

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**KRONİK OTİT HASTALARINDA DOKU VE SERUM
OKSİDATİF STRES DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Barış AVAR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Mehmet Fatih GARÇA

VAN-2013

TE EKKÜRLER

Uzmanlık e itimim boyunca teorik ve pratik becerilerimi kazanmamda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Kulak Burun Bo az Anabilim Dalının Ba kanı sayın hocam Prof .Dr. Hakan Çankaya'ya,sayın hocam Doç. Dr. A.Faruk Kıro lu' na , tez hazırlı ı süresince bilimsel katkılarını esirgemeyen yeri geldi inde bir abi edasıyla yolumuzu aydınlatan,doktorluk mesle ine ve hayata dair farklı bakı açıları sa layan sayın hocam Yard. Doç. Dr. M. Fatih Garça' ya,asistanlı ımın ilk gününden son gününe kadar yanımda olan sayın uzm .dr. Nazım Bozan' a, asistan arkada larıma,tezime katkılarından dolayı prof. dr. Halit Demir'e ve doç. dr. Abdullah Ye ilova'ya, KBB klini i personeline, tüm e itim hayatım boyunca yeti memde eme i geçen herkese, sevgisi ve fedakarlı ı ile daima yanımda olan e im DEMET AV AR' a hayatımın ne esi ve ya am kayna ım olan kızım Deniz Evin'e, o lum Okyanus'a tüm içtenli imle te ekkür ederim.....iyi ki varsınız.....

Dr. BARI AV AR

Nisan 2013-Van

KISALTMALAR

AOM:akut otitis media	ICAM-1:interşelüler adezyon molekül-1
BMZ :bazal membran zonunda	IFNy:interferon gamma
BOS: Beyin omurilik sıvısı	IL:interlökin
BT: Bilgisayarlı Tomografi	KBB: Kulak Burun Bo az
CAT:katalaz	KGF:keratinosit büyüme faktör
DKY:Dı kulak yolu	KOM:kronik otitis media
DM:diabetes mellitus	KKOM:kolesteatomalı kronik otitis media
DNA:deoksiribo nükleik asit	LFA :lenfosit fonksiyonel antijen
ECM:Ekstraselüler matriks	LFA-1:lenfosit fonksiyonu ile ili kili antijen-1
EGF-R:Epidermal growth factor receptor	LO -Alkoksil radikal
EGFR :Epidermal Growth Factor Receptor	LOO -Peroksil radikal
EGF:Epidermal Growth Factor	LOOH :Lipid hidroperoksit
EOM:efüzyonlu otitis media	LSSK:lateral semisirküler kanal
ELAM1 :endotelyal lökosit ba layıcı molekül 1	MDA :malondialdehiddir
FGF-2:fibroblast büyüme faktörü	MMP:matriks metalloproteinazlar
GSHPx :Glutasyon peroksidaz	MN:mononükleer
H0C1:Hipoklorik asit	MPO:myeloperoksidaz
H2O2 :Hidrojen peroksit	NOS: Nitrik Oksit Sentaz

O₂ -Süperoksit radikal

OH -Hidroksil radikal

OM: Otitis media

OS : Oksidatif Stres ndeksi

PCNA :Proliferating Cell Nuclear
Antigen

PMN:polimorfonükleer

ROP :reaktif oksijen partikülleri

SBK :Siklin ve siklin ba ımlı kinaz

SOD:süperoksit dismutaz

SOM: sekretuar otitis media

SR: serbest radikaller

SSS:santral sinir sistemi

TGF-a :Transforming Growth Factor-
alfa

TM :Trombomodulin

TORP: total ossiküler replasman protezi

TOD: Total Oksian Durum

Tx:tromboksan

ÜSYE :üst solunum yolu enfeksiyonu

XO: Ksantin Oksidaz

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme
faktörü

YRBT: Yüksek Rezolüsyonlu
Bilgisayarlı Tomografi

TABLÖLAR

TABLO-1: Tüm KOM hastalarının doku ve serum de erlerinin kar ıla tırılması	55
TABLO-2: Kolesteatomlu hastaların doku örneklerinin kontrol grubu serum de erleri ile kar ıla tırılması	55
TABLO-3: Kolesteatomsuz hastaların doku örneklerinin kontrol grubu serum ile kar ıla tırılması.....	56
TABLO-4: Kolesteatomlu hastaların serum de erlerinin kontrol grubu ile kar ıla tırılması	56
TABLO-5: Kolesteatomsuz hastaların serum de erlerini kontrol grubu ile kar ıla tırılması	57
TABLO-6: Kolesteatomsuz ve kolesteatomlu hastaların doku de erlerinin kar ıla tırılması	57
TABLO-7: Kolesteatomsuz ve kolesteatomlu hastaların serum de erlerinin kar ıla tırılması	58
TABLO-8: Kolesteatomlu hastaların doku ve serum de erlerinin kar ıla tırılması	58
TABLO-9: Kolesteatomsuz hastaların doku ve serum de erlerinin kar ıla tırılması	59

Ç İNDEK İLER

G İR	1
GENEL B İLG İLER.....	3
MATERYAL VE METOD	52
BULGULAR	55
TARTI MA.....	60
SONUÇ.....	65
KAYNAKLAR.....	66
ÖZET	83

G R

Kronik otitis media (KOM) kulak zarı perforasyonu ile beraber orta kulak ve temporal kemiğin havalı boşluklarını döşeyen mukozasının üç aydan uzun süren enflamasyonu ve/veya akut otit sonrası pürülan sekresyonun altı haftadan daha fazla sürmesi olarak tanımlanır. Ayrıca bu boşluklarda keratinize skuamöz epitel birikmesi ile karakterize formuna kolesteatomlu KOM (KKOM) adı verilir. Bu kronik süreçlerin meydana getirdiği doku hasarında pek çok faktör suçlanmakla beraber halen patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Suçlanan faktörlerin (osteoklastik aktivite, sitokinler, kronik inflamasyon, endotoksin ve lipid peroksidasyon ürünleri) hepsinde serbest radikallerinin (SR) artmasına sebep olabilmektedir (1,2). Kronik süreçli kanser, kronik adenotonsillit, romatoid artrit, iskemi/reperfüzyon, kardiyovasküler hastalıklar ve yaşlanma gibi çeşitli patolojik durumlarda hastalıkların fizyopatolojisinde oksidatif stres de mesul tutulmaktadır (1,3,4). Yapılan bazı çalışmalarda akut otitis media, efüzyonlu otitis media ve timpanoskleroz gibi otolojik hastalıklarda da etkin olduğu vurgulanmıştır (5,6).

SR aerobik organizmalarda ortaya çıkan oksijeni metabolizmada çeşitli biyokimyasal reaksiyonlarda kullanımı sırasında meydana gelmektedir (5,7). Bu radikaller yörüngelerinde bir veya daha fazla serbest elektron içerirler ve dokular için son derece yıkıcı etkilere sahiptirler (1,5). Vücutta hücre metabolizma sırasında en fazla oluşan SR süperoksit (O_2^-) radikalidir ve en belirgin özelliği hidrojen peroksit (H_2O_2) kaynağı olmasıdır (1,5,7). Bu radikal süperoksit dismutaz enzim ile H_2O_2 'ye dönüşür. H_2O_2 reaktif olmayan, düşük toksisiteye sahip oksidan bir üründür, fakat hücre zarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin alfa-metilen gruplarından hidrojen atomunu alarak serbest oksijen radikallerinden en reaktif ve hasar verici özelliğe sahip olan hidroksi (OH) radikalini oluşturur. OH radikali membranlardan kolayca geçerek hücre çekirdeğine ulaşıp nükleotitlerde hasar oluşturarak hücre işlevselliğinin bozulmasına neden olabilir. Hatta lipid, protein, karbonhidrat metabolizmalarını da etkileyerek hücre ölümüne yol açabilir (1,5,8).

Lipid peroksidasyonu olarak adlandırılan bu süreç, hücre membran bütünlüğünün bozulması ile membran proteinlerinin, reseptörlerinin ve ayrıca bunlara bağlanan enzimlerin inaktive olduğu, dallanan bir zincir reaksiyonudur (9). Bu reaksiyonda hücre zarında bulunan poliansatüre yağ asitleri yıkılarak biyolojik olarak aktif yapılar olan aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşürler. Bu bileşiklerden en önemlileri malondialdehid (MDA) (7, 10) ve 4-hidroksinonenal (HNE) (10) dır. Bu bileşikler poliansatüre yağ asitleri ile SR'lerin reaksiyonu sonucu oluşan aldehit türevleridir (11).

Ayrıca di er oksidan enzim olan myeloperoksidaz (MPO)'da H₂O₂'yi kullanarak nötrofillerin fagolizozomlarında hipoklorik asit ve di er toksik ajanları üreterek antimikrobiyal aktivite gösterir. Ara tırmalar nörodejeneratif hastalıklar ve ateroskleroz gibi kronik inflamatuvar süreçlerde önemli rolleri oldu unu ortaya çıkarmı tır (12,13).

Nitrik oksit (NO)'de hem antioksidan hem de pro-oksidan özelli e sahiptir ve patolojik olmayan durumlarda konsantrasyonu nanomolar aralıkta iken enflamatuvar hastalıklarda konsantrasyonu mikromolar de erlere kadar artabilmektedir (5,14.). Pekçok hastalı ın kronik sürecinde serbest oksijen radikallerinin patofizyolojide önemli ölçüde rol aldı ı artık bilinmektedir (3,4). Fakat KOM'da oksitatif durumu yansıtan çalı malar sınırlı sayıdadır. Çalı mamızda kolesteatomalı KOM ve kolesteatomasız patolojik doku olu umuna sebep olmu hastalardan doku ve serum örnekleri alındı. Ancak timpanoskleroz, inaktif kom v.b. kolesteatomasız KOM hastaları çalı maya dahil edilmedi. serbest radikallerin hücre membran lipid peroksidasyonu sürecinde olu an oksidanlardan MDA ve antioksidan durunu yansıtan CAT, GSHPx, SOD düzeyleri hastalardan alınan doku örneklerini ile kanlardan hazırlanan serumlarda ve gönüllü sa lıklı kontrol grubunun kanlarından hazırlanan serumlar kıyaslandı.

GENEL B LG LER

Temporal Kemik Anatomisi

Temporal kemik; parietal, sfenoid, oksipital ve zigomatik kemik arasına yerle mi olup kafatasının yan ve alt duvarının olu umuna katılır. Temporal kemik klasik anatomik bilgilere göre üç, modern anatomistlere göre dört ayrı parçanın birle mesinden olu mu tur. (15)

1-Skuamöz parça

2-Mastoid parça

3-Timpanik parça

4-Petröz parça

Squamöz parça

Vertikal bir yaprak biçimindedir. Parietal kemik, frontal kemik ve sfenoid kemi in büyük kanadı ile eklem yapar. D1 yüzeyi temporal adale için tutunma yeri olup önemli bir cerrahi klavuz yeri olan linea temporalis ile sınırlanır. D1 yüzünün arka üst kısmında A.Temporalis Media'nın geçti i bir oluk bulunur. Skuamöz parçanıniç yüzü ise orta kafa çukuru ile ili kilidir. çyüzünde A. Meningea Media'nın oturdu u derin bir oluk bulunur. D1 yüzünün alt kısmında öne do ru uzanan, masseter kasınının yapı tı ı Proccus Zygomaticus bulunur. Bu çıkıntının ortasında Fissura Petrotimpanica (Glasser yarısı) denilen yarıkbulunur ve çıkıntının altındaki Fossa Mandibularis'i ikiye ayırır (16,22)

Mastoid Parça

Temporal kemi in arka ve üst kısmında bulunur ve en büyük kısmını olu turur. Petröz ve squamöz parçaların oksipital ve parietal kemiklerle birle melerinden meydana gelir. ki yüzü vardır. D1 yüzünde petrosquamöz sütün, zigomatik kökten ortaya do ru uzanarak orta kafa çukurunun alt sınırını yapar. Buna Linea Temporalis Süperior denir.

Dı kulak Yolunun arka üst kısmındaki küçük kemik çıkıntıya Henle spini yada suprameatal spin denir. Bu olu umun arkasında delikli bir görünüme sahip alana da Area Cribroza adı verilir.Mastoid kavitenin posterior sınırını sigmoid sinüs olu turur.Sinodural açığı; orta fossa, posterior fossa, sigmoid sinüs arasındaki açıdır.Mastoid kortekste bu açının lateralinde “*emissarium mastoideum*” (Citelli veni) yer alır. Antrum, anterosuperior kısmında aditus ad antrum aracılığı ile epitimpanuma ulaşır. Antrumun üst duvarı, tegmen antridir. Medial duvarında labirent ve anteromedialde de lateral semisirküler kanal (LSS) yer almaktadır.LSS’in lateralinde inkusun gövdesi ve kısa kolu yer alır.Sigmoid sinüsü ortaya koyduktan sonra medialde karılaşılan yapı posterior fossa dural laminasıdır. Posterior fossasının büyük bir kısmı Trautman üçgeninde bulunur. Bu üçgen; tegmen mastoidei, superior petrozal sinüs ve kemik labirent arasında çizilen hayali bir üçgendir⁽¹⁷⁾.Mastoid kemiğin iç ve dış yüzeyleri arasında içi hava dolu hücreler bulunmaktadır. Bunlara mastoid hava hücreleri denir. Bunlardan en büyüğüne Antrum adı verilir. Mastoid kemiğin iki yaşından sonraki gelişimi ile lateral kısmı öne ve arka yöne doğru büyüyüp Processus Mastoideus’u oluşturur⁽¹⁸⁾Mastoid bölgenin pnömatizasyonu hayat boyu devam eder. Ancak postnatal enfeksiyonlar pnömatizasyonu engelleyebilir.Petroskuamöz lamina;petröz ve squamöz parçaları birbirinden ayıran bir olu olup zamanla kaybolur. Ancak bu lamina bazen yerinde kalarak bu iki parçayı birbirinden ayırır. Buna Körner Septumu denir.Pnömatik bir mastoidde mastoid selüller çeşitli gruplara ayrılırlar⁽¹⁷⁾.

1. Periantral hücreler
2. Tegmental hücreler
3. Sinodural hücreler
4. Perisinüs hücreler (retrosigmoid hücreler)
 - a. posterior perisinüs hücreler
 - b. lateral perisinüs hücreler
 - c. medial perisinüs hücreler

5. Santral hücreler
 - a. süperfisiyel intersinofasyal hücreler
 - b. derin intersinofasyal hücreler
6. Apikal hücreler (mastoid tip hücreleri)
 - a. lateral apikal hücreler
 - b. medial apikal hücreler
7. Perifasyal hücreler
8. Zigomatik hücreler
 - a. lateral zigomatik hücreler
 - b. medial zigomatik hücreler
9. Antral hücreler

Petröz Parça

Üç yüzlü ve üç kenarlı piramide benzer. Kafa tabanı, sfenoid ve oksipital kemikler arasındaki açığa yerleştirilir ve mastoid parça ile birleşir. Sfenoid ile birleştiği noktadan Foramen Lacerum adı verilen bir açıklık oluşur. A. Meningea Media bu açıklıktan geçerek kafa içerisine girer. İnternal Karotid Arter Foramen Lacerum'un arka yarısını kaplar ancak içerisinden geçmez. Ön kenarının tam ortasında Eminentia Arkuata denilen bir tümsek bulunur. Burası Superior Semisirküler Kanal'a tekabül eder. Bu tümseğin ön ve dış yanında tegmen timpani denilen küçük düzgün bir alan bulunur. Burası kavum timpaninin tavanını oluşturur ve malleusun başı ile komudur. Bu oluşumun önünde apeksine doğru yayılan iki delik ve devamlarında olukları vardır. Bunlar sırasıyla içteki Hiatus Kanalis Nervi Fasialis ve dıştaki N. Petrosus Superficialis ve A. Meningea Media'nın petrozal dalının geçtiği kanaldır. Petröz kemiğin arka yüzü vertikaldir ve arka kafa çukuru ile komudur.(15)

Timpanik Parça

Dış kulak yolunun ön, arka ve kısmen alt kısmını yapar. Ön alt kısmının ortası çok ince olup küçük delikler (Foramen Huschke) içerir. Timpanik kemik üst kısmı açık kalmı bir halka gibidir. Bu açıklığı Rivinus Çenti i denir. Timpanik kemiğin iç kısmı dar bir oluk şeklinde olup Sulkus Timpanikus adını alır. Kulak zarının Pars Tensa kısmı buraya yerleşir. Pars Flaccida da ise halkanın açık kalan kısmına yerleşir.(15)

Kulak Anatomisi

Temporal kemiğin içine yerleşen işitme organı dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç parçadan oluşur.

Dış kulak

Kulak kepçesi ve dış kulak yolundan oluşur. Kulak kepçesi perikondrium ve deri ile örtülü ince elastik kartilajdan oluşan ses toplayıcı bir organdır. Dış kulak yolu yaklaşık 2.5 cm uzunlukta olup, dış 1/3 bölümü kıkırdak, geri kalan 2/3 iç bölümü ise kemikten yapılmıştır. Kıkırdak bölümünün ön duvarında Santorini neçisura'ları adı verilen iki adet fissür vardır. Bunlar dış kulak yolunun fleksibilitesini arttırmaya yarar. Ancak enfeksiyonların yayılmasına da olanak tanır. Dış kulak yolunu örten deri kıkırdak kısmında sebace glandlar ve kılları içerdiği için kalındır. Terminal parçayı ise timpanik membran oluşturur. Oblik yerleşimlidir. Dış kulak yolunu orta kulak boşluğundan ayıran bir perdedir. Kalınlığı 0.1 mm, uzunluğu 10-11 mm, genişliği 8-9 mm'dir. Manibrium mallei'nin zarda yaptığı kabartıya stria mallearis adı verilir. Strianın üst ucundan (prominentia mallearis) öne ve arkaya doğru ilerleyen plikalara plica mallearis anterior ve posterior denir. Bu plikaların üst kısmında kalan zar parçasına pars flaccida (shrapnell zarı), alt kısmında kalan zar parçasına pars tensa denir. Timpanik membran dıştan içe doğru 3 tabakadan oluşur.

Kutanöz tabaka: Dış kulak yolunu örten derinin devamıdır.

Fibröz tabaka: Lamina propria adı verilen bu tabaka radial ve sirküler tarzda seyreden liflerden yapılmıştır.

Mukozal tabaka: Kavum timpaniyi örten mukozanın devamıdır.(19)

Pars tensanın çevresi Anulus Fibrokartilajinosus adı verilen halka ile çevrilidir. Bu halka dı kulak yolunun medial ucunda anulus timpanikus (Gerlach halkası) adlı kemik halka üzerinde bulunan sulkus timpanikusa tutulur. Bu sulkus üstte Rivinus çenti i adında bir açıklık bırakır.Pars flaccida'da orta tabaka fibröz dokudan fakir olup, çok ince gev ek yapıdadır, pars tensa kalındır.

Orta kulak(kavum timpani)

Temporal kemikte lokalize, yüzeyi mukoza ile örtülü, hava içeren, düzensiz, timpanik membran ile kemik labirent arasındaki bo luktur. Nazofarinks ile ili kiyi östaki borusu,mastoid hücrelerle ili kiyi aditus ile , iç kulakla ili kiyi ise oval ve yuvarlak pencereler aracılı ı ile sa lar. Hareketli kemik zinciri sayesinde vibrasyonu timpanik membrandan iç kula a iletir.Do umda orta kulak geli mesi tamamlanmı tır. Hacim olarak hemen hemen eri kindeki haline e ittir.Orta kulak bo lu u pratikte 6 anatomik bölgeye ayrılarak incelenir (19,20)

1.Epitimpanum (Attik)

2.Mezotimpanum

3.Hipotimpanum

4.Antrum

5.Aditus ad antrum

6.Mastoid sellüler yapı

Epitimpanumda caput mallei, corpus incudis ve chorda timpani bulunur. Hipotimpanum önemli bir yapı içermez.Orta kulak prizma gibi altı yüzey gösterir.

Tavan: Tegmen timpani tavanı olu turur.

Taban: Bulbus vena jugularis ve vena jugularisi ile komudur. Arkada stiloid çıkıntı ile komudur.

Ön duvar: internal karotis arterin yaptığı çıkıntı, östaki borusu, tensör timpani kası bulunur.

Ç duvar: Promontoryumun yaptığı çıkıntı ile iç kulakla komuluk gösterir. Kokleanın bazal turunun yan duvarının yaptığı kabarıklık promontoryum adını alır ve bunun arka-üst tarafında mevcut çukurluk fossula fenestra vestibulü (oval pencere)denir. Stapes tabanı bu bölgeye yerleşir. Oval pencerenin arkasında pencereyi bir kama gibi arka ve üstten örten fasiyal çıkıntı içinde fasiyal sinirin ikinci yatay parçası bulunur. Bunun da arka ve üstünde ise lateral semisirküler kanal (LSSK) yerleşmiştir. Promontoryumun arka-alt tarafında ise fossula fenestra cochlea (yuvarlak pencere) bulunur. Arka-üst kısmında ise processus cochleariformis vardır, buradan tensör timpani kası 90 derece dönerek malleusun boynuna yapışır. Çıkıntı fasiyal sinirin 1. ve 2. parçalarının birleşme noktasıdır.(21)

Arka duvar: Mastoid ile ilgilidir. Stapes kası ve tendonunun yerleştiği eminentia pyramidalis bulunur. Üstte; aditus ad antrum, ortada; fallop kanalının inen parçası, arkada ve altta promontoryuma doğru uzanan küçük bir kemik çıkıntı vardır. Buna eminentia pyramidalis denir. Buraya stapes kası tendonu yapışır. Piramidal çıkıntı sinüs timpaninin dış tarafını yapar. Sinüs timpaninin alt tarafını yuvarlak pencere, üstünü subikulum, iç duvarını pontikulus yapar. Eminentianın dışında fasiyal reses denilen bir çukurluk vardır. Bu çukurun dış tarafını dış kulak yolu ve korda timpani, arka ve üstünü ise fossa inkudis sınırlar (15,16)

Dış duvar: Yukardan aşağıya doğru skutum, kulak zarı ve hipotimpanum diye 3 kısma ayrılır. Timpan zar ile iç kulak arasında yer alan üç tane hareketli kemikçik vardır. Bunlar dıştan içe doğru malleus, inkus ve stapeştir.

Malleus: baş, boyun, manibrium, anterior ve lateral prosesden oluşur. Malleusun başı inkusun korpusu ile sinoviyal eklem yapar. Tensor timpani kası tendonu malleusun boynuna ve manibriuma yapışır.

Incus: Malleus ile stapes arasında lokalizedir. Incus korpus, kısa ve uzun süreçlerden oluşur. Incus korpusu, malleus başı ile eklem yapar. Uzun sürecin ucunda processus lentikularis denen ve stapes başı ile sinoviyal eklem yapan bir kısım bulunur. Kısa kolu fossa inkudise yerleştirir.

Stapes: Bir baş, iki krus ve bir tabandan oluşur. (15)

Tuba östaki: Nazofarinks ile cavum timpaniyi birleştiren 3-4 cm uzunluğunda bir tüptür. Uzunluğu yeniden 17-18 mm, yetişkinde 31-38 mm kadardır. Üst 1/3 kısmı kemik, alt 2/3 kısmı kıkırdaktır. Bebeklerde tuba eri kinlere göre daha kısa ve geniştir, aynı zamanda daha horizontal seyir gösterir. En dar yeri istmus bölümüdür (15). Tuba östaki normalde kapalı durur. Ancak çiğneme, yutma veya hapırma sırasında açılır. Nazofarinkteki ağızının açılmasında en fazla rolü tensör veli palatini kası oynar. Tuba östakinin başlıca 3 fonksiyonu vardır.

1. Ventilasyon

2. Temizleme

3. Koruma (15)

İç kulak

Temporal kemiğin petröz parçası içinde yer alan ve membranöz ve kemik labirenti içeren yapıya otik kapsül denir. Yuvarlak ve oval pencere ile orta kulak ile, koklear ve vestibüler akuaduktuslar yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır. Kemik labirent vücudun en sert kemiğidir. (15)

Osseöz(kemik)labirent: Koklea, vestibül, semisirküler kanalları içerir (15)

Membranöz(zar) labirent: Kemik labirenti aynen taklit eder. Fakat kemik labirenti tamamen doldurmaz. Ancak 1/3 kısmını doldurur. Zar ve kemik labirent arasında perilyenf, zar labirent içinde ise endolyenf bulunur. Zar labirent ise koklea, vestibulde yer alan iki otolit organ(sakkulus ve utrikulus) ve semisirküler kanalları içerir (15)

Koklea: 1-2 mm çapında, 30 mm uzunluğunda kemik bir tüptür. Modiolus denem eksen etrafına sarılmıştır (15,16)

Korti organı: Kokleanın duysal ve asıl kısmıdır. Basiler membran üzerine yerleşmiştir. Vestibulokoklear sinir ile innerve olur. Vaskülarizasyonu vertebrobaziler sistemle gerçekleşir (15)

KRONİK OTİTİS MEDİA (KOM)

Tanım:

Otitis media (OM), orta kulak ve temporal kemiğin havalı boşlukları ile Eustachii tüpünü kaplayan mukozanın enfeksiyon ve enflamasyonudur (23).

Orta kulak ve bununla irtibat halinde bulunan boşlukların enfeksiyon ve/veya enflamasyonu ile karakterize olan pek çok klinik tablo vardır ve bu tablolar zaman içinde birbirlerine dönüşebilirler. Bu hastalıklar bugüne kadar farklı şekillerde sınıflandırılmış ve adlandırılmışlardır. Hastalığın başlangıç tarzına ve süresine göre OM'leri akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırmak mümkündür. Hastalıklar bu şekilde ele alındığında bunların tanımlamaları da aşağıdaki gibidir.

I. Akut: Üç haftaya kadar uzayan OM'ler bu gruba girerler. Üç hafta içinde iyileşen akut otitleri kapsar.

II. Subakut: Üç hafta ile üç ay arasında devam eden OM'ler bu gruba dahil edilmelidir.

III. Kronik: Orta kulak ve diğer boşlukların mukozasının üç aydan daha uzun süren enfeksiyon ve enflamasyonlarını ifade eder. Kronik karakterdeki OM'ler iki ana gruba ayrılırlar.

a- Kronik süperatif otitis media (ya da sadece kronik otitis media): Bir AOM ata 1 sonrasında perforasyonun ve enfeksiyon-enflamasyon bulgularının üç aydan fazla

devam etmesi kronik otitis media (KOM) olarak adlandırılır. Kolesteatom varlığına göre de kolesteatomlu ve kolesteatomsuz olarak iki alt gruba ayrılabilir.

b-Kronik effüzyonlu otitis media (ya da sekretuar OM): Bir AOM ataının ardından ortaya çıkan effüzyon, eğer üç ay içerisinde ortadan kaybolmuyorsa bu olgular kronik effüzyonlu otitis media olarak adlandırılırlar. Ancak bu tür OM'ler için pratikte daha çok sekretuar otitis media (SOM) tanımı kullanılır. Genelde akut orta kulak enfeksiyonları 6 hafta içinde düzelir. Bundan uzun süren enfeksiyon ve süpürasyonlarda, orta kulak mukozasında ve çevre kemik dokuda irreversible değişiklikler vardır. Bu nedenle bazı otörler, 6–9 haftadan uzun süren ve medikal tedaviye yanıt vermeyen süpüratif akıntılı otitleri kronikle mi olarak da kabul etmektedir^(24,25) Diğer taraftan akut, subakut ve kronik deyimlerinin histopatolojik anlamları da vardır ⁽¹⁵⁾

I- Akut: Histopatolojik olarak akut terimi ile orta kulak mukoperiostiumunun polimorfonükleer (PMN) hücrelerle infiltrasyonu anlaşılmaktadır. Ayrıca açık enfeksiyon belirtileri vardır.

II- Kronik: Histopatolojik olarak kronik terimi ile orta kulak mukoperiosteumunun mononükleer (MN) hücrelerle infiltrasyonu anlaşılmaktadır.

III- Subakut: Histopatolojik olarak orta kulak mukozasında gözlenen iltihabi hücrelerin hem PMN hem de MN hücrelerden oluştuğunu ifade eder ⁽¹⁵⁾

OM başlı altında toplanan hastalıkların günümüzde kabul edilen sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

A- Mirinjit: Orta kulakta effüzyon olmadan olan bir iltihaptır. Kulak zarında ve buna komşu DKY derisinde granülasyon dokusu ile karakterizedir.

B- Akut OM: Ani başlayan, klinik olarak saptanabilen enfeksiyon bulguları ve belirtileri ile seyreden kısa süreli otitis medialardır.

C- Sekretuar OM (kronik effüzyonlu OM): Sağlam kulak zarı arkasında lokal ya da genel enfeksiyon belirtisi ve bulguları olmadan sıvı toplanması haline SOM denir. Diğer bir deyişle OM'lerin süpüratif olmayan effüzyonla karakterize ve klinik olarak

enfeksiyon bulgu ve belirtileri olmaksızın, 3 aydan daha uzun süre devam eden sıvı birikmesi olarak tanımlanır.

D- Kronik OM (kronik süperatif OM): Kulak zarı perforasyonu ve akıntısı ile karakterize otitis media tipidir. Bu tanının konabilmesi için orta kulaktaki enfeksiyon ve/veya enflamasyonun üç aydan uzun süredir devam ediyor olması gerekir. Bu klinik tabloda akıntı ile karakterize aktif devreler ve akıntının kesildiği inaktif devreler birbirini izler(15)

Patogenez:

K O M patogenezinde; bir taraftan orta kulakta enfeksiyona neden olan mikroorganizma, diğer taraftan ise buna karşı geliştirilen konakçı direnç mekanizmaları rol oynar. Çevresel ve bünyesel risk faktörleri, bu süreci olumlu ya da olumsuz etkilerler. Bakterinin virülansının yüksek olması, olgunun sık olarak üst solunum yolu enfeksiyonu(ÜSYE) na maruz kalması, vücut direncini etkileyen hastalıkların varlığı (DM, bağımsızlık sistemi bozuklukları), beslenme bozuklukları, allerji, nazofarenksteki hipertrofik lenfoid dokunun ve kraniofasial malformasyonların varlığı, AOM ve EOM'nin yetersiz ve uygun olmayan tedavisi KOM sürecini kolaylaştıran bireysel faktörlerdir(15)

KOM gelişiminde allerjik hastalıklar da rol oynamaktadır. 1931'de Proetz allerjik hastalıklarla KOM arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir. KOM olumunda rinit 2 yolla ilişkilidir. Bu yollar nazal mukozadaki allerjik reaksiyon nedeniyle olumun üstaki tüpü disfonksiyonu ve siliyer vuru sıklığında azalmadır (26)

Bernstein'e göre üstaki tüpünü kapatan inflamatuvar reaksiyona yol açan 3 ihtimal vardır. Disfonksiyon nazal mukozal ödeme ve konjesyonun retrograd artmasına yol açar. Mukosiliyer aktivite ostium üzerinde sekresyona neden olur ve bu da intraluminal inflamasyona yol açar. Salınan maddelerin çoğunun hipersekresyona neden olduğunu bilinmektedir. Bu maddeler üstaki tüpünün seröminöz glandlarını artırarak sekresyon yapması ve böylece lümeni tıkmaması için uyarırlar(27)Östaki tüpü antijenlerin orta kulaca girmesi için bir potansiyel yol arz etmektedir (28)Bu faktörlerin dışında otitis medianın kronikle mesinde büyük önemi olan iki lokal faktörde Eustachii tüpü ve mastoid

havalanmadır. Eustachii borusunun koruyuculuk görevinin bozuk olması orta kula ın nazofarenksten infekte olması sonucu süpüratif otite neden olurken drenaj fonksiyonunun bozuklu u EOM ya neden olur. Ayrıca mastoid geli mesi yeterli olmayan olgularda orta kulak ile mastoid arasındaki geçi yolları kolaylıkla tıkanmakta ve mastoiddeki inflamasyon daha kolay kronik hale dönü mektedir. Orta kulak ve Eustachii tüpündeki silier yetmezlik de kronikle meyi kolayla tırır (15)

Kolesteatom:

Kolesteatom, keratinizasyon gösteren çok katlı yassı epitelin olmaması gereken orta kulakta veya temporal kemi in di er pnömatize bölgelerinde birikimidir. Histolojik olarak benign fakat klinik olarak destrüktif bir lezyondur. Bu lezyonu tanımlamak için, margaritoma, inci tümör, keratoma, keratinöz kist, kolesteatozis, epidermoid kist gibi çe itli isimler kullanılmı olsa da, yanlı bir tanımlama olmakla birlikte kolesteatom halen en çok kullanılan terimdir(29).

Epidemiyoloji

Kolesteatom ile ilgili ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalı malar yetersiz olup, Finlandiya'da kolesteatom insidansı 100.000 de 9.2 olup erkeklerde daha sık görülmektedir(15). srail'de yapılan bir çalı mada kronik otitis media (KOM) prevalansı %0,95 ve kolesteatom prevalansı %0,4 olarak bulunmu ve KOM'lu hastaların %41'inde kolesteatom geli ti i bildirilmi tir(30). Kafkaslarda primer edinilmi kolesteatom daha sık görülür iken Asya'da sekonder edinilmi kolesteatomun daha sık görüldü ü ve daha sık komplikasyon riski oldu u bildirilmektedir(31).Konjenital kolesteatom görülme ya ı 5.6 +/- 2.8 ya olup çocuklardaki edinilmi kolesteatom görülme ya ı ise 9.7 +/- 3.3 ya larıdır(32).Kolesteatom Kafkaslarda yüksek insidansda görülmekte olup bunu Afrika yerlileri takip etmekte ve Asya'da daha az (Hindistan hariç) görülmektedir(33)Kempainen ve ark., kolesteatomun alt sosyal gruplarda fazla görülmedi ini bildirmi lerdir. Ayrıca yarık damaklı hastalarda daha sık görüldü ü aynı çalı mada (30). Kolesteatomlu hastaların % 10-17'sinde kar ı kulak tutulumu bildirilmektedir. Eskimolarda önemli derecede daha az görüldü ü bildirilmektedir. Bu etnik grupta nazofarenksin daha geni olması nedeni ile orta kulak havalanmasının daha iyi oldu u ve kronik orta kulak hastalı ı sekellerinden korudu u belirtilmektedir(34)

Sınıflama

Kolesteatom için klasik olarak üç tip tanımlanmaktadır; sa lam timpanik membran arkasında meydana gelen konjenital yada primer kolesteatom, pars flaksidada retraksiyon cebi ile karakterize primer edinilmi kolesteatom, timpanik membranda arka-üst kadranda perforasyon ile karakterize sekonder edinilmi kolesteatom⁽³⁵⁾.Yapılan bir sınıflamada ise kolesteatom 4 gruba ayrılmı tır; konjenital, primer edinilmi , sekonder edinilmi ve tersiyer edinilmi kolesteatom⁽³⁶⁾.Tos ise yapılacak cerrahi müdahale ve hastalı ın prognozunda asıl önemli olanın kolesteatomun kaynaklandı ı yer oldu unu belirtmi ve ona göre sınıflandırmayı yapmı tır :

1. Atik kolesteatom; pars flaksida yada Shrapnell membranında retraksiyon ile karakterizedir ve attik yada aditusa uzanır, neticede antrum, mastoid yada timpanik kaviteye yayılır.

2. Sinüs kolesteatom; pars tensada arka-üst kadranda retraksiyon yada perforasyon vardır ve timpanik sinüse, posterior timpanuma hastalık yayılır.

3. Tensa kolesteatom; pars tensadaki retraksiyon ve adezyon tuba östakinin timpanik a zına kadar uzanmakta ve buradan attı e kadar yayılabilmektedir.

4. Dı kulak yolu kolesteatomu; genellikle dı kulak yolu inferiorundan kaynaklanır ve temporal kemi i rezorbe eder.

5. Posttravmatik kolesteatom; travma sonrasında keratinize epitelin orta kula a girmesi ile meydana gelir.

6. Konjenital kolesteatom; sa lam kulak zarı arkasında mezotimpanumda yada temporal kemikte herhangi bir yerde meydana gelen kolesteatomdur.

7. Rezidüel kolesteatom; genellikle sa lam kulak zarı arkasında timpanik kavitede posteriorda yada attik bölgesinde beyaz bir kitle olarak görülür.

8. Rekürren kolesteatom; dı kulak yolu arka duvarı korunan operasyonlar sonrasında retraksiyon cebinden meydana gelen kolesteatomlardır.

yatrojenik kolesteatom ; daha öncesinde kolesteatom olmayan vakalarda timpanoplasti gibi operasyonlardan sonra meydana gelen kolesteatomlardır(17).

Tos ayrıca kolesteatom için otoskopik bir sınıflama yapmıştır; Attik, Pars tensa I (marginal hastalık) ve Pars tensa II (santral hastalık) kolesteatom. Mills ve ark., Tos'un bu sınıflamasına salsam timpanik membran arkasında meydana gelen kolesteatomu dördüncü grup olarak eklemiştir (36).

Sanna,temporal kemikte meydana gelen lezyonları supralabirentin, infralabirentin, masif labirentin, infralabirentin-apikal ve apikal tipler olarak sınıflandırmıştır(34).Kolestatomun etkilediği yerlere göre yapılan bir sınıflamada ise; S1 kolesteatom basladığı yerde, S2 ikinci bir bölgeye yayılmış , S3 üçüncü bir bölgeye yayılmış , S4 dördüncü bir bölgeye yayılmış ve S5 primer basladığı yere ek olarak 4 yada daha fazla bölgeyi tutmuştur. Bu sınıflamada 7 bölge belirtilmiştir; attik, antrum orta kulak, mastoid, östaki tüpü, labirent ve orta fossa. Bu sınıflamada petroz apeks tutulumu otoskopik olarak tanı konulamadığı için sınıflamada dâhil tutulmuştur. Kemikçik zincirin durumuna göre yapılan bir sınıflamada ise ; OO kemikçik zincir salsam, 01 inkus erode, kemikçik zincirde devamsızlık var, 02 inkus ve stapes arkı erode, 03 malleus ve inkus yok ve stapes arkı erode olarak belirtilmiştir (36).

Diğer bir sınıflama ise preoperatif komplikasyonlara göre yapılmış ve 5 komplikasyon belirtilmiştir; lateral semisirküler kanal fistülü, fasyal paralizi, total sensorinöral işitme kaybı, lateral sinüs trombozisi ve intrakraniyal yayılım. Bu sınıflamada 3 grup tanımlanmıştır ; CO komplikasyon yok, C1 bir komplikasyon var ve C2 iki yada daha fazla komplikasyon var (36).

Türk Otorinolarenjoloji Baş Boyun Cerrahisi Derneği Otoloji-Nörotoloji Çalışma Grubu 2005 Otitis Media Raporuna göre ise evreleme şu şekildedir: Evre 1'de kolesteatom kemikçik zincirde erozyon olmadan orta kulağa sınırlıdır. Evre 2, evre 1'e benzerdir ancak bir veya daha fazla kemikçikte erozyon izlenir. Evre 3'te kemikçik zincirde erozyon olmadan orta kulak ile birlikte mastoid hücreler de etkilenmiştir. Evre 4, evre 3'e benzerdir ancak bir veya daha fazla kemikçik zincirde erozyon izlenir. Evre 5'te orta kulak,mastoid ve temporal kemiğin diğer bölgelerine kadar yayılmış

kolesteatom vardır ve cerrahi ile total olarak çıkartılamaz ve 1 veya daha fazla kemikçik etkilenmiş tir, labirent fistülü bulunabilir veya bulunmayabilir. Evre 6, evre 5'e benzerdir ancak kolesteatom temporal kemiği içerir (37).

Kolesteatom, ektoepitelyal bazal germinatif tabakanın sürekli ürettiği keratinize epitel ve keratinin yaptığı kitlesel lezyon olarak tanımlanabilir. Histolojik olarak keratinize skuamöz hücre kistleri görülür. Lezyon temel olarak 3 yapı içerir ; kistik yapı, matrix (sıklıkla kapsül yada kolesteatom epiteli olarak adlandırılır) ve perimatrix (stroma yada lamina propria). Matrix, kist benzeri yapılar ile doludur keratinize skuamöz epitelten meydana gelir. Germinatif tabaka kolesteatom matriksi olarak da bilinir. Mitotik aktivitesi yüksek olup, derinin yenilenmesini sağlar. Epitelyal hücreler yenilendikçe bu tabakada mitozlar gözlenir ve bu nedenle bu tabaka kolesteatomun doğurucu tabakası olarak da bilinir. Germinatif tabaka, bazal membran aracılığıyla konnektif doku, korion ile temastır. Korion tabakası ince retiküler ve elastik lifler ile kemik düzleme yapısını oluşturur. Kolesteatomun patolojik tanısı için matriks, perimatriks ve kistik yapının birlikte görülmesi gereklidir. Tek başına keratin debrisini tanı için yeterli değildir (15,38).

Genel olarak kolesteatom, patogenezi ile ilgili mekanizmalara göre konjenital ve edinilmiş kolesteatom olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.

Edinilmiş kolesteatom

Edinilmiş kolesteatom için temel olarak dört farklı mekanizma tanımlanmıştır:

1. skuamöz metaplazi,
2. epitelyal invazyon,
3. bazal hücre hiperplazisi,
4. invajinasyon teorileri ve ek olarak tüm bu teorilerin bir kombinasyonu etken olabilir.(39).

Skvamöz metaplazi teorisi

Orta kulaktaki alçak küboidal epitelin ve basit yassı epitelin, rekürren ve kronik kulak enfeksiyonları nedeniyle keratinize yassı epitele dönüşmesi ile kolesteatom

meydana geldi i görü üne dayanır⁽⁴⁰⁾. 1864 yılında von Trölsch kolesteatomun stratifiye keratinize skuamöz epitelinin kurumu , kazeöz püyün basısı altında orta kulak mukozasının metaplastik bir ürünü oldu una dikkat çekmi tir. Wendt (1873) orta kulak ve mastoiddeki non- keratinize epitelin keratinize epitele metaplazik de i im gösterdi ini söylemi tir⁽⁴¹⁾.Sade de bu görü ü desteklemi ve enflamasyon ile stimüle olan orta kulak mukozasının keratinize stratifiye skuamöz epitele de i im gösterdi ini bildirmi tir. Metaplastik epitel keratin birikintileri ile büyümeye devam eder, rekürren enflamasyon ve enfeksiyon lizise neden olur ve tipik attik kolesteatomunun görünümü olan timpanik membranda perforasyonla sonuçlanır. Metaplazi teorisi, pediatrik effüzyonlu otitis medialı hastalarda orta kulaktan alınan biyopsilerde nadiren de olsa keratinize epitel adalarının görülmesi ile desteklenmi tir. Chole ve Frush normal rat orta kulak mukozasında a ırı vitamin A eksikli inde keratinize skuamöz epitele metaplazi oldu unu gözlemlerlerdir⁽³⁹⁾.Vitamin A eksikli ine ek olarak, sigara kullanımı, progesteron ve ortamdaki CO₂ ve O₂ oranlarının de i mesinin metaplazi sürecinde rol aldı ı bildirilmektedir^(41,42).Ancak yapılan çalı malarda, çe itli etkenler ile orta kulak mukozasında metaplazik de i iklikler oldu u, ancak epidermoid karakterdeki bu hücrelerin keratin olu turmadı ı ve bu nedenle gerçek bir kolesteatom olu umunun söz konusu olmadı ı bildirilmi tir⁽³⁹⁾.Neticede, kolesteatom nedeni olarak kesin bir kanıtla metaplazi teorisi gösterilememi tir.

Epitelyal invazyon teorisi

1880'li yıllarda Haberman ve Bezold timpanik membrandaki perforasyon kenarlarından skuamöz epitelin orta kula a migrasyonu ile meydana gelen epitelyal invazyon teorisini ortaya atmı lardır Soldati D, Mudry A. Knowledge about cholesteatoma, from the first description to the modern histopathology. Otol Neurotol. 2001;22(6):723-30. (PMID: 11698787). Politzer de bu görü ü desteklemektedir. Friedmann , kobaylarda yaptı ı çalı mada enfekte perforasyon kenarlarından giren epitelin kolesteatoma ile sonuçlandı ını göstermi tir ⁽³⁴⁾. Yapılan di er çalı malarda da orta kula a perforasyondan epitel göçü gösterilmi tir ^(43,44). Normalde dı kulak yolu epitel migrasyonu dı a do ru olmaktadır. Bu epitel dokusunun ters yönde hareket ederek perforasyon kenarlarından orta kula a nasıl girdi i tam olarak anla ılamamı tır. Burada enfeksiyon ortamının kolesteatom matriksi için uygun ko ullar hazırladı ı sanılmaktadır⁽³⁹⁾Yapılan çalı malarda kolesteatomda epidermisin invaziv ve

hiperproliferatif davranı ı gösterilmi tir.

Sitokeratinler (SK) epitelyal hücrelerde bulunan intermediate bir filament proteindir. Farklı tipleri (120) tanımlanmı tir. SK kolesteatomda, normal dı kulak yolunda ve timpanik membranda gösterilmi tir. Yapılan alı malarda SK 10 maddesinin dı kulak yolu epiteli ve kolesteatom matriksi içinde orta kulak mukozasına göre daha fazla oldu u gösterilmi tir. Bu gözlem kolesteatomun dı kulak yolu derisinden kaynaklanabilece ini desteklemi tir⁽³⁵⁾.Kim ve ark., dı kulak yolu kapatıldı ında pars tensa çevresinde, staki tüpü kapatıldı ında ise pars tensanın hem çevresinde hem de merkezinde SK 10 aktivitesinin arttı ını göstermi lerdir Kim HJ, Tinling SP, Chole RA. Increased proliferation and migration of epithelium in advancing experimental cholesteatomas. Otol Neurotol. 2002;23(6):840-4. (PMID: 12438843). Bujia ve ark., gel elektroforezi ve immünohistokimyasal boyama teknikleri ile kolesteatomada SK 16 varlı ını göstermi lerdir⁽⁴⁵⁾.Bu sonuçlar kolesteatom epitelinde hiperproliferatif bir aktivite oldu unu göstermektedir. Kujipers ve ark., SK analizleri yapmı lar ve kolesteatom epitelini timpanik membran ve dı kulak yolu cildi ile benzer bularak mevcut enflamasyonun derecesine ba lı olarak proliferasyonun de i ik a amalarını gzlemlemi lerdir ⁽⁴⁶⁾. Kim ve ark., hayvanlarda yaptıkları çalı mada immünohistokimyasal metotla SK'lerin da ılımını ve lektin ba lama özelliklerini incelemi ler ve kolesteatomun dı kulak yolu epitelinden geli ebilece ini ve kolesteatom geli imi esnasında bu hücrelerin yapısında bir de i iklik olmadı ını bildirmi lerdir. Gerbillerde dı kulak yolu kanal ligasyonu ile yapılan bir kolesteatom modeli çalı masında, orta kulak ve dı kulak yolunda kolesteatom geli tikten sonra timpanik membranın normal keratinize epitelinde de de i iklikler oldu u gösterilmi tir. Kolesteatomda pars tensada özellikle malleus yakınında keratinosit proliferasyonunda bir artı gözlemlenmi tir. Ek olarak dı kulak yolunda dı tan ie do ru epitel migrasyonunda bir artı oldu unu bildirmi lerdir^(47,48).Kim ve ark., SK ekspresyonunun kolesteatom dokusunda olmadı ını sadece kolesteatoma yakın kısımlarda meydana geldi ini bildirmi lerdir. Bunun sonucunda da skuamöz epitel hiperproliferasyonu ve transmigrasyonunun sadece kolesteatoma yakın kısımlarda meydana geldi ini bildirmi lerdir⁽⁴⁸⁾.Sasaki ve ark., kolesteatomda dı kulak yolu derisine yakın olarak SK 16 ekspresyonu oldu unu ve SK 13 ekspresyonu ile de distale do ru büyüme meydana geldi ini bildirmi tir⁽⁴⁹⁾.Arriga ve ark., SK subtiplerine kar ı monoklonal antikorları ile

rezidü vakalarda keratinosit büyümesini inhibe etmeyi denemi lerdir. Ancak in vitro olarak bir etki görememi lerdir⁽⁵⁰⁾.Kountakis ve ark., kolesteatomda epitel migrasyonunun Ca⁺⁺ kanal ba ımlı oldu unu ve verapamil gibi Ca⁺⁺ kanal blokerleri ile bu migrasyonun azaltılabilece ini bildirmi tir⁽⁵¹⁾.Minotti ve ark. da all-trans retinoik asitin doza ba ımlı olarak kolesteatom migrasyonunda geri dönü ümlü inhibitör etki yaptı ını bildirmi tir⁽⁵²⁾.Ayrıca temporal kemik travmalarında da bu mekanizma ile kırık hattı boyunca keratinize epitelin orta kula a invazyonu ile kolesteatom meydana gelebilmektedir ⁽³⁹⁾.

Bazal hücre hiperplazisi teorisi

1925 yılında Lange, pars flaksidanın epitelyal hücrelerinin prolifer olarak subepitelyal mesafeye invajine oldu unu ve atik kolesteatom ile sonuçlandı ını bildirmi tir. Ruedi deneysel ve klinik çalı malar ile bu teoriyi desteklemektedir⁽³⁹⁾.Lim ve ark. insan örneklerinde ve hayvan deneylerinde bazal membranda fokal açılmalar oldu unu ve buradan keratinositlerin subepitelyal mesafeye invaze olduklarını bildirmektedirler ⁽³⁴⁾.Masaki ve Wright, lokal propilen glikol uygulamasının 2. günde kulak zarının mukozal ve epidermal tabakalarını tamamen destrükte etti ini, 2-3 hafta sonra hiperplastik epidermal hücreler tarafından bu mukozal yüzeylerde reepitelizasyon olu tu unu ve kulak zarının lamina propriyasının hasarlı fibröz tabakasından keratinize epidermisin orta kula a penetre oldu unu göstermi lerdir. Bu epidermal hücrelerin orta kulak bo lu unda prolifer olarak kolesteatomu olu turdu unu ileri sürmü lerdir^(43,44). Bazal hücre tabakasından meydana gelen psödopodlar ile bazal laminada meydana gelen kırılmalardan epidermal keratinositler lamina propriaya invaze olmaktadır³¹. Bu hücreler daha sonra keratinize olmakta ve inklüzyon kistleri meydana gelmekte ve neticede kolesteatom ile sonuçlanmaktadır. Akyıldız ve ark. retraksiyon ceplerinde önce fibröz tabakanın kayboldu unu, epitelin mukoza içine papiller uzantılar göndererek kolesteatom olu turdu unu elektron mikroskopik çalı malar ile göstermi lerdir ⁽¹⁵⁾.

Retraksiyon cebi (invajinasyon) teorisi

nvajinasyon teorisi 1890'da Bezold'un ve 1933'de Wittmack'in gözlemlerine dayanır. Wittmack'a göre, orta kulaktaki negatif basınca ba ılı olarak pars flaksida yada nadiren de olsa pars tensa orta kula a do ru retrakte olur. Bu retraksiyon ceplerinde toplanan keratin debrisler kolesteatom ile sonuçlanır. Bu teori yapılan hayvan deneylerinde dı kulak yolu ligasyonu ve östaki tüpü kapatılması ile elde edilen

retraksiyon cepleri ile desteklenmi tir (9). Benzer görü leri Sade de söylemektedir. Sade'ye göre mastoid pnömatizasyonu ile retraksiyon cebi derecesi arasında ili ki vardır. Zayıf pnömatize mastoidlerin hiperektazi ve atelektazi ile ili kili oldu unu bildirmi tir (53,54). Sudhoff ve Tos, attik kolesteatom için retraksiyon teorisi ve bazal hücre hiperplazisi teorisi kombinasyonunu öne sürmü lerdir. Patojenik süreç sırasıyla; retraksiyon cebi safhası, proliferasyon safhası, ekspansiyon safhası ve kemik rezorbsiyonu safhası olmak üzere 4 a amaya ayrılmı tır (55).

Konjenital kolesteatoma:

Orta kula ın embriyolojik geli imi sırasında orta kulak, petröz kemik ve mastoid kemikte kalan yassı epitelden geli en kolesteatomalar konjenital kolesteatoma olarak adlandırılırlar. Tüm kolesteatomaların yakla ık %2-5'ini meydana getirmektedirler (56). Konjenital kolesteatom etyopatogenezi hakkında çe itli teoriler gündeme gelmi tir. 1854 yılında von Remak dermoidlerin orijinini gündeme getirmi ve embriyonik hayatın erken dönemlerinde dislokale olmu deri foliküllerinden geli ti ini ve di er tümörler ile ili kili oldu unu belirtmi tir(34). 1855 yılında Virchow konjenital kolesteatomun konnektif dokudan kaynaklandı ını öne sürmü tür(57). Konjenital kolesteatom ilk kez 1885 yılında Luchae tarafından tanımlanmı olup 1922'de Cushing tarafından tekrar gündeme getirilmi tir. 1965 yılında Derlacki ve Clemis konjenital kolesteatomu sa lam kulak zarı arkasındaki beyaz renkli kitle olarak tanımlamı ve hastalarda kulak zarında perforasyon, daha öncesinde kulak akıntısı yada geçirilmi kulak cerrahisi öyküsü olmaması ve sa lam bir pars tensa ve pars flaksida olması gerekti ini bildirmi lerdir. Levenson ve ark. ise geçirilmi kulak enfeksiyonu öyküsünü konjenital kolesteatom tanı kriterlerinden çıkarmı lardır(58). Konjenital kolesteatom sa lam kulak zarı arkasında meydana gelmektedir. Ancak ilerlemi vakalarda kolesteatom kitlesinin orta kulak ve mastoid bo lu u doldurduktan sonra kulak zarında bir perforasyon ve otore de görülebilmektedir (59). ntratimpanik kolesteatom ise ilk olarak 1863 yılında Hinton tarafından kulak zarının "sebase tümörü" olarak tanımlanmı tır. Çocuklarda daha sık görülmekte ancak konjenital olup olmadı ı hakkındaki görü ler tartı malıdır . Konjenital kolesteatom genel olarak ön-üst kadranda ba lamakta, ikinci sıklıkta ise arka üst-kadranda görülmektedir. Arka-üst kadranda görülen konjenital kolesteatom her ya grubunda olmakla birlikte ön-üst kadranda tutulumu sıklıkla erken ya grubunda olmaktadır(60). Yeo ve ark. da ön- üst kadranda

yerleimli KK'ların 2-4 yaşlarında posterior yerleimli olanların ise 12 yaşlarında görüldüünü bildirmiştir(61). Parisier ve ark., konjenital kolesteatomu anatomik yerleimine göre iki gruba ayırmıştır. Anterior yerleimli olanlar normal bir işitme ve pnömatize bir mastoid ile karakterize iken posterior yerleimli olanlar iletim tipi işitme kaybı ve sklerotik bir mastoid ile karakterizedir. Posteriordeki lezyonların anteriordeki epidermoid formasyonun posteriora doğru migrasyonu sonucu meydana geldiğini bildirmiştir(62). Karmarkar ve ark. en sık yerleim yeri olarak posterior mezotimpanumda inkudostapedial eklem bölgesi olduğunu bildirmiştir(63). Aimi konjenital kolesteatomu yerleimine göre: tip 1; timpanik isthmusda, tip 2; malleus ve inkus medialinde, tip 3; aditus ad antrumda ve tip 4; timpanik kavite ve mastoidin farklı yerlerinde lokalize olmak üzere 4 gruba ayırmıştır ve en sık tip 2'nin görüldüünü bildirmiştir(64). Soderberg ve ark. tarafından konjenital kolesteatomun kapalı keratotoik kist ve açık matriks olmak üzere iki tipi olduğunu tanımlanmıştır(65). Açık tip konjenital kolesteatomların daha ileri yaşlarda görüldüünü ve arka-üst kadranda yerleim gösterdiğini bildirmişlerdir. Potsic ve ark. konjenital kolesteatom için 4 evre tanımlanmıştır; Evre1: tek kadranda ve kemik zincir yada mastoid tutulumu yoktur. Evre 2: birden çok kadranda ve kemik zincir yada mastoid tutulumu yoktur. Evre 3 : kemik zincir tutulumu var ancak mastoid tutulum yoktur. Evre 4 : mastoid tutulum var(33). Ayrıca yayılma ekline göre 3 tip tanımlanmıştır. Tip 1; lezyon orta kulakta sınırlı ancak kemik zincir tutulumu yok (manibrium mallei hariç) ; tip 2 ; arka-üst kadranda ve atikteki lezyon kemikçik zinciri tutmuş ; tip 3; lezyon mastoidi tutmuş . Tip 1'den 3'e doğru hastalığın rekürrens riski artmaktadır(32).

Konjenital kolesteatom patogenezi için öne sürülen teoriler ;

implantasyon teorisi: Paparella ve Rybak birinci ve ikinci brankial arkların füzyon hatlarında ektodermal implantasyona bağlı konjenital kolesteatom meydana geldiğini söylemişlerdir(66). Amniyon sıvısından köken alan skuamöz epitelyal hücreler yenidoan orta kulakta görülebilirler Northrop ve ark. amniyotik sıvı aspirasyonu teorisini ortaya atmışlar ve yenidoanların orta kulaklarındaki amniyotik sıvıda yassı epitel hücreleri olduğunu ve konjenital kolesteatomun kaynağı olduğunu öne sürmüşlerdir(67). Ancak amniyotik sıvıda ve orta kulakta keratinize yassı epitelin görülmediğini bildiren çalışmalar da vardır(68).

İnvajinasyon teorisi: Ruedi fetus timpanik membranında meydana gelen

enflamatuvar travmanın timpanik membranda mikroskopik perforasyonlara neden oldu unu ve proliferatif bazal epidermal tabakanın orta kula a invajinasyonu ile konjenital kolesteatomun meydana geldi ini öne sürmü tür. Ancak bu teorinin geçerli olabilmesi için fetus kulak zarında enflamasyon meydana gelmelidir(66).

Epidermal migrasyon teorisi: Aimi'ye göre konjenital kolesteatomun olu masında timpanik halkanın önemli bir rolü vardır. Timpanik isthmus 1. ve 2. brankiyal arkların birle me hattı üzerinde yer alır ve bu hat pars flaksida ve pars tensanın birle ti i yere uymaktadır. Aimi'ye göre timpanik halka dı kulak yolu yassı epitelinin orta kulak ile ili kisini sınırlamaktadır. Bu halkanın olu umu gecikirse dı kulak yolu epiteli orta kulak mezen imine do ru papiller uzantılar gönderir ve timpanik halka kapansa bile bu papiller uzantılardan zamanla kulak zarı arkasında kolesteatom geli ebilir(15).Bu teori konjenital kolesteatomun, embriyonik timpanik halkaya yakınlı ı nedeni ile orta kula ın arka ve alt kısımlarında meydana geli ini açıklayabilmektedir(68).

Metaplazi teorisi: Sade ve arkada larına göre otitis mediaya cevap olarak orta kulakta meydana gelen keratinizasyon gösteren skuamöz metaplazi konjenital kolesteatomaya neden olmaktadır. Friedberg konjenital kolesteatomun lokalizasyonu (ön-üst kadranda) ile orta kulakta meydana gelen metaplazinin lokalizasyonu arasında bir ilgi olmadı ını bildirmi tir(68). nvajinasyon teorisi gibi bu teorinin de geçerli olabilmesi için fetusda enflamasyon meydana gelmelidir(66).

Epidermoid formasyon teorisi : 1936 yılında Teed ve 1986 yılında Michaels insan fetusu temporal kemi inde ön-üst kadranda epidermoid bir kalıntıyı tanımladı lar. Michaels bunu epidermoid formasyon (EF) olarak tanımladı tır. EF olarak adlandırılan bu hücre kalıntıları en erken 10. haftada görülmekte 33. haftaya kadar kaybolmaktadır. Ancak görülmeye devam etmesi durumunda konjenital kolesteatom geli ti i görü ünü ortaya atmı lardır(68).Liang ve ark. epidermoid formasyonun gestasyonel hayatın 16. haftasında görülmeye ba ladı ını ve postpartum 8.aya kadar görüldü ünü bildirmi lerdir. Aynı çalı mada EF'un orta kulak lateral duvarında her 4 kadranda da görülebildi ini ancak en sık ön-üst kadranda görüldü ünü bildirmi lerdir(69).Karmody ve ark. post-partum iki hastada skuamöz epitel kalıntılarını histolojik olarak göstermi lerdir(66).McGill ve ark. ile Wang ve ark. fetus temporal kemi inde epitelyal kalıntılarını oldu unu ancak keratinizasyon göstermedi ini söylemi lerdir(68).Kayhan ve ark. da EF'da keratinizasyonun görülmeyi ni

bildirmilerdir. EF'nun sadece fetusda görülmediğini, infant ve çocuk kulaklarında da görülebildiğini, bazı kulaklarda kaybolmayıp konjenital kolesteatoma neden olabileceğini söylemişlerdir (44).Levine ve ark. basit ve hiperplastik olarak iki tip EF tanımlamışlar ve basit tipin gerilerken hiperplastik tiplerden kolesteatoma meydana gelebileceğini bildirmişlerdir(70).Lee ve ark. östaki tüpü ve orta kulak epiteli birleşim yeri bölgesindeki epitelyal foldlar ile yakın ilişkili EF göstermişler ve bu yapıların kapanması ile kist oluşabileceğini bildirmişlerdir. Bu gözlem ile EF'nin küçük ön-üst konjenital kolesteatomun öncüsü olabileceğini bildirilmiştir. EF'nin, gestasyonun 33. haftasından sonra görülmediğini görüldüğünü yanlış oldu ve doğumdan sonra 6. aya kadar görülmeye devam ettiğini bildirmişlerdir(71).Levine ve ark. da insan orta kulaklarında epidermoid kalıntılarının post-natal dönemde de görüldüğünü bildirmişlerdir (70).Bununla birlikte epidermoid formasyondan kolesteatom geliştirebileceğini tam olarak ortaya konulamamıştır.

Edinilmiş inklüzyon teorisi: Tosca göre mezotimpanik (konjenital) kolesteatomlar yaygın olarak malleus başını, boynunu ya da inkusun uzun kolunu tutmaktadır. Bu teoriye göre tekrarlayan retraksiyonlar ile kulak zarı malleus ya da inkusa sıkışmakta sonra tekrar düzelmekte, bu esnada orta kulakta keratinize skuamöz epitel inklüzyonları meydana gelmekte ve bunun sonucunda da kolesteatoma neden olmaktadır (17).Yapılan çalışmalarında edinilmiş ve konjenital kolesteatom arasında telomer uzunluğu yönünden farklar olduğu gündeme gelmiştir. Konjenital kolesteatomda telomeraz edinilmiş olana nazaran daha kısa bulunmuştur. Konjenital kolesteatomda telomeraz seviyesi daha düşük bulunmuştur. Konjenital kolesteatomda telomer uzunluğu normal dışı kulak yoluna göre daha kısadır, oysa edinilmiş kolesteatom dokusunda normal dışı kulak yoluna benzerdir. Konjenital kolesteatom aberran doku ya da fetal doku kalıntılarında meydana geliyor olabilir (72).Konjenital kolesteatom en sık 5 ile 7 yaşları arasında görülmekle birlikte ileri yaşlarda da görülebilmektedir (58,73).Bilateral konjenital kolesteatom vakaları nadiren görülmekte ve tüm vakalarının %3'den azını oluşturduğunu bildirilmektedir (74,75,76).Ayrıca birinci brakial yarıq anomalileri ile birlikte görülen KK vakaları da bildirilmiş ve embriyolojik dönemdeki ilişkilerine dikkat çekilmiştir (77).

Petröz apeks kolesteatomu

Konjenital kolesteatom gelişimi için, orta kulak, dış kulak yolu, petröz apeks,

serebellopontin kö e, mastoid bölge ve temporal kemi in skuamöz parçası gibi bölgeler tanımlanmıştır(77).Petröz apeks kolesteatomları oldukça seyrek görülürler. Konjenital ve edinsel olarak iki gruba ayrılırlar. Primer kolesteatom, epidermoidler olarak da bilinir ve tüm kafa içi tümörlerinin %0,2-1,5'ini oluşturmaktadır. Primer kolesteatom temporal kemik yada pontoserebellar kö ede kalan epidermal artıklardan köken aldığı sanılan içi deskuame keratin ile dolu dış tabakası çok katlı yassı epitel tabakası ile sarımsı olan kitlelerdir. Embriyonal dönemdeki bu epitelyal kalıntılar meninkslerde, beyinde, kafa tabanı ve temporal kemikte görülebilmektedir. Bu lezyonlarda skuamöz epitel tabakasında yoğun bir keratin tabakası vardır ve psödokonnektif stroma ile kapsüle olmuştur (78,79,80).Embriyonel hayatın 7.haftasında dış kulak yolu epiteli ile orta kulak mukozası aralarında mezenkimal bir doku olmadan karşı karşıya gelmekte ve petröz apeks kolesteatomlarının bu esnada dış kulak yolu epitelinin iç kulak yolu çevresinde yerleşmesi ile oluşabileceği düşünülmektedir. Başka bir görüşe göre ise; henüz petröz kemik apeksi oluşmadan buraya yerleşen dış kulak yolu epiteli kokleanın apeksini işgal eder, iç kulak yolu da henüz oluşmaktadır. Bu devrede epitelin orta kulak boşluğuna kaçması iç kulak yolunda epitel artışı kalması ile sonuçlanır. 7. ayda koklea normal çaplarına ulaşırken petröz apeks kokleanın iç yüzünde belirir ve doğumdan sonra gelişimini tamamlar(15).Gacek'e göre ise; embriyonel hayatın 3. ve 5. haftaları arasında nöral çatı kapanır ve başın sefalik fleksiyonu esnasında epitelyal kalıntılar (Seessel's pocket) foramen laceruma doğru migrasyona uğrayabilir ve bu epitelyal kalıntılardan kolesteatom meydana gelebilir⁶⁴. Edinsel petröz apeks kolesteatomları ise kronik otitis media sonucunda ortaya çıkan kolesteatomların sekonder olarak petröz apeksi tutması ile meydana gelir (80).

Dış kulak yolu kolesteatomu ve keratozis obturans

Dış kulak yolu kolesteatomu kemik dış kulak yolunun arka-alt kadranında keratin derbrislerinin birikmesi ile karakterize nadir bir tablodur. İlk olarak 1850 yılında Toynbee tarafından Molluscum Contagiosum olarak tanımlanmıştır. 1874'de Wreden dış kulak yolunda gördüğü epitelyal tıkaçlara 'keratozis obturans' adını vermiştir. Dış kulak yolu kolesteatomu primer yada sekonder olarak meydana gelebilmektedir. Primer dış kulak yolu kolesteatomu çok nadir görülen bir tablo olup insidansının 1000 yeni kulak hastasında 1 olduğunu bildirilmiştir. Dış kulak yolu kolesteatomu için; spontan, konjenital (konjenital dış kulak yolu stenozuna bağlı), iyatrojenik (kulak ameliyatları

sonrasında), travma sonrası, obstruksiyon ba lı (obstruksiyon yapan osteoma, fibröz displazi, yabancı cisim gibi nedenlere ba lı) ve enflamasyona ba lı (kronik eksternal otit sonrası) ekinde sınıflamalar da yapılmı tır (81). Naim ve ark. ise histopatolojik ve klinik görünümüne göre dı kulak yolu kolesteatomu için 4 evre tanımlamı lardır. Bu sınıflamaya göre; Evre 1: Dı kulak yolu epitelinde hiperplazi ve hiperemi vardır. Evre 2: Hiperproliferatif epitelde lokalize bir enflamasyon ve kom u kemikte periostit vardır. Kemik dı kulak yolunda harabiyet yoktur ancak keratin debrisler birikmeye ba lamı tır. Evre 2a: Epitel sa lam olup kemik kanal görülmemektedir. Evre 2b: Epitel devamlılı nda bozulma vardır ve kemik kanal görülebilmektedir. Evre 3: Kemik dı kulak yolunda harabiyet vardır (aseptik osteonekroz). Evre 4: Kom u anatomik yapılarda harabiyet vardır. Etkilenen yapılar; M: mastoid kemik, S: kafa tabanı ve sigmoid sinüs, J: temporomandibular eklem, F: fasyal sinir olarak belirtilmi tır (82). Dı kulak yolu kolesteatomunun etyopatogenezi tam olarak ortaya konulamamı tır. Burada iki temel teori vardır. Birincisi; kanal derisine olan minör travmalar sonucu meydana gelen enflamasyon periosta kadar inmekte ve kemik nekrozuna neden olmaktadır. Bu nekrotik kaviteye skuamöz epitel girer ve keratin debrisler toplanmaya ba lar. İkinci görü ise; migrasyon hızının azalmasına ba lı olabilece idir. Migrasyon hızının azalması timpanik membran ve dı kulak yolu derisinin kanlanması azalmasına ba lı meydana gelen hipoksik durum ile ili kili oldu u bildirilmi tır. Yapılan çalı malarda dı kulak yolu kolesteatomu epitelinin vasküler endotelial büyüme faktör ekspresyonu gösterilmi tır. Dı kulak yolu kolesteatomu klinikte en çok keratozis obturans ile karı tırılır. Bu iki hastalık arasındaki farklar u ekinde özetlenebilir;

Dı kulak yolu kolesteatomu; 40 ya üzerinde görülür ve genelde tek taraflıdır. Kulak akıntısı, kronik a rı ve i tme kaybı vardır. Timpanik membran do aldır. Sistemik hastalıklar ile ilgisi yoktur. Dı kulak yolu arka-alt kadranda erozyon ve keratin debris birikimi vardır. Kanal derisinde fokal ülserasyonlar vardır. Kolesteatoma kesesi kemik dı kulak yolunu erode eder ve sekestrum olu ur. Keratozis obturans; daha genç ya larda görülür ve bilateraldir. Akıntı nadirdir, ani ve iddetli bir kulak a rısı vardır. Bron iektazi ve sinüzit e lik edebilir. itme kaybı orta derecede olup dı kulak yolu kolesteatomasına göre daha fazladır. Timpanik membran kalınlı mı tır. Dı kulak yolu çevresi geni lemi ve kanal tamamen keratin debris ile dolmu tur. Kanal epiteli

hiperplazik ve subepitelyal dokuda kronik enflamasyon vardır. Kanal derisi genelde intaktır ve osteonekroz yoktur (82,83,84).

KOLESTEATOM ETYOPATOGENEZİ LE LG L YAPILAN ÇALI MALAR

Kolesteatom etyopatogenezi ve hiperproliferatif karakteri tam olarak bilinmemekte ve bu konu ile yapılan çalı malarda çe itli proliferasyon markerları kullanılmı tır. SK 'ler memeli hücrelerinin intermediate filamentlerinin yapısında bulunan proteinlerdir. PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), 36 kD a ırlı nda hücre siklusunda S ve G1 fazında ortaya çıkan bir nükleer antijendir. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), 170 kD a ırlı nda EGF(Epidermal Growth Factor) ve TGF-a (Transforming Growth Factor-alfa) ile uyarılan hücre proliferasyonu için bir reseptör olarak görev alır. TM (Trombomodulin) hücre yüzey glikoproteinidir ve trombin ile yüksek afinite de non-kovalent bir ba ılı turur ve keratinositlerin diferansiyasyon markeridir. Park ve ark., Mongolian gerbillerinde dı kulak yolu ligasyonu ile deneysel olarak kolesteatom olu turdukları hayvan çalı malarında kolesteatom keratinositlerinin normal deriye nazaran daha yüksek bir mitotik aktivite gösterdi ini bildirmi tır. SK 13/16 dı kulak yolu ve retroaurikuler deride sadece bazal tabakada boyanma gösterir iken kolesteatomda suprabazal tabakada pozitif boyanma göstermekte ve suprabazal hücre hiperproliferasyonu için bir marker oldu u belirtilmektedir. PCNA pozitif hücreler, kolesteatom epitelinin bazal tabakasında, suprabazal ve subbazal düzeyde tanımlanmı lardır. Normal deri ile kar ılı tırıldı nda, kolesteatom epitelinde yüksek oranda PCNA pozitif hücre bulunmakta ve bazal ve suprabazal tabakadaki artımı mitotik indeksin bir göstergesi oldu u bildirilmi tır. EGFR ve TM normal deride tüm katlarda boyanma gösterir iken kolesteatomda sadece suprabazal tabakada boyanma göstermi tır. Bu çalı manın sonucunda da kolesteatom epitelinin normal deriye göre daha çok proliferatif aktivite gösterdi i sonucuna varılmı tır (85).Kolesteatom matriksi normal orta kulak mukozasında destrüksiyona neden olan keratinosit disregülasyonu ve a ırılı büyümesi ile karakterizedir. Kolesteatom epitelindeki bu anormal görünümün bazı sitokinlere ve büyüme faktörlerine ba ılı oldu u söylenmi tır.Normal epidermiste, bazal hücre tabakasındaki keratinosit proliferasyonundaki çekilme lokal olarak salınan TGF-a ve EGF ile suprabazal tabakada EGF reseptörlerinin baskılayıcı kontrolü ile sa lanmaktadır. Bazı çalı malarda kolesteatomda EGF reseptör sisteminde bir bozukluk

oldu u gösterilmi tir (86,87).Kolesteatomda normal dı kulak yoluna nazaran yüksek EGFR ekspresyonu bazal kertinositlerde sınırlı olmayıp stratum spinozum ve granulozumdaki suprabazal keratinositlerde de gösterilmi tir. Kolesteatomda keratinositlerin %75'i EGFR eksprese eder iken normal dı kulak yolunda bu oran sadece %10'dur(87).Yeti er ve ark., kolesteatom epitelinin yüksek oranda EGF içerdi ini ve normal deriye göre daha invazif özellik gösterdi ini bildirmi lerdir(88).Sudhoff ve ark., kolesteatom epitelinde yüksek oranda lenfosit ve makrofaj bulundu unu ve bu immün hücreler tarafından, IL-1, 4F2, TGF-a, EGF ve EGFR salındı nı ve EGFR'nin kolesteatoma epitelinin suprabazal tabakasındaki a ırı salınımının hiperproliferatif özelli i olu turdu unu bildirmi lerdir. 4F2 antijeni bir hücre membran glikoproteini olup hücre siklusunda G0-G1 fazında erken dönemde ayrılmakta ve aktivatör markeri olarak bilinmektedir. Kolesteatom epitelinde suprabazal tabakada keratinositlerdeki 4F2 ekspresy onundaki artı hiperproliferatif durumu desteklemektedir(87).Psöriyatik keratinositler interferon gamma (IFNy) için reseptör eksprese etmektedir. IFNy in vitro olarak EGFR ekspresyonunu artırmaktadır. Böylece psöriyatik keratinositlerde EGF-R ekspersyonunda bir mediyatör olarak rol alabilmektedir. INFy ve IL-1, lenfosit fonksiyonu ile ili kili antijen -1 (LFA-1) ba layan, immünglobulin süperfamilyasının bir üyesi olan interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) ekspresyonunu indüklemektedir(34)Edinilmi kolesteatomun karakteristik bir i areti de immün hücreler ile stromanın infiltrasyonudur. nterlökin 1a, ICAM-1, tümör nekroz faktör a (TNF-a),lenfosit fonksiyonel antijen (LFA) gibi bazı markerların edinsel kolesteatomda önemli oldu una dair çalı malar vardır(89).Ottaviani ve ark. yaptıkları çalı mada, tüm kolesteatom örneklerinde bir sitokin ve adezyon molekülü paterninin aktivasyonunu göstermi lerdir. Perimatrikste endotelial hücreler ICAM1 ve ELAM1 (endotelial lökosit ba layıcı molekül 1) eksprese etmektedirler ve enflamatuar hücrelerin toplanması ve immün cevabın düzenlenmesinde rol almaktadır. Kolesteatom matriksinin bazal tabakası ICAM1 pozitif boyanmaktadır. Matrikste IFNyR a ırı ekspresyonu, lenfokinler aracılı meydana gelen epitelyal hücre hiperproliferasyonu hipotezini desteklemektedir(90).Kolesteatom epiteli IL-1, TGF-a ve EGFR için yüksek oranda boyanma özelli i göstermektedir. Buna kar ılık orta kulak mukozası bunların hiçbiri ile boyanma göstermemektedir. Kolesteatom etrafındaki stromada yüksek konsantrasyonda lenfosit ve makrofaj bulunmaktadır. Bu hücrelerin büyük bir kısmı IL-

IL-1 ve TGF- α ekspresyonunu artırmaktadır. Orta kulak mukozasındaki keratinositler kolesteatom dokusundan salınan enflamatuar uyarılarla reaksiyona girmemektedir. Bu gözlem kolesteatom ve orta kulak mukozasındaki keratinositler arasında hücre biyolojisinde farklılık olduğunu göstermektedir. Wright ve ark., hayvanlarda TGF- α eksikliği nedeniyle orta kulak ve orta kulak patolojilerinde incelemişlerdir. Ancak bir rolü olmadığını sonucuna varmışlardır⁽⁹¹⁾. Ishibashi ve ark., normal deri ile karşılaştırıldığında kolesteatomda keratinosit büyüme faktörü (KGF) mRNA'sının yüksek oranda ekspresyon edildiğini, oysaki KGF-R mRNA ekspresyonunda bir fark olmadığını bildirmişlerdir⁽⁹²⁾. Bu bulgular, ayrıca KGF sentezinin kolesteatomda hiperproliferasyon hali için bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Kato ve ark., kolesteatom hücrelerinin IL-6 ve TNF- α ürettiğini bildirmişlerdir. Orta kulak kolesteatomundan salınan IL-6 ve TNF- α mukosilyer sistem, hücre proliferasyonu ve kemik metabolizmasında rol oynayabilir⁽⁹³⁾. Shinado ve ark., ısı shock proteinlerinin (HSP 60 ve 70) kolesteatomda rol oynadığını ve IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler aracılığıyla etkisini gösterdiğini bildirmişlerdir⁽⁹⁴⁾.

Siklin ve siklin bağımlı kinaz (sbk) kompleksi hücre siklusunda önemli rol oynamaktadır. Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri ile inhibe edilirler. Tanaka ve ark., sbk'ların epitel proliferasyonunda etkili olabileceğini ve sbk 2 ve 4'ün IL-1 ve KGF ekspresyonunda artışa aracılık ettiğini bildirmişlerdir⁽⁹⁵⁾. Siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan P27 (KIP1) tümör baskılayıcı gen olarak bilinir. Beyazıt ve ark. yaptıkları çalışmada P27 seviyesindeki değişikliklerin keratinosit proliferasyonunu etkileyebileceğini bildirmişlerdir⁽⁹⁶⁾. MIB 1 (Ki-67) hücre siklusunda G1, S ve G2 fazlarında ekspresyon edilir iken G0 fazında ekspresyon edilmemektedir ve proliferasyon markeri olarak kullanılmaktadır. Chae ve ark., kolesteatomda Ki-67 ve cdk inhibitörlerinin yüksek oranda ekspresyon edildiğini göstermişlerdir⁽⁹⁵⁾. Sudhoff ve ark. da yaptıkları çalışmada normal dış kulak yolu derisinde %7 kolesteatomda ise %17 oranında ekspresyon edildiğini bildirmişlerdir⁽⁸⁷⁾. Bu çalışmada kolesteatom keratinositlerinde proliferasyon oranının normal dış kulak yolu ile karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek olduğu görülmektedir. Yapılan diğer çalışmalarda da kolesteatom stroması ve suprabazal tabakasında yüksek oranda Ki-67 bulunmuştur⁽⁹⁸⁾. Ayrıca Ki-67 ekspresyonunun çocuk kolesteatomlarında daha fazla

oldu u ve çocuklarda kolesteatomun daha agresif seyretmesinde rol aldı ı da bildirilmi tir (99).

Chao ve ark., 140 kD a ırlı ında bir sitoplazmik protein olan involucrinin diferansiyasyon markeri olarak kullanımı lar ve dı kulak yolu derisine göre kolesteatom epitelinde artımı involucrin ekspresyonunun göstermi lerdir(100).Sudhoff ve ark., AgNOR boyama ile konjenital ve edinsel kolesteotomda yüksek proliferatif aktiviteyi göstermi lerdir(87).Park ve ark., kolesteatom epitelinde artımı fosfolipaz C ıyl ekspresyonunu göstermi ler ve keratinositlerdeki artımı büyüme sinyali iletiminde rol oynadı ını bildirmi lerdir (85).Nükleer fosfoprotein p53 tümör supressör geni hücre siklusu ve apoptozisde rol almaktadır. Albino ve ark., tüm kolesteatom formlarında p53 gen ekspresyonunu incelemi ve kolesteatomda normal postaurikuler deri yada kulak zarına göre 9-20 kat daha fazla eksprese edildi ini bildirmi tir(101).Motamed ve ark.'na göre ise p53 ekspresyonu kolesteatomda önemli de ildir(102).Rudolph ve ark., kolesteatomda telomeraz aktivasyonun yassı hücreli karsinomdan daha az oldu unu, ancak telomer boyunun benzer oldu unu bulmu lardır. Telomeraz aktivasyonunun az olması, kolesteatomda apoptozisin yüksek oranda oldu unu göstermektedir(103).Goh ve ark. ise kolesteatomda telomeraz ekspresyonunun artımı oldu unu bulmu lardır(104).Ergün ve ark., kolesteatomda apoptozisin artımı oldu unu ve proliferasyon/apoptozis oranının prognostik de eri oldu unu bildirmi lerdir(105).Holly ve ark., kolesteatom epitelinde nükleer boyama yöntemi ile c-myc onkogen ekspresyonunu artımı olarak bulmu lardır. c-jun proteini keratinosit proliferasyonunu artırmakta ve p53 apoptozisi indüklemektedir (106).Shinoda ve ark., kolesteatomda c-jun protein ve p53 tanımları lardır. c-jun proteini normal deride bazal tabakada lokalizedir ve p53 proteini kolesteatom epitelinde granüler tabakadaki keratinosit nükleusunda mevcuttur. Kolesteatomda bu iki proteinin rol aldı ı bildirilmi tir (106). Bir antiapoptotik bile im olarak bilinen galektin 3 bir protein olup kolesteatom epitelinde tespit edilmi tir. Sheikholeslam-Zadeh ve ark., bu proteinin antiapoptotik etkileri ba lattı ını ve böylece koruyucu bir rol oynadı ını bildirmi lerdir(108).Normal deri ile kar ıla tırıldı ında artımı ölü keratinosit oranı ile orta kulakta keratin debrisleri toplanmaktadır. Epidermisdeki keratinosit ölümü apoptozis olayı ile gerçekleşmektedir. Yapılan çalı malarda normal deriye nazaran kolesteatom epitelinde suprabazal tabakada apoptotik hücre oranı daha fazla bulunmu tur(109).Choufani ve ark., yüksek apoptotik

indeksinin rekürrense yatınlılı ı arttırdı ını bildirmi lerdir⁽¹¹⁰⁾.Miyazaki ve ark.'a göre kolesteatom epidermisinin terminal farklılı ma süreci normal deri ile benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte bu çalı maya göre çe itli sitokinlerin seviyesinin artması ile kolesteatom epidermisinde hiperproliferasyon meydana gelir ve keratin debrisler birikir⁽¹¹¹⁾.Sakomoto ve ark., kolesteatom epitelinde Erb-2 a ını salınımını göstermi ler ve keratinositlerde apoptozis ve hücre proliferasyonunda rol aldı ını bildirmi lerdir⁽¹¹²⁾. Kojima ve ark., kolesteatom epiteli ve dı kulak yolu derisinde apoptozis ve diferansiyasyonun epitelyal hücrelerin bazal hücrelerden ayrıldı ı zaman ba ladı ını ve apoptozisin Bcl-xL protein ekspresyonu ile kontrol edildi ini bildirmi lerdir⁽¹¹¹⁾.Park ve ark., fas/APO-1 ekspresyonunun kolesteatom epitelinde arttı oldu unu ve apoptotik hücre ölümünün artarak keratin debrislerinin toplandı ını bildirmi lerdir ⁽¹⁰⁹⁾.Annexin II, DNA replikasyonu ve metabolizmasında, kemik rezorbsiyonu ve osteoklast formasyonunda rol almaktadır. Huang ve ark., immünalkalin-fosfat boyama ile kolesteatom dokusunda bazal ve spinöz tabakadaki keratinositlerde selektif olarak annexin II lokalizasyonunu göstermi lerdir. Normal insan derisinde annexin II temel olarak bazal tabakada nükleusda boyama yapmadan keratinositlerin sitoplazmik membranında eksprese edilmektedir. Bununla birlikte annexin II kolesteatomda bazal ve spinöz tabakada keratinositlerin hem sitoplazmik membranında hem de nükleusunda eksprese edilmektedir. Bu gözlem kolesteatom geli imi esnasında keratinosit hücre proliferasyonunda annexin II'nin fizyolojik bir rolü olabilece ini dü ündürmü tür⁽¹¹³⁾.Yapılan çalı malarda kolesteatomda defektif hücre büyümesi ve anöploid DNA olması nedeni ile, kolesteatomun low-grade bir neoplazm oldu u öne sürülmü tür. Buna kar ılık Desloge ve ark., 10 kolesteatom ve 6 postaurikuler deri spesmeninde flow sitometri ile DNA içeriklerini kar ıla tırmı lardır. Bir kolesteatom örne inde anormal anöploid DNA bulunmu , oysaki di erlerinde normal öploid DNA bulunmu tur. Kolesteatomun low-grade bir neoplazm olarak dü ünülemeyece i sonucuna varmı lardır⁽¹¹⁴⁾.Tokuriki ve ark. da calgranulin A-B ve cathepsin D gibi gen a ırı ekspresyonlarının kolesteatomda rol oynadı ını bildirmi lerdir⁽¹¹⁵⁾.Parisier ve ark., subepitelyumdaki fibroblastların epitelyal invazyonunu kolayla tırdı ını göstermi tir. Kolesteatomdaki fibroblastlar yüksek oranda invazif özellik gösterir iken kulak arkası ve dı kulak yolu derisindeki

fibroblastlarda invazif özellik görülmemekte yada zayıf oranda görülmektedir⁽¹¹⁶⁾.Chole ve ark.'na göre ise fibroblast invazyon derecesinde bir fark yoktur⁽³⁹⁾.

Anjiyogenetik büyüme faktörleri, basic fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) orta kulak kolesteatomlarında ara tırlımıdır. FGF-2 yara iyilemesinde rol almaktadır. Keratinositler, endotelial hücreler ve fibroblastlar için kemotaktik ve mitojenik etki yapar. Anjiyogenezis ve fibroblast proliferasyonunu artıran kollajenaz ve plazminojen aktivatörleri yapımını stimüle etmektedir. FGF-2 ekspresyonu kolesteatom perimatriksinde gösterilmiştir. Bununla birlikte kolesteatom dokusu enflamasyon olmadan yada yara iyilemesinin herhangi bir bulgusu olmadan FGF-2 ekspresyonu göstermemektedir⁽³⁴⁾.Kolesteatom perimatriksindeki vaskülarizasyon orta kulak mukozası ile karşılaştırıldığında 5 kat ve deri ile karşılaştırıldığında 2 kat fazla bulunmuştur. Monositler, makrofajlar ve infiltrasyon lökositler FGF-2, VEGF, EGF, TGF-alfa, TGF-beta, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin yapımını sağlarlar. Anjiyogenezis bu enflamatuar hücreler ile indükleniyor olabilir. Anjiyogenezis orta kulak keratinositlerin migrasyonunu sağlar. Orta kulak kolesteatomu gibi proliferatif dokular artmış kanlanmaya ihtiyaç duymaya ve buna bağlı olarak kolesteatoma matriksinin yayılımında anjiyogenezis gerekli olduğu bildirilmiştir⁽⁸⁷⁾.Kolesteatom dokusu içermez ancak matriks yüksek oranda kolesterol ve kolesterol esteri içerir⁽⁵⁴⁾.Kolesterol histolojik olarak gösterilebilir. Ekstraselüler lipidler, stratum granulozumdaki keratinositler arasında bulunmaktadır ve Odland cisimleri tarafından sentez ve depo edilirler. Kolesteatomda ekstraselüler lipidler Odland cisimleri tarafından yağ asidi, seramid ve kolesterole metabolize edilir. Kolesteatomda lipid sentezi ve yıkımı arasındaki denge bozulmuştur⁽³⁴⁾.Peek ve ark. da kolesteatomda lipopolisakkaritlerin yüksek oranda bulunduğunu ve kemik erozyonunda rol oynadığını bildirmiştir⁽¹¹⁷⁾.Kolesteatom örneklerinde daima bir enflamasyon gözlenmektedir. Bu enflamasyon farklı uyaranlarla meydana gelen immün cevaplar ile meydana gelmektedir. Hasarlı dokuda yapısal ve fonksiyonel hasarın tamirinde enflamatuar bir cevap gereklidir. Erken yada akut enflamasyon fazında fibroblast ve endotelial hücre proliferasyonu ile karakterize bir proliferatif faz vardır ve sonuçta matriks sentezi ve skar formasyonu meydana gelir. Kolesteatom gibi persistan enflamatuar stimülasyonun olduğu durumlarda cevap kronikleşebilir ve doku davranışında patolojik değişikliklere neden olabilir. Kolesteatom patogenezi bakteriyel

enfeksiyon ve enflamasyon geçiren migratuar epitelin reaksiyonu olarak dü ünülebilir. Çünkü kolesteatom orta kulak kavitesindeki enflamatuar reaksiyonlarla ili kilidir ve sıklıkla enflamatuar granülasyon dokusu aktif kolesteatomda tutulan epitel boyunca görülebilmektedir⁽³⁴⁾.Chole ve Faddis bakteriyel biyofilm olu umu için kolesteatom dokusunun uygun bir ortam olu turdu unu öne sürmü ve kolesteatom örneklerinde biyofilm formasyonunu göstermi tir⁽³⁹⁾.Kolesteatom stromasının aktif T-hücreler ve makrofajlar ile yo un infiltrasyonu kronik enflamatuar cevabı göstermektedir. Subepitelyal konnektif doku enflamasyonu kolesteatoma epitelinin hatalı davranı nı artırıyor olabilir. Normal dı kulak yolu derisinde makrofaj yo unlu u alt dermise nazaran üst dermiste daha yo un bulunmaktadır. Kolesteatom stromasında fagositik hücrelerin büyük bir kısmı dermal makrofaj lara benzemektedirler. Bu hücreler muhtemelen aktif immün süreçleri düzenliyor olabilirler⁽¹¹⁸⁾.Albino ve ark., mast hücrelerine spesifik bir proteaz olan triptaz ekspresyonunu incelemi ler ve kolesteatomda mast hücre yo unlu unun di er dokulardan yakla ık olarak 3 ile 7 kat daha fazla oldu unu bildirmi lerdir. Mast hücrelerinin %19-34'ü kolesteatom dokusunda skuamöz epitelin suprabazal tabakasında bulunmaktadır⁽¹⁰¹⁾.Yara iyile me sürecindeki olaylar ile kolesteatom arasındaki ili ki de ara tırılmı tır. Yara iyile mesinde 3 faz tanımlanmı tır: enflamatuar, proliferatif ve maturasyon. Kolesteatomun yara iyile me sürecindeki bozulmaya ba lı oldu u, çünkü, maturasyon safhasına geçmedi i ve enflamatuar ve proliferatif fazda kaldı ı belirtilmektedir. Ekstraselüler matriks (ECM) tip 1 kollajen (%90) ve non-kollajen proteinlerden (%10) meydana gelir ve fizyolojik fonksiyonu, kollajen, fibronektin, integrinler ve glikozaminoglikan gibi makromoleküller hücre adezyonu, hücre migrasyonu ve hücre büyümesi ve farklılaşması ile ili kilidir⁽¹¹⁹⁾.Yara iyile mesinde, konnektif doku fibroblastları ve makrofajlar esas rolü oynarlar. Sitokinler yara iyile mesinde mukozal defektlerin re- epitelizasyonunun ilerletilmesinde etkilidir ve bazı durumlarda kulak zarının dı yüzeyinde sa lam skuamöz hücre tabakasının etkilenmesiyle skar dokusu meydana gelir. Böylece hasarlı olmayan epitelde de hiperproliferasyon meydana gelir. Enflamasyonun persistansı ile perimatriksde kalıcı yara iyile mesi, fibroblast ve epitel proliferasyonu meydana gelir. Sudhoff ve ark., orta kulak kolesteatomu ile dı kulak yolu derisi arasındaki bazal membran zonunda (BMZ) kollajen tip IV ve VII ile fibronektin bile imleri incelenmi ; deri ve orta kulak mukozasında tip IV kollajen

BMZ'da devamlılık gösterir iken kolesteatomda sıklıkla devamsızlık gözlemlenmiştir (87). Kolesteatomda fibronektin immün reaktivitesi ekstrinsik BMZ'da ve subepitelyal konnektif dokuda artmış olarak bulunmuştur. Kolesteatom ve derinin BMZ'nun ultrastrüktürel düzenlenişleri benzerdir. Bununla birlikte lamina densa ve lamina fibroretikularis arasındaki farklılıklar göstermektedir. Lang ve ark., tenascin ekspresyonunu göstermişlerdir. Epidermal-stromal bağlantı boyunca devamlılık gösteren ve derin stromaya doğru uzanan fibronektin aktivitesini göstermişlerdir. Bu gözlemlerin sonucunda TGF- β , tenascin, fibronektin ve kollajen sentezinin stimülasyonunu etkilemektedir. Bundan dolayı tenascin ve fibronektin ekspresyonu kolesteatom formasyonunun proliferasyon sürecinde hücre matris etkileminde bir bozukluğa neden olduğunu söylenebilir (119). Abramson ve ark., kanal derisi dermisi ve orta kulak kolesteatomu, granülasyon dokusu subepitelyal konnektif dokusunda kollajenazı incelemişlerdir. Epidermal kalıntılarda, epitelde yada keratin tabakasında kollajenaz varlığını gösterememişlerdir. Sağlam kollajen molekülünden kronik enflamasyon ataklarıyla kollajenaz ekspresyonu artmaktadır ve enflamasyonun ürünü olan diester proteazların sindirimine yatkındır. Bu süreç sonucunda kemik ve konnektif doku rezorpsiyonu meydana gelmektedir. Tip II integral proteinleri olarak da bilinen hücre yüzey peptidazları hücre büyümesi ve diferansiyasyonu kontrolünde önemli bir role sahip olabileceği bildirilmiştir¹¹. Desloge ve ark., kolesteatom örneklerinde dört farklı hücre yüzey peptidazının (aminopeptidaz A, aminopeptidaz N, dipeptidyl peptidaz IV ve nötral endopeptidaz) ekspresyonlarındaki değişiklikleri bağılı olarak hücre büyüme ve diferansiyasyonu için sinyal iletiminde bozulmaya neden olabileceğini bildirmişlerdir (120).

Temporal kemiğin proteolitik erozyonu kolesteatom progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Proteolitik enzimlerden matriks metalloproteinazlar (MMP) tanımlanmıştır. MMP'lar, ECM ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren homolog bir enzim ailesidir. Bu enzimler doku yeniden yapılanması, morfogenezis, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik durumlarda önemli bir rol oynadıkları gibi tümör hücreleri invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de yer alırlar. MMP ailesinin önceden tanımlanmış 7 üyesine birçok yeni metalloproteinazların eklenmesi ile bugün 18'den fazla enzim bildirilmektedir. MMP'lar osteoartrit ve

periodontit gibi enflamatuvar osteolitik hastalıklarda kemik ve matriks hemostazında esas rolü oynamaktadır. Bu etkileri spesifik doku inhibitörleri (TIMP: tissue inhibitör of metalloproteinase) ile inhibe olur. MMP-2 (jelatinaz A) ve MMP-9 (jelatinaz B) için inhibitörleri sırasıyla TIMP-2 ve TIMP-1'dir. Kolesteatom etyopatogenezi için MMP'lar da ara tırlımı tır. Wilmoth ve ark., retraksiyon cebinde TM'daki fibröz stromanın MMP'lar ile meydana geldi ini öne sürmü lerdir. Gerbillerde tuba östaki obstrüksiyonu ile MMP ve TNFa ekspresyonunun arttı mını ve atelektazinin ilerledi ini bildirmi lerdir⁽¹²¹⁾. Kolesteatom epitelinde bazal ve suprabazal tabakada çe itli MMP ekspresyonu yapılan çalı malarda gösterilmi tir. Shibosawa ve ark., MMP-9'un kolesteatom stromasında eksprese edildi ini ancak epitelinde eksprese edilmedi ini bildirmi tir⁽¹²²⁾. Banerjee ve ark., MMP-1 ekspresyonunun arttı mını, MMP-9'un artmasına ra men anlamlı olmadı mını ve MMP-2'nin ise artmadı mını bildirmi tir¹²⁰. Schmidt ve ark., MMP-9'un esas olarak kolesteatomun suprabazal tabakasında eksprese edildi ini ancak nadiren de bazal tabakadan eksprese edildi ini bildirmi tir⁽¹²³⁾. Lehman ve ark. yaptıkları hayvan çalı malarında lokal MMP inhibitörü kullanımı ile atelektazi geli iminin engellenemedi ini göstermi lerdir ⁽¹²⁴⁾.

Tedavi:

KOM'da tedavi kararının verilmesi ve tedavinin eklinin belirlenmesi, olgunun otoskopik ve odyolojik muayene bulgularına ba lıdır. Tedavi kararını ve eklini etkileyen ba lıca faktörler, önem sırasına göre, u ekilde sıralanabilir:

I- Kolesteatom: Bir KOM olgusunda, tedavi kararını etkileyen faktörlerin ba nda kolesteatomun olup olmaması gelir. Kolesteatomlu KOM'larda kafa içi ve temporal kemik içi komplikasyon oranı çok yüksektir. Ayrıca bu hastalı mın kendili inden remisyona girme olasılı ı yoktur. Bu nedenle bu olgularda cerrahi tedavi kaçınılmazdır. Cerrahi tedavinin ilk ve en önemli amacı hayatı tehdit edici hastalı ı ortadan kaldırmak, hastayı pis kokulu akıntıdan kurtarmak ve sa lıklı bir kulak elde etmek olmalıdır. itmenin sa lanması ancak bundan sonra dü ünülebilir ⁽¹⁵⁾.

II- KOM'un Devresi: Kolesteatomu olmayan KOM'larda komplikasyon ve hayati tehlike riski çok daha azdır. Bununla birlikte, bu risk aktif devredeki KOM olgularında her zaman söz konusudur. Özellikle pis kokuyla karakterize polip,

granülasyon dokusu ya da retraksiyon po u izlenen vakalarda hastalı ın tıbbi tedaviyle kontrol altına alınarak inaktif faza sokulması zordur. Aktif faz devam ettikçe i itme kötüle ecek ve komplikasyon riski artacaktır. Bu nedenle bu olgularda en uygun tercih, yo un bir tıbbi tedavinin arkasından cerrahi tedaviye geçilmesidir. Bu olgulara antibiyotik DKY'den yapılacak kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre verilmelidir. Lokal olarak siprofloksasin kulak damlaları verilmesi yararlıdır. DKY'deki epitelyal döküntü ve kurutların temizlenmesi için % 2'lik asit borikli damlalar yeterlidir (15).

III- itme Kaybı: itme kaybı olgu için sorun olu turmuyorsa, cerrahi tedavi için bir endikasyon de ildir. Di er taraftan, i itme kaybı olan inaktif ya da skatrisyeI KOM olgularında, i itme kaybının ameliyat endikasyonu olarak kabul edilebilmesi, i itme kaybının tipi ve derecesine ba lıdır. Cerrahi tedavi ile ancak iletim tipi i itme kaybı olan olgulara yararlı olunabilir. Sensörinöral i itme kaybı olan olgularda cerrahi tedavi i itme kaybı üzerine olumlu bir fayda sa lamaz (15).

IV- Perforasyon: Olguda enfeksiyon ya da i itme kaybı olmasa bile, perforasyonun kapatılmasının istenmesi de cerrahi tedavi için bir endikasyondur. Bu durumda, olgunun ya ı ve genel durumu ile ilgili problemlerin olup olmadığı da ameliyat kararını etkileyen faktörlerdir.

V- Di er Faktörler: Ameliyat kararı üzerinde etkili olabilecek di er faktörlerin ba nda, olgunun di er kula mın durumu gelir. Kar ı kula ında da KOM'u olan olgularda, önce bir kula ın ameliyat edilerek, bu kula ın hastalıksız ve i itebilir duruma getirilmesi amaçlanmalıdır. Bu nedenle de e er di er kulakta komplikasyon meylindeki bir kolesteatomlu KOM yoksa, önce daha kolay ba arı sa lanabilecek kulak tercih edilmelidir. Kar ı kula ın total i itme kayıplı olması halinde, KOM'lu kulakta e er kolesteatom yoksa ameliyat kararı verilmemeli lokal sistemik tedavi ile inaktif devreye getirilmeye ve i itmesi de cihazlarla takviye edilmeye çalı ılmalıdır. E er tek i iten kulakta kolesteatomlu KOM varsa bu durumda yapılması gereken cerrahi tedavi modifiye radikal mastoidektomidir.

naktif ya da intermittant devredeki bir KOM olgusunda hasta kulaktan köken alan bir otonörolojik hastalık varsa, otonörolojik giri imlerden önce kapalı ve enfeksiyonsuz bir kulak elde etmek için KOM cerrahi olarak tedavi edilmelidir(15).

KRONİK OTİTİS MEDİA KOMPLİKASYONLARI

Organizmanın tipi ve virülansı, yetersiz antibiyotik tedavisi, kolesteatomanın varlığı, konakçının direnci ve mevcut sistemik hastalıkları komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Enfeksiyon bu yollar ile yayılmaktadır^(15,125).

a-Tromboflebit: Sıklıkla kemikten damarlar yoluyla enfeksiyonun yayılması söz konusudur. Akut enfeksiyonlarda özellikle görülür.

b-Kemik erozyonu: Kolesteatoma veya granülasyon dokusu varlığında kemik duvarlarda destrüksiyon görülebilir. Kronik enfeksiyonlarda görülür.

c-Önceden oluşturulmuş yollar (Preformed path-ways): Temporal kemikteki konjenital açıklıklar, birleşik memeliler, temporal kemikte meydana gelen kırık hatları, ameliyat defektleri, oval ve yuvarlak pencere sayılabilir. Komplikasyonlardan önlenildiği zaman dikkatli bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Konvansiyonel filmlerdeki defektlerin yanında BT de yaptırılarak patoloji ortaya konulmalıdır. Komplikasyon düşünülen hastalarda kranyal ve temporal BT istenmeli; tek başına temporal BT temporal lob absesinin gözden kaçmasına neden olabilir.

1.EKSTRAKRANİYAL KOMPLİKASYONLAR

a-Mastoidit:

Yetersiz antimikrobiyal tedavi, mikroorganizmanın virulan olması ve vücut direncinin düşmesi sonucu gelişebilir. Otitis medianin en sık komplikasyonudur⁽¹²⁵⁾. Mukoperiosteumun kalınlaşması attik bölgesinde obstrüksiyona neden olur. Pürülan materyal bütün mastoid hücrelerde birikir. Basınç artışı, venöz staz, lokal asidoz ile kemikten kalsiyum çözülmesine neden olur. Böylelikle küçük selüller birleşerek (koalesans = erime) içerişi pürülan materyal ile dolu olan büyük boşluk oluşturur. Hikayede akut otitis media sonrasında 2 haftadan daha fazla süren kulak ağrısı, kulak akıntısı ve ateş vardır⁽¹²⁵⁾.

Tedavi

Parenteral antibiotik başlanmalı, fluktuasyon gösteren, medikal tedaviye yanıt vermeyen ve intrakraniyal komplikasyonlara neden olan hastalarda kortikal mastoidektomi yapılmalıdır. Zarda perforasyon yok ise parasentez yapılabilir (125,126).

b-Subperiostal Apse:

Enfeksiyon mastoid kavite dışına çıkması ve periost altında pürülan materyal toplanmıştır. En sık postauriküler, daha nadir olarak zigomatik bölgede görülür. Nadiren sternokleidomastoid adele (Bezold) veya diğastrik adele arka karnı boyunca uzanan (Citelli, jugulodigastrik apse) apseler görülebilir. Muayenede mastoid bölgede hassasiyet, daha ileri evrede fluktuasyon gösteren abse, kulak kepçesinin öne, aşağıya ve dışarı doğru itilmesi görülebilir. Otoskopik muayenede dış kulak yolunun arka üst duvarında periosteal kalınlı maya başlı bombelik bulunabilir (sagging) (125).

Tedavi

Parenteral antibiotik ile birlikte mastoidektomi ve ilgili bölgede oluşan apsenin drenajı yapılmalıdır (125).

c-Fasiyal paralizi:

Enfeksiyonun fasiyal kanaldaki konjenital veya kolesteatoma sonucu oluşan bir açıklıktan geçerek fasiyal paralizi olusturmasıdır. Akut otitis media sonrası genellikle konjenital açıklıklardan geçen enfeksiyon ajanları fasiyal paraliziye neden olurlar. Bu durumda akut otitis media gibi tedavi yapılmalıdır (antibiyotik ve dekonjestan). Zarda parasentez yapılarak drenaj başlanmalıdır. Kronik otitis mediada ise genellikle kolesteatomaya sekonder fasiyal kanalda destrüksiyon ve sinirin sıkı masası sonucu fasiyal paralizi olusmaktadır. Bu durum bir KBB acilidir ve "üzerine yeniden güne doğdurulmaz";yani acil olarak ameliyat edilmeli, patoloji temizlenmeli ve sinir üzerindeki baskı ve enfeksiyon ajanlarının toksik etkisi kaldırılmalıdır. Gecikme orta kulaktaki halinde sinir fonksiyonlarında geriye dönüşü olmayan tahribata yol açabilir(125,127).

d-Labirentit:

Orta kulak enfeksiyonları sonucunda üç a amada labirentit görülebilir:

d.1-Perilabirentit (Labirent Fistülü): Cerrahi olarak olabilece i gibi (stapedektomi, fenestrasyon gibi) kolesteatoma ba lı özellikle lateral semisirküler kanalda erozyon sonucu fistül oluşabilir. Hastalarda ba dönmesi ve dengesizlik vardır (125).

Tanı : Bu hastaların 2/3'nde özellikle tragusa basmakla veya pnömatik otoskop ile dı kulak yolu basıncı de i tirildi i zaman ba dönmesi ve nistagmus ortaya çıkar (Fistül testi) (125).

d.2-Seröz Labirentit: Kolesteatoma defekti, önceden varolan yollar veya labirent kapsülünün osteiti sonucu oluşur. Labirent içerisinde diffüz inflamasyon vardır. Ancak pürülan materyal yoktur. Süpüratif labirentit öncesinde oluşur. Hastalarda ba dönmesi, bulantı, kusma, dengesizlik, i itme kaybı, tinnitus ve nistagmus vardır. Bu a amada seröz veya süpüratif labirentitayırımını yapmak imkansızdır. Ayırım haftalar sonra yapılabilir. Seröz labirentit i itme kaybı ve vestibüler bozuklukların geriye dönmesi ile karakterizedir (125)

d.3-Süpüratif (Pürülan) Labirentit: Labirent içerisinde pürülan materyal oluşumu ile giden yaygın enfeksiyon vardır. Semptomlar seröz labirenttekilerle çok benzemektedir. Ancak bu a amaya geldikten sonra i itme ve vestibüler fonksiyonların geriye dönüşü söz konusu değildir (125)

Tedavi

Akut otitis media sonucu gelişirse miringotomi ve yüksek doz antibiyotik ile hasta takip edilir. Labirent sedatifleri (dimenhidrinat gibi) ba lanmalıdır. Kronik otitis media komplikasyonu ise hemen ameliyata alınmalı, kolesteatoma ve osteitik dokular tamamen temizlenmeli ve fistül kapatılmalıdır (125)

e-Petrozit:

Genellikle petröz kısmı iyi havalandırılan mastoid kemiğe sahip olan hastalarda görülür. Enfeksiyonun petröz apeksi tutmasına bağlı olarak kronik otit, VI. sinir paralizisi ve V. Sinir dallarında ağrı ile karakterizedir (Gradenigo Sendromu). Ek olarak fasiyal parezi ve vertigo olayına sebep olabilir. Daha sonra menenjit, serebellar veya temporal apse gelişebilir. (125)

Tedavi

Yüksek doz antibiyotik ile birlikte cerrahi olarak tedavisi planlanmalıdır.

NTRAKRAN YAL KOMPL KASYONLAR

a.Ekstradural Apse:

Dura ve kemik arasında pürülan materyal kolleksiyonu vardır. Otitis medianin mastoiditten sonraki en sık komplikasyonudur. Genellikle kemik erozyonu sonrasında olur. Orta fossa durası ile kemik arasında ise epidural abse, sigmoid sinüs etrafında ise perisinüs apsesi adını alır. En önemli semptom devamlı baş ağrısı veya kulak ağrısıdır. Kulak akıntısı bol miktarda olabileceği gibi aralıklı da olabilir. İnternal juguler vane baskı yapıldığında kulak akıntısı artar. Hastalarda ateş bulunabilir. Ancak birçok durumda asemptomatik olarak ameliyatta bulunabilirler. Tedavisi cerrahidir (125,126)

b.Subdural Apse:

Abse formasyonu dura ile araknoid arasındadır. Daha nadirdir. Tromboflebit veya kolesteatoma defektinden sonra gelişebilir. Baş ağrısı, ateş, konvülsiyonlar, fokal nörolojik bozukluklar (hemipleji, afazi, hemianopsi gibi) görülür(125) Tedavisi cerrahi olarak patolojinin temizlenmesi ve apsenin drenajıdır (125)

c.Beyin Apsesi:

Doğrudan yayılma veya tromboflebit yoluyla meydana gelir. En çok lezyon tarafındaki temporal lobta, sonra serebellumda görülür. Otitis mediadaki en sık ölüm nedenidir. Çocuklarda menenjit fazla görülürken, yaş ilerledikçe beyin absesi gelişme riski artar. Beyin abseleri 30 yaş üzerinde, serebellar abse ise 10-20 yaşları arasında sık görülür ve daha fatal seyreder (125)

Beyin absesinin 4 safhası vardır:

1.Başlangıç (Ensefalit): Enfeksiyonun meninkslere ulaşması ile baş ağrısı, hafif ateş, baş ağrısı, bulantı ve meningeal irritasyon bulguları olur. Bu safha birkaç günden 10 güne kadar gelişebilir(125)

2.Latent safha: Halsizlik, baş ağrısı, isteksizlik, oryantasyon bozukluğu, bulantı, kusma olur.Lokalize edici bulgular bu safhada da yoktur. Bu devre bir seneye kadar uzayabilir (125)

3.Manifest safha: Beyin ödemi, KIBA ve ensefalite ba lı iddetli ba a rısı, yüksek ate ,göz dibi de i iklikleri, ense sertli i, mental bozukluk ve konvülziyon yanında fokal belirtiler(Epileptik nöbetler, projektil kusma, bradikardi, hipertansiyon, Cheyne-Stokes solunumu,afazi, apati, hemianopsi, hemipleji, ki ilik de i iklikleri, vb). Lomber ponksiyonda, BOS ta basınç artı ı yanında protein ve hücre de artar. Absenin yeri BBT ile tesbit edilebilir.Kontrastlı BBT de kontrast alan bölgeyle çevrili hipodens alan görülür. Daha geç evrelerde lokalize edici bulgular ortaya çıkar. Lomber ponksiyon herniasyona neden olabilece i için kontrendikedir. Serebellar apsede ise ataksi, dismetri, ayni tarafta hipotoni, spontan vertikal nistagmus, disdiadokokinezi ve intensiyonel tremor vardır (125)

4.Terminal safha: Apsenin ventriküllerden birine açılması ile ate 40-41 dereceye, nabız dakikada 140 üzerine çıkar. Solunum yetmezli i geli ir. Hasta komaya girer ve ölür. Lomber ponksiyonda pürülan mayinin olması apsenin subaraknoid bo lu a açıldı ını gösterir (125)

Tedavi: Yüksek doz antibiyotik verilir. Enfeksiyon oda ı kaldırılır. Apse drene edilir veya kapsülü ile birlikte çıkarılır. Drenaj yapılan vakalarda yeniden apse geli me riski mevcuttur.Mastoidektomi intrakraniyal komplikasyonları azaltmakla birlikte, her zaman kesin çözümsa lamaz. Mastoidektomiden sonra % 5-8 oranında intrakraniyal komplikasyon geli ebilmektedir. Özellikle aktif enfeksiyon olan açık kavitelerde komplikasyon geli me riski fazladır. Yo un antibiyotik tedavisi ve radikal cerrahiye ra men ölüm, %30-40 gibi yüksek oranlardadır (125)

d.Lateral Sinüs Tromboflebiti

Genellikle kronik enfeksiyonlar sonucu lateral sinüs üzerindeki kemi in erode olması sonucu geli ir. Ancak akut enfeksiyonlar sonrasında tromboflebite ba lı olarak da görülebilir.En sık hemolitik streptokoklar ile olu ur. Önce perisinüs apsesi geli ir. Daha sonra sinüs içerisinde trombüs olu ur ve enfekte olur. Trombüs büyüyerek lümeni tamamen tı kayabilir.Buradan koparak ayrılan enfekte materyal sistemik sirkülasyona geçerek septisemiye neden olur. En karakteristik ve bazen de tek bulgusu ate tir. Bu "bacaklı ate " tipindedir. Titreme ile keskin yükselme yapar. Bu organizmaların sistemik sirkülasyona geçmesine ba lıdır(125)Hastalarda ayrıca ba a rısı, anemi, KIBAS

bulgulari bulunabilir. Trombüs internal juguler vene ulastı ı takdirde boyun hareketleri a rılı olmaya ba lar. Tanıda kan kültürü ve Tobey-Ayer (Queckenstedt) testi önemlidir. nternal juguler vene normal tarafta baskı uygulandı ı zaman BOS basıncının artmasına ra men, juguler ven trombozu olan tarafta baskı uygulamakla basınçta hiç, de isiklik olmaz (127)

Tedavi: Cerrahi olarak enfeksiyon ortadan kaldırılmalı ve duruma göre lümen içerisindeki enfekte pıhtı alınmalıdır. Yüksek doz antibiotik ve antikoagülan ajanlar tedaviye eklenmelidir.

e.Menenjit

Süpüratif otitis medianın en sık intrakraniyalkomplikasyonudur(128,129,130)Lokalize olabilece i gibi jeneralize menenjit ekinde de kar ımıza gelebilir. Lokalize menenjit süpüratif oda a kom u alandaki enfeksiyondur. BOS incelemesinde lökositozu ra men bakteri saptanmaz. Jeneralize menenjitte BOS içerisinde bakteriler mevcuttur. Hastada iddetli ba a rısı, kusma, ate , ta ikardi, bilinç kaybı, ense sertli i, Kernig ve Brudzinsky arazları bulunur. leri evrelerde bilinç bulanıklı ı, koma, konvülsiyonlar, kranyal sinir paralizileri ve hemipleji görülebilir. Terminal safhada KIBAS'a ba lı nabız azalır, tansiyon artar, Cheyne - Stokes solunum, projektıl kusma olabilir. BOS bulanık olup, basınç ve hücre sayısı artmı tır(mm3te 1000'den fazla) (125,131)

Tedavi

Yüksek doz antibiotik tedavisi süratle ba lanmalıdır. Hastanın genel durumu uygun oldu u zaman ameliyata alınmalı ve kronik enfeksiyon oda ı ortadan kaldırılmalıdır (125,126)

f.Otitik Hidrosefalus (Pseudotümör Serebri)

Akut otitis mediayı takiben iki üç hafta sonra kafa içi basınç bulgularının ortaya çıkması ile karakterizedir. Çocuk ve adölesanlarda daha sık görülür. Ba a rısı, aynı tarafta VI. Sinir paralizisi ve kusma vardır. Muayenede papıl ödemi ve BOS basıncının yüksek olması (300 mm H₂O ve daha fazla) tesbit edilir. Tani LP ile BOS'un normal yapıda ancak basıncın yüksek olmasıyla konur (125,131)Tedavide amaç kafa içi basıncının

artmasının ve bunun sonucu olabilecek görme kaybının önlenmesidir. Antibiyotik, bo altıcı LP ve diüretik ba lanmalıdır. Enfeksiyon oda mı ortadan kaldırmak için cerrahi gerekmektedir (125,132)

REAKT F OKS JEN PART KÜLLER VE ANT OKS DAN SAVUNMA

Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemi bir veya daha fazla tek elektron ta ıyan moleküllere verilen isimdir. Ba ka moleküller ile çok kolayca elektron alı veri ine giren bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen partikülleri de denilmektedir. Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere de antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Belirli birdüzeye kadar olabilen oksidan molekül artı ı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan do al antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir (135)

1. Reaktif Oksijen Partikülleri Tanımı: Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkile im ile ba lar meydana gelmekte ve moleküler yapı olu maktadır. Serbest radikal, atomik yada moleküler yapılarda çiftlenmemi tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Ba ka moleküller ile çok kolayca elektron alı veri ine giren bu moleküllere "*oksidan moleküller*" veya "*reaktif oksijen partikülleri(ROP)*" da denmektedir. (136)

2. ROP Sınıflandırılması:

Organizmada pek çok türde ROP olu abilir. Ancak en sık olarak lipid yapılarla olu ur.

Reaktif Oksijen Partikülleri:

1 - Radikaller:

Süperoksit radikal (O₂ -)

Hidroksil radikal (OH -)

Alkoksil radikal (LO -)

Peroksil radikal (LOO -)

2 - Radikal olmayanlar:

Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Lipid hidroperoksit (LOOH)

Hipoklorik asit (HOCl)

3 - Singlet oksijen

Doymamı ya asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Olu an lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikalini olu turur. Lipid peroksi radikali di er lipidlerle zincir reaksiyonu ba latır ve lipid hidroperoksitler olu ur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır⁽¹⁴⁷⁾.Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönü ebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehid grubundan malondialdehiddir (MDA). Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir, fakat çiftlenmemi elektrona sahip olmadı ndan radikal olarak adlandırılmaz. Bu nedenle reaktif oksijen partikülleri, süperoksit gibi radikaller, ayrıca hidrojen peroksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir⁽¹⁴⁸⁾.Oksijen molekülü, orbitalinde çiftlenmemi elektron ta ıyorsa süperoksit radikali olarak adlandırılır. Di er ROP grubunda ise normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan "*singlet oksijen*" bulunmaktadır.Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemi elektron ta ır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre ya asidleriyle do rudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin olu umuna yol açar ⁽¹⁴⁷⁾.

3. ROP Kaynakları:

Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda oldu u gibi birçok anabolik ve katabolik i lemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçıl arı olur ve bu sırada ROP'lar olu ur ⁽¹⁴⁹⁾.

Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları:

I - Normal biyolojik i lemler

- 1 - Oksijenli solunum
- 2 - Katabolik ve anabolik i lemler

II - Oksidatif stres yapıcı durumlar

- 1 - skemi - hemoraji - travma – radyoaktivite- intoksikasyon
- 2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi
 - a-) nhale edilenler
 - b-) Alı kanlık yapan maddeler
 - c-) ilaçlar
- 3 - Oksidan enzimler
 - a-) Ksantin oksidaz
 - b-) ndolamin dioksigenaz
 - c-) Triptofan dioksigenaz
 - d-) Galaktoz oksidaz
 - e-) Siklooksigenaz
 - f-) Lipooksigenaz
 - g-) Monoamino oksidaz
- 4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
- 5 - Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil, endotelyal hücreler)

6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar

7 - Diğer nedenler: Sıcak iklim, güneş ışığı, sigara

4. Yaşlanma süreci

enfeksiyöz olaylarda başta Staphylococcus aureus gibi patojenler ayrıca lökotrienler, prostaglandinler gibi mediyatör maddeler nötrofil, eozinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla ROS salgılanmasına yol açarlar (137)Nötrofiller tarafından kullanılan antibakteriyel savunma mekanizması myeloperoksidaz enzimidir. Süperoksit radikalinin dismutasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit, myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla reaksiyona girerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan hipoklorik asidi oluşturur enfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan ROS'lar kan hücreleri tarafından ayrı salgılanacak olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar.

5. Antioksidan Savunma:

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Memeli hücrelerinde oksidan ürünlere karşı korunma bazı prensipler içinde gerçekleşmektedir. Oksidanların organizmadaki düzeylerini arttırıcı etkenlerin ve risk faktörlerinin iyi belirlenmesi ve bunlardan uzak durulması ilk yapılması gereken girişim olmalıdır. İkinci girişim ise ROS'larla tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir yada birkaç basamakta kırmaktır. Üçüncü mücadele yolu, oluşan mediyatörlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerin lezyon yerine hücumunu ve orada ayrı birikimini önlemektir. Oksidan moleküllerle mücadelede üzerinde durulacak esas girişim ise belirli düzeyi aşmış oksidanlara direkt olarak etki edip onları inaktif hale getiren antioksidanlardır. Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdır. İnsanlarda belli başlı hücre içi antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz(CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSHPx) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GSHPx'de ise selenyum iyonu bulunduğu için bu enzimler metaloenzim olarak da adlandırılırlar. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini,

transferrin, haptoglobin, seruloplazmin, albumin, bilirubin, beta- karoten ve alfa-1 antitripsin sorumludur (136)

n vivo - hücre içi ortamda antioksidan savunma:

SOD, süperoksidin hidrojen peroksid'e dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. İnsan hücrelerinde özellikle sitozolde bulunan bakır ve çinko iyonu içeren SOD ile mangan iyonu içeren mitokondrial SOD olmak üzere SOD' un iki izoenzimi bulunur. Süperoksit radikallerinin dismutasyonu ile ya da direkt olarak oluşan hidrojen peroksit ise GSHPx ve CAT enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir. Normal koşullarda hücrede bulunan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda esas olarak bir selenoenzim olan GSHPx fonksiyona sahiptir. CAT'ın hidrojen peroksit oluşumunun arttığı durumlarda önemli etkinliğini kabul edilmektedir. SOD, GSHPx ve CAT enzimlerinden ayrı olarak E ve C vitamini de hücre içi antioksidan özelliğe sahiptir. Her ikisi de hücre membranlarındaki lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlardır.

5.2. n vivo - hücre dışı ortamda antioksidan savunma:

Hücre içi ortamın aksine hücre dışı sıvılarda enzimatik antioksidan sistemin aktivitesi sınırlıdır. Bu nedenle hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan minör olarak enzimler, major olarak E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplazmin, albumin, bilirubin, beta - karoten, ürik asit, glukoz, sistein, trakeobronşial mukus ve alfa-1 antitripsin sorumludur (136)Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL-kolesterol) peroksidasyonu aterosklerozun progresyonuna neden olduğu için peroksidasyonu engelleyen E vitamini hücre dışı ortamda önemli bir role sahiptir. E ve C vitamininin düşük plazma konsantrasyonları ile birlikte olan artmış miyokardial infarktüs sıklığı bunu kanıtlamaktadır (138). Bununla birlikte C vitamini hidrojen peroksit varlığında demir veya bakır iyonlarıyla birlikte reaksiyona girerek oksidan özellik gösterebilir.

Normalde süperoksit radikali ve hidrojen peroksit hücre dışı ortamda endotel hücreleri, lenfositler, trombositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından oluşturulurlar. Süperoksit radikali ve hidrojen peroksit özellikle serbest demir ve bakır

iyonu varlı ında hidroksil grubu gibi daha tehlikeli radikallere dönü ebilir. O halde organizmanın hücre dı ı ortamda antioksidan savunma aracı demir ve bakır iyonlarının ba lı duruma getirilmesi olmalıdır. Buna transferrin örnek olarak verilebilir. Demir transport proteini olan transferrin sa lıklı insanlarda % 20 - 30 oranında demir ile yüklüdür. Böylece plasmadaki serbest iyonik demirin etkinli i sıfıra dek dü er. Transferrine ba lı demir lipid peroksidasyon i lemini yapamaz. Demir depo hastalıklarında ise dü ük moleküler a ırlıklı demir iyonu kompleksleri lipid peroksidasyonu ve hidroksil radikali i lemlerini uyararak multi-organ hasarına yol açarlar. Hemoglobin ve miyoglobin gibi hem içeren proteinler de hidrojen peroksit varlı ında lipid peroksidasyonunu iki mekanizma ile uyarabilirler (139).

1- Proteinler ve hidrojen peroksit reaksiyonu ile OXO - hem radikali olu ur (özellikle tirozin peroksi radikali). Bu ise lipid peroksidasyonunu uyarır.

2- A ırı hidrojen peroksit, miyoglobin ve hemoglobine etki ederek serbest demir iyonlarının aç ı a çıkmasına neden olur. Serbest demir iyonları ise lipid peroksidasyonunu uyarır. Crush sendromu gibi kas hasarlarından sonra vücut sıvılarında myoglobin ve hemoglobin artar. Hemoglobinin haptoglobine ba lanması veya hem molekülünün hemopeksine ba lanması lipid peroksidasyonunu azaltır.

Plasmada bakır ta ıyan seruloplasmin, demir metabolizmasında da rol oynamaktadır. Ayrıca antioksidan özelli i de vardır. Seruloplasmin ferooksidaz aktivitesine sahiptir. 2 de erlikli ferro demiri, 3 de erlikli ferri demire okside eder. Seruloplasminin ferooksidaz aktivitesi demir iyonuna ba lı lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Albumin vücutta birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu ba lama yetene ine de sahiptir ve böylece bakır iyonuna ba lı lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikali olu umunu inhibe eder. Albumin kandaki ya asidlerini de ta ır, ayrıca bilirubinde albumine ba lanır.

nvivo ortamda bilirubin, lipid peroksidasyonunda antioksidan olarak rol oynar. Muhtemelen in vivo ortamda bilirubin, albumine ba lı ya asitlerinin peroksidasyonunu önleyebilmektedir. Hücre dı ı ortamda belli ba lı antioksidan etkinlik metal iyonlarının serbest radikal reaksiyonlarına girmelerini önlemekle sa lanır. Bu ise antioksidan enzimlerle de il E ve C vitamini, transferrin, seruloplazmin, albumin vb. ile

gerçekle tirilmektedir. Fakat bütün hücre dı 1 sıvılarda antioksidanların konsantrasyonları aynı de ildir. nsan serebrospinal sıvısında transferrin, albumin ve seruloplazmin plazmaya göre dü ük konsantrasyonlarda iken C vitamini plazmaya göre 10 kat daha fazla konsantrasyonda bulunur. Akci er alveollerinde de C vitamini düzeyi plazmaya göre daha fazladır. Seminal sıvının ise antioksidan kapasitesi dü üktür.

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artı ı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan do al antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sa lıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizle tirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde olu ur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar⁽¹³⁹⁾.

6. Artmı Reaktif Oksijen Partiküllerinin Zararları:

- Hücre organelleri ve membrandaki lipid ve protein yapısını bozarlar,
- Hücre içi yararlı enzimleri etkisizle tirirler,
- DNA'yı tahrip ederler,
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar,
- Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksinaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler,
- Hücresinin potasyum kaybını arttırırlar,
- Trombosit agregasyonunu arttırırlar,
- Dokulara fagosit toplanmasını kolayla tırırır,
- Hücre dı ndaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar.

- i) H₂O₂ demir ve bakır gibi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerini oluşturur.
- ii) H₂O₂ myoglobin ve hemoglobin (H₂Fe^{III}) gibi spesifik Hem proteinleri ile reaksiyona girerek ferril Hem protein radikallerini oluşturur.
- iii) Respiratuar yanıt sürecinde nötrofillerden salınan MPO hipoklorid anyonunun sentezlenmesine neden olur.
- iv) Süperoksit NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit anyonlarını üretir.

Lipid peroksidasyonu:

Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Bu olay bir kez başladıktan sonra otokatalitik zincir reaksiyonları ekinde yürümektedir^(141,142). Lipid peroksidasyonu tüm hücrelerde ve dokularda normalde düşük düzeylerde meydana gelir. Lipid peroksidasyonunu hipoksi, hiperoksi, bakır ve demir toksisitesi ve antioksidan yetersizlikleri stimüle eder. Lipid peroksidasyonuna en duyarlı bileşikler membran fosfolipidlerinin yapısında bulunan doymamış uzun zincirli yağ asitleri, arakidonik asit ve dokosaheksaenoik asittir. Lipid peroksidasyonunun konsantrasyonları arttıkça, membranların akılcılıkları azalır ve kalsiyum gibi iyonların hücre içine geçmesi kolaylaşır ve nihayet hücre fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkar. Peroksidasyon başlangıç, ilerleme ve sonlanma olmak üzere üç evrede gerçekleşmekte ve 4-hidroksinonenal (4-HNE), malondialdehit (MDA), akrolein, glikoksal gibi oldukça toksik aldehit yapıda ürünlerin oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Lipid peroksidasyonuna bağlı doku yıkımını ölçmek için kullanılan yöntemler, lipid hidroperoksidlerin konjuge dienler ve peroksi radikaller gibi öncüllerin ölçümü ve lipid hidroperoksidlerin ölçümü, alkanlar ve aldehitler gibi yıkım ürünlerinin ölçümü, floresan Schiff-base bileşikleri gibi ikincil ürünlerin ölçümü olabilir ^(141,143). Nonenzimatik oksidatif lipid peroksidasyonunun sonucu malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE)

olu ur. MDA'in asıl kayna ı ikiden fazla çift ba içeren ya asitlerinin otooksidasyonunda ve eikozanoid sentezinde serbestle en endoperoksitlerdir (144).MDA, protein amino gruplarına, fosfolipitlere ve nükleik asitlere ba lanarak toksik etkisini gösterir. Membran bile enlerinde çapraz ba lanma ve polimerizasyona neden olur.Membranlardan kolaylıkla difüze olarak, DNA yapısında yer alan nitrojen bazlarla reaksiyona girer ve mutajen, karsinojen, genotoksik etkiler gösterir. Lipid peroksidasyonunun ölçümü doku hasarının iyi bir göstergesi kabul edildi inden; peroksidasyon sırasında olu an konjüge dienlerin ölçümü, in vivo lipit peroksit düzeyini yansıtabilecek önemli bir yöntemdir. MDA miktarının tiyobarbitürik asit testi ile ölçümü bu amaçla kullanılmaktadır.Dola ımdaki MDA'nın sadece endojen lipid peroksitlerden de il, PGH2'den Tx sentetaz enzimi etkisi ile TxA2 olu umu sırasında da ortaya çıktı ı bilinir. (145,146).

MATERYAL VE METOT:

Çalışma; Mayıs 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi KBB kliniğinde opere edilen 17'si kolesteatomasız, 18'i kolesteatomalı toplam 35 "kronik otitli hasta grubu" ve 40 sağlıklı bireylerden oluşan toplam 75 olgu üzerinde yapıldı. Hasta grubu kronik otitis media nedeniyle opere edilen hastalardı, kontrol grubu ise herhangi bir kronik hastalığı ya da immün sistem bozukluğu olmayan, sigara ve alkol kullanımı öyküsü olmayan sağlıklı bireylerden oluşmaktaydı.

Hastalara kronik otitis media tanısı öykü, fizik muayene, otomikroskopik muayene, saf ses odiyometri ve temporal kemik YRBT ile konuldu. Hastalar seçilirken çekilen tomografisinde mastoid hücrelerde ve orta kulakta granülasyon dokusu lehine yumu ak doku dansitesi olan hastalardı. Hastalardan hiçbirinin daha önce geçirilmiş kronik otit cerrahisi öyküsü mevcut değildi.

Hastaların vital bulguları, muayene bulguları preoperatif olarak kaydedildi. Hastalara çalışma hakkında genel bilgi verilip, çalışma için onlardan gerekli izinlerleri alındı. Hastalar kronik otit açısından ayrıntılı şekilde değerlendirildi ve bunun sonucunda uygun cerrahi prosedürler planlanarak uygulandı.

Operasyon öncesinde hastalardan bir biyokimya tüpüne venöz kan alındı. Bu tüplerdeki kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -40 derecede saklanarak çalışmanın yapılacağı sağıya ulaştırıldı. İnda çalışılmak üzere Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi kimya Laboratuvarı'na soğuk zincirle gönderildi. İntraoperatif olarak orta kulaktaki patolojik dokulardan örnekler alındı. Doku örneği eppendorf tüpü içerisinde -40 derecede saklanarak çalışmanın yapılacağı sağıya ulaştırıldı. İnda çalışılmak üzere Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi kimya Laboratuvarı'na soğuk zincirle gönderildi. Doku örneklerinde ve serumlarda oksidatif stress markırları olan MDA, CAT, GSHPx, SOD düzeyleri belirlenerek istatistiksel olarak değerlendirildi.

MDA, CAT, GSHPx, SOD düzeylerinin de erlendirilmesi:

MDA düzeyi spektrofotometrik metot ile analiz edildi. 0.2 ml lik örnek 0.8 ml tamponize edilmiş fosfat ve 25 mikrol(mikrolitre) bütile edilmiş hidrokstolün ile karıştırıldı (ph 7.4).%30 luk trikloro-hidro-barbitürik asitten 0.5 ml hazırlanan

solüsyona eklendi ve 2 saat dondurucuda tutuldu .sonra 25 ° C de 15 dakika 2000 g de santrifüj edildi. Santrifüj i leminden sonra etilen diamin, tetra asetik tiobarbitürik asit (EDTA) 0.075 mm ve 0.1 mol/l de o.25 ml %1 lik tiobarbitürik asit her ml için hazırlandı. Supernatant 15 dakika süre için kaynatılmı suda tutuldu ve oda sıcaklı ında so umaya bırakıldı. Spektrofotometrikölçüm 532 nm dalgaboyunda en yakın zamanda hazırlanmı supernatant üzerinde yapıldı. Sonuçlar nmol/ml/mg olarak kaydedildi.Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi, Spitz ve Oberley'e ait yöntemler kullanılarak ölçüldü (Spitz DR, Oberley LW. An assay for superoxide dismutase activity in mammalian tissue homogenates. Anal Biochem. 1989 ;15;179(1):8-18.). SOD aktivitesinin tayini, 2-(4-iodofenol)-3-(4-nitrofenol) - 5-feniltetrazolium klorid ile reaksiyona girerek kırmızı bir formazan boya olu turan süperoksit radikallerini üreten ksantin ksantin oksidaz reaksiyonu temel alınarak yapıldı. SOD aktivitesi bu reaksiyonunun inhibisyon derecesi olarak saptandı. Sonuçlar (U/mg protein) olarak ifade edildi.Katalaz (KAT) aktivitesi, Aebi'nin yöntemine göre ölçüldü (Aebi H. Catalase in vitro. Methods Enzymol. 1984;105:121-6.). Bu yöntemin prensibi, hidrojen peroksidin (H₂O₂) parçalanma hızının hız sabitinin (s⁻¹, k) belirlenmesi esasına dayanır. Hız sabiti, $k=(2.3/At)(a/b) \log (A1/A2)$ formülü kullanılarak hesaplandı. Formülde; A₁: 0. saniye, A₂: 15. saniye absorbans de erlerini, a: dilüsyon faktörü, b: süpernatanın protein içeri ini göstermektedir. Sonuçlar, (k/mg protein) olarak ifade edildi.Glutatyon peroksidaz (Gshpx) aktivitesi Paglia ve ark.'nın metoduna göre çalı ıldı (Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med. 1967;70 (1):158-69.). Gshpx hidrojen peroksidaz varlı ında redükte glutatyonun okside glutatyona yükseltgenmesini katalize eder. Hidrojen peroksidin bulundu u ortamda GSH-Px'in olu turdu u GSSG, glutatyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi, NADPH'ın NADP+'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm'de okunmasıyla hesaplandı ve ünite/gram (U/gr) doku proteini ekinde belirtildi.

statistiksel Analiz:

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 istatistik paket programda yapıldı. Grup kar ıla tırmaları ba ımsız gruplarda t testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı $p<0.01$ alındı.

BULGULAR:

Çalışma; Mayıs 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi KBB kliniğinde opere edilen 17'si kolesteatomasız, 18'i kolesteatomalı toplam 35 "kronik otitli hasta grubu" ve 40 sağlıklı bireylerden oluşan "Kontrol Grubu" olmak üzere toplam 75 olgu üzerinde yapıldı. Hasta grubu kronik otitis media nedeniyle opere edilen hastalardı. Kontrol grubu ise herhangi bir kronik hastalığı ya da immün sistem bozukluğu olmayan, sigara ve alkol kullanımı öyküsü olmayan sağlıklı bireylerden oluşmaktaydı. Hastaların 16'sı kadın, 19'u erkek idi. Yaşları 14-58 (yaş ortalaması 20,4±12,2) arasında değişmekteydi. Kontrol grubunda 20 erkek, 20 bayan vardı ve yaşları 19-40 (yaş ortalaması 26,4±4,64) arasında değişmekteydi.

TABLO-1: Tüm KOM hastalarının doku ve serum değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	N	Mean	StDev	SE Mean	P-Value
SODdoku	35	22,55	1,94	0,33	0,0001
SODserum	35	20,09	2,14	0,36	
GSHPx doku	35	35,11	3,95	0,67	0,016
GSHPx serum	35	33,15	2,57	0,43	
CAT doku	35	26,25	4,73	0,80	0,0001
CAT serum	35	20,74	2,37	0,40	
MDA doku	35	43,58	3,12	0,53	0,0001
MDA serum	35	35,40	1,80	0,30	

Hastalardan alınan doku örneklerindeki ve serum örneklerindeki oksidan ve antioksidanların karşılaştırılmasında hasta grubu içinde doku örneklerinde hem oksidan hemde antioksidan değerleri de serum örneklerine göre artmış olduğu görüldü.

TABLO-2: Kolesteatomlu hastaların doku örneklerinin kontrol grubu serum değerleri ile karşılaştırılması

	N	Mean	StDev	SE Mean	P-Value
SODKol.hasta	18	22,33	1,82	0,43	0,0001
SODkontrol	20	37,10	4,43	0,99	
GSHPx Kol.hasta	18	35,41	4,34	1,0	
GSHPx kontrol	20	65,4	10,0	2,2	
CATKol.hasta	18	26,63	4,52	1,1	
CATkontrol	20	46,06	5,41	1,2	
MDAKol.hasta	18	43,26	2,94	0,69	
MDAkontrol	20	18,51	2,60	0,58	

kolesteatomlu kom hastalarından alınan doku örneklerindeki oksidan ve antioksidanların seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İncelemede antioksidan değerlerinin hasta grubunda azaldığı görüldü. MDA (oksidan) değerinin hasta grubunda arttığı görüldü.

TABLO-3: Kolesteatomsuz hastaların doku örneklerinin kontrol grubu serum ile karşılaştırılması

	N	Mean	StDev	SE Mean	P-Value
SODkom	19	22,76	2,01	0,46	0,0001
SODkontrol	20	37,10	4,43	0,99	
GSHPxkom	19	34,60	3,45	0,79	
GSHPxkontrol	20	65,4	10,0	2,2	
CATkom	19	25,41	4,93	1,1	
CATkontrol	20	46,06	5,41	1,2	
MDAkom	19	43,78	3,33	0,76	
MDAkontrol	20	18,51	2,60	0,58	

kolesteatomsuz kom hastalarından alınan doku örneklerindeki oksidan ve antioksidanların seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İncelemede oksidan seviyesinin (MDA) hastalarda arttığı antioksidan seviyesinin azaldığı görüldü.

TABLO-4: Kolesteatomlu hastaların serum değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	N	Mean	StDev	SE Mean	P-Value
SODkol.kom.	18	20,07	2,12	0,50	0,0001
SODkontrol grubu	20	34,46	2,60	0,58	
GSHPxkol.kom.	18	33,13	2,81	0,66	
GSHPxkontrol grubu	20	64,18	4,98	1,1	
CATkol.kom.	18	21,55	2,25	0,53	
CATkontrol grubu	20	31,57	2,52	0,56	
MDAkol.kom.	18	34,78	1,80	0,42	
MDAkontrol grubu	20	13,81	2,63	0,59	

kolesteatomlu kom hastalarından alınan serum örneklerindeki oksidan ve antioksidanların seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İncelemede oksidan seviyesinin (MDA) hastalarda arttığı antioksidan seviyesinin azaldığı görüldü.

TABLO-5: Kolesteatomsuz hastaların serum de erlerini kontrol grubu ile kar ıla tırılması

	N	Mean	StDev	SE Mean	P de eri
SODkol.kom.	17	20,10	2,23	0,54	0,0001
SODkontrol grubu	20	34,46	2,60	0,58	
GSHPxkol.kom.	17	33,18	2,38	0,58	0,0001
GSHPxkontrol grubu	20	64,18	4,98	1,1	
CATkol.kom.	17	19,88	2,24	0,54	0,0001
CATkontrol grubu	20	31,57	2,52	0,56	
MDAkol.kom.	17	36,05	1,61	0,39	0,000
MDAkontrolgrubu	20	13,81	2,63	0,59	

kolesteatomasız kom hastalarından alınan serum örneklerindeki oksidan ve antioksidanların seviyelerinin kontrol grubu ile kar ıla tırıldı nda oksidan seviyesinin (MDA) hastalarda arttı ı antioksidan seviyesinin azaldı ı görüldü

TABLO-6: Kolesteatomsuz ve kolesteatomlu hastaların doku de erlerinin kar ıla tırılması

Kolest.	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
SOD -	17	22,7906	2,08822	0,50647	0,492
+	18	22,3306	1,82221	0,42950	
GSHPx -	17	34,7971	3,58990	0,87068	0,652
+	18	35,4117	4,34152	1,02331	
CAT -	17	25,8376	5,05204	1,22530	0,627
+	18	26,6317	4,51784	1,06486	
MDA -	17	43,9106	3,34955	0,81239	0,544
+	18	43,2583	2,94328	0,69374	

kolesteatomalı ve kolesteatomasız kom hastalarından alınan doku örneklerindeki oksidan ve antioksidanların seviyelerinin birbirleriyle kar ıla tırıldı nda anlamlı bir fark olmadı ı görüldü

Tablo 7: Kolesteatomsuz ve kolesteatomlu hastaların serum de erlerinin kar ıla tırılması

Koles.	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
SOD -	17	20,1029	2,22894	0,54060	0,965
SOD +	18	20,0700	2,11707	0,49900	
GSHPx -	17	33,1794	2,38164	0,57763	0,955
GSHPx +	18	33,1289	2,80696	0,66161	
CAT -	17	19,8776	2,24290	0,54398	0,035
CAT +	18	21,5489	2,25466	0,53143	
MDA -	17	36,0512	1,60935	0,39032	0,035
MDA +	18	34,7800	1,79814	0,42382	

kolesteatomalı ve kolesteatomsuz kom hastalarından alınan serum örneklerindeki oksidan ve antioksidanların seviyelerinin birbirleriyle kar ıla tırıldı nda anlamlı bir fark olmadı ı görüldü

Tablo-8: Kolesteatomlu hastaların doku ve serum de erlerinin kar ıla tırılması

	N	Mean	StDev	SE Mean	P-Value
SODdoku	18	22,33	1,82	0,43	0,064
SODserum	9	20,79	2,17	0,72	
GSHPXdoku	18	35,41	4,34	1,0	0,100
GSHPxserum	9	32,62	3,18	1,1	
CATdoku	18	26,63	4,52	1,1	0,004
CATserum	9	21,48	2,62	0,87	
MDAdoku	18	43,26	2,94	0,69	0,0001
MDAserum	9	33,86	1,56	0,52	

kolesteatomalı kom hastalarından alınan doku ve serum örneklerindeki oksidan ve antioksidanların seviyelerinin birbirleriyle kar ıla tırıldı nda SOD ve GSHPx de erleri arasında anlamlı bir fark yokken MDA ve CAT de erleri doku örneklerinde anlamlı olarak artımı görüldü.

Tablo-9: Kolesteatomsuz hastaların doku ve serum de erlerinin kar ıla tırılması

	N	Mean	StDev	SE Mean	P-Value
SODdoku	19	22,76	2,01	0,46	0,001
SODserum	17	20,10	2,23	0,54	
GSHPxdoku	19	34,60	3,45	0,79	0,165
GSHPxserum	17	33,18	2,38	0,58	
CATdoku	19	25,41	4,93	1,1	0,0001
CATserum	17	19,88	2,24	0,54	
MDAdoku	19	43,78	3,33	0,76	0,0001
MDAserum	17	36,05	1,61	0,39	

kolesteatomsuz kom hastalarından alınan doku ve serum örneklerindeki oksidan ve antioksidanların seviyelerinin birbirleriyle kar ıla tırıldı ında CAT,SOD ve MDA de erlerinin dokuda arttı ı görüldü GSHPx de erleri arasında fark gözlemlendi.

TARTI MA

KOM kulak zarı perforasyonu ile beraber orta kulak ve temporal kemi in havalı bo luklarını dö eyen mukozasının üç aydan uzun süren, enflamasyonunu ifade eder. Klinik olarak kronik basit, kronik mukozal ve kolesteatomlu kronik otitis media olmak üzere 3 formu vardır(15).Temporal kemi in bo luklarında keratinize skuamöz epitel birikmesi ile karakterize formu kolesteatomalı KOM (KKOM) olarak adlandırılır.Özellikle Kolesteatomlu KOM da kemik nekrozu daha ön plandadır ve bunun sonucu olarak iletim tipi yada sensorinöral i itme kayıpları, temporal kemik ve kafa içi komplikasyonlara daha sık yol açabilir(150).KOM gerek hastalık sürecinin tedavi a masında gerekse meydana getirdi i komplikasyonlara ba lı olarak otologlar tarafından cerrahi tedaviler uygulanması halen KBB prati inde önemini korumaktadır. KOM'da gözlenen en sık komlikasyonlar kulak zarı perforasyonu ve koklear toksisiteye ba lı geli en iletim ve sensorinöral tipi i itme kaybı ve buna ba lı ya anan morbititedir(151). KOM da klasik olarak patolojik süreç mokoperiostiumda sınırlıdır. Hastalı ın bunun dı na ta ması, osteit, kemik dokunun yıkımı ve menenjit gibi can sıkıcı komplikasyonlara yol açabilir(151). bu durum özellikle kolesteatomlu hastalarda halen %50 nin üzerindedir(150).Bu nedenle KOM geli imini etkileyen faktörler ve patogenezi ortaya çıkarmaya yönelik pek çok çalı ma yapılmı tır. Her ne kadar KOM multifaktöryel bir hastalık olarak tariflense de, etiopatogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. (122,150,151). KOM patogenezinde bir taraftan orta kulakta enfeksiyona neden olan mikroorganizma, di er taraftan ise buna kar ı geli tirilen konakçı direnç mekanizmaları rol oynar. Çevresel ve bünyesel risk faktörleri, bu süreci olumlu ya da olumsuz etkilerler. Sık olarak üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) na maruz kalması, vücut direncini etkileyen hastalıkların varlı ı (DM, ba lı ıklık sistemi bozuklukları), beslenme bozuklukları, allerji, nazofarenkste ki hipertrofik lenfoid dokunun ve kraniyofasial malformasyonların varlı ı bireysel faktörler olarak patogeneizde rol oynarlar. Otitis mediada enflamasyonun kronikle mesinde genetik, östaki fonksiyon bozuklu u, otoimmünite, enfeksiyon, osteoklastik aktivite, sitokinler, entotoksinler ve oksidatif stres ile ili kili lipid peroksidasyon ürünleri gibi pek çok faktörler suçlanmaktadır (5,6,8,10,39,151,152,153).Sayılan bütün bu faktörlerin hepsi son yıllarda çe itli hastalıkların patogenezinde suçlanan serbest oksijen radikallerinin (SOR) artmasına neden olmaktadır (1).

5-Son yıllarda kronik seyirli pek çok hastalı ın patogenezinde oldu u gibi(1).otitis medianın kronikle mesi ve doku hasarında serbest oksijen radikalleri (SOR) suçlanmaktadır.

(39,152,153).Sunulan çalı mamızda kolesteatomlu ve kolesteatomsuz fakat orta kulak ve mastoid hücrelerde mukozal enflamasyon gösteren KOM hastalarının hastalıklı doku ve serum örneklerinde oksidatif dengeyi gösteren MDA (malondialdehit), CAT (katalaz), SOD (süperoksitdismutaz), GSHPx (glutasyon peroksidaz) ölçüldü. Sonuçlar sa lıklı kontrol örneklerinden doku örne i alınamadı ndan sadece sa lıklı kontrol serum de erleri ile kıyaslandı. Böylece stres oksidasyonu olu turan SOR'un KOM patogenezinde ki etkinli ini göstermek ayrıca bu hastaların serum ve doku de erleri arasındaki farklılı ı vurgulamak amaçlandı.

Serbest radikaller dı yörüngelerinde bir veya daha çok çiftlenmemi elektron bulunduran kararsız atomlardır. Bunlar son derece reaktif yapıya sahiptirler ve çevrelerindeki atomlarla reaksiyona girerek kararlı hale geçerler. SOR vücutta endojen olarak oksijen metabolizmasının çe itli biyokimyasal reaksiyonları sırasında üretilirler.(154)Hücre metabolizması sırasında en fazla olu an SOR süperoksit (O^{2-}) radikalidir. Bunun en belirgin özelli i hidrojen peroksit (H_2O_2)'in kayna ı olmasıdır. (1,7)

Bu radikal süperoksit dismutaz enzim ile H_2O_2 dönü türülür. Nötrofil monosit, makrofaj gibi vücudun enflamatuvar savunma mekanizmasında görevli hücreleri vucuda yabancı bakteri gibi antijenleri temizlerken SOR üretirler(5). SOR normal immün savunma ve metabolik aktivitede gerekli ürünlerdir. Ancak a ırı üretildiklerinde ve kontrol edilmediklerinde doku hasarına yol açmakta böylece hem akut hemde kronik inflamasyonda rol oynamaktadırlar(155)Hücrede protein, karbonhidrat, nükleotid ve lipitlerin kimyasal modifikasyonu ile doku hasarına sebep olabilmekte ve pek çok hastalı ın patogenezinde rol oynayabilmektedir. (1)

Vücutta normal ko ullarda oksidanların sebep oldu u doku hasarı antioksidan savunma sistemleri ile kontrol altına alınır. Bu savunma enzimatik ve non-enzimatik sistemlerden olu ur. En önemli antioksidan enzimler; süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) iken nonenzimatik antioksidanlar arasında; glutasyon, tokoferol (vit E), askorbik asit (vit C) karoten (vit A) albümin, bilirubin, ürik asit sayılabilir. (5,10)Antioksidanların azalması ve oksidanların (H_2O_2 , OH) birikmesi oksidatif stres olarak tanımlanır ve öncelikle bu durum hücre membran yapısındaki fosfolipidlerin peroksidasyonu yoluyla lipid, lipoprotein, protein ve DNA gibi vital yapılarda hasara neden olur (2,10).

Hücre membranı serbest radikaller için kritik bir bariyerdir, serbest radikallerin hücre komponentleri ile etkileşimi için bu bariyeri geçmesi gerekir. H₂O₂ hücre membranında poliansatüre yağ asitleri alfa-metilen gruplarından hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla lipid peroksidasyonunu başlatır (9,16,17). Lipit yapıda molekül içi çift bağların yer değiştirmesi ve ardından oksijenle etkileşim sonucunda lipid peroksil radikali ortaya çıkar. Bunlar da yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açarken, kendileri de lipid hidroperoksitlerine dönüşmektedirler (5). Membran lipid peroksidasyonu sonucu membran bütünlüğü bozulması ile membran proteinleri, reseptörleri ve ayrıca bunlara bağlanan enzimler inaktive olabilir.

Lipid peroksidasyonu olarak adlandırılan bu süreç, hücre membran bütünlüğünün bozulması ile membran proteinlerinin, reseptörlerinin ve ayrıca bunlara bağlanan enzimlerin inaktive olduğu, dallanan bir zincir reaksiyonudur (9). Bu reaksiyonda hücre zarında bulunan poliansatüre yağ asitleri yıkılarak biyolojik olarak aktif yapılar olan aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşürler. Bu bileşiklerden en önemlileri malondialdehid (MDA)(7,10)dir. MDA lipid peroksidasyonu değerlendirilmede kullanılan aldehid bileşiklerdendir. Lipid peroksitlerinin konsantrasyonları arttıkça, membranların akıkanlıkları azalır ve kalsiyum gibi iyonların hücre içine geçişi kolaylaşır ve nihayet hücre fonksiyonlarında bozukluklar ortaya çıkar.

Lipid hidroperoksitleri yıkılarak biyolojik olarak aktif yapılar olan aldehit ve karbonil bileşiklerine dönüşürler (11). Bu bileşikler lipid peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon gösterirler. Bu ürünler hücre membranlarında iyon alı-verimine etki ederek iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimine neden olurlar. MDA bu özelliği nedeniyle DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olabilir (18,19). Dahası SOR hücre çekirdeğine ulaşılarak DNA hasarına bunun sonucu olarak hücre disfonksiyonuna ve hücre ölümüne yol açabilir.

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Antioksidanlar belli düzeyde antimikrobiyal oksidantlara direkt olarak etki edip onları inaktif hale getiren enzimlerdir. Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdır. Örneğin belli bazı hücre içi antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz(CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSHPx) enzimleridir. Bu antioksidanlar hücre membranlarındaki lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını kıran antioksidanlardır. SOD'un yapısında bakır,

çinko ve manganez; GSHPx'de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metaloenzim olarak da adlandırılırlar. Süperoksit radikallerinin dismutasyonu ile ya da direkt olarak oluşan hidrojen peroksit ise GSHPx ve CAT enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir. Normal koşullarda hücrede bulunan hidrojen peroksidin detoksifikasyonunda esas olarak bir selenoenzim olan GSHPx fonksiyona sahiptir. CAT'ın hidrojen peroksit oluşumunun arttığı durumlarda önemli etkinliğini göstermektedir. (136). Reaktif oksijen türlerinin biyolojik etkileri süperoksitdismütaz ve katalaz gibi enzimatik ve enzimatik olmayan savunma mekanizmaları ile kontrol edilir. (156).

Günümüzde SOR enflamasyonla ilişkili pek çok hastalıkta etiyopatogeneizde suçlanmaktadır. Buna karşın kronik enflamasyon süreciyle ilişkili KOM da SOR'un rolü literatürde oldukça az sorgulanmıştır. Çalışmamızda vaka seçiminde hastalıkta enflamasyonun devam ettiği kolesteatomlu ve bilgisayarlı tomografisinde granülasyon dokusu izlenen hastalar seçtik. Enflamasyonla ilişkili savunma hücreleri PMNL SOR'un ana kaynağıdır. Enflamasyonda SR artmış olan üretimi etkilenmiş olan bölgedeki lökositlerin varlığından dolayıdır (157). KOM'da bu bulguları döşeyen mukozada daima farklı uyaranlarla meydana gelen immün cevaplar sunucu bir enflamasyon vardır. Bu enflamasyon ve persistan enflamatuvar stimülasyon ile dokunun davranışında patolojik değişiklikler meydana gelebilir ve bunun sonucu olarak hastalarda karşılaşılan hatalı iyileşme yolu açabilir. Bakteriyel kaynaklı akut süperatif otitis mediada PMNL'ler aracılığıyla üretilen oksidan HOCl ile ölen bakteriler lipid peroksidasyonu başlatabilir. Bu durum orta kulakta oksidatif stresi artırarak hücresel DNA ve protein hasarı ile silioların yapısını bozabilir. Bu durum östaki tüpü ve orta kulakta doku hasarını daha da kötüleştirebilir ve KOM patofizyolojisinde en fazla suçlanan östaki tüpü disfonksiyonuna katkıda bulunabilir. Ayrıca östaki tüpü tıkanıklığı ile orta kulakta oluşan basınç artışı eksüstasyon, venöz staz ve lokal asidoza yol açar. Reperfüzyonda buraya gelen lökositler nekrotik hücreleri temizlemek için ortamda PMNL aracılığıyla üretilen serbest radikaller artar. Orta kulak mukozasında hücre membran yapısındaki fosfolipidlerin peroksidasyonu yoluyla lipid, lipoprotein, protein ve DNA hasarı yoluyla orta kulakta enflamasyonunun uzamasına ve sonuçta kronikleşmesine yol açabilir.

Shigemitsu ve ark. çalışmasında ratlarda deneysel olarak oluşturulan efüzyonlu otitte (EOM) hastalığın kronikleşmesinde SOR'ın etkin olduğunu vurgulamıştır (158). Benzer şekilde Yarıktan ve ark. EOM hastalarında orta kulaktaki inflamasyonun kan

serumundaki SOR'ları arttırdığını bildirilmektedir(159).Aktan ve ark. deneysel çalışmada guinea piglerde EOM oluşturma ve bunlarda eritrosit total süperoksit scavenger aktivitesi (TSSA), MDA ve ksantinoksidaz (XO) aktivitesini kontrol grubundan belirgin olarak yüksek bulmuş fakat CAT ve nonenzimatik süperoksit scavenger (NSS) aktivitelerinde belirgin fark izlenmemiştir. (10).Benzer şekilde guinea piglerinde deneysel oluşturulan EOM ve AOM larda lipid peroksidasyonu yansıtan MDA değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur(8,157).

Khakimov ve ark. çalışmada süperatif otitis medialı çocukların serum oksidan ürünleri yüksek ve antioksidanları daha düşük seviyede olduğunu ve antioksidan olarak topikal alfa-tokoferol uygulandı 1 grupta hastalığın süresinin kontrol grubuna göre daha kısaldığını vurgulamıştır(161).

Yılmaz ve ark. yaptıkları randomize kontrollü çalışmada adenoidektomi ve bilateral ventilasyon tüpü uygulanan effüzyonlu otitis medialı çocuklarda ameliyattan önce MDA yüksek ve antioksidan retinol, beta-karoten, alfa-tokoferol, laykopen, askorbik asit, SOD, ve GSHx düzeyini düşük bulmuş. Ameliyattan ancak 1 ay sonra antioksidan düzeyi normale geldiğini vurgulayarak bu hastalarda antioksidan tedavinin gerekliliğini önermiştir. (5).

García Callejo ve ark çalışmada süperatif otitis medialı, kolesteatomalı, kolesteatomasız kronik akıntısı olan ve EOM'lı hastaların kulak akıntılarında MDA değerlerini ölçümü ve EOM'ye göre diğerlerinde bunu yaklaşık 10 kat daha yüksek bulmuştur (161). Özcan ve ark deneysel olarak ratlarda oluşturdukları miringosklerozlu kronik otitte topikal n-asetilsistein'in uygulanmasının miringoskleroz plak olmasının belirgin şekilde azaldığını ve yine tedavi verdikleri grupta MDA ve nitrit/nitrat düzeyi ölçümlerinde belirgin bir şekilde azalma tespit etmişlerdir(162).yapılan çalışmalar kronik otitini de iki formlarında oksidatif dengenin oksidatif stres lehine arttığını ve lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın bunda etkin rol oynadığını göstermektedir. Bu deneysel çalışmaların sonuçlarını benzerini Baysal ve ark kolesteatomlu ve kolesteatomsuz KOM hastalarının serum örneklerini kontrol grubu ile karşılaştırdığı çalışmada da elde etmiştir (153).Çalışmada yazarın ifadesi ile kronik otit patogeneğinde SOR'un etkin olduğunu vurgulamakla beraber hasta dokü örneklerinin kullanılmaması ile kısmen eksik olduğunu vurgulamıştır. Bizim çalışmamızda hastalar kronik otit hastalarının orta kulak ve mastoid bölükta hastalıklı dokü

barındıran ve kolesteatomlu hastalarından seçildi. Hastaların serum MDA, CAT, SOD ve GSHPx de erleri ameliyatta alınan hastalıklı doku de erleri ile kıyaslandı. Serum MDA, CAT ve SOD de eri doku de erlerinden istatistiksel olarak anlamlı olarak dü ük bulundu ($p<0,001$). Buna kar ın GSHPx serum de eri doku de erinden dü ük bulundu fakat bu istatistiksel olarak anlamlı de ildi ($p>0,001$) (Tablo 1). Bu durum kronik otit tablosunda oksidasyonu yansıtmada tek ba ına serum de erinin yeterli olamayaca ını gerçek stres oksidasyonu göstermede doku çalı masının gereklili ini yansıtmaktadır. Buna kar ın kolesteatomlu ve kolesteatomsuz KOM serum MDA de eri ile kontrol grubu serum de erleri kıyaslandı ında MDA de erleri her iki grupta istatistiksel olarak yüksek ($p<0,001$), ayrıca serum CAT, SOD ve GSHx de erleri de kontrol grubundan istatistiksel anlamlı dü ük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4-5). Kolesteatomlu ve kolesteatomsuz hastaların serum ve doku oksidan ve antioksidan de erleri kıyaslandı ında hem serum örneklerinde hemde doku örneklerinde kolesteatomlu ve kolesteatomsuz hasta grupları arasında MDA, CAT, SOD ve GSHPx de erleri arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 6-7). Bu durum KOM tablosunda hastalı ın iddeti ile olu an stres oksidasyonun paralel olmadı ını ve hastalı ın iddetini yansıtmadı ını göstermektedir.

Sonuç olarak KOM da hem kolesteatomlu hem de kolesteatomsuz formunda SOR'a ba lı oksidatif stres patogeneizde etkili olabilir. Bu durumu yansıtmada tek ba ına serum oksidatif stres markırları yeterli olmayabilir. Bu nedenle doku çalı masının yapılması daha sa lıklı sonuçların alınmasına yardımcı olacaktır. Fakat elde edilen sonuçlar hastalı ın iddetini yansıtmayabilir.

ÖZET

Amaç:

Kronik otitis media ve kolesteatomanın etiopatogenezi halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Bununla ilgili olarak osteoklastik aktivite, sitokinler, kronik inflamasyon, endotoksin ve lipid peroksidasyon ürünlerinin toksik etkileri gibi pek çok neden suçlanmaktadır. Çalışmamızda otit tablosunda kronikleme sürecinde ve kolesteatom formunda organizmanın oksidatif stres durumunun etkin olup olmadığını ve kronik otit formları arasında oksidatif ürünler ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizliğin yol açtığı oksidatif strese farklılıkların vurgulanması amaçlandı. Oksidatif ürünler ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizliğin yol açtığı oksidatif stresi gösterebilmek amacıyla oksidatif markırlar olan MDA ile antioksidan GSHPx,SOD,CAT'ın serumda ve dokuda araştırıldı.

Materyal-Metot:

Bu çalışma Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi KBB kliniğinde kronik otit tanısı almış 35 hasta ve 40 yaşlı kontrol grubunda yapılmıştır. Hastaların tümü kronik otit nedeniyle opere edilmiştir. Bu hastaların ameliyattan önce oksidatif ürünler ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizliğin yol açtığı oksidatif stresi gösterebilmek amacıyla oksidatif markır olan MDA ile antioksidan GSHPx,SOD,CAT kapasitesini de erlendirmek üzere kanları alındı ve serumları hazırlanarak uygun koşullarda saklandı.operasyon esnasında hastalıklı dokulardan örnekler alındı. Benzer şekilde kontrol grubunda da serumlar hazırlandı ve saklandı. Hasta grubu kolesteatomlu ve kolesteatomsuz olarak iki gruba ayrılarak oksidan ve antioksidan de erleri ölçüldü ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular:

Kronik otit hastalarının 17'si kolesteatomsuz ve 18'i kolesteatomlu idi. Hastaların 16 i kadın ve 19 erkek hastaydı.Çalışmamızda hastalar kronik otit hastalarının orta kulak ve mastoid bölükta hastalıklı doku barındıran ve kolesteatomlu hastalarından seçildi. Hastaların serum MDA, CAT, SOD ve GSHPx de erleri ameliyatta alınan hastalıklı doku de erleri ile kıyaslandı. Serum MDA, CAT ve SOD de eri doku de erlerinden istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$).Bu durum kronik otit tablosunda oksidasyonu yansıtmada tek başına serum de erinin yeterli

olamayacağını gerçek stres oksidasyonu göstermede doku çalışmasının gerekliliğini yansıtmaktadır. Buna karşın kolesteatomlu ve kolesteatomsuz KOM serum MDA de erileri ile kontrol grubu serum de erileri kıyaslandığında MDA de erileri her iki grupta da istatistiksel olarak yüksek ($p<0,001$), ayrıca serum CAT, SOD ve GSHPx de erileri de kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4-5). Kolesteatomlu ve kolesteatomsuz hastaların serum ve doku oksidan ve antioksidan de erileri kıyaslandığında hem serum örneklerinde hemde doku örneklerinde kolesteatomlu ve kolesteatomsuz hasta grupları arasında MDA, CAT, SOD ve GSHPx de erileri arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 6-7). Bu durum KOM tablosunda hastalığın iddeti ile oluşan stres oksidasyonun paralel olmadığını ve hastalığın iddetini yansıtmadığını göstermektedir.

Sonuçlar:

Sonuç olarak KOM da hem kolesteatomlu hem de kolesteatomsuz formunda SOR'a bağlı oksidatif stres patogenezi etkili olabilir. Bu durumu yansıtmada tek başına serum oksidatif stres markırları yeterli olmayabilir. Bu nedenle doku çalışmasının yapılması daha sağlıklı sonuçların alınmasına yardımcı olacaktır. Fakat elde edilen sonuçlar hastalığın iddetini yansıtmayabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Otit; Kolesteatom; Oksidatif Stres;MDA, CAT, GSHPx, SOD

SUMMARY:

Purpose:

Etiopathogenesis of chronic otitis media and cholesteatoma is still unknown. In that regard, many reasons are accused such as osteoclastic activity, cytokines, chronic inflammation, the toxic effects of endotoxin and lipid peroxidation products. In our study, we aimed to highlight that the status of oxidative stress in the organism is effective or not in chronicity of the process of otitis media and the formation of cholesteatoma, and the difference in oxidative stress caused by an imbalance between oxidative products and antioxidant defense system in the forms of chronic otitis media. In order to demonstrate oxidative stress caused by an imbalance between oxidative products and antioxidant defense system, we analyzed the oxidative stress markers such as MDA, and antioxidant markers GSHPx, SOD, CAT in human blood and tissue.

Material and Method:

Patient data were collected from the yüzüncüyıl university Ear, Nose and Throat Clinic in van, Turkey. The yüzüncüyıl local ethical committee approved this study.

The study population included 35 chronic otitis media patients who underwent surgery for kom and 40 healthy controls. Patients were diagnosed by routine otoscopic and otomicroscopic evaluations.

All patients were operated for kom. The blood serum of each patient was collected and held in appropriate conditions before surgery to study mda and gshpx, SOD, CAT. Blood serum was collected from 18 patients with cholesteatomous kom and 17 with noncholesteatomous kom and 40 individuals for the study. During the operation diseased tissue samples were collected. The patient group was divided into two groups as cholesteatoma and noncholesteatoma, oxidant and antioxidant levels were measured and compared with the control group.

Findings: 18 of the patients were cholesteatomous kom and 17 of the patients were noncholesteatomous kom, 16 were female and 19 were male. The inclusion criteria was having diseased tissue in middle ear and the mastoid cavity and having cholesteatomous kom. Serum MDA, CAT, SOD and GSHPx levels were compared to the values of diseased tissue samples of the surgery. Serum MDA, SOD, CAT and tissue values were

statistically significantly lower ($p < 0,001$). This statement oxidation of chronic otitis media in reflecting the true stress oxidation alone can not be sufficient to demonstrate the value of serum tissue reflects the need to work. However, the value of cholesteatoma and noncholesteatoma KOM MDA MDA levels compared with the control group, serum levels of both groups was statistically higher ($p < 0.001$), as well as serum CAT, SOD and GSHPx values significantly lower than the control group ($p < 0.001$) (Table 4-5). noncholesteatoma cholesteatoma and a comparison of serum and tissue oxidant and antioxidant serum samples and tissue samples from both groups of patients noncholesteatoma of kolestestomlu and MDA, CAT, SOD and GSHPx were no significant differences between the values ($p > 0.05$) (Table 6-7). KOM This statement is not parallel to the severity of the disease and the severity of the disease and does not reflect the stress shows oxidation.

Results:

As a result, oxydative stres can be effective in the patogenezis of kom both with cholesteatomous or noncholesteatomous. serum markers of oxidative stres may not be sufficient in reflecting this situation. for this reason ,studying on tissue may help us to get significant results.

However obtained results may not reflect the severity of disease.

Keywords: Chronic otitis media; Cholesteatoma; Oxidative stress; MDA, antioxidative; CAT, SOD, GSHPx

KAYNAKLAR

1-Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.

2-Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002 Jan;82(1):47-95. Review.

3- Koc S, Aksoy N, Bilinc H, Duygu F, Uysal İÖ, Ekinci A. Paraoxonase and arylesterase activity and total oxidative/anti-oxidative status in patients with chronic adenotonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 Nov;75(11):1364-7.

4-Sezer U, Erciyas K, Ustün K, Pehlivan Y, Ziya enyurt S, Aksoy N, Tarakçio lu M, Taysı S, Onat AM. Effect of Chronic Periodontitis on Oxidative Status in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol.* 2012 Jul 16. PubMed PMID: 22799756.

5-Yılmaz T, Koçan EG, Besler HT, Yılmaz G, Gürsel B. The role of oxidants and antioxidants in otitis media with effusion in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Dec;131(6):797-803.

6-Karlida T, İlhan N, Kaygusuz I, Kele E, Yalçın S. Comparison of free radicals and antioxidant enzymes in chronic otitis media with and without tympanosclerosis. *Laryngoscope.* 2004 Jan;114(1):85-9.

7-Taysi S, Memisogullari R, Koc M, Yazici AT, Aslankurt M, Gumustekin K, Al B, Ozabacigil F, Yılmaz A, Tahsin Ozder H. Melatonin reduces oxidative stress in the rat lens due to radiation-induced oxidative injury. *Int J Radiat Biol.* 2008 Oct;84(10):803-8.

8- Döner F, Deliba N, Dogru H, Yarikta M, Demirci M. The role of free oxygen radicals in experimental otitis media. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2002;13(1):33-40.

9- Young SG, Parthasarathy S. Why are low-density lipoproteins atherogenic? *West J Med.* 1994 Feb;160(2):153-64. Review.

10- Aktan B, Taysi S, Gumustekin K, Bakan N, Sutbeyaz Y. Evaluation of oxidative stress in erythrocytes of guinea pigs with experimental otitis media and effusion. *Ann Clin Lab Sci.* 2003 Spring;33(2):232-6.

11- Uchida K. 4-Hydroxy-2-nonenal: a product and mediator of oxidative stress. *Prog Lipid Res.* 2003 Jul;42(4):318-43. Review

12-Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2000 Jun 15;28(12):1717-25. Review.

13-Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, Penn MS, Keaney JF Jr, Hazen SL. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 2004 Aug 31;110(9):1134-9

14- Joshi MS, Ponthier JL, Lancaster JR Jr. Cellular antioxidant and pro-oxidant actions of nitric oxide. *Free Radic Biol Med.* 1999 Dec;27(11-12):1357-66

15- Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi (1. baskı) Ankara . Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998;22-75,337-521

16- Anson B.J, Donaldson A.J. Surgical anatomy of the temporal bone and ear. Philadelphia:W.B. Saunders Co., 1973:105-137

17- Tos M. Manuel of Middle Ear Surgery. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1995.

18- Cingi E. Kulak burun bo az hastalıkları. Eski ehir:U ur Matbaası, 1982:1-16.

19- Schuknecht H.F, Gulya A.J. Anatomy of the temporal bone with surgical implications.London: Lea&Febieger, 1986: 291-301.

20 -Shambaugh G.E. Surgical anatomy of the temporal bone, surgery of the ear. Philadelphia:W.B. Saunders Co. 1967:41-69.

21- Dew LA, Shelton C. Complications of temporal bone infection. In: Cummings CW,Fredericson JM, Harker LA et al , eds. Otolaryngol Head and Neck Surgery, ed. 3 StLouis: Mosby Year Book;1998. p. 3047-73

22- enocak D. Otolaringoloji. stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:838-857.

23- Bluestone CD.: Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; 42:207-223, 1998.

24-Goycoolea MV., Hueb MM., Ruah C.:Otitis media: The pathogenesis approach.Definitions and terminology,*Otolaryngol Clin North Am.*; 24(4):757-761, 1991.

25-Meyerhoff WL, Kim CS, Paparella MM.: Pathology of chronic otitis media, *Ann OtolRhinol Laryngol.*; 87(6):746-749, 1978.

26-Gungor A, Corey JP. Relationship between otitis media with effusion and allergy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surgery* 1997; 5:46-8

27- Bernstein JM. Doyle WJ. Role of IgE- mediated hypersensitivity in otitis media with effusion: pathophysiologic considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:15-9

28- Mion et al. The role of chronic otitis media. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* January 2003

29- Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A, Milroy CM, Wenig BM, Iurato S, McCabe BF. Clinicopathological consultation. Ear cholesteatoma versus cholesterol granuloma.

30- Kemppainen HO, Puhakka HJ, Laippala PJ, Sipila MM, Manninen MP, Karma PH. Epidemiology and aetiology of middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol.* 1999; 119 (5):568-72. (PMID: 10478597) members of kibbutzim in northern Israel. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1986;95:365-8. (PMID: 3740709

31- Lee ST. Cholesteatoma in an Asian population. *Acta Otolaryngol.* 1991;111(3):536-41. (PMID: 1887780)

32- Nelson M, Roger G, Koltai PJ, Garabedian EN, Triglia JM, Roman S, Castellon RJ, Hammel JP Congenital cholesteatoma: classification, management, and outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(7):810-4. (PMID: 12117341

33- Potsic WP, Samadi DS, Marsh RR, Wetmore RF. A staging system for congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(9):1009-12. (PMID: 12220203).

34- Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, Dazert S, Hildmann H, Sudhoff H. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261(1):6-24. (PMID: 12835944).

35- Chole RA, Choo M. Chronic otitis media, mastoiditis and petrositis. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE eds. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 3rd ed. St Louis: Mosby Year Book, 1998: 3026-46.

36- Saleh HA, Mills RP. Classification and staging of cholesteatoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1999;24(4):355-(PMID: 10472474).

37- Türk Otorinolarenoloji Ba Boyun Cerrahisi Derne i Otoloji-Nörootoloji Çalı ma Grubu 2005 Otitis Media Raporu.

38- Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A, Milroy CM, Wenig BM, Iurato S, McCabe BF. Clinicopathological consultation. Ear cholesteatoma versus cholesterol granuloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997 ;106(1):79-85. (PMID: 9006366).

39- Chole RA, Choo M. Chronic otitis media, mastoiditis and petrositis. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE eds. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 3rd ed. St Louis: Mosby Year Book, 1998: 3026-46

40- Young N, Chole R. Retraction pocket cholesteatoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 ; 10:355-359.

41- Massuda ET, Oliveira JA. A new experimental model of acquired cholesteatoma. *Laryngoscope.* 2005 ;115(3):481-5. (PMID: 15744162).

42- Schousboe LP, Ovesen T, Ledet T. Influence of hyperoxia on in vitro growth of rabbit middle ear epithelium and auditory meatal epithelium. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997;41(3):279-90. (PMID: 9350487).

43- Masaki M, Wright CG, Lee DH, Meyerhoff WL. Experimental cholesteatoma. Epidermal ingrowth through tympanic membrane following middle ear application of propylene glycol. *Acta Otolaryngol.* 1989;108(1 -2): 113-21. (PMID: 2763830)

44-Kayhan FT, Algün Z. Guinea pig orta kula ına uygulanan propylen glycolün etkisi. *Otoskop* 2001;3:111-114

45- Bujia J, Schilling V, Holly A, Stammberger M, Kastenbauer E. Hyperproliferation-associated keratin expression in human middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol.* 1993;113 (3):364-8. (PMID: 7685977).

46- Kuijpers W, Vennix PP, Peters TA, Ramaekers FC. Squamous metaplasia of the middle ear epithelium. *Acta Otolaryngol.* 1996;116 (2):293-8. (PMID: 8725535).

47- Kim CS, Chung JW. Morphologic and biologic changes of experimentally induced cholesteatoma in Mongolian gerbils with anticytokeratin and lectin study. *Am J Otol.* 1999;20(1):13-8. (PMID: 9918165)

48-Kim HJ, Tinling SP, Chole RA. Expression patterns of cytokeratins in cholesteatomas: evidence of increased migration and proliferation. *J Korean Med Sci.* 2002;17(3):381-8. (PMID: 12068144)

49- Sasaki H, Huang CC. Expression of cytokeratins 13 and 16 in middle ear cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;110(3):310-7. (PMID: 7510866).

50- Arriaga MA, Dixon P. Cytotoxicity of cytokeratin monoclonal antibody against keratinocytes: a possible therapeutic adjunct for cholesteatoma? *Am J Otol.* 1998;19(1):26-9.(PMID: 9455943).

51- Kountakis SE, Chang CY, Minotti AM, Cabral FR. Effect of verapamil on cholesteatoma migration in vitro. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(1):91-5. (PMID: 10629489).

52- Minotti AM, Kountakis SE, Leighton WR, Cabral FR. Effects of extracellular calcium on cholesteatoma migration and adhesion in vitro. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;115(5):458-63. (PMID: 8903448).

53- J, Fuchs C, Luntz M. Shrapnell membrane and mastoid pneumatization. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;123(6):584-8. (PMID: 9193217)

54-Sade J. Hyperectasis: the hyperinflated tympanic membrane: the middle ear as an actively controlled system. Otol Neurotol. 2001;22(2):133-9. (PMID: 11300258)

55- Sudhoff H, Tos M. Pathogenesis of attic cholesteatoma: clinical and immunohistochemical support for combination of retraction theory and proliferation theory. Am J Otol. 2000;21(6):786-92. (PMID: 11078064).

56- Yeo SW, Kim SW, Chang KH, Suh BD. The clinical evaluations of pathophysiology for congenital middle ear cholesteatoma. Am J Otolaryngol. 2001;22(3):184-9. (PMID: 11351288).

57- Karmody CS, Byahatti SV, Blevins N, Valtonen H, Northrop C. The origin of congenital cholesteatoma. Am J Otol. 1998;19(3):292-7. (PMID: 9596177).

58- Kazahaya K, Potsic WP. Congenital Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;12(5):398-403. (PMID: 15377951).

59- Koltai PJ, Nelson M, Castellon RJ, Garabedian EN, Triglia JM, Roman S, Roger G. The natural history of congenital cholesteatoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(7):804-9.(PMID: 12117340).

60- Potsic WP, Samadi DS, Marsh RR, Wetmore RF. A staging system for congenital cholesteatoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(9):1009-12. (PMID: 12220203).

61- Yeo SW, Kim SW, Chang KH, Suh BD. The clinical evaluations of pathophysiology for congenital middle ear cholesteatoma. Am J Otolaryngol. 2001;22(3):184-9. (PMID: 11351288)

62- Parisier SC, Levenson MJ, Edelstein DR, Bindra GS, Han JC, Dolitsky JN. Management of congenital pediatric cholesteatomas. Am J Otol. 1989 ;10(2):121-3. (PMID: 2735383)

63- Karmarkar S, Bhatia S, Khashaba A, Saleh E, Russo A, Sanna M. Congenital cholesteatomas of the middle ear: a different experience. *Am J Otol.* 1996 ;17(2):288-92.(PMID: 8723963).

64- Cohen D. Locations of primary cholesteatoma. *Am J Otol.* 1987;8(1):61-5. (PMID: 3565550), Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara : Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998 : 354-418.

65- Soderberg KC, Dornhoffer JL. Congenital cholesteatoma of the middle ear: occurrence of an "open" lesion. *Am J Otol.* 1998;19(1):37-41. (PMID: 9455945).

66- Karmody CS, Byahatti SV, Blevins N, Valtonen H, Northrop C. The origin of congenital cholesteatoma. *Am J Otol.* 1998;19(3):292-7. (PMID: 9596177)

67- Northrop C, Piza J, Eavey RD. Histological observations of amniotic fluid cellular content in the ear of neonates and infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1986;11:113-127. (PMID: 2427466).

68- Koltai PJ, Nelson M, Castellon RJ, Garabedian EN, Triglia JM, Roman S, Roger G. The natural history of congenital cholesteatoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(7):804-9.(PMID: 12117340)

69- Liang J, Michaels L, Wright A. Immunohistochemical characterization of the epidermoid formation in the middle ear. *Laryngoscope.* 2003;113(6):1007-14. (PMID: 12782813).

70- Levine JL, Wright CG, Pawlowski KS, Meyerhoff WL. Postnatal persistence of epidermoid rests in the human middle ear. *Laryngoscope.* 1998;108(1 Pt 1):70-3. (PMID: 9432070).

71- Lee TS, Liang JN, Michaels L, Wright A. The epidermoid formation and its affinity to congenital cholesteatoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998;23(5):449-54. (PMID: 9800082).

72- Kojima H, Miyazaki H, Shiwa M, Tanaka Y, Moriyama H. Molecular biological diagnosis of congenital and acquired cholesteatoma on the basis of differences in telomere length. *Laryngoscope.* 2001;111(5):867-73. (PMID: 11359168)

73- Üneri C, Tutkun A, Çelikoyar M, Ehitolu MA. Gecikmiş bir konjenital kolesteatoma vakası. *Türk ORL Arşivi* 1989;27:71-73.)

74- Litman RS, Smouha E, Sher WH, Shangold LM. Two cases of bilateral congenital cholesteatoma--usual and unusual presentations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996;36 (3):241-52. (PMID: 8864807)

75-Braganza RA, Kearns DB. Bilateral congenital cholesteatomas. *Am J Otol.* 1993; 14 (2): 191-3. (PMID: 8503497)

76-Mueller DT, Schwetschenau EL, Isaacson G Occult contralateral congenital cholesteatoma: is the epidermoid formation theory enough? *Am J Otolaryngol.* 2004;25(4):285-9. (PMID: 15239040)

77- Nicollas R, Tardivet L, Bourliere-Najean B, Sudre-Levillain Triglia JM. Unusual association of congenital middle ear cholesteatoma and first branchial cleft anomaly: management and embryological concepts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(2):279-82. (PMID: 15656966).

78- Moffat DA, Quaranta N, Baguley DM, Hardy DG, Chang P. Staging and management of primary cerebellopontine cholesteatoma. *J Laryngol Otol.* 2002;116(5):340-5. (PMID: 12080988)

79-Rashad U, Hawthorne M, Kumar U, Welsh A. Unusual cases of congenital cholesteatoma of the ear. *J Laryngol Otol.* 1999;113(1):52-4.(PMID: 10341920)

80-Arriaga MA, Brackmann DE. Differential diagnosis of primary petrous apex lesions. *Am J Otol.* 1991;12(6):470-4. (PMID: 1805645), Pulec JL. Cholesteatoma of the cerebellopontine angle. *Ear Nose Throat J.* 1998;77(12):952-9. (PMID: 9879134).

81-Persaud RA, Hajioff D, Thevasagayam MS, Wareing MJ, Wright A. Keratosis obturans and external ear canal cholesteatoma: how and why we should distinguish between

these conditions. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004;29(6):577-81. (PMID: 15533140)

82-Naim R, Linthicum F Jr, Shen T, Bran G, Hormann K. Classification of the external auditory canal cholesteatoma. *Laryngoscope*. 2005;115(3):455-60.(PMID: 15744157)

83-Persaud RA, Hajioff D, Thevasagayam MS, Wareing MJ, Wright A. Keratosis obturans and external ear canal cholesteatoma: how and why we should distinguish between these conditions. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004;29(6):577-81. (PMID:)15533140,

84- Vrabec JT, Chaljub G. External canal cholesteatoma. *Am J Otol*. 2000;21(5):608-14. (PMID: 10993445).

85- Park K, Park HJ, Chun YM. Immunohistochemical study on proliferative activity of experimental cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001 ;258(3): 101-5. (PMID: 11374247)

86- Bujia J, Kim C, Holly A, Sudhoff H, Ostos P, Kastenbauer E. Epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human middle ear cholesteatoma: an analysis of protein production and gene expression. *Am J Otol*. 1996 ;17(2):203-6. (PMID: 8723947),

87-Sudhoff H, Bujia J, Holly A, Kim C, Fisseler-Eckhoff A. Functional characterization of middle ear mucosa residues in cholesteatoma samples. *Am J Otol*. 1994;15(2):217-(PMID: 8172304).

88- Yetiser S, Satar B, Aydin N. Expression of epidermal growth factor, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1alpha in chronic otitis media with or without cholesteatoma.*Otol Neurotol*. 2002;23(5):647-52. (PMID: 12218613).

89- Yetiser S, Satar B, Aydin N. Expression of epidermal growth factor, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1alpha in chronic otitis media with or without cholesteatoma.*Otol Neurotol*. 2002;23(5):647-52. (PMID: 12218613).

90- Ottaviani F, Neglia CB, Berti E. Cytokines and adhesion molecules in middle ear cholesteatoma. A role in epithelial growth? *Acta Otolaryngol*. 1999;119(4):462-7. (PMID: 10445062).

91- Wright CG, Robinson KS, Meyerhoff WL. External and middle ear pathology in TGF-alpha-deficient animals. *Am J Otol.* 1996;17(2):360-5. (PMID: 8723977).

92- Ishibashi T, Shinogami M, Kaga K, Fukaya T. Keratinocyte growth factor and receptor mRNA expression in cholesteatoma of the middle ear. *Acta Otolaryngol.* 1997;117(5):714-8. (PMID: 9349868).

93- Kato A, Ohashi Y, Masamoto T, Sakamoto H, Uekawa M, Nakai Y. Interleukin-6 and tumour necrosis factor alpha synthesized by cholesteatoma cells affect mucociliary function in the eustachian tube. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1998;538:90-7. (PMID: 9879407).

94- Shinoda H, Huang CC. Heat shock proteins in middle ear cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(1):77-83. (PMID: 8570255).

95- Tanaka Y, Kojima H, Miyazaki H, Koga T, Moriyama H. Roles of cytokines and cell cycle regulating substances in proliferation of cholesteatoma epithelium. *Laryngoscope.* 1999;109:1102-7. (PMID: 10401849).

96- Bayazit YA, Karakok M, Ucak R, Kanlikama M. Cycline- dependent kinase inhibitor, p27 (KIP1), is associated with cholesteatoma. *Laryngoscope.* 2001 ;111(6): 1037-41.(PMID: 11404617).

97- Sudhoff H, Bujia J, Fisseler-Eckhoff A, Holly A, SchulzFlake C, Hildmann H. Expression of a cell-cycle-associated nuclear antigen (MIB 1) in cholesteatoma and auditory meatal skin. *Laryngoscope.* 1995;105(11):1227-31.(PMID: 7475881).

98- Mallet Y, Nouwen J, Lecomte-Houcke M, Desaulty A. Aggressiveness and quantification of epithelial proliferation of middle ear cholesteatoma by MIB1. *Laryngoscope.* 2003;113(2):328-31. (PMID: 12567091).

99- Hildmann H, Sudhoff H. Cholesteatoma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999 5;49 Suppl 1 :S81 -6. (PMID: 10577781).

100- Chao WY, Huang CC. Expression of involucrin in human middle ear cholesteatoma. *Am J Otol.* 1989;10(5):385- 8.(PMID: 2683803).

101- Albino AP, Reed JA, Bogdany JK, Sassoon J, Desloge RB, Parisier SC. Expression of p53 protein in human middle ear cholesteatomas: pathogenetic implications. *Am J Otol.* 1998;19(1):30-6. (PMID: 9455944).

102- Motamed M, Powe D, Kendall C, Birchall JP, Banerjee AR. p53 Expression and keratinocyte hyperproliferation in middle ear cholesteatoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002;27(6):505-8. (PMID: 12472520).

103- Watabe-Rudolph M, Rudolph KL, Averbek T, Buhr T, Lenarz T, Stover T. Telomerase activity, telomere length, and apoptosis: a comparison between acquired cholesteatoma and squamous cell carcinoma. *Otol Neurotol.* 2002;23(5):793-8. (PMID: 12218637).

104- Goh EK, Lee BJ, Wang SG, Chon KM, Kim CM. Expression of telomerase activity in cholesteatoma otitis media. *J Laryngol Otol.* 2001;115(11):881-4. (PMID: 11779302).

105- Ergun S, Carlsoo B, Zheng X. Apoptosis in meatal skin, cholesteatoma and squamous cell carcinoma of the ear. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999;24(4):280-5. (PMID: 10472461)

106- Holly A, Sittinger M, Bujia J. Immunohistochemical demonstration of c-myc oncogene product in middle ear cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1995;252(6):366-(PMID: 8679157)

107- Shinoda H, Huang CC. Expressions of c-jun and p53 proteins in human middle ear cholesteatoma: relationship to keratinocyte proliferation, differentiation, and programmed cell death. *Laryngoscope.* 1995;105(11): 1232-7. (PMID:7475882)

108- Sheikholeslam-Zadeh R, Decaestecker C, Delbrouck C, Danguy A, Salmon I, Zick Y, Kaltner H, Hassid S, Gabius HJ, Kiss R, Choufani G. The levels of expression of galectin-but not of galectin-1 and galectin-8, correlate with apoptosis in human cholesteatomas. *Laryngoscope.* 2001;111(6):1042-7. (PMID:11404618).

109- Park HJ, Park K. Expression of Fas/APO-1 and apoptosis of keratinocytes in human cholesteatoma. *Laryngoscope.* 1999;109(4):613-6.(PMID: 10201750)

110- Choufani G, Mahillon V, Decaestecker C, Lequeux T, Danguy A, Salmon I, Gabius HJ, Hassid S, Kiss R. Determination of the levels of expression of sarcolectin and calcyclin and of the percentages of apoptotic but not proliferating cells to enable distinction between recurrent and nonrecurrent cholesteatomas. *Laryngoscope*. 1999;109(11):1825-31. (PMID: 10569415)

111- Miyazaki H, Kojima H, Tanaka Y, Shiwa M, Koga T, Moriyama H. Terminal differentiation of epithelial cells in middle ear cholesteatoma: investigation of patterns of expression of protein kinase C-delta and protein kinase Ceta. *Laryngoscope*. 1999; 109(11): 1785-92. (PMID: 10569408)

112-Sakamoto T, Kondo K, Yamasoba T, Suzuki M, Sugasawa M, Kaga K. Overexpression of ErbB-2 protein in human middle ear cholesteatomas. *Laryngoscope*. 2004; 114(11): 1988-91. (PMID: 15510028).

113- Kim TT, Chen CT, Huang CC. Expression of annexin II in human middle ear cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118:324-8.(PMID: 9527111)

114- Desloge RB, Carew JF, Finstad CL, Steiner MG, Sassoon J, Levenson MJ, Staiano-Coico L, Parisier SC, Albino AP. DNA analysis of human cholesteatomas. *Am J Otol*. 1997;18(2):155-9. (PMID: 9093669)

115- Tokuriki M, Noda I, Saito T, Narita N, Sunaga H, Tsuzuki H, Ohtsubo T, Fujieda S, Saito H. Gene expression analysis of human middle ear cholesteatoma using complementary DNA arrays. *Laryngoscope*. 2003; 113(5): 808-14. (PMID: 12792315)

116- Parisier SC, Agresti CJ, Schwartz GK, Han JC, Albino AP. Alteration in cholesteatoma fibroblasts: induction of neoplastic-like phenotype. *Am J Otol*. 1993 ; 14(2): 126-30. (PMID: 8503484)

117- Peek FA, Huisman MA, Berckmans RJ, Sturk A, Van Loon J, Grote JJ. Lipopolysaccharide concentration and bone resorption in cholesteatoma. *Otol Neurotol*. 2003;24(5):709-(PMID: 14501443)

118- Negri B, Schilling V, Bujia J, Schulz P, Kastenbauer E. Immunotype findings in macrophages in aural cholesteatomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1992;249(2):87-(PMID: 1581051)

119- Lang S, Schilling V, Wollenberg B, Mack B, Nerlich A. Localization of transforming growth factor-beta-expressing cells and comparison with major extracellular components in aural cholesteatoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106(8):669-73.(PMID: 9270431)

120- Desloge RB, Finstad CL, Sassoon J, Han JC, Parisier SC, Albino AP. Altered regulation of cell surface peptidases in human cholesteatoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116(1):58-63. (PMID: 9018259)

121- Wilmoth JG, Schultz GS, Antonelli PJ. Matrix metalloproteinases in a gerbil cholesteatoma model. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Oct;129(4):402-7. PMID: 14

122- Shibosawa E, Tsutsumi K, Takakuwa T, Takahashi S. Stromal expression of matrix metalloprotease-9 in middle ear cholesteatomas. *Am J Otol.* 2000;21(5):621-4.(PMID: 10993447)

123- Schmidt M, Grunsfelder P, Hoppe F. Induction of matrix metalloproteinases in keratinocytes by cholesteatoma debris and granulation tissue extracts. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257(8):425-9. (PMID: 11073191).

124- Lehman DA, Wilmoth JG, Prevatt AR, Schultz GS, Antonelli PJ. Inhibition of matrix metalloproteinases in gerbil cholesteatoma: preliminary findings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 ;126(4):404-8. (PMID: 11997781)

125-Onur Ç. Kulak burun bo az hastalıkları ve ba boyun cerrahisi Turgut Yayıncılık 2002 stanbul

126- K. J. Lee. Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery .Elsevier science publishingCo.Inc.1991

127- Önerci M. Ed. Sorularla Kulak Burun Bo az Hastalıkları, Güne Kitabevi, ISBN 975-96189-5-8, Ankara, 2001

128- Friedmann I. Epidermoid cholesteatoma and cholesterol granuloma; experimental and human. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1959; 68:57-79.

129-Kangsanarak J, Fooanant S, Ruckphaopunt K, Navacharoen N, Teotrakul S. Extracranial and intracranial complications of suppurative otitis media. Report of 102 cases. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 999-1004.

130-Osma U, Cureoglu S, Hosoglu S. The complications of chronic otitis media: report of 93 cases. *J Laryngol Otol* 2000; 114:97-100.

131- Koç C. Kulak burun bo az hastalıkları ve ba boyun cerrahisi Güne kitabevi, 2004 Ankara; 197-227

132- Bailey BJ. Head & Neck Surgery- Otolaryngology. J.B. Lipincott Company, 1993.

133-Green JD. Shelton C. Brackman DE. Surgical management of iatrogenic facial nerve injuries. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111(5): 606-610.

134- Smyth GDL. Chronic Ear Disease, Monographs In Clinical Otolaryngology Vol 2. New York: Churchill Livingstone; 1980

135- Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reactive oxygen particles and antioxidant defence. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association* 1997; 3-4: 92 95.

136- Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42(4): 569 - 605

137- Henderson W. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121: 684 - 697.26- Natanson C. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1994; 120(9):771 - 778.

138- Witztum J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344 (Sep.17) : 793- 795. 28- Regnström J, Nilsson J, Tornvall P et al. Susceptibility to low - density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992; 339 (May 16): 1183-6.

139- Davies MJ. Detection of myoglobin - derived radicals on reaction of metmyoglobin with hydrogen peroxide and other peroxidic compounds. *Free Radic Res* 1990; 10: 36-370.

140- Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991 Sep 30;91(3C):14S-22S.

141- Sinclair A.J. Barnett A. H. Lunec J.L. Free radicals and antioxidant systems in health and diseases. *British J Hosp. Med.*, 1990;43:334-344

142- Dalle-Donne I, Giustarini D. A protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003;34:367-70

143- Kılıç N, Malhatun E, Elmalı E, Altan N. An Investigation into the Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Glutathione peroxidase activity in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Muscle Tissue. *G . General Pharmacology.* 1988 30(3), 399-401.

144- Seven A, Candan G. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu. *Klinik Gelişim* 1995; 8:3906-3911.

145- Cederberg J, Basu S, Ericsson UJ. Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2001;44:766-74.

146- Oussama G, Jean-Marc A, Kadiri A. Antioxidant status and circulated lipids are altered in human gestational diabetes and macrosomia. *Translational Research.* September 2007 164-171

147- Kour H, Perkins MJ. The free radical chemistry of food additives, In Ed: Arvoma O.I, Halliwell B. *Free radicals and food additives*, 1991; New York

148- McCord J. Human disease, free radicals and the oxidant / antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351 - 357.

149- Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987;107: 526 -545.

150- Semaan MT, Megerian CA. The pathophysiology of cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006 Dec;39(6):1143-59.

151- Hamzei M, Ventriglia G, Hagnia M, Antonopolous A, Bernal-Sprekelsen M, Dazert S, et al. Osteoclast stimulating and differentiating factors in human cholesteatoma. *Laryngoscope* 2003;/113:/436_42.

152- Peek FA, Huisman MA, Berckmans RJ, Sturk A, Van Loon J, Grote JJ. Lipopolysaccharide concentration and bone resorption in cholesteatoma. *Otol Neurotol* 2003;/24:/709_13

153- Baysal E, Aksoy N, Kara F, Taysi S, Ta kın A, Biliç H, Cevik C, Celenk F, Kanlıkama M. Oxidative stress in chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(4):1203-8

154- Babior BM. NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol.* 2004 Feb;16(1):42-7.

155- Shukla GK, Mahajan A, Pandey S, et al. A study of free radicals and scavenging enzyme in tonsillitis. *Boll Chim Farm* 1996;135:653-5.

156- nal ME, Kanbak G, Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clin Chim Acta* 2001; 305: 75-80.

157- Parks RR, Huang CC, Haddad J Jr. Evidence of oxygen radical injury in experimental otitis media. *Laryngoscope.* 1994 Nov;104(11 Pt 1):1389-92.

158- Shigemi H, Egashira T, Kurono Y, Mogi G (1998) Role of superoxide dismutase in otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107:327–31.

159- Yarıktas M, Doner F, Dogru H, Yasan H, Delibas N (2004) The role of free oxygen radicals on the development of otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 68:889–894.

160- Khakimov AM, Arifov SS, Faizulaeva FN. Efficacy of antioxidant therapy in patients with acute and chronic purulent otitis media [abstract]. *Vestn Otorinolaringol* 1997;5:16-9.

161- García Callejo FJ, Estors Ferrero J, Morant Ventura A, Segarra Cortés P, VelertVila MM. Lipoperoxidation in otorrhea of the middle ear as a marker of infection. Clinical application. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2000 Aug-Sep;51(6):478-81.

162-Ozcan C, Polat G, Görür K, Talas DU, Baidatolu O, Cinel I. The effect of local administration of N-acetylcysteine in perforated rat tympanic membrane: an experimental study in myringosclerosis. *PharmacolRes.* 2002 Jan;45(1):5-9.