavi uygulanması gerekmektedir. Bu kapsamda istenen etkiyi gösterebilen bir tedavi protokolü henüz mevcut değildir. Kortikosteroidler, tek başına veya antibiyotiklerle kombine halde, hastalığın kısa süreli kontrolünde etkili olsa da uzun vadede yeterli etkiyi gösterememektedir. Ayrıca kullanılsa dahi sahip olduğu yan etkiler düşünüldüğünde sınırlı bir kullanım alanına sahiptir. Bu durumlar göz önüne alındığında, CAPE, EOM tedavisinde umut vadeden bir ilaç olarak ön plana çıkmaktadır. Çalışmamızda, Metilprednizolon'a oranla submukozal nötrofil sayısını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüren CAPE'nin bu etkisinin, kronik EOM modeli ile çalışılması, daha geniş gruplarla çalışılması ve insan çalışmaları ile desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Bluestone C, Gates G, Klein J. Recent advances in otitis media. Panel reports .Definitions, terminology and classification of otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111:8–18.
2. Andrew FIJ, George A. Akut Otitis Media ve Effüzyonlu Otitis Media. In: Charles W. Cummings, editor. *Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi.* 4. Baskı. 2007. p. 4445–68.
3. Williamson I. Otitis media with effusion. *Clin Evid.* 2002;7:469–76.
4. Williamson I, Dunleavy J, Bain J, Robinson D. The natural history of otitis media with effusion: three-year study of the incidence and prevalence of abnormal tympanograms in four South West Hampshire infant and first schools. *J Laryngol Otol.* 1994;108(11):930–4.
5. Ada M, Yener M. Effüzyonlu Otitis Media. In: KOÇ C, editor. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.* 2. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi; 2013. p. 1259–67.
6. Tan C, Herman P. Inflammatory mediators and otitis media with effusion. An experimental approach using cell culture. *Auris Nasus Larynx.* 1998;25(1):25–32.
7. Skoner DP, Stillwagon PK, Casselbrandt ML, Tanner EP, Doyle WJ, Fireman P. Inflammatory mediators in chronic otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;114(10):1131–3.
8. Skotnicka B, Hassmann E. Proinflammatory and immunoregulatory cytokines in the middle ear effusions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(1):13–7.
9. Lee DH, Park YS, Jung T, Yeo SW, Choi YC, Jeon E. Effect of tumor necrosis factor-alpha on experimental otitis media with effusion. *Laryngoscope.* 2001;111(4):728–33.
10. Butler C, van Der Voort J. Steroids for otitis media with effusion: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(6):641–7.
11. Song J-J, Kwon SK, Cho CG, Park S-W. The effect of caffeic acid phenethyl ester on the prevention of experimentally induced myringosclerosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(71):1287–91.
12. Liao H., Chen YY, Liu JJ, Hsu ML, Shieh HJ, Liao HJ. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on angiogenesis, tumor invasion, and metastasis. *J Agric Food Chem.* 2003;51:7907–12.

13. Woo CC, Kumar AP, Sethi G, Tan KHB. Thymoquinone: Potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem Pharmacol.* 2012;83:433–51.
14. Ahmad A et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013;3(5):337–52.
15. Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998.
16. Aslan A. Kulak Anatomisi. In: KOÇ C, editor. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi; 2013. p. 47–63.
17. Cruz OLM. Kafa Tabanı, Temporal Kemik, Dış Kulak ve Orta Kulak Anatomisi. In: Cummings C w., editor. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 4. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi; 2007. p. 2801–14.
18. Harker LA, Shelton C. Temporal Kemik Enfeksiyonlarının Komplikasyonları. In: KOÇ C, editor. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 4. Baskı ed. Güneş Tıp Kitabevi; 2007. p. 3013–39.
19. Atay G, Sennaroğlu L. Koklear İmplantasyon. In: Koç C, editor. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı ed. Güneş Tıp Kitabevi; 2013. p. 357–68.
20. Devranoğlu İ. Dış ve Orta Kulak Cerrahisi. 1. Baskı. Deomed Yayıncılık; 2011.
21. Berger G. Eustachian tube submucosal glands in normal and pathological temporal bones. *J Laryngol Otol.* 1993;107:1099–105.
22. Matsune S, Sando I. Distributions of eustachian tube goblet cells and glands in children with and without otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992;101:750–4.
23. Belgin E. İşitme Fizyolojisi. In: KOÇ C, editor. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı ed. Güneş Tıp Kitabevi; 2013. p. 65–72.
24. Sefa K. Kulak zarı ve kulak zarının fonksiyonları. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım. 2009;3:95–108.
25. Santi PA, Mancini P. Koklear Anatomi ve Santral İşitme Yolları. In: Cummings CW, editor. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 4. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi; 2007. p. 3373–401.
26. Hızalan M. Efüzyonlu Otitis Media. In: Çelik O, editor. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. İzmir; 2007. p. 127–53.

27. Zielhuis G, Rach G, Van den Broek P. The occurrence of otitis media with effusion in Dutch pre-school children. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1990;15(2):147–53.
28. Bluestone C, Klein J. Otitis media and eustachian tube dysfunction. In: Bluestone C, Stool S, Alper C, editors. *Pediatric otolaryngology*. 4. Baskı. Saunders; 2003. p. 474–685.
29. Akyıldız N, Kemaloğlu Y. Otitis Media. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2000.
30. Handler S, Magardino T. Otitis Media with effusion. In: Canalis R, Lambert P, editors. *The Ear Comprehensive Otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.; 2000. p. 383–396.
31. Akyıldız AN. Sekretuar Otitis Media. Kulak hastalıkları ve Mikrocerrahisi-1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. p. 275–325.
32. Low W, Lim T, Fan Y, Balakrishnan A. Pathogenesis of middle-ear effusion in nasopharyngeal carcinoma: a new perspective. *J Laryngol Otol.* 1997;111(5):431–4.
33. Uzun L, Çınar F, Uğur M, Şentürk E. Erişkinlerde tek taraflı otitis media etiolojisi. *Kulak Burun Boğaz Klin.* 2004;6(1-3):9–13.
34. Kemaloğlu Y. Orta Kulak Effuzyonları. *J Surg Med Sci.* 2005;1(7):41–9.
35. Doyle W, Alper C, Bluestone C. Middle ear physiology and pathophysiology. In: Lim D, editor. *Recent advances in otitis media*. 1998. p. 14–20.
36. Officiers F, Somers T. Gas Exchange in the middle ear: tuba or mucosa? In: Sade J, editor. *Infections In Childhood*. Elsevier; 1994. p. 2–6.
37. Cauwenberge P, Dhooge I, Downs MP. Diagnosis and screening. In: Lim D, editor. *Recent Advances in Otitis Media (Report of the sixth research conference)*. 1998. p. 60–6.
38. Daly K, Hunter L, Giebink G. Chronic otitis media with effusion. *Pediatr Rev.* 1999;20(3):85–93.
39. Rosenfeld M, Culpepper L, Doyle K, Grundfast K. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol neck Surg.* 2004;130:95–115.
40. Ono T, Yoshida Y, Izumaru S, Nakashima T. A case of nasopharyngeal actinomycosis leading to otitis media with effusion. *Auris Nasus Larynx.* 2006;33:451–4.

41. Kiliç R, Safak M, Ozdek A, Göçmen H, Kiliç D, Samim E. Effect of 23 valent pneumococcal polysaccharide and Haemophilus influenza conjugated vaccines on the clinical course of otitis media with effusion. *Laryngoscope*. 2002;112:2042–5.
42. Öktem F. Efüzyonlu otitis media ve lazer miringotomi. 2005.
43. Akyıldız N, Kemaloğlu Y. Otitis Media. *Çocukluk Çağı KBB Hastalıkları–I. Bilimsel Tıp Yayınevi*; 2000. p. 80–90.
44. Kemaloğlu Y. 2000’li yıllara girerken akut otitis media. *İnfeksiyon Gündemi*. 2000;1:51–72.
45. Kayaalp O. Otakoidler. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 7.Baskı ed. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1997. p. 2733–858.
46. Takeshi T, Tetsuya T, Shinji T, Liang S, Naoki H, Hisayo B, et al. Anti-inflammatory effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE), a nuclear factor- κ B inhibitor, on Helicobacter pylori-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Int J Cancer*. 2009;125:1786–95.
47. Mirzoeva O, Calder P. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 1996;55(6):441–9.
48. Qiuhong H, Zhigang Z, Yiqing Z, Z Q, Suijun C, Yaodong X, et al. Hypoxia-Inducible Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Pathway for the Study of Hypoxia in a New Model of Otitis Media with Effusion. *Audiol Neurotol*. 2012;17(6):349–56.
49. Salen B, Hellstrom S, Stenfors L. Experimentally induced otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;414:67–70.
50. Dattaray P, Pudrith C, Nyc M, Martin D, Kim Y, Jahng P, et al. Effect of ciprofloxacin/dexamethasone versus ciprofloxacin/hydrocortisone on lipopolysaccharide-induced experimental otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(2):288–94.
51. Lee D, Park Y, Jung T, Yeo S, Choi Y, Jeon E. Effect of tumor necrosis factor-alpha on experimental otitis media with effusion. *Laryngoscope*. 2011;121:728–33.
52. Ucuncu H, Aktan B, Ozabacigil F, Buyukokuroglu M, Akyuz M, E A. Protective effect of melatonin on experimental otitis media with effusion in guinea pigs. *Ann Clin Lab Sci*. 2004;34(3):341–6.

53. Aynali G, Yariktaş M, Yasan H, Karahan N, Başpınar S, Tüz M. The effects of methylprednisolone, montelukast and indomethacine in experimental otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:15–9.
54. Salen B, Hellstrom S, Stenfors L. Experimentally induced otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;414:67–70.
55. Tos M, Wiederhold M, Larsen P. Experimental long-term tubal occlusion in cats. A quantitative histopathological study. *Acta Otolaryngol*. 1984;97(5-6):580–92.
56. Caye-Thomasen P, Tos M. Histopathologic differences due to bacterial species in acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002;63(2):99–110.
57. Moo Kyun P, Byung Don L. Development of Animal Models of Otitis Media. *Korean J Audiol*. 2013;17:9–12.
58. Podoshin L, Fradis M, Ben-David Y, Faraggi D. The efficacy of oral steroids in the treatment of persistent otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116(12):1404–6.
59. Rosenfeld R, Mandel E, Bluestone C. Systemic steroids for otitis media with effusion in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117(9):984–9.
60. Simpson S, Lewis R, van der Voort J, CC B. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;11(5).
61. F Y, Zhao Y, An P, Zheng Y, Yu R, Gu D, et al. Longitudinal results of intratympanic injection of budesonide for otitis media with effusion in children over 12 years and adults. *Otol Neurotol*. 2014;35(4):629–34.
62. Pudrith C, Kim Y, Martin D, Gupta A, Inman J, Wareham R, et al. Effect of topical glucocorticoid treatment in chinchilla model of lipopolysaccharide induced otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(11).
63. Bakır S, Özbay M, Gün R, Yorgancılar E, Kınış V, Keleş A, et al. The protective role of caffeic acid phenethyl ester against streptomycin ototoxicity. *Am J Otolaryngol*. 2013;34(1):16–21.
64. Bai H, Liu R, Chen H, Zhang W, Wang X, Zhang X, et al. Enhanced antioxidant effect of caffeic acid phenethyl ester and Trolox in combination against radiation induced-oxidative stress. *Chem Biol Interact*. 2014;207:7–15.

65. Kınıs V, Ozbay M, Akdag M, Alabalık U, Gul A, Yılmaz B, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester on wound healing of nasal mucosa in the rat: an experimental study. *Am J Otolaryngol*. 2014;35(4):482–6.
66. Dos Santos J, Monte-Alto-Costa A. Caffeic Acid Phenethyl Ester Improves Burn Healing in Rats Through Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects. *J Burn Care Res*. 2013;34(6):682–8.
67. Yang J, Kuang X, Lv P, Yan X. Thymoquinone inhibits proliferation and invasion of human nonsmall-cell lung cancer cells via ERK pathway. *Tumour Biol*. 2014;Epub ahead.
68. Sagit M, Korkmaz F, Gürgen S, Kaya M, Akcadag A, Ozcan I. The protective role of thymoquinone in the prevention of gentamicin ototoxicity. *Am J Otolaryngol*. 2014;35(5):603–9.
69. Sagit M, Korkmaz F, Akcadag A, Somdas M. Protective effect of thymoquinone against cisplatin-induced ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(8):2231–7.
70. Al-Malki A, Sayed A. Thymoquinone attenuates cisplatin-induced hepatotoxicity via nuclear factor kappa- β . *BMC Complement Altern Med*. 2014;14.
71. Li S, Li Z, Robert C, Qing Y. A Model of Spontaneous Chronic Otitis Media with Effusion in Mice with ENU Induced Mutations. *J Otol*. 2010;5(2):76–89.

8.ÖZGEÇMİŞ

15.07.1985 yılında Hatay ili Kumlu ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi 1992-2000 yılları arasında Hatay'da, Lise öğrenimimi 2000-2003 yılları arasında Adana'da tamamladım. 2003-2009 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)' nde yüksek öğrenimimi tamamlayarak mezun oldum. 08.02.2011 tarihinde Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.