



T.C

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OTİT HASTALARINDA SERUM
PARAKSONAZ 1 VE KARBONİK ANHİDRAZ-IX
ENZİM DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ülke DİREYBATOĞULLARI

Ankara, 2024

T.C

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK OTİT HASTALARINDA SERUM
PARAKSONAZ I VE KARBONİK ANHİDRAZ-IX
ENZİM DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ülke DİREYBATOĞULLARI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kazım BOZDEMİR

Ankara, 2024

T.C
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK OTİT HASTALARINDA SERUM PARAKSONAZ I VE
KARBONİK ANHİDRAZ IX ENZİM DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Ülke DİREYBATOĞULLARI

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi

22 Nisan 2024

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kazım BOZDEMİR

Jüri Üyelerinin Ünvanı Adı Soyadı- İmzası

Prof. Dr. Mehmet Ali BABADEMEZ

Prof. Dr. Serdar ENSARİ

Doç. Dr. Fatih GÜL

Okuduğumuz ve savunmasını dinlediğimiz bu tezin tıpta uzmanlık derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

22.04.2024

Ülke Direybatogulları

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini her zaman bana aktaran, iyi niyeti ve anlayışı ile her zaman desteğini hissettiğim, anabilim dalı başkanımız çok sevgili değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Ali BABADEMEZ'e ,

Tez danışmanı hocam olarak kalmayıp yardım istediğim her konuda bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen eğitimime her zaman katkıda bulunan, iyi bir hekim ve bilgili bir kulak burun boğaz uzmanı olmam için her türlü gayreti gösteren değerli hocam Prof. Dr. Kazım BOZDEMİR'e,

Eğitimimin tüm alanlarında tecrübe ve donanımlarını paylaşarak kendimi yetiştirmemde büyük emeği olan Prof. Dr. Ali Sami Berçin, Prof. Dr. Gökhan YALÇINER, Prof. Dr. Hacı Hüseyin DERE, Doç. Dr. Elif ERSOY ÇALLIOĞLU, Doç. Dr. Yüce İSLAMOĞLU, beraber çalışabildiğimiz kısa süre içerisinde engin deneyimleri ile bana yol gösteren Prof. Dr. Münir DEMİRCİ hocalarıma,

Bu tezin fikir sürecinden başlayarak her aşamasında desteğini hissettiğim yeri geldiğinde eğitimci yeri geldiğinde hocanın ötesinde bana bir dost, abla gibi davranan hoşgörülü ve anlayışlı sevgili Prof. Dr. Özen ÖZENSOY GÜLER'e, değerli fikirleri ile tezime katkıda bulunan saygıdeğer Doç.Dr. Ender ŞİMŞEK'e,

Tecrübelerini her zaman benimle koşulsuz paylaşan, her konuda yardım isteyebildiğim cerrahi ve akademik olarak üstümde sonsuz emeği olan, sevgili Doç. Dr. Fatih GÜL abime,

Bilgi ve tecrübelerini paylaşarak eğitim sürecime katkıda bulunan ve birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli uzman abi ve ablalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım; bazen yorucu bazen eğlenceli zamanları paylaştığımız, eğitim sürecinin zorluklarını birbirimize destek olarak aştığımız kıdemlilerimden çömezlerime tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatını ailesine ve çocuklarına adayan, bizi iyi bir insan olmamız için yetiştiren, her konuda desteğini her daim hissettiğim sevgili annem Azime KALSEN'e,,

Beraber büyüdüğüm, sevgili abim Düzgün KOCADEMİR ve canım kardeşim Mehmet Cem KOCADEMİR'e,

Beni kendi çocukları, kendi kardeşleri gibi gören ve onlardan ayırmayan, aralarına girmekten onur duyduğum sevgili DİREYBATOĞULLARI ailesine,

Uzmanlık eğitimim süresince her anımda yanımda olup bu süreçteki zorlukları beraber aştığımız desteğini hiç esirgemeyen, bu süreçte evimizin hem babası, hem annesi olan sevgili eşim, yol arkadaşım Cem DİREYBATOĞULLARI 'na ve henüz bir mercimek tanesi kadarken asistanlık yolculuğuma dahil olup varlığıyla ve gülen güzel gözleriyle mutluluk veren sevgili oğlum Ali Deniz DİREYBATOĞULLARI'na,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ülke DİREYBATOĞULLARI

2024

Ankara



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTARCT.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	1
2.1.Kulak Embriyolojisi.....	1
2.2.Kulak Anatomisi.....	2
2.2.1 Temporal Kemik Anatomisi.....	2
2.2.2. Dış Kulak Anatomisi.....	8
2.2.3 Orta Kulak Anatomisi.....	9
2.2.4 İç kulak Anatomisi.....	12
2.3.Kronik Otitis Media (KOM)	17
2.3.1.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	17
2.3.2.Patogenez	19
2.3.4.Kronik Otitis Media ve Tipleri.....	20
2.3.5.Klinik Bulgular ve Tanı.....	24
2.3.6.Muayene Bulguları ve Tanı.....	26
2.3.7.Medikal Tedavi.....	27
2.3.8. Cerrahi Tedavi	28

2.3.9. Kronik Otitis Media Komplikasyonları.....	30
2.3.9.1. Ekstrakraniyal Komplikasyonlar.....	32
2.3.9.1. İntrakraniyal Komplikasyonlar.....	33
2.4 .Paraoksanaz Enzim Ailesi.....	34
2.4.1. PON Enzimlerinin Aktivitesi ve Substratları.....	35
2.4.2. PON Modülasyonunda Sinyal Yolaklarının Rolü	36
2.4.3 PON 1.....	37
2.4.4 PON I enzimi ile inflamasyon ve hipoksi ilişkisi.....	40
2.5. Karbonik Anhidraz Enzimi.....	42
2.5.2. CA Enzim Ailesi.....	44
2.5.3. CA-IX Enzimi.....	46
2.5.4. CA-IX Enzimi ve Hipoksi/Asidoz İlişkisi.....	49
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	51
3.1. Çalışma Grupları ve Etik Kurul Onayı.....	51
3.2. Öykü ve Fizik Muayene.....	53
3.3. Odyolojik Değerlendirme.....	53
3.4. Radyolojik Değerlendirme.....	54
3.5 Kan Serum PON-1 ve CA-IX konsantrasyonlarının belirlenmesi.....	54
3.6 İstatistiksel Analiz.....	55
4. BULGULAR.....	56
5.TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR	66

ÖZET

Kronik otitis media (KOM) ve kolesteatomanın etiyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Bununla ilgili olarak osteoklastik aktivite, sitokinler, kronik inflamasyon, endotoksin ve lipid peroksidasyon ürünlerinin toksik etkileri gibi pek çok neden suçlanmaktadır. Bu hastalarda inflamatuvar/antiinflamatuvar dengenin inflamatuvar etkenlerin daha aktif olduğu bir durumun olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda otit tablosunda kronikleşme sürecinde ve kolesteatom formu oluşumunda antioksidan 2 enzim olduğu bilinen Paraoksanaz (PON) 1 ve Karbonik Anhidraz (CA) 9'un kan serum düzeylerinin etkisinin olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir. Ayrıca KOM hastalarında ek hastalık, septum deviasyonu varlığı gibi başka etkenleri de inceleyip serum enzim seviyelerine etkisi olup olmadığını araştırdık.

Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde kronik otitis media tanısı alan 18-65 yaş arası 41 hasta ile kontrol grubunu oluşturmak üzere herhangi bir hastalığı olmayan 39 gönüllü sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. KOM hastalarının rutin odyometrik ve radyolojik tetkikleri yapıldı. Hasta grubun aktif kulak akıntısı olup olmadığı, KOM tarafları, antibiyotik kullanımı, septum deviasyonu, ek hastalık, uyku kaliteleri, YRBT sonucu kolestatom varlıkları not edildi. 2 gruptan da venöz kanlar alınıp santrifüj sonucu elde edilen serumdan PON 1 ve CA-IX enzim düzeyleri Spektrofotometre ile ölçüldü.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda her iki grupta serum enzim düzeylerinin yaş ve cinsiyete bağlı değişmediği görüldü. Hasta grubunda serum PON 1 enzimi anlamlı azalmıştı ($p < 0.001$). CA-IX enzim düzeyinin ortancası da hasta grubunda sağlıklı gruba göre azalmıştı ancak istatistiki bir anlamlılık bulunamadı. Bağımsız değişkenlerden septum deviasyonuna sahip hasta grubunda deviasyonu olmayan gruba göre serum PON 1 düzeyleri anlamlı olarak az olduğu tespit edildi ($P = 0.001$). Ek hastalıklara (Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Koroner arter hastalığı, Astım, Migren vb.) sahip olan bireylerde ise serum PON 1 düzeyi ve aktivitesi anlamlı olarak artmış bulundu ($p = 0.033$). Kolestatomlu KOM'u olanlarda basit KOM

hastalarına göre hem serum PON 1 hem de CA-IX aktivitesi anlamlı bir şekilde azalmıştı (Sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.021$).

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde kronik bir inflamasyonun hakim olduğu bilinen KOM hastalarında PON 1 ve CA-IX gibi antiinflamatuvar enzimlerin kronik otitin oluşumunda ve tablonun kolestatomaya ilerlemesi sürecinde koruyucu rolleri olabileceğini ve bu enzim düzeylerinin azalması ile bu klinik tabloların oluşabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Chronic otitis media, Paraoxanase, Carbonic anhydrase



ABSTRACT

The etiopathogenesis of chronic otitis media (COM) and cholesteatoma is still not fully elucidated. Many reasons such as osteoclastic activity, cytokines, chronic inflammation, endotoxin and toxic effects of lipid peroxidation products are blamed for this. It is thought that in these patients, the inflammatory/anti-inflammatory balance is a situation in which inflammatory factors are more active. In our study, we aimed to investigate whether the blood serum levels of Paraoxanase (PON) 1 and Carbonic Anhydrase (CA) 9, which are known to be two antioxidant enzymes, have an effect on the chronicization process of otitis and the formation of cholesteatoma form. We also examined other factors such as comorbidities and septum deviation in COM patients and investigated whether they affected serum enzyme levels.

41 patients between the ages of 18-65, diagnosed with chronic otitis media at the Ear Nose and Throat Clinic, and 39 volunteer healthy individuals without any disease to form the control group were included in the study. Routine audiometric and radiological examinations of COM patients were performed. The patient group had active ear discharge presence, COM sides, antibiotic use, septum deviation, comorbidities, sleep quality, presence of cholesteatoma as a result of HRCT were noted. Venous blood was taken from both groups and PON 1 and CA-IX enzyme levels were measured using a Spectrophotometer from the serum obtained after centrifugation.

As a result of the statistical analysis, it was seen that serum enzyme levels did not change depending on age and gender in both groups. Serum PON 1 enzyme decreased significantly in the patient group ($p < 0.001$). The median CA-IX enzyme level was also decreased in the patient group compared to the healthy group, but no statistical significance was found. Among the independent variables, serum PON 1 levels were found to be significantly lower in the patient group with septum deviation than in the group without deviation ($P = 0.001$). Serum PON 1 level and activity were found to be significantly increased in individuals with additional diseases (Diabetes Mellitus, Hypertension, Coronary artery disease, Asthma, Migraine, etc.) ($p = 0.033$).

Both serum PON 1 and CA-IX activity were significantly decreased in patients with COM with cholesteatoma compared to simple COM patients ($p<0.001$ and $p=0.021$, respectively).

When evaluated, these results show that in COM patients, where chronic inflammation is known to predominate, anti-inflammatory enzymes such as PON 1 and CA-IX may have protective roles in the formation of chronic otitis and the progression of the condition to cholesteatoma, and these clinical pictures may occur with the decrease in the levels of these enzymes.

Key Words: Chronic otitis media, Paraoxanase, Carbonic anhydrase



KISALTMALAR DİZİNİ

KOM	:Kronik Otitis Media
KKOM	:Kolesttaomlu KOM
DM	:Diyabetes Mellitus
HT	:Hipertansiyon
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
PON	:Paraoksanaz
CA	:Karbonik Anhidraz
DKY	:Dış Kulak Yolu
YRBT	:Yüksek Rezölasyonlu Bilgisayarlı Tomografi
CO²	:Karbon Dioksit
H₂O₂	:Hidrojen Peroksit
H⁺	:Hidrojen iyonu
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
dB	:Desibel

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sağ temporal kemiğin dış taraftan görünüşü	3
Şekil 2. Sağ temporal kemiğin iç taraftan görünüşü	3
Şekil3:Sağ timpanik zarın endoskopik görünümü	9
Şekil 4: Atikkotomi sonrası sağ timpanik kavite.....	11
Şekil 5:A)Orta ve iç kulak anatomisi B)Koklea anatomisi.....	13
Şekil 6: Koklear anatomi illüstrasyonu.....	16
Şekil 7: Tubotimpanik hastalıklı santral perfore timpanik zarın endoskopik görünümü	20
Şekil 8: Attikoantral hastalıklı attikte perfore timpanik zarın endoskopik görünümü.....	21
Şekil 9. PON enzim ailesinin aktivitesi ve substratları.....	36
Şekil 10. PON 1'in üç boyutlu yapısı.....	38
Şekil 11. PON I enziminin insan vücudundaki işlevleri	41
Şekil 12:CA'nın katalizlediği reaksiyon.....	42
Şekil 13. CA enziminin aktif bölgesi.....	43
Şekil 14. CA'nın çalışma mekanizması.....	44
Şekil 15. CA izoenzimleri ve yerleşimleri.....	45
Şekil 16.CA-IX proteinin yapısı.....	47
Şekil 17. Standartlaştırılmış beta katsayıları.....	61
Şekil 17. Standartlaştırılmamış beta katsayıları.....	62

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Kronik otitis mediyadaki risk faktörleri	19
Tablo 2. Otitis Medianın Komplikasyonları	30
Tablo 3. Komplikasyonların erken semptom ve bulguları.....	31
Tablo 4. Hasta grubunda PON I EU ve CA-IX (ng/mL) parametreleri üzerine cinsiyet ve yaşın etkisinin yol analizi ile incelenmesi.....	56
Tablo 5. Gruplara göre PON I EU ve CA-IX (ng/mL) parametrelerinin karşılaştırılması	57
Tablo 6. Hasta grubunda PON I EU ve CA-IX (ng/mL) parametreleri üzerine KOM taraf (sağ/sol/bilateral olarak bakıldı) etkisinin yol analizi ile incelenmesi.....	58
Tablo 7. Hasta grubunda serum PON EU değeri üzerine bağımsız değişkenlerin etkisinin yol analizi ile incelenmesi.....	60
Tablo 8. Hasta grubunda serum CA-IX değeri üzerine bağımsız değişkenlerin etkisinin yol analizi ile incelenmesi.....	61

1.GİRİŞ

Kronik otitis media, temporal kemiğin tüm havalı boşlukları; mastoid, orta kulak ve östaki mukozasının kronik enflamasyonudur [1].Bu hastalığın prevalansı tüm dünyada 65-330 milyon arasında gösterilmektedir .Bu hastaların %60'ında işitme kaybı ve bununla birlikte otore mevcuttur [2] . Bu durumun insan hayat kalitesini ciddi anlamda düşüren bir faktör olduğu da ortadadır. Bunlar dışında tedavisiz KOM'un ya da tedaviye rağmen komplikasyon safhasına geçen KOM'un insan hayatını tehdit edebilen ciddi tablolara (menenjit, beyin apsesi, epidural apse, lateral sinüs tromboflebiti vb.) da sebep olduğu bilinmektedir. Bu sebeple bu hastalığı patogenezinin iyi anlaşılması insan sağlığı açısından da önemlidir.

Çalışmalar göstermiştir ki kronik inflamasyona sebep olan hastalıklarda vücudun oksidatif stresi artmıştır. İnsan vücudundaki inflamatuvar/antiinflamatuvar denge inflamatuvar tarafa doğru kaymıştır [3]. Biz de bu çalışmamızda bu dengede önemli rolleri olduğu bilinen PON I ve CA-IX enzimlerinin kronik otitis media gibi inflamatuvar yolların aktif olduğu bir hastalığa sahip insanlarda serum değerlerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kulak Embriyolojisi

Dış, orta, iç kulağın embriyogenik gelişimi, üç ayrı yerden ve üç ayrı germ yaprağından olur. Dış kulak ve orta kulak brankial yarık ve ceplerden iç kulak ise, nöral ektodermden gelişir. İç kulak 20. günde ektoderm yüzeyinde otik disk adı verilen bir alan olarak başlar. Disk içe doğru kıvrılır ve otik çukur oluşur, yüzey ile olan bağlantılar kesilir ve 4. haftada otik vezikül oluşur. Otik vezikülün dorsomedial kısmından utrikulus, semisirküler kanallar ve endolenfatik duktus gelişir; ventral kısmından duktus koklearis ve sakkulus gelişir. Fossa otika, otik vezikül haline geçerken bir kısım epitel hücresi ayrılarak statoakustik ganglionu oluşturur. Bu gangliyonun gelişen sinir lifleri makula, krista ve korti organına ulaşırlar. Ektodermden gelişen membranöz labirentin etrafını mezodermden gelişen kıkırdak

yapı sarar. Bu daha sonra ossifiye olarak kemik labirenti oluşturur. İç kulak kemik yapıları ve kemikçikler embriyonel yaşamın 4. ayında yetişkinlerdeki çaplarına erişirler. Buna karşılık mastoid kemik ve kafa tabanı kemikleri gelişmelerine doğumdan sonra da devam ederler. Bu yüzden östaki tüpünün çalışmasında çocuklarda büyüklere oranla bazı fonksiyon yetersizlikleri söz konusu olabilir. Östaki borusu ve orta kulak birinci endodermal cebin dışa doğru gelişmesinden meydana gelir. Orta kulak 3. haftadan başlayarak gelişir. 4. haftadan sonra östaki borusu ve orta kulak birbirinden ayrılır. 30. haftada orta kulağın gelişimi aşağı yukarı tamamlanır [4].

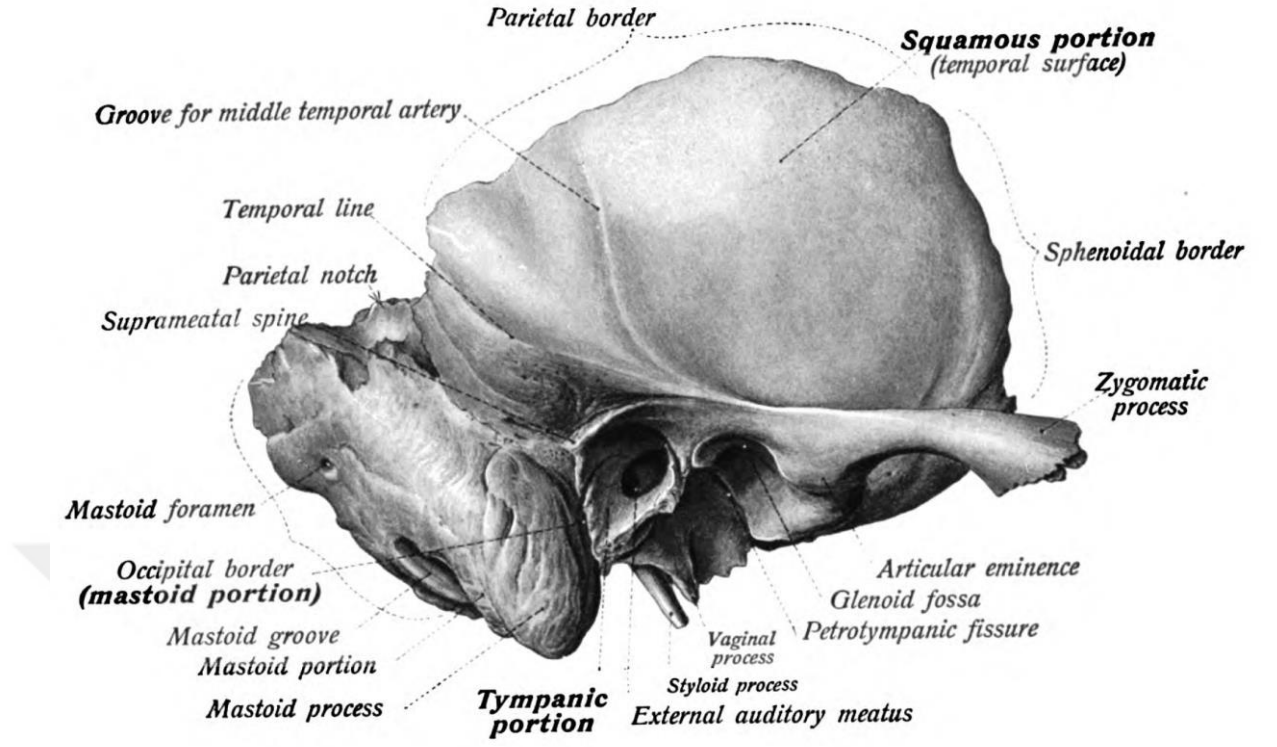
2.2.Kulak Anatomisi

2.2.1 Temporal Kemik Anatomisi

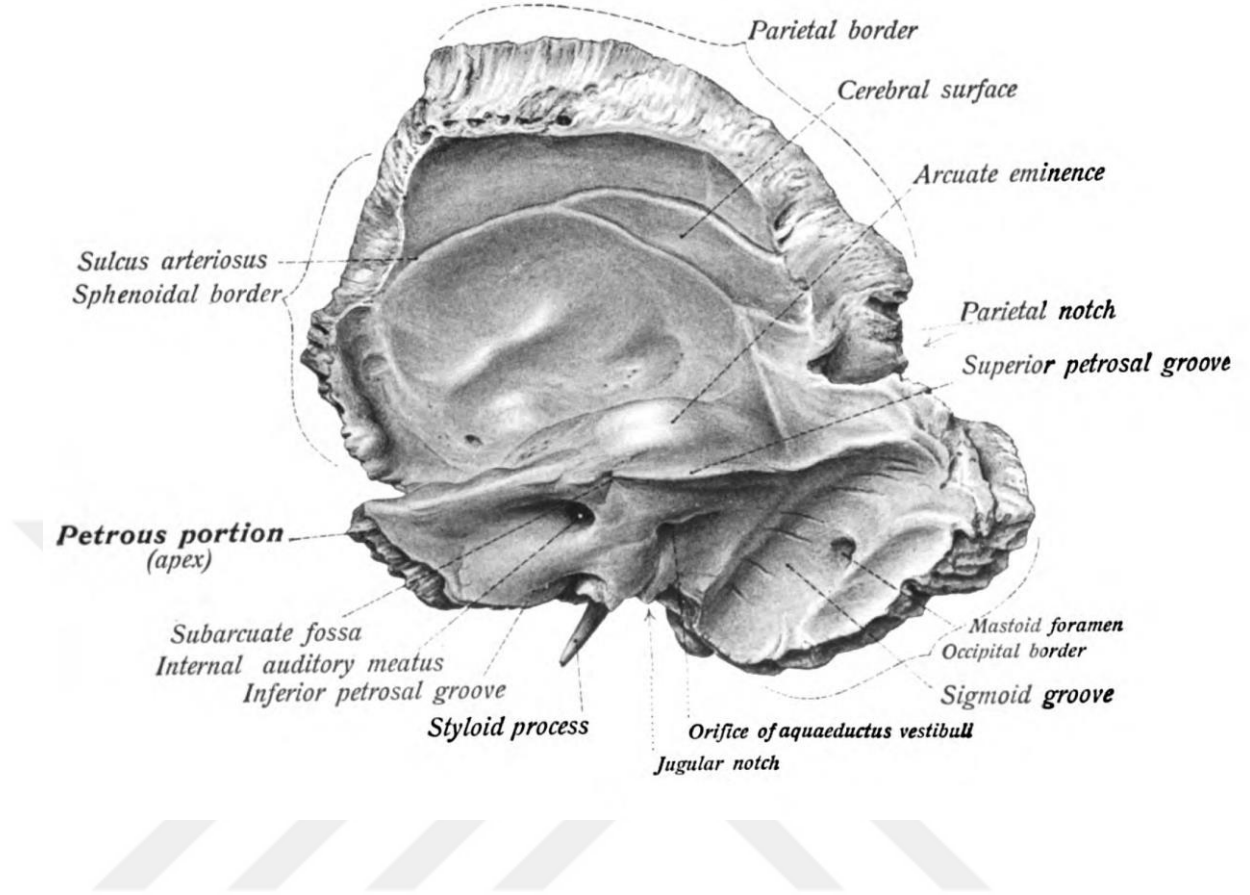
Temporal kemik; parietal, sfenoid, oksipital ve zigomatik kemik arasında yerleşmiştir. Kafatasının yan ve alt duvarının oluşumuna katılır. Bu nedenle aynı zamanda kafa tabanının da bir parçasıdır. İşitme ve dengenin periferik organı olan kulak, temporal kemik içerisinde yerleşmiş bulunur.

Temporal kemiğin beş ayrı parçası vardır.

1. Skuamöz parça
2. Mastoid parça
3. Petröz parça
4. Timpanik parça
5. Stiloid çıkıntı



Şekil 1. Sağ temporal kemiğin dış taraftan görünüşü Staubesand J. (Çeviri Editörü: Arıncı K.) Sobotta İnsanAnatomisi Atlası Baş, Boyun, Üst Ekstremiteler ve Deri 1. Cilt. Münih: Urban&Schwarzenberg; 1990.



Şekil 2. Sağ temporal kemiğin iç taraftan görünüşü Staubesand J. (Çeviri Editörü: Arıncı K.) Sobotta İnsan Anatomisi Atlası Baş, Boyun, Üst Ekstremiteler ve Deri 1. Cilt. Münih: Urban&Schwarzenberg; 1990.

Squamöz parça

Temporal kemiğin; Parietal kemik, frontal kemik ve sfenoid kemiğin büyük kanadı ile eklem yapan, vertikal bir yaprağa benzeyen kısmıdır. Dış yüzeyi temporal kas için tutunma yeri olup, linea temporalis ile sınırlanır. Linea temporalis, temporal kasın origosu olup, ayrıca önemli bir cerrahi kılavız yeridir. Dış yüzünün arka üst kısmında A. Temporalis Media'nın geçtiği bir oluk bulunur. Squamöz parçanın iç yüzü orta kafa çukuru ile ilişkilidir, ayrıca A. Meningea Media'nın oturduğu derin bir oluk bulundurulur. Dış yüzünün alt kısmında öne doğru uzanan, Processus Zygomaticus bulunur. Processus zygomaticus, masseter kasınının yapıştığı yerdir, ortasında Fissura

Petrotimpanica (Glasser yarığı) denilen yarık bulunur ve çıkıntının altındaki Fossa Mandibularis'i ikiye ayırır [5,6].

Mastoid Parça

Temporal kemiğin en büyük kısmını oluşturur. Kemiğin arka ve üst kısmında yer alır. Petröz ve squamöz parçaların oksipital ve parietal kemiklerle birleşmelerinden meydana gelir.

Dış yüzünde squamöz parçanın petröz parça ile birleşmesinden oluşan petrosquamöz suture bulunur. Bu suture, zigomatik kökten ortaya doğru uzanarak orta kafa çukurunun alt sınırını yapar. Buna Linea Temporalis Superior denir. Dış kulak yolunun arka üst kısmındaki küçük kemik çıkıntıya Henle spini ya da suprameatal spin denir. Henle spininin arkasındaki delikli bir görünüme sahip alana da Area Cribroza adı verilir. Mastoid parçanın alt dış yüzüne Sternokleidomastoideus kası yapışır.

Mastoidin iç yüzünde Sulkus Sinus Sigmoidea adı verilen derin bir oluk bulunur. Buraya Sigmoid Sinus yerleşir. Sigmoid sinüs, mastoid kavitenin posterior sınırını oluşturur. Transvers sinüsün devamıdır, mastoid antrumda derinden seyrederken, fasiyal sinirin medialinden juguler bulbaya yönelir. Sigmoid sinüs mastoid korteksin birkaç mm. derininde yerleşiktir. Sigmoid sinüsün en yüzeysel yeri, posterosüperior kısmıdır. Orta fossa, posterior fossa, sigmoid sinüs arasındaki açığa “Sinodural açığı” denir. Mastoid kortekste bu açığın lateralinde “emissarium mastoideum” (Citelli veni) adlı venöz yapı bulunur. Bu ven; sigmoid sinüsün, orta fossa ve temporal skuamayı drene eden venlerle birleşmesini sağlar.

Antrum, anterosüperior kısmında aditus ad antrum aracılığı ile epitimpanuma ulaşır. Antrumun üst duvarına tegmen antri adı verilir. Medial duvarında labirent, anteromedialde ise lateral semisirküler kanal (LSS) yer almaktadır. LSS'in lateralinde inkusun gövdesi ile kısa kolu yer alır. Üstte orta kafa çukuru dural laminası ortaya çıkmaktadır. Temporal çizgiye doğru yapılan turlama ile bu bölgeye ulaşılır. Orta kafa çukuru laminası inceltildiğinde dura gözükabilmektedir. Dura, vaskülarize bir yapıdır, bu nedenle pembe bir reflesi vardır. Önde zigomatik bölgeden sinodural açığa doğru ve üstte superior petrozal sinüse doğru uzanım gösterir. Superior petrozal sinüsün anteromedial yerleşimi nedeni ile, orta kafa çukuru dural laminası medialde labirente doğru uzanım gösterir. Orta kafa çukuru çatısı, orta kulağın tavanı (tegmen) tarafından

oluşturulur. Tegmen; üç kısımda incelenir: Tegmen mastoidea, tegmen antri ve tegmen timpani. Arka kafa çukuru dural laminası ise; superiora superior petrozal sinüs, lateral ve inferiora sigmoid sinüs, medialde posterior semisirküler kanalla sınırlı büyük bir kemik laminadır. Sigmoid sinüsü ortaya koyduktan sonra medialde karşılaşılacak yapı posterior fossa dural laminasıdır. Posterior fossanın büyük bir kısmı; tegmen mastoidei, superior petrozal sinüs ve kemik labirent arasında çizilen hayali bir üçgen olan Trautman üçgeni içerisinde bulunur [7]. Mastoid kemiğin iç ve dış yüzeyleri arasında mastoid hava hücreleri denilen, içi hava dolu hücreler bulunmaktadır. Bunların en büyüğüne Antrum adı verilir. Mastoid kemik, iki yaşından sonra lateral kısmı öne ve aşağıya doğru büyüyerek Processus Mastoideus'u oluşturur [8].

Petröz Parça

Piramide benzeyen bir temporal kemik bölümüdür. Kafa tabanı, sfenoid ve oksipital kemikler arasındaki açığa yerleşmiştir. Bu piramit yapının, Bir tepesi, apex partis petrosae adı verilen, üç yüzü ve üç kenarı bulunur. Sfenoid kemik ile birleştiği noktada Foramen Lacerum adı verilen bir açıklık oluşur. Bu açıklıktan a. Meningia media geçmekte ve bu yolla kafa içerisine girmektedir.

Petröz parça orta kafa çukuru ile komşudur. Ön tarafı, sfenoidin büyük kanadı ve M. Tensor Timpani'nin yarım kanalı ile sınırlıdır. Foramen Laserum'un arka yarısını İnternal karotid arter kaplamaktadır ancak arter foramenin içerisinden geçmez. Ön yüzde bazı önemli yapılar bulunur:

Ön kenarının tam ortasında eminentia arcuata adlı bir tümsek bulunur, superior semisirküler kanala tekabül eden bu tümseğin altında anterior semisirküler kanal bulunur. Eminentia arcuata'nın ön ve dış yanında bulunan, küçük ve düzgün alana tegmen tympani adı verilir. Kavum timpaninin tavanını oluşturur ve malleusun başı ile komşudur. Tegmen tympanini önünde ise apekse doğru yaylanan iki delik ve devamlarında olukları vardır. Bunlardan içteki Hiatus Kanalis Nervi Fasialis , dıştaki ise N. Petrosus Superfisialis ve A. Meningea Media'nın petrozal dalının geçtiği kanaldır.

Petröz kemiğin arka yüzü vertikaldir ve arka kafa çukuru ile komşudur. Ön ve arka yüzlerinin birleşme noktasında bulunan oluğa, sinus petrosus superior yerleşir.

Bu alanda dura, kemiğe sıkıca yapışıktır. İnferior Petrozal Sinüs ise piramidin alt ve arka yüzlerinin birleşme noktasına yerleşmiştir. Arkada oksipital Kemik ile birleştiği noktada sigmoid sinüse katılır. Arka yüzde meatus akustikus internus'un iç ağzı yer almakta olup, dura burada da kemiğe sıkıca yapışıktır. Meatus akustikus internusun iç ağzından, VII. ve VIII. kranial sinirler ile koklear damarlar temporal kemiğe girerler. Tabanın alt yüzü yatay planda olup oksipital kemik ile beraber Foramen Jugulare'yi oluşturur. Bu bölgenin dış tarafından, sigmoid Sinüs geçer ve bu bölgede inferior petrozal sinüs ile birleşir. Deliğin iç yanında ise IX. sinir ve ganglionu, X. sinir ve Arnold Ganglionu ile XI. sinir bulunur. Deliğin dış tarafının hemen önünden juguler ven bulbusunun yerleştiği geniş bir fossa vardır.

Foramen jugulare'nin önünde Canalis Caroticus'un eksternal aperturu bulunur. A. Karotis Interna buradan kafa içerisine girer. Karotis kanalının arka kenarında juguler fossadan kendisini ayıran kemik levhadaki küçük bir çukur yer alır, buna Fossula Petroza denir. İçerisine XI. Sinirin ganglionu yerleşmiştir. Bunu altında ise bir delik daha yer alır, bu deliğe kanalikulus timpanikus adı verilmiştir. Jacobson Siniri ile A. Faringea Assendens'in bir dalı buradan ortakulağa girer. Juguler Fossa'nın arka ve dış tarafında Processus Styloideus bulunur. Stiloid çıkıntının arkasında ise Foramen Stilomastoideum bulunur. Burası VII. Kafa sinirinin kafa dışına çıktığı yerdir [9].

Timpanik Parça

Timpanik parça, dış kulak yolunun ön, arka ve kısmen alt kısmını oluşturmaktadır. Ön alt kısmının ortası çok ince olup Foramen Huschke adı verilen küçük delikler içerir. Timpanik kemik üst kısmı açık kalmış bir halka gibidir. Bu açıklığa Rivinus Çentiği denir. Timpanik kemiğin iç nihayeti dar bir oluk şeklinde olup Sulkus Timpanikus adını alır. Kulak zarının Pars 8 Tensa kısmı buraya yerleşir. Pars Flaccida da ise halkanın açık kalan kısmına yerleşir [9].

Stiloid Parça

Stiloid parça timpanik parça aşağısında öne ve inferora doğru uzanan 2.5 cm'ye kadar varan çıkıntıdır [9].

2.2.2. Dış Kulak Anatomisi

Kulak kepçesi ve dış kulak yolu olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Terminal parçayı ise timpanik membran oluşturur. Timpanik membran; dış kulak yolunu orta kulak boşluğundan ayıran oblik yerleşimli bir perdedir. Uzunluğu 10-11 mm, genişliği 8-9 mm dir. Dış yüzü hafifçe konkavdır, bu konkavlığın merkezi umbo olarak bilinir ve malleus malleinin timpanik membrana tutunma yerini işaret eder. Manibrium malleinin zarda yaptığı kabartıya stria mallearis adı verilir. Strianın üst ucundan öne ve arkaya doğru ilerleyen plica mallearis anterior ve posterior adlı iki plika bulunur. Bu plikaların üst kısmında kalan zar parçasına pars flaccida , alt kısmında kalan zar parçasına pars tensa denir [10].

Timpanik membran dıştan içe doğru kütanöz, fibroz ve mukozal tabaka olmak üzere 3 tabakadan oluşur.

- Kutanöz tabaka, dış kulak yolunu örten derinin devamıdır.
- Fibröz tabaka, radial ve sirküler tarzda seyreden liflerden yapılmıştır, lamina propria da denir.
- Mukozal tabaka, cavum timpaniyi örten mukozanın devamıdır.

Pars tensanın çevresi anulus fibrokartilajinosus adı verilen halka ile çevrilidir. Bu halka dış kulak yolunun medial ucunda annulus timpanikus adlı kemik halka üzerinde bulunan sulkus timpanikusa tutunur. Bu sulkus üstte rivinyus çentiği adında bir açıklık bırakır [11]. Pars flaccidada orta tabaka fibröz dokudan fakir olup, çok ince gevşek yapıdadır, pars tensa kalındır.

Topografik olarak kulak zarı dört bölgeye ayrılır. Manibrium malleiden geçen bir çizgi ve buna dik umbodan geçen diğer bir çizgi ile ön-üst, ön-alt, arka-üst, arka-alt diye dört kadrana ayrılır (Şekil 3) [12].

Ön-üst kadranda östaki tüpünün ağzı ve tensör timpani kası bulunur.

Ön-alt kadranda carotis internanın kanalı bulunur.

Arka-alt kadranda promontoryum ve yuvarlak pencere bulunur.

Arka-üst kadran arkasında inkusun uzun kolu, stapes ve oval pencere bulunur.



Şekil 3:Sağ timpanik zarın endoskopik görünümü (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi KBB polikliniği)

2.2.3 Orta Kulak Anatomisi

Timpanik membran ile kemik labirent arasında yer alan boşluktur. Temporal kemikte lokalize , yüzeyi mukoza ile örtülü, hava içeren bir yapıdır. Östaki borusu aracılığıyla nazofarenks, aditus aracılığıyla mastoid hücreler, oval ve yuvarlak pencereler aracılığı ile de iç kulak ile ilişkilidir. Orta kulak, vibrasyonu timpanik membrandan iç kulağa iletmektedir, bunu hareketli kemik zinciri sayesinde gerçekleştirir.

Orta kulak boşluğunun ön, arka, üst, alt, iç ve dış duvarları farklı anatomik yapılarla çevrelenmiştir.

Üst Duvar: Tegmen timpani de denen bu duvar ; orta fossa durası ile komşudur.

Alt duvar: Bulbus vena jugularis ve vena jugularis ile komşudur.

Ön duvar: İnternal karotis arter, östaki tüpü, tensör timpani kası ile komşudur.

İç duvar: Bu duvar; promontoryum, fossula fenestra vestibuli (oval pencere), fossula fenestra cochlea (yuvarlak pencere), processus cochleiformis adlı yapıları bulundurur.

Arka duvar: Mastoid ile ilişkili olan duvardır. Stapes kas tendonunun çıktığı “*eminentia pyramidalis*” (piramidal eminens) adlı yapı buradadır. Piramidal eminensden kulak zarına paralel dik bir düzlemle orta kulağı ikiye ayırdığımızda içteki bölümde 3 önemli yapı vardır: Oval pencere, yuvarlak pencere ve sinüs timpani. Piramidal çıkıntı sinüs timpaninin dış tarafını yapar. Sinüs timpaninin alt tarafını yuvarlak pencere, üstünü subikulum, iç duvarını pontikulus yapar. Eminentianın dışında fasiyal reses adlı bir çukurluk bulunur. Bu çukurun dış tarafını dış kulak yolu ve korda timpani, arka ve üstünü ise fossa inkudis sınırlar [4,13].

Dış duvar: Skutum, kulak zarı ve hipotimpanum bulunur.

Orta kulak boşluğu incelenirken, 6 anatomik bölgeye ayrılır [14,15].

1) Epitimpanum (Attik): Fasiyal sinir timpanik parçası ve timpanik membran üzerinde kalan bölgedir.

2) Mezoimpanum: Timpanik membranın medialine karşılık gelen bölgedir.

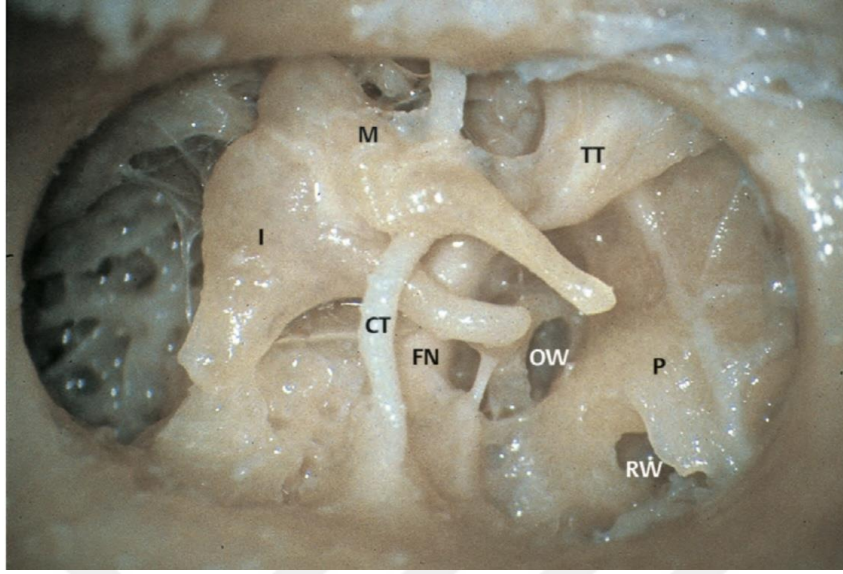
3) Hipotimpanum: Sulkus timpanikus ve timpanik membranın inferiorundaki bölümüdür.

4) Antrum: Attığın hemen posterioruna karşılık gelen bölümdür.

5) Aditus ad antrum: Epitimpanumdan antruma uzanan açıklıktır.

6) Mastoid sellüler yapı: Orta kulak mukoperiostiumunun devamı olması nedeni ile timpan boşluğu yapıları arasında kabul edilir.

Orta kulakta timpanik membran ile oval pencere arasında dizilen ve birbirleriyle eklem yapan üç tane hareketli kemikçik bulunur ; bunlar malleus, inkus ve stapeştir.



Şekil 4: Atikotomi sonrası sağ timpanik kavite. M: Malleus, I: İnkus, TT: Tensör Timpani, P: Promontoryum, RW: yuvarlak pencere nişi, OW: Oval pencere, CT: Korda Timpani, FN: Fasiyal sinir (Middle ear Middle Ear and Mastoid Microsurgery, 2nd Edition, Mario Sanna, Hiroshi Sunose, Fernando Mancini, Alessandra Russo, Abdelkader Taibah, Maurizio Falcinoi. 2nd ed. New York, NY Thieme Publishing, 2012)

Malleus: Orta kulaktaki en büyük kemikçiktir. Lateralde, TM ile ilişkidir. Baş, boyun, manibrium, anterior ve lateral proçesten oluşur. Malleusun başı inkusun korpusu ile sinoviyal eklem yapar. Tensor timpani kası tendonu malleusun boynuna ve manibriuma yapışır. Bu kas manibriumla birlikte kulak zarını mediale çeker.

İnkus: Malleus ile stapes arasında yer alan bu kemikçik; korpus, kısa ve uzun proçeslerden oluşur. Posterior ligament ile fossa inkudise, süperior ligament ile epitimpanik resese tutunur. İncus korpusu, malleus başı ile eklem yapar. Kısa kol, fossa inkudise yerleşir. Uzun proçesin ucunda processus lentikularis denen ve stapes başı ile sinoviyal eklem yapan bir kısım bulunur.

Stapes: Bu kemiçik; korpus, kısa ve uzun proçeslerden oluşur. Taban, ligamentum annulare ile fenestra vestibüliye tespit edilir. Arka bacağın üstüne stapes kasının tendonu yapışır [16].

Orta kulakta kemikçikler ile duvarlar arasında yer alan fold (katlantı) ve ligamentler, kemikçikler için stabilizasyon sağlarken diğer taraftan havanın orta kulak bölümlerine dağılımını etkiler.

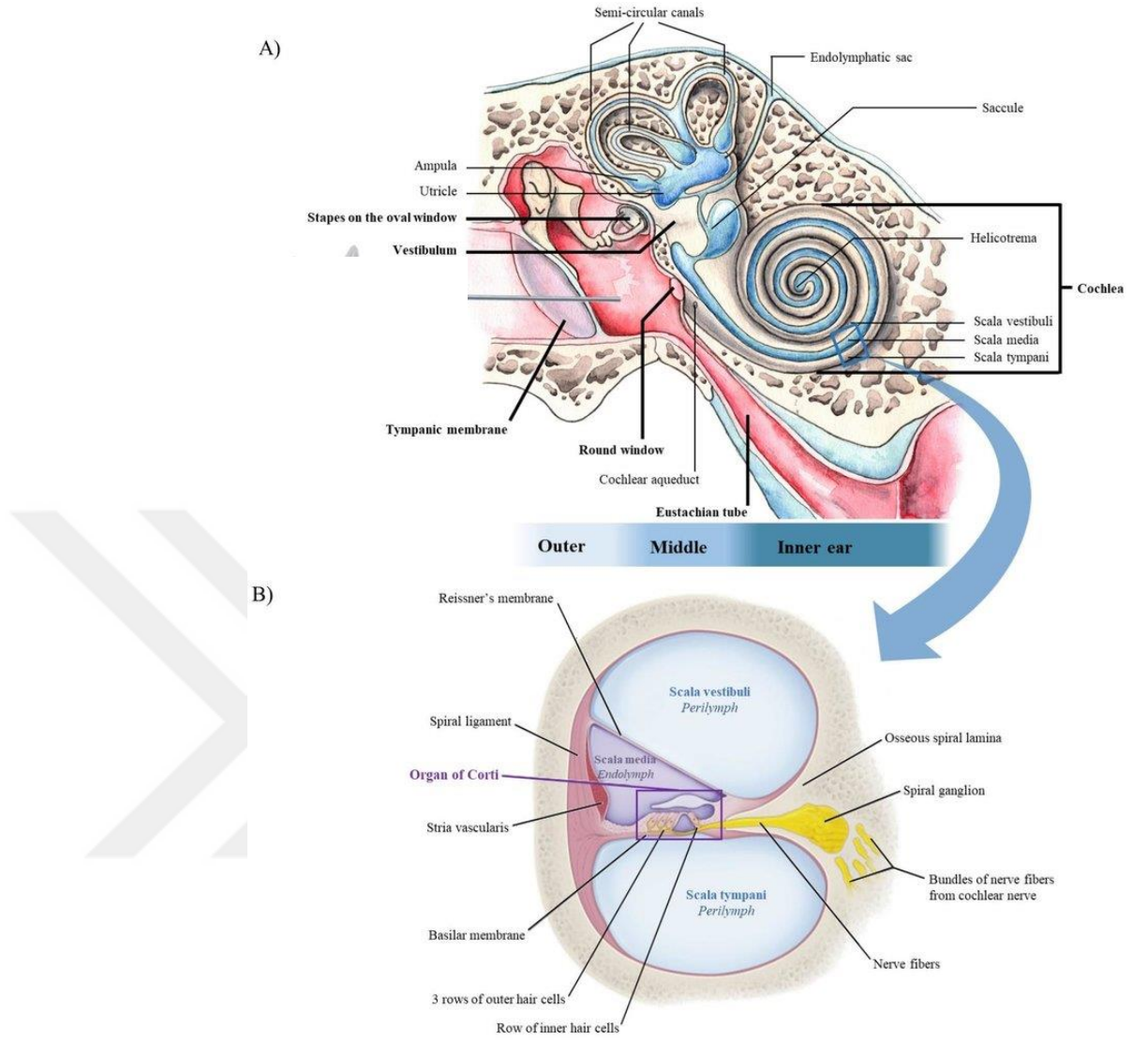
Tensör timpani kası: Orta kulakta semikanalis muskuli tensör timpaniden başlayıp, arkaya dışa doğru uzanarak malleus boynuna yapışan bir kastır. Buradan mediale doğru uzanarak processus kokleariformise uzanır. Kendisine dik bir yol izleyerek tuba östakiye uzanır ve sfenoidin büyük kanadına yapışır. Fonksiyonu, manibrumu içe ve arkaya çekerek kulak zarını tespit etmektir. Bu kas, mandibuler sinirin medial pterigoid dalı tarafından inerve edilir.

Stapedius kası: Bu kas, eminentia piramidalisten başlar ve stapesin boynuna yapışır. Stapesin arka bacağını çekip tabanı kaldırarak, iç kulağı yüksek şiddetteki seslerden korur. İnervasyonunu fasiyal sinir yapar.

Korda timpani: Fasial sinirin, en geniş intratemporal dalıdır. Orta kulağın lateral ve arka duvarlarının birleşim yerinden (iter korda posteriusdan) orta kulağa girer ve kulak zarı medial yüzünde anulusa paralel ilerler. Yukarı doğru ilerleyerek tensör timpaninin üstünden geçer ve Petrotimpanik fissürün orta kulağa açıldığı huguier kanalından (iter korda antierius) orta kulağı terk eder. Dilin ön 2/3'lük kısmının tat duyusunu taşımaktadır.

2.2.4 İç kulak Anatomisi

Temporal kemiğin petröz bölümünün derinlerinde yerleşen iç kulak, işitme ve denge ile ilgili yapıların bulunduğu kısımdır. İç kulak, yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulak ile koklear ve vestibüler aqua duktuslar yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır. İç kulak membranöz labirent ve kemik labirent olarak iki kısımda incelenir (Şekil 5) [16].



Şekil 5:A)Orta ve iç kulak anatomisi B)Koklea anatomisi (Maynard and Downes Elsevier-2019)

Kemik labirenti oluşturan yapılar:

1. Vestibulum
2. Kemik semisirküler kanallar
3. Koklea
4. Aquaduktus vestibuli

5. Aquaduktus koklea .

Membranöz labirent, kemik labirentin içinde bulunan içi sıvı ile dolu, çeşitli kanal ve boşluklardan oluşmaktadır. Zar ve kemik labirent arasında perilenf, zar labirent içinde ise endolenf bulunur [17].

Membranöz labirent şu kısımlardan oluşur:

1. Utrikulus
2. Sakkulus
3. Duktus semisirkülaris
4. Duktus endolenfatikus
5. Duktus perilenfatikus
6. Duktus koklearis
7. Korti organı

Kemik Labirent

Vestibulum: Düzensiz ovoid bir kavite olup yaklaşık 4 mm civarındadır. Ön duvar kokleaya komşu iken, dış yan duvarı yuvarlak ve oval pencere aracılığıyla timpanik kaviteye komşudur. Üst ve arka duvarda semisirküler kanallarla birleşir. İç yan duvarda iki reses bulunmakta olup, ön altta sakkulus'un yerleştiği resese sferikal reses, arka üstte ise utrikulus'un yerleştiği resese eliptikal reses adı verilir [18].

Kemik semisirküler kanallar: Superior, posterior ve lateral olmak üzere üç adet semisirküler kanal bulunmaktadır. Bunlar uzayın üç ayrı düzlemine yerleşmiştir. Her biri yaklaşık olarak bir dairenin 2/3'ü kadar olan bu kanallar vestibulumu açılır. Aynı tarafta yer alan üç kanalın düzlemleri birbirlerine dik pozisyonundadır. Anterior ve lateral semisirküler kanal ampullası vestibulumun üst kısmına, posterior semisirküler kanalın ampullası vestibulumun arka kısmına açılır.

Koklea: İç kulağın ön kısmında bulunan , salyangoza benzeyen kemik bir tüptür. Tabanına basis koklea, tepesine apeks koklea denir. Üç kısımdan oluşur: Modiolus, kanalis spiralis koklea ve lamina spiralis ossea .

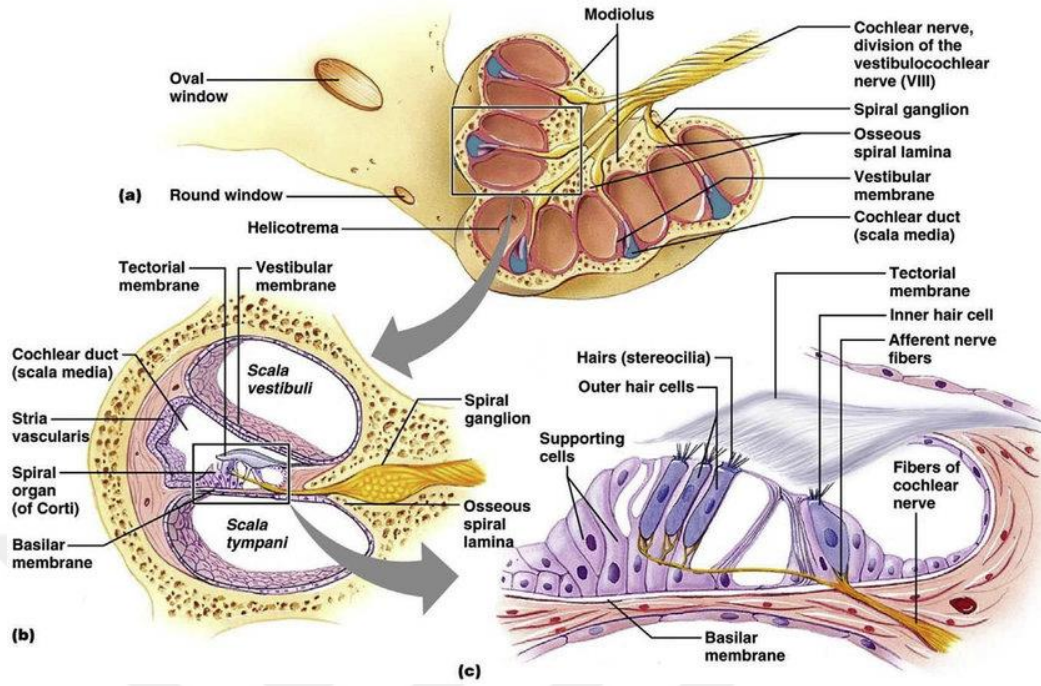
Modiolus, kokleanın eksenini oluşturur. Kanalis spiralis koklea ise oluşan bu eksenin etrafında 2,5 defa spiral şeklinde dolandır. Modiolus boyunca uzanan longitudinal kanallar mevcuttur, bu kanalcıkların içinden koklear sinir lifleri geçer. Bu kanalcıkların hepsi modiolusun spiral bir şekilde olmasından dolayı modiolusun spiral kanalı adı da verilen Rosenthall kanalına açılırlar. Ganglion spirale de denilen Korti organı bu kanalın içinde yer almaktadır.

Modiolusun çevresini iki buçuk defa spiral olarak dolanan kemik yola “Lamina spiralis ossea” adı verilir. Vestibulun ön alt kısmından başlayan bu yol, zirve veya kupula adı verilen kapalı bir uçla sonlanır. Baziler membran adı verilen fibröz bir tabaka ile devam eder ve karşı duvara ulaşarak kanalis spiralis kokleayı ikiye böler: Skala vestibuli (Vestibulum'a açılan üst parça) ve skala timpani (fenestra koklea aracılığıyla kavum timpaniye açılan alt parça). İki skalayı, kokleanın tepesinde birleştiren helikotrema adlı bir delik bulunur. Lamina spiralis ossea'nın serbest kenarı ile kanalis spiralis kokleanın dış yan duvarı arasındaki baziller membranın üzerinde, korti organı (organum spirale) adı verilen işitme organı bulunur (Şekil 6).

Aquaduktus vestibuli: Vestibulumun iç yan duvarından başlayıp; petröz kemiğin fossa subarkuata denilen çukurunda sonlanam bir kanaldır. İçinde zar labirente ait duktus endolenfatikus ve onun ucunda sakkus endolenfatikus vardır [18].

Aquaduktus koklea: Skala timpaniden başlayıp petröz kemik alt yüzünde subaraknoidal boşluğa açılan kemik kanaldır. Bu kanal içinde duktus perilenfatikus ve v. kanalikuli koklea vardır [18].

Şekil 6: Koklear anatomi illüstrasyonu. (Anatomybody-charts, 2016).



Membranöz Labirent

Membranöz Semisirküler Kanallar: Şekil bakımından içerisinde bulundukları kemik semisirküler kanallara tamamen uygundur. Kanal boşluğunun ancak 1/4'ünü doldurur. Her bir membranöz ampullanın kemik ampullaya yapıştığı yerde bir çıkıntı bulunur. Bu çıkıntılara krista ampullaris adı verilir. Üzeri duyu ve destek hücreleri içeren nöroepitel tabaka ile örtülüdür. Bu tabakanın üzeri ise kupula adı verilen jelatinöz bir madde ile kaplıdır. Buralardan n. ampullaris anterior, n. ampullaris posterior ve n. ampullaris lateralis adlı sinirler başlar. Bu üç sinir, daha sonra n. utrikularis ve n. sakkularis ile birleşerek n. vestibularisi oluşturur.

Utrikulus: Vestibulumun medial duvarında eliptik reses içerisinde yer alan, bütün semisirküler kanalların açıldığı bir keseciktir. Utrikulusun eliptik resese yaslanmış duvarında iç yüzde makula yer almaktadır, burada denge ile ilgili spesifik hücreler bulunur. Utrikulusta, duktus semisirkularis'lerin açıldığı beş ve duktus utrikulosakkularis'in açıldığı bir adet delik bulunur.

Sakkulus: Vestibulumun medial duvarında sferik reses içerisinde yer alır. Sakkulusun arka kısmından duktus endolenfatikus başlar ve duktus utrikulosakkularis ile birleşir. Sakkulusun sferik resese bitişik olan medial yüzünde denge ile ilgili

spesifik hücrelerin bulunduğu makula bulunur. Utrikulus ve sakkulusun makulaları birbirine dik yerleşimlidir ve lineer hareketler ile uyarılırlar. Sakkulusta bir tane duktus utrikulosakularis'e ait, bir tane de sakkulusu duktus koklearis'e bağlayan duktus reuniense ait iki delik vardır.

Duktus endolenfatikus: Duktus utrikulosakkularisten doğar. Aquaduktus vestibuli adlı kemik kanal içinde ilerler. Fossa subarkuata'daki sakkus endolenfatikus adlı şişlikte dura mater altında sonlanır.

Duktus perilenfatikus: Aquaduktus koklea içerisinde bulunur, İçinde perilenf denilen sıvı yer alır. Bu yapı, skala timpani ile subaraknoid boşluğu birleştirir.

Duktus koklearis: İki ucu kapalı üç yüzlü bir boru şeklindedir. Tepesinde bulunan kör ucuna çekum kupulare, taban kısmındaki kör ucuna ise çekum vestibulare denir. Çekum vestibulareye yakın bölümünden çıkan duktus reuniens aracılığıyla sakkulusa bağlanır. Duktus koklearis koklear kesitlerde üç duvarlı bir yapı olarak görülür

2.3.Kronik Otitis Media (KOM)

Kronik otitis media, temporal kemiğin tüm havalı boşlukları; mastoid, orta kulak ve östaki mukozasının kronik enflamasyonudur [1]. Klinik tablonun temelini, perforate timpanik membran ile buna eşlik eden otore ve iletim tipi işitme kaybı semptomları oluşturur [19]. Bu tanının konulabilmesi için semptomların 12 haftadan uzun süredir devam ediyor olması gereklidir.

2.3.1.Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Epidemiyoloji

Kronik otitis media tüm dünya için önemli bir sağlık sorunudur. Sadece ılıman iklimlerde yaşayan insanları değil, ekvatoran kutuplara kadar değişen iklim koşullarında yaşayan farklı ırk ve kültür gruplarını etkilemektedir [20]. Kronik otitis media prevalansı tüm dünyada 65-330 milyon arasında gösterilmektedir. Bu hastaların yaklaşık %60'ında klinik olarak saptanan önemli derecede işitme kaybı mevcuttur [2]. Kronik otitis mediada risk faktörleri arasında kalabalık aile, kötü hijyen koşulları,

düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz beslenme, nazofaringeal bölgede yüksek oranda patojen bakterilerin kolonizasyonu, sağlık hizmetlerine erişim güçlüğü yer almaktadır [20,21].

Risk Faktörleri

KOM etyopatogenezinde genetik, çevresel, sosyoekonomik, enfeksiyöz faktör rol oynar. Çocuklar özellikler 6 yaş öncesinde sık otit atakları geçirirler ve bu oran yaş arttıkça azalır [22]. Prospektif bir kohort çalışmasında 3 yaşına kadar izlenen çocukların %49'u 3 bir veya birden fazla AOM atağı geçirirken % 8 oranında rekürren otitis media saptanmış ve yabancı etnik köken (çalışmanın yapıldığı yere göre : Hindistan) genç anne yaşı, erkek cinsiyet, büyük kardeş olmak önemli etiyolojik faktörler olarak gösterilmiştir [23]. Ayrıca çevresel kirlilik, pasif sigara içiciliği, toplum kaynaklı pnömokok enfeksiyonu ve anne sütüyle beslenmemek çevresel nedenler arasında gösterilmektedir [24]. KOM a ait sosyodemografik özelliklerin incelendiği kapsamlı bir çalışmada yoksulluk seviyesinin altında yaşamak önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir [25]. Diğer bir risk faktörü olarak alerjik hastalığı ve üst solunum yolu hastalığı olanlarda, orta kulak hastalıkları daha sık görülmektedir [26]. Üst solunum yolunun özellikle adenovirüs ve respiratuar sinsityal virüs kaynaklı enfeksiyonları diğer etkenlere göre daha sık olarak orta kulak hastalıkları ile komplike olmaktadır [27]. Ayrıca immüniteyi etkileyen hastalıklar (diyabetes mellitus, kronik hastalıklar, immün sistem bozuklukları), beslenme bozuklukları, alerji, nazofarenksdeki hipertrofik lenfoid dokunun varlığı, kraniofasial malformasyonların varlığı, AOM ve SOM'un yetersiz ve uygun olmayan tedavisi etiyolojik faktörler arasında yer almaktadır [28]. Gaztroözefagial reflü (GÖR) ve mide içeriğinin orta kulağa geçişi etiyolojide suçlanmaktadır [29]. Bu faktörler dışında otitis medianın kronikleşmesinde büyük önemi olan iki lokal faktör de Östaki tüpü ve mastoidin durumudur. Eustachi borusu siliver aktivite, havalanma ve koruyuculuk görevine sahiptir. Yapılan araştırmalarda KOM hastalarının mastoid kemiklerinin sağlıklı insanlara göre daha sklerotik ve havalanmasının az olduğu bulunmuştur [28]. Kronik otitis mediaya ait risk faktörleri aşağıdaki tabloda (tablo 2.1) özetlenmiştir:

Tablo 1. Kronik otitis medyadaki risk faktörleri:

Kronik Otitis Mediadaki risk faktörleri
1. Irk ve genetik faktörler
2. Kraniofasial anomaliler
3. Kötü sosyoekonomik durum
4. Kötü ve yetersiz sağlık hizmetleri
5. Rekürren ve seröz otitis media
6. Sık üst solunum yolu enfeksiyonu
7. Bağışıklık sistemi bozuklukları
8. Waldeyer Halkasında lenfoid hiperplazi (adenoid hiperplazi)
9. Gastroözefageal reflü

2.3.2. Patogenez

Kronik otitis media , patogenezinde çevresel, bakteriyel ve genetik faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel kompleks bir hastalık gurubu olarak değerlendirilmektedir [30]. Akut, rekürren ve efüzyonlu otitler KOM öncüleridir. Bakteriyel biyofilm, KOM patogenezinde önemli bir diğer faktördür. Bakterilerin ürettikleri biyofilm, tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı direnç oluşturur, rekürren enfeksiyonları kolaylaştırırken patojenin eradikasyonunu güçleştirir. Ayrıca orta kulak yapılarına sıkıca yapışarak kemiklerde osteit ve mukozada ülserasyonlara sebep olur [31].

Çalışmalar, KOM hastalarında IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin seviyesinde artış olduğunu gösterilmiştir [32]. IL-8, OM'nın kronikleşmesinde önemli bir role sahiptir. KOM hastalarının orta kulak mukozasında, IL-8 dışında mRNA, TNF-a, IL-6, IL-1b ve 7 IFN-c düzeyleri de yüksek izlenmektedir. Bu proinflamatuvar sitokinlerin artışı, OM kronikleşmesi ve doku hasarı ile sonuçlanmaktadır [33].

2.3.3. Mikrobiyoloji

Orta kulak enfeksiyonunda en önemli patojenler bakterilerdir. KOM'da en çok izole edilen patojenler (sırasıyla); Pseudomonas Aeruginosa, Staphylococcus Aureus , Proteus Volgaris ve Klebsiella Pneumoniae'dır [34,35].

Pseudomonas Aeruginosa orta kulak epiteli içinde yerleşir. Eradikasyonu zor bir bakteridir, çünkü orta kulak epitelin hücre membranında bulunan protein kinaz alfa'nın fosforilasyonunu artırarak aktin yoğunlaşmasına neden olur. Böylece epiteli

kalkan olarak kullanmış olan patojen, salgıladığı toksinler aracılığıyla hem kan dolaşımını azaltıp hem konakçının immün yanıtından kurtulmaktadır [36–38].

KOM'da anaerobik patojenler de izlenebilmektedir. Bunlardan en önemlileri arasında *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella melaninogenica* ve *Fusobacterium* spp. Sayılabilir [39].

2.3.4.Kronik Otitis Media ve Tipleri

Kronik süpuratif otitis media, klinik ve histopatolojik özelliklerine göre tubotimpanik ve attikoantral hastalık olarak ikiye ayrılır [40].

Tubotimpanik Hastalık

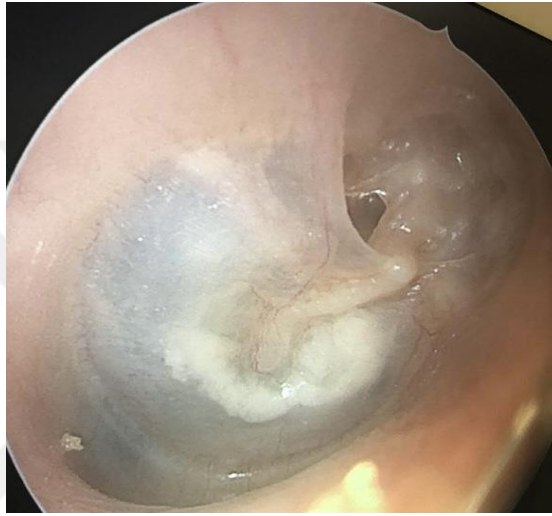
Mukozal tip veya güvenli (safe) tip olarak da isimlendirilir. Kolestetom ile birlikteliği çok nadirdir. Kulak zarındaki perforasyon pars tensa ile sınırlıdır ve fibröz anulus çoğunlukla sağlamdır. İyi seyirlidir ve kemikçiklerde hasar beklenmez ve ileri derecede olmayan iletim tipi işitme kaybı söz konusudur [40]. (Şekil 7)



Şekil 7: Tubotimpanik hastalıklı santral perfore timpanik zarın endoskopik görünümü (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi KBB polikliniği)

Attikoantral Hastalık

Skumöz tip veya güvenli olmayan (unsafe) tip olarak da isimlendirilir. Enflamasyon temelde attikte, sinüs timpaniyi de içerecek şekilde posterior timpanumda ve timpanik istmusedir (aditus ad antumu da içerecek şekilde). Kulak zarında pars flaksida bölgesinde perforasyon veya retraksiyon cebi izlenebilir. Bu hastalarda klinik tabloya genellikle kolesteatom eşlik edebilir ve kolesteatomla birlikte kemikciklerde erozyon sık izlenir [40].



Şekil 8: Attikoantral hastalıklı attikte perfore timpanik zarın endoskopik görünümü (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi KBB polikliniği)

Kronik süpüratif otitis media, “tubo-timpanik” ve “attiko-antral” ayırımı yanında, etiyolojisinde rol oynayan faktörler ve histopatolojik özelliklerine göre yapılan, yaygın kullanılan bir başka sınıflandırmaya göre (Lille Sınıflaması) de beş ana gruba ayrılır [41]:

- (1) Alerjik ya da sekretuar tip tubotimpanitis (Lille tip I)
- (2) Kronik mukozal otitis media. (Lille Tip II)

(3) Kronik mukozal ve kemik nekrozu gösteren otitis media.(Lille Tip III)

(4) Özel tip KOM'lar (Kronik Tüberküloz Otitler, Sifilitik otit).

(5) Kolestomatlı KOM

KOM tubotimpanik ve attikoantral özelliklerine göre ise üç sınıfta incelenir

1.Kronik Basit Otitis Media

2.Kronik Mukozal Otitis Media

3.Kronik Kolestomatlı Otitis Media

Kronik Basit Otitis Media

Tubotimpanik özellik taşıır ve prognozu iyidir. Perforasyon pars tensada olup boyutları değişkenlik gösterir. Östaki tüpünden veya dış kulak yolundan kaynaklanan enfeksiyonlara bağlı akıntılı dönemleri olmakla birlikte kuru ve akıntısız dönemleri de vardır. Akıntı pulsatil, kokusuz, mukoid veya mukopürülan karakterlidir. Akıntılı dönemde orta kulak mukozası ödemli ve hiperemiktir. Kuru dönemlerde mukoza pembe olup az miktarda debris ve granülasyon içerebilir. Timpanik membran ve orta kulak mukozasında ince, yüzeysel hyalen plaklar oluşabilir. İşitme kaybının derecesi perforasyonun yerine ve boyutuna, kemikçik destrüksiyonuna ve iç kulağın etkilenmesine göre değişmekle birlikte genellikle hafif derecede iletim tipi işitme kaybı gözlenir.

Kronik Mukozal Otitis Media

Tubotimpanik hastalık grubunda yer alır ancak agresif özellikleri ile kronik basit otitis media'dan ayrılır. Timpanik membrandaki perforasyon geniş veya subtotaldır. Manibrium mallei kısa, orta kulak mukozası hiperemik, ödemli ve hipertrofik görülür. Kemikçiklerin etrafındaki mukoza da hiperemik ve ödemlidir. Granülasyon dokusu, polipler ve kemikçik nekrozları görülebilir. Uzun süren kokusuz, mukoid ve mukopürülan akıntılarla karakterizedir. İşitme kaybı orta kulak patolojisine bağlı olarak değişken olmakla birlikte ileri derece değildir.

Kronik Kolesteatomlu Otitis Media

Kolesteatom en basit tabir ile çok katlı yassı epitelin orta kulak ve temporal kemiğin havalı bölgelerinde bulunması olarak tanımlanabilir. İlk olarak 1838'de Johannes Müller tarafından çok tabakalı yağ tümörü şeklinde tanımlanmış ve 'kolesteatom' olarak isimlendirilmiştir. Ancak bu isimlendirme yanlıştır çünkü kolesteatom bir tümör değildir, yağ ve kolesterol içermez. 1890'da Bezold ve Haberman kolesteatomun, orta kulağa kulak zarındaki perforasyondan giren skuamöz epitelten geliştiğini bildirmişlerdir. Kolesteatom histopatolojisinde kesenin iç kısmında deskuame keratin içeren debris yer alır, debrisin dışında matriks olarak isimlendirilen tabakanın iç kısmını çok katlı yassı epitel dış kısmını ise bağ doku oluşturur. En dışta perimatriks olarak adlandırılan granülasyon dokusu yer alır. Kemik ile temas halindeki perimatriksten salgılanan enzimler kemik destrüksiyonundan sorumludur. Kolesteatom enfekte olursa ölü hücreler parçalanır ağır yağ asitleri ile kolesterolün kristalleri ortaya çıkar ve kolesteatomun kötü kokusunu oluşturur. Kolesteatomun patolojik tanısı için matriks, perimatriks ve kistik yapının birlikte görülmesi gereklidir. Keratin debrislerin görülmesi tanı için tek başına yeterli değildir [42].

Genel olarak kolesteatom, patogenezi ile ilgili mekanizmalara göre edinsel (akkiz) ve konjenital kolesteatom olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.

Konjenital kolesteatom orta kulak ve boşluklarında, doğuştan var olan keratinize yassı epitel artıklarının, progresif genişleyen kistik kitle halini almasıyla ortaya çıkar. Timpanik membran intaktır. İletim tipi işitme kaybı ve nadiren ağrı semptomlarına neden olur.

Kazanılmış kolesteatom'da ise timpanik membranda retraksiyon ve/veya perforasyon, otore (çoğu zaman kötü kokulu), işitme kaybı gibi bulgular izlenebilir. Retraksiyon cebi kaynaklı kazanılmış kolesteatomlarda, retraksiyon cepleri kendi kendini temizleyebilme yeteneğini kaybedip keratin debris biriktirmeye başlayarak, "kazanılmış" kolesteatomları geliştirebilirler. Başka bir mekanizma ile retraksiyon ceplerinden kolesteatom kronik orta kulak basınç disregülasyonu ve/veya bazal hücre

hiperplazisine bağlı olarak gelişebilir. Kazanılmış kolesteatomların diğer bir grubu olan retraksiyon cebi kaynaklı olmayan kolu ise timpanik membran perforasyonuna sekonder ve travma veya iyatrojenik nedenlere bağlı gelişebilir [43].

2.3.5.Klinik Bulgular ve Tanı

Kulak akıntısı:Hastayı doktora getiren önemli bir yakınmadır. Özellikle aktif evrede sık görülür. Kulak akıntısının niteliği KOM'un çeşidine göre değişir. Tubotimpanik tip otitlerde akıntı genellikle serömüköz vasıflıdır ve kokusuzdur. Sekonder enfekte olgularda akıntı pürülan görünüm alır. Uzun süren, tedaviye rağmen kesilmeyen kötü kokulu pürülan akıntılar, çevre ve özellikle mastoid hücrelerdeki osteiti işaret eder. Kemik erimesi durumunda akıntı bazen azalsa da tam anlamıyla kesilmez ve kültürde çoğu zaman pseudomonaslar ürer. Kolesteatomlu KOM'lar süpüre olduğunda ve özellikle kemik nekrozu yaptığında, sekestruma ve osteomiyelite bağlı olarak tipik, ağır ve kötü kokulu akıntıya yolaçar. Bu nedenle kolesteatomlu KOM'larda kötü kokulu akıntı vardır. Akıntının viskozitesinin azalması ve incelmesi, rengini değiştirmesi kemik nekrozu için karakteristiktir. Akıntıda kan görülmesi poliplerin varlığına işaretler. Kanlı akıntılarda DKY'de granülasyon dokusu veya vejetan bir kitle olup olmadığı araştırılmalıdır. Akıntının sarımsı, koyu kahverengi bir karakter alması ve kötü koku bir osteitin işareti olarak kabul edilmelidir [40].

Ağrı: KOM'da genellikle ağrı gelişmez, ağrı olması durumunda komplikasyonun habercisidir. Pseudomonas enfeksiyonlarına sekonder eksternal otit gelişirse ağrı olabilir.

İşitme kaybı: KOM'da çoğunlukla sağlam kulakla karşılaştırıldığında iletim tipi işitme kaybı görülür. Perforasyonlar ve lokalizasyonları, akıntının niteliği, miktarı, osteit, granülasyon ve polipler, kemikçik patolojileri, kolesteatom, timpanoskleroz ve oluşan debriser işitme kaybını ve şiddetini etkiler. Ancak bazen, orta kulaktaki bazı patojiler (polip, burjon ve kolesteatom gibi) iletime yalancı katıkıda bulunabilir. Kemik zincirin sağlam olduğu küçük, santral perforasyonlarda kayıp ortalama 20 dB kadardır. Orta genişlikteki perforasyonlarda yaklaşık olarak 30 dB, totale yakın ve pencereleri gören perforasyonlarda 50 dB'e varan kayıplar olabilir. KOM'da sensorinöral ve miks tip işitme kayıpları da görülebilir. Sensörinöral işitme kaybına

özellikle çok uzun süreli kolesteatomlu veya osteitli KOM'larda sıklıkla karşılaşılır. Mekanizması tam aydınlatılmamış olsa da enfeksiyon sırasında ortaya çıkan enflamasyon mediyatörleri pencere membranlarının geçirgenliğini artırmaktadır. Toksinler, kapsül antijenleri, oksijen saturasyonunun bozulması sonucunda iç kulak etkilenmektedir [40].

Kanama: Genellikle granülasyon dokusu ve poliplerden kaynaklanır. Bu dokular çok frajil özelliktedir ve yüzeysel kan damarları kolaylıkla rüptüre olarak kanamaya neden olabilir.

Baş dönmesi: Kronik otitlerin akut atakları sırasında daha sık görülür. Enfeksiyon esnasında yuvarlak pencere membranının geçirgenliğinin artması ve bakteriyel toksinlerin labirent içine sızması sınırlı labirentite ve baş dönmesine neden olabilir.

Kronik Otitis Media Klinik Devreleri

Klinik olarak KOM:

(1) Aktif evre, (2) İntermitan evre, (3) İnaktif evre ve (4) Skatrisyel evrede olabilir.

Aktif evre: KOM'un aktif evresi sürekli akıntı ile karakterizedir. Akıntının varlığı orta kulak ve ekli boşluklardaki enfeksiyon ve enflamasyonun aktif olarak devam ettiğini gösterir. Bu evrede muayenede perforasyon ve akıntı izlenir. Orta kulak mukozası ödemli ve hiperplazik görünümündedir. KOM'un tipine göre granülasyon dokusu, epitelyal döküntüler ve polipler izlenebilir. Akıntının niteliği KOM'un çeşidine göre değişir. Allerjik orjinli olanlarda genellikle seromüköz vasıflıdır. Akıntının pürülan karakter kazanması sekonder enfeksiyon varlığını gösterir [44].

İntermittant evre: Akıntı zaman zaman kesilir, zaman zaman da sürekli olarak DKY'den gelir. Bu evredeki KOM'larda akıntı ÜSYE veya allerji ataklarını takip eder. ÜSYE'nin gerilemesini izleyerek akıntı durur. Orta kulak mukozası akıntı olduğu zaman ödemlidir. Daha sonra ödem kaybolur [44].

İnaktif evre: Bu evrede akıntı yoktur. Santral bir perforasyon ve kuru bir orta kulakla karakterizedir. Perforasyonun kenarları incelmış ve yer yer yassı epitelle kaplanmıştır. Bu bulgular ya KOM iyileşmesine ya da travma ve parasentez sonunda pars tensada bir perforasyonun kalmasına işaret sayılır. Eustachii tüpü bu vakalarda genellikle açıktır ve valsalva veya benzeri manevralarla perforasyondan hava gelmesi bunu kanıtlar. Bu olgularda hafif iletim tipi bir işitme kaybı vardır. Kemik zincirde erime olması halinde işitme kaybının şiddeti ve tipi değişebilir [44].

Skatrisyel evre: Kronik iltihabın tamamen iyileştiği ve yerinde yer yer fibrotik dokuların görüldüğü evredir. Bu iyileşme adeziv otit veya timpanoskleroz adı altında toplanır. Kulak zarındaki perforasyon kapanabilir ya da kulak zarında küçük bir santral perforasyon izlenir. Ancak bu olgularda ileri derecede iletim tipi bir işitme kaybı olabilir. Bunun nedeni kemikçiklerde erime, orta kulaklardaki yapışıklıklar ve timpanosklerozdur.

2.3.6. Muayene Bulguları ve Tanı

Muayene de otoskop, mikroskop ve açılı endoskoplar kullanılmalıdır. Önce dış kulak yolu temizlenmeli, sonra kulak zarı değerlendirilmelidir. Muayenede perforasyonun yeri ve büyüklüğü, kalan zarın durumu, orta kulak mukozası, polip veya granülasyon dokusu varlığı, attikte retraksiyon cebi olup olmadığı, kemikçiklerin durumu ve kolesteatom olup olmadığı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (Şekil 7 ve 8)

KOM'da tanı için ayrıntılı anamnez, sistemik muayene, odyolojik değerlendirme, kültür antibiyogram ve radyolojik incelemeleri içeren sistematik bir yaklaşım yapılmalıdır.

Semptomların Değerlendirilmesi ve Muayene: Hastanın hikayesinde var olan bulgulara ilave olarak rutin KBB muayenesi yapılır. Otomikroskopik muayenede perforasyonun yeri ve büyüklüğü, akıntının özelliği, aural polip varlığı, orta kulak mukozasının durumu, kemikçiklerin durumu, kolesteatomun var olup olmadığı değerlendirilir. Pnömatik otoskopi fistül olasılığında, atelektazi ve ceplerin hareketliliğini belirlemek amacıyla kullanılabilir [45,46].

Odyolojik Testler: Öncelikle diyapozon testleri yapılır. Daha sonra odyolojik olarak kemik-hava iletimi, konuşmayı alma eşiği ve diskriminasyon skorları ölçümü yapılmalıdır [44,45].

Radyolojik Görüntüleme: Görüntüleme ile tamamlayıcı bilgiler alınabilir. Konvansiyonel grafler, ince kesit bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) karşısında değerini yitirmiştir. Konvansiyonel graflerden en sık kullanılanı Schuller grafisidir. Schuller ile mastoid havalanması ve DKY ile transvers sinüs arasındaki mesafe değerlendirilebilir. Temporal kemik standart BT görüntülemesinde, DKY’de büyük harabiyet yapan nekrotizan eksternal otitler, kemik harabiyeti yaparak kafa içine yayılan KOM’lar, mastoid hücrelerin durumu, orta kulak ve temporal kemik tümörleri değerlendirilebilir [44,45,47]. MRG’nin KOM’da rutin kullanımı yoktur. Fakat gadolinium ile kullanıldığında tümör, kan ve mukozal enflamasyon ayırt edilebilmektedir [44].

2.3.7. Medikal Tedavi

KOM’da tedavinin şekli, olguların otoskopik, odyolojik muayene ve görüntüleme yöntemlerinin bulgularına göre belirlenmelidir.

KOM tedavisinde iki temel hedef mevcuttur; birincisi mevcut enfeksiyonun eradikasyonu , ikincisi kulak zarının tamiri ile oluşan işitme kaybının düzeltilmesi ve tekrarlayan orta kulak enfeksiyonların önlenmesidir [2]. Medikal tedavi ; kolesteatomu bulunmayan, attikoantral hastalığı mevcut ve otitin aktif döneminde olan hastalar için uygundur. Güncel yaklaşımda DKY ve orta kulağın mekanik temizliği ile topikal antibiyotik damlaların kullanması görüşü hâkimdir [48]. Yan etki bakımından ototoksik ve vestibülotoksik olmaması ve aminoglikozidlerden daha etkili olmaları nedeniyle kinolon grubu antibiyotikler topikal olarak en sık tercih edilen ajanlardır [49]. Kortikosteroidler (Deksametazon) dış kulak yolu ya da orta kulakta yoğun inflamasyon veya granülasyon dokusu varlığında antibiyotikler ile birlikte kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda 1-2 hafta süre ile verilen topikal kinolon damaların, aktif evredeki KOM hastalarının tedavisinde sistemik verilen antibiyotiklere göre daha üstün olduğu gösterilmiştir [50,51]. Pareneteral antibiyoterapi, topikal antibiyotik damla ve agresif kulak temizliğine rağmen otore ve enfeksiyonun devam etmesi durumunda, alınan kültür sonucuna göre doğru

antibiyotik grubu seçilerek başlanmalıdır. Parenteral verilecek antibiyotiğin, mutlaka antipseudomonas etkinliği de olmalıdır [48].

Topikal antiseptikler KOM tedavisinde kullanılan diğer medikal ajanlardır. Borik asit, Asetik asit, Burrow solüsyonu bunlara örnektir. Ucuz olmaları, direnç gelişmemesi, etki spektrumlarının geniş olması ve bakteriyel biyofilme karşı etkili olmaları nedeniyle tercih edilmektedirler [52].

2.3.8. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavide amaç enfeksiyonu eradike etmek, normal anatomiye olabildiğince korumak ve işitmeyi en ideal şekilde düzeltmektir. Medikal tedaviye dirençli, kolesteatomlu ve komplikasyon gelişen olgularda endikedir.

KOM'un cerrahi tedavisinde yapılanlar;

A) Miringoplasti, mastoid ya da timpanik kaviteye müdahale yapılmaksızın TM perforasyon onarımına verilen isimdir. Mezodermal greftin bakiye ve fibröz annulusun lamina propriasının alt ya da üstüne yerleştirilmesine göre underlay ve onlay ya da overlay olarak ayrılırlar [47].

B) Timpanoplasti, Mastoidektomisiz timpanoplasti orta kulaktaki hastalığı ortadan kaldırmak ve işitme mekanizmasının rekonstrüksiyonu için uygulanır.

Timpanoplastide iki temel, hastalığın eradikasyonu ile enfeksiyonun kontrolü ve orta kulak ses iletim mekanizmasının rekonstrüksiyonudur [53].

Wullstein'in sınıflamasına göre timpanoplasti beş gruba ayrılır [53];

Tip I Timpanoplasti; miringoplasti olarak da adlandırılabilen bu prosedür, TM perforasyonunun onarımıyla sınırlıdır. Tüm kemikçikler sağlamdır. Kemikçik fiksasyonu ya da devamsızlığını belirlemek için orta kulak ve kemikçiklerini rutin olarak değerlendirmek doğru bir alışkanlıktır.

Tip II Timpanoplasti; malleus yoktur veya erodedir. Greft direkt olarak inkus veya kalan malleus üzerine yayılır.

Tip III Timpanoplasti; malleus ve inkus yoktur. Greft normal stapes üzerine konur.

Tip IV Timpanoplasti; burada stapesin başı, boynu ve krurası yoktur, stapes tabanı mobildir. Greft mobil stapes tabanı üzerine yerleştirilir.

Tip V Timpanoplasti; tip IV'teki durumdan farklı olarak stapes tabanı fiksedir. Horizontal semisirküler kanala pencere açılır. Tip V'in Paparella tarafınca modifiye edilmiş şeklinde ise horizontal kanal fenestrasyonu (Tip Va) dışında, anatomik karakterler uygunsa, otoskleroz ya da daha sıklıkla timpanosklerozla bağlı stapes fiksasyonu mevcutsa stapedektomi (Tip Vb) uygulanabilir [53].

C) Mastoidektomiler,

Kolesteatomlu KOM'da iki çeşit operasyon tekniği uygulanabilir:

Açık teknik (Canal Wall Down): DKY arka duvarının indirildiği, orta kulak ve mastoidin tek bir boşluk haline getirildiği operasyonlardır. Radikal ve modifiye radikal mastoidektomiler bu gruptadır. Orta kulakta kolesteatom ve osteitin bulunduğu durumlarda kolesteatom yaygın ise açık teknik uygulanır. Kolesteatomun olmadığı küçük sklerotik mastoidlerde de uygulanabilir [45]. Açık tekniğin üstünlükleri son derece iyi görüş ile epitimpanum, fasiyal reses gibi oluşumlar daha rahat değerlendirilebilir. Daha güvenli ameliyat yapılır. Postoperatif gelişecek komplikasyonlardaha kolay kontrol edilir. Meatusun uygun rekonstrüksiyonuna olanak tanır (56). Açık Tekniğin sakıncaları ise ömür boyu bakım gerektirmesi, kavitenin enfeksiyonlara açık olmasıdır. Soğuk su ve hava ile baş dönmeleri olabilir. İşitme düzeyi kapalı tekniğe göre daha düşüktür [45,46]

Kapalı Teknik (Canal Wall Up): DKY arka duvarı indirilmez. Tam kortikal mastoidektomi sonrasında fasiyal reses aracılığı ile timpanotomi posterior yapılarak orta kulağa girilir. Mastoidektomili timpanoplastiler bu gruptadır. Temizlenebilir sınırlı kolesteatomlu olgularda, mastoidi sklerotik olmayan ve osteit hali olmayan kulaklarda uygulanabilir [45,46]. Kapalı teknikte fonksiyonel sonuçlar daha iyidir. Akıntı ve enfeksiyon riski düşüktür. Kavite sorunu yoktur. Kapalı teknik, operasyon sırasında dar bir görüş alanı verir. Fasiyal sinir ve kemikçik hasarı ve orta fossa

durasının açılma riski daha fazladır. İntakt kanalın arkasında rezidü veya nüks kolesteatom bulunabilir [45,46].

2.3.9. Kronik Otitis Media Komplikasyonları

Otitis mediada komplikasyonların gelişmesinde beş faktör çok önemli rol oynar:

1-Enfeksiyona neden olan organizmanın virülansı ve antibiyotiklere duyarlılığı,

2-Konağın direnci,

3-Antibiyotik tedavisinin yeterliliği,

4-Yayılma için anatomik yollar ve bariyerler

5-Havalı boşlukların drenaj yolları.

KOM komplikasyonları intrakraniyal ve ekstrakraniyal komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Ekstrakraniyal komplikasyonlar da ekstraporal ve intratemporal komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılırlar (Tablo 1). İntratemporal komplikasyonlar, intrakraniyal komplikasyonlardan daha sık görülür. Akut mastoidit en sık görülen intratemporal komplikasyondur. Menenjit en sık intrakraniyal komplikasyondur. Beyin apsesi mortalitesi en yüksek komplikasyondur [54].

Tablo 2. Otitis Medianın Komplikasyonları

<u>I. Ekstrakraniyal Komplikasyonlar</u>	<u>II. İntrakraniyel Komplikasyonlar</u>
<u>A. İntratemporal Komplikasyonlar</u> <u>Akut Mastoidit</u> <u>Fasiyal Paralizi</u> <u>Labirentit</u> <u>Labirent Fistülü</u> <u>Petrozit</u>	<u>Menenjit</u> <u>Lateral Sinüs Tromboflebiti</u> <u>Epidural Apse</u> <u>Subdural Apse(Ampiyem)</u> <u>Otitik Hidrosefalus</u> <u>Beyin Apsesi</u>
<u>B. Ekstraporal Komplikasyonlar</u> <u>Subperiostal Apse</u> <u>Bezold Apsesi</u> <u>Luç Apsesi</u>	

Otitis media temporal kemiğin kemik ve mukozal sınırlarını dört farklı yolla geçerek komplikasyona neden olabilir:

1-Hastalığın neden olduğu doğrudan yayılma

Kolesteatom veya kronik enflamasyonun demineralize ettiği kemikteki erozyon yoluyla enfeksiyonun doğrudan yayılması, KOM'a bağlı komplikasyonlarda en sık görülen yoldur. Kemik erozyonu KOM'da kolesteatom ve granulasyon dokusuna bağlı olarak gelişir.

2-Preforme yollardan yayılma

Preforme yol oval ve yuvarlak pencereler, koklear ve vestibüler akuadukt, endolenfatik kanal veya kese, temporal kemik sütürleri gibi kemik dehissanslar ve fissürler, nöral kanallar ve fallop kanalı gibi normal bir açıklık olabilir. Kafa travması veya geçirilmiş orta kulak veya mastoid cerrahisine bağlı olan fraktürler veya defektler de yayılma için yol oluşturabilir. Konjenital veya edinsel perilenfatik fistül de bir yol oluşturabilir.

3-Tromboflebit yoluyla yayılma

Orta kula ve mastoid mukozasındaki küçük venüllerin progresif tromboflebiti ile enfeksiyon sağlam kemik boyunca yayılabilir. Progresif retrograd tromboflebit beyin absesi oluşumu için sık görülen bir yoldur.

4-Hematojen yolla yayılma

Enfeksiyon hematojen yolla daha distal bölgelere yayılabilir [54].

Tablo 3.Komplikasyonların erken semptom ve bulguları:

KOM'a Bağlı Komplikasyonlar Erken Semptom ve Bulguları:
- <u>Retroorbital ağrı (Petrözit)</u>
- <u>Meningismus (Menenjit)</u>
- <u>Fokal nörolojik bulgular ve/veya nöbet (Beyin absesi)</u>
- <u>Şiddetli nörolojik bulgular (Subdural apse, menenjit)</u>
- <u>Aurikulanın anteoroinferiora yer değiştirmesi (Subperiostal apse)</u>
- <u>Vertigo ve nistagmus (Labirentit)</u>
- <u>Fasiyal asimetri (Fasiyal paralizi)</u>
- <u>Basağrısı ve/veya Letarji (İntrakraniyal komplikasyon)</u>
- <u>Papilödem (Otitik Hidrosefali, beyin absesi, menenjit)</u>

2.3.9.1. Ekstrakraniyal Komplikasyonlar

A-İntratemporal Komplikasyonlar

Akut Mastoidit: Postaurikuler ağrı, eritem ve şişlik gibi bulgular gelişir. Mastoid hava hücreleri arasındaki septaların osteite bağlı eriyerek birleşip büyük hava boşlukları oluşturma durumunda koalesan mastoidit olarak adlandırılır.

Fasiyal Sinir Paralizi: KOM'lu bir hastada fasiyal paralizi gelişmişse kolesteatomdan şüphelenilmelidir. Fasiyal paralizi genellikle timpanik bölümde, özellikle piramidal eminens ve kokleariform çıkıntı bölgelerindeki ekstrasöral kompresyona bağlı olarak gelişir.

Labirentit: Klinik olarak iki alt tipi vardır; bunlar seröz ve süpüratif labirentittir. Seröz labirentit lokalizedir, sınırlıdır; geri dönebilen yakınma ve bulgularla seyreder, total veya kalıcı fonksiyon kaybına neden olmaz. Süpüratif labirentit yaygındır, labirentteki duyu birimlerinin total ve kalıcı yıkımına neden olur.

Labirent Fistülü: Kolesteatomlu KOM olguların yaklaşık %7'sinde görülmektedir. Antruma yakınlığı nedeniyle, labirentin en sık etkilenen bölümü lateral semisirküler kanaldır(LSSC); fistüllerin %90'ı burada gelişir. Otik kapsülün erozyonu, kolesteatom varlığında aktif mediyatörlerin veya kolesteatom basısının osteolize neden olması şeklinde meydana gelebilir. Öncelikle yoğun endokondral kemik demineralizasyonu, sonra kemik maddesi kaybı olur. Böylelikle perilenf ve bunu çevreleyen endosteal membran ile kolesteatom matriksi arasında daha az kemik kalır. Kemik inceldikçe cerrahi sırasında LSSC lümenine paralel bir 'mavi çizgi' olarak gözlemlenir. Labirent fistülü olan hastalar sıklıkla epizodik vertigo ile başvururlar. Vertigo ve dengesizlik fistülü olan hastaların yaklaşık %60'ında bulunur. Labirent fistülü olan hastalar yüksek sese maruz kalınca bazen anlık vertigo yaşarlar (Tulio fenomeni).

Petrözit: Temporal kemiğin petröz parçasının enflamasyonudur. Petröz kemiklerin üçte birinden azı pnömatize olduğundan nadir komplikasyonlardandır; fakat morbiditesi yüksektir. Petrözitte görülen retroorbital ağrının nedeni trigeminal gangliyonların enflamasyonudur.

B-Ekstratemporal Komplikasyonlar

Subperiostal Apse: Mastoid hava hücrelerindeki enfeksiyon subperiostal boşluğa yayılırsa oluşur. Mastoiditli hastaların %50'sinde subperiostal abse gelişir. Hastalarda lateral ve inferiora doğru yer değiştirmiş aurikula ve kulak arkasında eritemli, hassas, fluktuasyon veren şişlik gibi lokal bulgular bulunur.

Bezold Apsesi: Subperiostal apse mastoid çıkıntısının ucundan digastrik oluğa ilerlerse enfeksiyon boyuna yayılabilir. Bu apse tipik olarak sternokleidomastoid kasının derininde oluşur ve Bezold absesi olarak bilinir. Enfeksiyon digastrik kasın posterior karnına yayılırsa Citelli absesi oluşur.

Luc Apsesi: Pürülan sekresyon nadiren periostu deler ve temporal kasın derininde birikir; enfeksiyon bu bölgeye dış kulak kanalı yoluyla gelirse Luc absesi adını alır [54].

2.3.9.2. İntrakraniyal Komplikasyonlar

Menenjit: En sık intrakraniyal komplikasyondur. KOM'a bağlı menenjitte enfeksiyon en sıklıkla kemik ve duradan direkt olarak veya kolesteatoma bağlı labirent fistülü içinden iç kulak yoluyla yayılır. KOM veya kolesteatoma bağlı menenjit, durada dehisans olabileceği ve pürülan materyalin subaraknoid aralığa geçiş ihtimali olduğu için cerrahi ve tıbbi bir acildir.

Beyin Apsesi: Pediyatrik yaş grubunda ve dördüncü dekatta pik yapar. Günümüzde tüm beyin apselerinin %15-25'i otitis media ile ilişkilidir. Otojenik beyin apselerinin çoğu KOM sonucu gelişir ve kolesteatom olguların çoğunu oluşturmaktadır. Otojenik beyin apselerinin en sık oluşum mekanizması duradan doğrudan yayılma ile değil genellikle retrograd venöz tromboflebite sekonder hematojen yolla yayılımdır. Genellikle temporal lob ve serebellum etkilenir. Temporal lob apseleri genellikle tegmen timpani yoluyla yayılma sonucu oluşurken serebellar apseler sıklıkla süpüratif labirentiti veya lateral sinüs tromboflebiti ile ilişkilidir.

Lateral sinüs tromboflebiti: İntrakraniyal komplikasyonların yaklaşık %20'sini oluşturur. Mastoid kavitedeki enflamasyonun etraftaki venöz sinüslere yayılması iki yolla olabilir: Kolesteatom, granülasyon dokusu ve koalesansa bağlı kemik erozyonu yoluyla enfeksiyonun perisinüs boşluğuna doğrudan yayılması ve

mastoid emisser venlerin tromboflebiti yoluyla ekim. Postaurikuler bölgede basmakla iz bırakan ödem ve hassasiyet Grisinger belirtisi olarak adlandırılır ve mastoid emisser venin trombozunu yansıtır. Lateral sinüs tromboflebitinde ise ani yükselen ateş (bacaklı ateş), lateral yerleşimli aniden kötüleşen baş ağrısı, bulantı-kusma görülür.

Otitik Hidrosefali: Nadir bir komplikasyondur. Artmış intrakraniyal basınç semptom ve bulguları varken lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı(BOS) çalışmaları normaldir. Otitik hidrosefali patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. BOS'un artmış üretiminin veya azalmış emiliminin olabileceği düşünülmüştür. Dural sinüslerdeki tromboza ve lokalize menenjitte bağlı olarak araknoid villuslardaki fonksiyon bozukluğu sebep olarak öne sürülmüştür.

Epidural Apse: Epidural boşluk dura mater ile intrakraniyal kaviteyi çevreleyen kemik arasındaki potansiyel bir boşluktur. Bu apseler genellikle kolesteatom veya koalesan mastoidite bağlı kemik destrüksiyonu sonucu gelişir. Nadiren semptomatik olurlar, bu komplikasyon sessiz seyredebileceği için genellikle kolesteatom cerrahisi sırasında farkedilir. Sinüs tromboflebiti epidural apse ile en sık birlikte olan komplikasyondur.

Subdural Apse(Ampiyem): Dura mater ve araknoid membran arasındaki boşlukta püy birikimidir. Otitis medianın en nadir komplikasyonlarındanıdır. Subdural boşluğun otojenik enfeksiyonları birkaç yolla olabilir; menenjitte tromboflebitik yayılım, sağlam duradan tromboflebitik yayılım, sağlam duradan doğrudan yayılım [54].

2.4 .Paraoksanaz Enzim Ailesi

Paraoksonaz [arildialkilfosfataz (PON)], ilk olarak toksikolojide adı geçmiş ve geniş ölçüde araştırılmış bir enzimdir. PON, hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı, antioksidan bir enzimdir. Bu enzim, bir ester hidrolazdır.

PON enzimi ilk olarak, 1946'da Abraham Mazur tarafından keşfedilmiştir. Mazur, bu enzimin insan ve tavşan dokularında Diizopropil Florofosfatı (DFP)

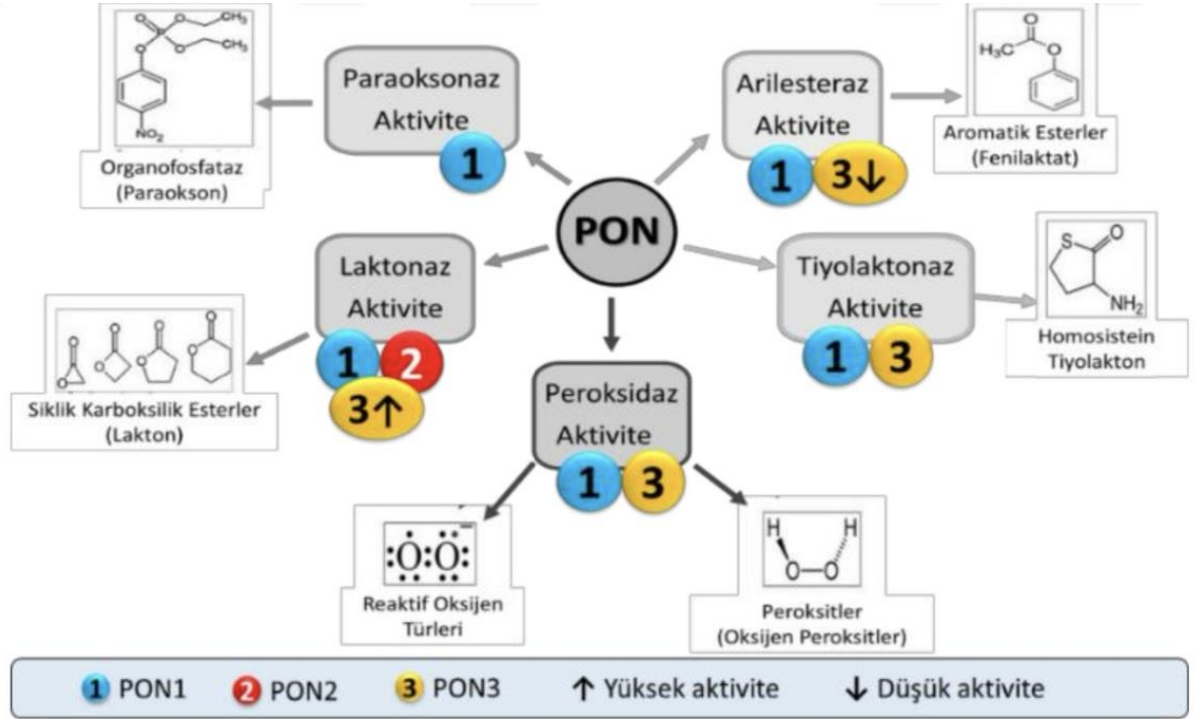
hidrolize eden bir enzim olduğunu göstermiştir. Enzim daha sonra, Aldridge (1953) tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütiratı hidroliz eden A-esteraz olarak sınıflandırılmıştır. İnsan serumunda ilk defa Uriel (1961) tarafından saptanmış ve serumun ultra santrifüjlenmesi ile kanda HDL ile taşındığı belirlenmiştir [55,56].

Bu enzim ailesi PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere bilinen üç üyeden oluşur ve üçü de oksidatif stresi önler [57,58]. Bu enzimlerin genleri, insanda yedinci kromozomun uzun kolunda yan yana bulunmaktadır. Aminoasit seviyesinde %60, nükleotit seviyesinde ise %70 benzerlik gösterirler. PON1 ve PON3 esas olarak karaciğerde sentezlenir ve çoğunlukla plazmada HDL' ye bağlı şekilde bulunur. PON2 ise birçok farklı dokuda sentezlenir ancak dolaşımda bulunmaz [59].

PON enzimleri, aktivitelerinin ölçümünde ilk olarak paraokson (o, o-dietil-op-nitrofenil fosfat) substratı kullanıldığından 'Paraoksonaz' adını almıştır. Enzim, Aldridge sınıflama sistemine göre A grubu arildialkilfosfataz sınıfı ester hidrolaz olduğundan sistematik adı 'Arildialkilfosfataz'dır [60].

2.4.1. PON Enzimlerinin Aktivitesi ve Substratları

Paraoksonaz enzimleri geniş bir substrat özgüllüğü gösterirken, fizyolojik substratı tam olarak belirlenememiştir. Ancak arilesteraz, organofosfataz ve laktonaz aktivitelerine sahip olduğu bilinmektedir[60]. PON enzim ailesinin günümüzde tanımlanmış aktivite ve substratları Şekil 9'da özetlenmiştir [61].



Şekil 9. PON enzim ailesinin aktivitesi ve substratları [61].

PON enzim aktivitesi ölçümünde kullanılan iki farklı substrat bulunmaktadır. Paraoksonaz aktivitesinin ölçümünde “paraokson”, arilesteraz aktivitesinin ölçümünde ise “fenil asetat” kullanılmaktadır [62].

İnsan serum paraoksonaz enzimi, paratiyonun metabolik ürünü olan ve organizmaya zararlı olup pestisit olarak kullanılan paraoksonu kataliz etme yeteneğine sahiptir. Paraoksonun, paraoksonaz enzimi ile yıkımı sonucu oluşan p-nitro fenol ve dietil hidroksi fosfat bileşikleri paraoksona oranla göreceli olarak daha az zararlıdır [60].

2.4.2. PON Modülasyonunda Sinyal Yolaklarının Rolü

PON modülasyonunda birçok sinyal yolağı görev almaktadır. JNK, PI3K, PDGFR- β (trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü β) sinyal yolları ve

endoplazmik retikulum stresi PON2 ekspresyonunda, PI3K/AKT yolu ise PON3 ekspresyonunda rol alır [63].

PKC, p44/42 ve MAPK/ERK sinyal iletim yolları , PON1'in modülasyonunda görev alır [64]. Bu yollar, hücre büyümesi, farklılaşması, apoptozu ve anjiyogenezin düzenlenmesinde rol alırlar.

SREBP (sterol düzenleyici element bağlayan proteinler) lipid metabolizmasını modüle eden zara bağlı transkripsiyon faktörüdür. SREBP-2, p44/42 MAPK sinyalleme kaskadı ile bağlantılı olup aynı zamanda PON 1 ekspresyonunun düzenlenmesinde de rol oynar [65].

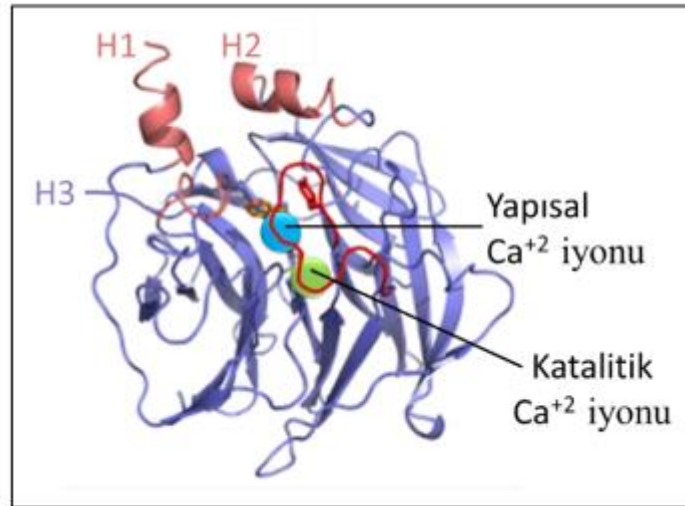
Sitokinler de PON modülasyonunda önemli bir role sahiptir. TNF- α ve IL-1 β (interlökin-1 β), NF- κ B yoluyla PPAR α 'yı (peroksizom proliferatör-aktive reseptör α) inhibe edip PON1 ekspresyonu üzerinde olumsuz etki gösterir [66]. Aksine IL-6 (interlökin-6), AKT/NF- κ B yoluyla PON1 ekspresyonunu indükler [67]. Oksidatif stresi destekleyen uPA (urokinaz plazminojen aktivatörü) hepatositler üzerinden PON1 ekspresyonu ve aktivitesini azaltır [68]. Aktivitesi JNK tarafından düzenlenen c-Jun, PON1 ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan bir diğer transkripsiyon faktörüdür .

Çalışmamızda da kronik otitis media ile ilişkisini araştırdığımız PON enzim ailesinin PON-1 alt tipi ayrıntılı anlatılacaktır:

2.4.3 PON 1

43-45 kDa molekül ağırlığına sahip 354 aminoasit içeren kalsiyum bağımlı bir enzimdir. Diğer iki üyeden farklı olarak 106. kodonda lizin içerir ve ağırlığının yaklaşık %16'sı dört farklı konumda proteine bağlı karbonhidrat ünitelerinden oluşur [69]. İçerdikleri 3 sistein rezidüsünden 284 konumundaki serbesttir. 42 ile 353 konumlarındaki sisteinler arasındaki disülfid bağı sayesinde enzim üç boyutlu yapı kazanır

PON 1'in üç boyutlu yapısı X-ışını kristalografisi kullanılarak ortaya çıkarılmıştır. PON1, 4 tane zincirden oluşmuş, 6 adet β -kırmalı yapıdan meydana gelmiştir. Üç boyutlu yapıda β -kırmalı tabakaların merkezinde $7.4\text{\AA}$ aralıklı iki tane Ca^{+2} iyonu içermektedir [70]. Bu kalsiyum iyonları enzim içindeki konumlarına bağlı olarak PON1'in aktivitesinde önemli rol oynar. Ca^{+2} iyonlarından biri yapısal özellikli olup enzimin konformasyonel stabilitesini korur. Bunun yapıdan uzaklaştırılması dönüşümsüz denatürasyona sebep olmaktadır. Diğer Ca^{+2} iyonu ise katalitik role sahiptir ve substrat konumlandırması ile ester bağının aktivasyonu için önemlidir [71]. PON 1 hidrofobik N-terminal ucu ile sonlanır. Aktif bölgesinde H1, H2 ve H3 olarak adlandırılan üç sarmal bulunur. Bunlardan H2 ve H3 hidrofobik helikslerdir. H1 ve H2 heliksler bir araya gelerek potansiyel membrana bağlanma yüzeyi oluştururlar. Sonlanma noktaları olan bu yapılar aynı zamanda aktif bölgenin korunmasında ve enzimin HDL'ye bağlanmasında da görev alır (Şekil 10) [72].



Şekil 10. PON 1'in üç boyutlu yapısı (83)

Serum PON1 enzim aktivitesi, insanda yaşa ve cinsiyete bağlı değişim göstermez [73]. Bununla birlikte diyet, sigara, enfeksiyon, akut faz proteinleri ve gebelik gibi etkenler serum PON1 düzeylerini ve aktivitelerini değiştirebilir [74].

HDL'ye bağlı PON1, çeşitli doku ve organlarda hücre zarlarına taşınır ve dağıtılır. Böylece, membranların lipid peroksidasyonuna, LDL'ye ve ayrıca inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu ve oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin oluşumuna karşı koruma sağlar [75].

PON1 karaciğerde sentezlendikten sonra, önce mikrozomlara, daha sonra N-terminal hidrofobik bölgesi sayesinde hücrenin dış yüzeyine bağlanır. N-terminal hidrofobik bölge hem bağlanmada hem de salgılanmada önemli role sahiptir. Ayrıca PON1'in hücre zarının dış yüzeyinden salınması ve HDL'ye bağlanmasında fosfolipit kompleksi de önemli rol oynamaktadır [76,77]. PON1 enzimleri özellikle LDL ve HDL lipitlerinin yükseltgenmesini önleyerek ve lipit peroksitlerini metabolize ederek, sahip oldukları laktonaz aktivite sayesinde ateroskleroza karşı koruyucu rol oynamaktadır [78].

PON1 enzimi, HDL'nin antioksidatif aktivitesinden sorumlu olup ; hem LDL hem de HDL'nin oksidasyonunu önlemektedir [79]. HDL'nin LDL oksidasyonu üzerindeki var olan koruyucu etkisinin PON 1 ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, PON1'in makrofaj kaynaklı kolesterol çıkışını arttırdığı da bilinmektedir [80].

İmmünoafinite kromatografi çalışmalarında insan serum paraoksonazının, Apo-A1 ve Apo-J (apolipoprotein J) içeren HDL tipleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, PON 1'in total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğu da aynı çalışmalarda gösterilmiştir [78,81]. PON 1 daha az ölçüde, çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerde (VLDL) ve şilomikronlarda da bulunur [82]. Apo-A1 PON 1'in lipolaktonaz aktivitesini uyarır, HDL ilişkili PON 1, serbest PON 1'den daha yüksek laktonaz aktivite gösterir [81,83].

Enzim, oksidatif stresin yüksek olduğu bireylerde daha düşük serum arilesteraz aktivitesine sahiptir [84]. PON 1, yağ asitlerinin hidroperoksitlerinin, kolesterol ester hidroperoksitlerin ve hidrojen peroksitin (H_2O_2) nötralizasyonuna yol açan peroksidaz aktivitesine sahiptir [85]. PON1'in yüksek ekspresyonu, inflamatuvar süreçte oluşan peroksitlere karşı hepatoproteksiyona katkıda bulunur [86].

Enzimin , paraoksonaz ve arilesteraz hidrolitik aktivitelerinde daha önce sanılanın aksine 284. Rezidüde bulunan serbet sistein aminoasidi değil; enzimin aktif merkezindeki histidin rezidüleri, rol oynar [87].

PON1, insanlarda birçok tek nükleotid polimorfizmine (SNP) sahip olup bunlardan bazıları PON1 düzeyi ve aktivitesinde değişiklik gösterdiğinden özel öneme sahiptir[70]. Çalışmalar, kodlama bölgesinde (55 ve 192 pozisyonlarında) PON1'in aktivitesini ve konsantrasyonunu etkilediği bildirilen iki yaygın polimorfizm

olduğunu göstermiştir [88]. Bu polimorfizmler ayrıca hastalık gelişimi riskini ve hastalığın şiddetini de etkileyebilir [89].

PON1'in 192 konumundaki arjinin aminoasidi yüksek aktiviteye sahip plazma paraoksonazını belirtirken, aynı pozisyondaki glutamin ise düşük aktiviteye sahip bir varyantı belirtir [79]. 55. pozisyondaki bir lösinin metiyonin ile değişimi (L55M) ise paraokson aktiviteyi LL ve LM'ye kıyasla homozigot formda (MM) %50'nin üzerinde artırır [90]. L55M polimorfizmi, PON1 serum konsantrasyonlarındaki değişikliklerle ve ayrıca kardiyovasküler hastalık oluşumu ile ilişkili bulunmuştur [91].

2.4.4 PON I enzimi ile inflamasyon ve hipoksi ilişkisi

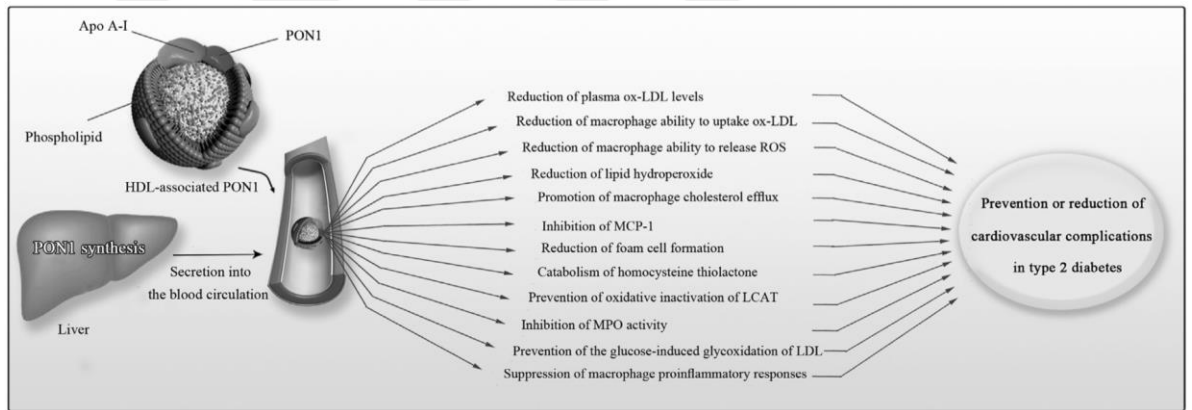
PON I enziminin insan vücudundaki inflamasyon ve oksidasyon süreçlerine karşı koruyucu bir rolü olduğu bilinmektedir. İnflamasyon ve enfeksiyonlar akut faz reaktanlarının salındığı bir kaskatı tetikler. Bu kaskatın aktive edilmesiyle serum protein ve lipoprotein düzeyinde azalma olurken serum PON I aktivitesinin de azaldığı görülmüştür. Akut faz cevabın olduğu hastalarda HDL aracılı kolesterol taşımının ve serum lipit oksidasyonunun azaldığı tespit edilmiştir. Bu durumun klinik önemi ise inflamatuvar sürecin baskın olduğu bu hastaların kardiyovasküler hastalıklara daha açık hale gelmesi, antibiyotik dirençli bakteriyel biyofilm oluşumuna karşı azalmış direnç sahip olmaları anlamına gelmektedir. Ayrıca düşük serum PON I aktivitesi ciddi sepsis hastalarında düşük sağ kalımla ilişkilendirilmiştir [92].

Literatür incelendiğinde patofizyolojisinde hipoksi olan hastalıklarda serum PON I düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur. KOAH hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada serum PON I düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir [93,94].

Yapılan bir metaanaliz çalışmasında Obstrüktif uyku apnesi(OA) hastalarında da serum PON I düzeyi anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum bu hasta grubunda intermittan hipoksi olmasıyla açıklanabilmektedir [95].

Antioksidan bir enzim olduğu kanıtlanan PON1 enziminin vücudun oksidan/antioksidan dengesinde de önemli bir işlevi olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bu dengenin oksidan taraf lehine bozulması kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer ve böbrek hastalıkları, diyabetes mellitus, otoimmün hastalıklar, Alzheimer hastalığı ve kanser gibi bir çok hastalığa sebep olmaktadır. Serumda HDL'ye bağlı bir şekilde taşınan PON I enziminin zayıflamış aktivitesi HDL'nin de işlevselliğini bozmaktadır. Viktorinova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 2 Diyabetli hastalarda düşük serum PON I aktivitesine sahip olmanın HDL'nin antioksidan işlevinin bozulmasına sebep olduğu bulunmuştur [96] .

Ebtahaj ve arkadaşlarının yaptığı baş bir çalışmada ise düşük PON I aktivitesinin HDL'nin antiinflamatuvar işlevini bozduğu ve bunun Tip 2 Diyabetli insanlarda artmış ateroskleroz riskiyle ilişkisinin bulunduğu ortaya konulmuştur [97].



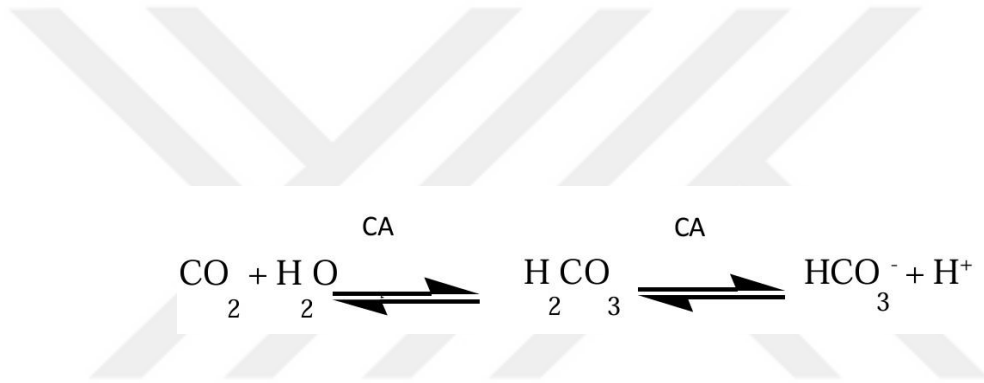
Şekil 11. PON I enziminin insan vücudundaki işlevleri (Shokri, Y.; Variji, A.; Nosrati, M.; Khonakdar-Tarsi, A.; Kianmehr, A.; Kashi, Z.; Bahar, A.; Bagheri, A.; Mahrooz, A. Importance of paraoxonase 1 (PON-1) as an antioxidant and antiatherogenic enzyme in the cardiovascular complications of type 2 diabetes: Genotypic and phenotypic evaluation. Diabetes Res. Clin. Pract. 2020, 161, 108067.)

PON I enzim aktivitesini arttıran bazı ilaçlar bulunmuştur. Tip 2 Diyabet hastalarında tüm dünyada en sık kullanılan ilaç olan Metforminin PON I enzim aktivitesini arttırdığı bulunmuştur. Tip 2 Diyabet hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca günde 1 gr Metformin kullanımının serum PON I düzeyini belirgin bir şekilde artırıp oksidatif stresi ise bu hasta grubunda belirgin bir şekilde azalttığı kanıtlanmıştır [98]. Bir başka antidiyabetik ilaç olan rosiglitasonun ise

ratlarda yapılan çalışmalarında karaciğerden PON I üretimini %67 arttırdığı görülmüştür [99].

2.5. Karbonik Anhidraz Enzimi

Karbondiyoksit (CO_2), metabolik oksidatif süreçte üretilir ve hızlı bir şekilde çözünen ürünlere dönüştürülür [100]. Karbonik anhidraz'lar (CA, EC 4.2.1.1), karbondiyoksit'in (CO_2) bikarbonat (HCO_3^-) ve protona (H^+) geri dönüşümlü reaksiyonunu katalize eden çinko (Zn^{+2}) içeren metalloenzimlerdir (Şekil 11) [101].

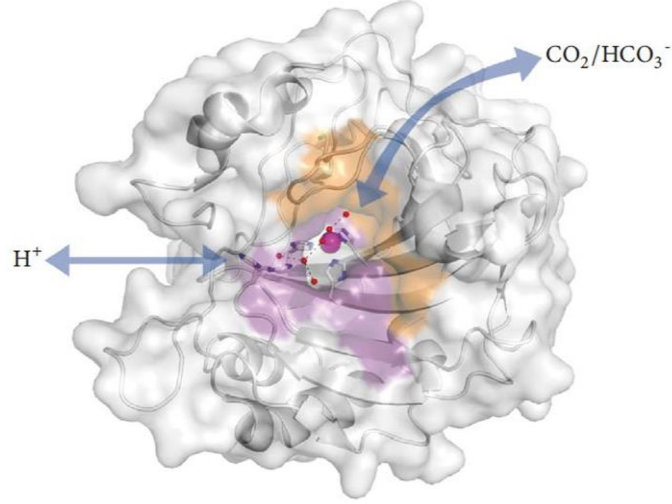


Şekil 12:CA'nın katalizlediği reaksiyon(107)

CA'lar; pH regülasyonu, elektrolit salgılanması lipogenez, glukoneogenez ve üreojenez gibi çeşitli metabolik yollarda önemli fizyolojik etkilere sahiptir [102].

2.5.1. CA Enziminin Yapısı ve Çalışma Mekanizması

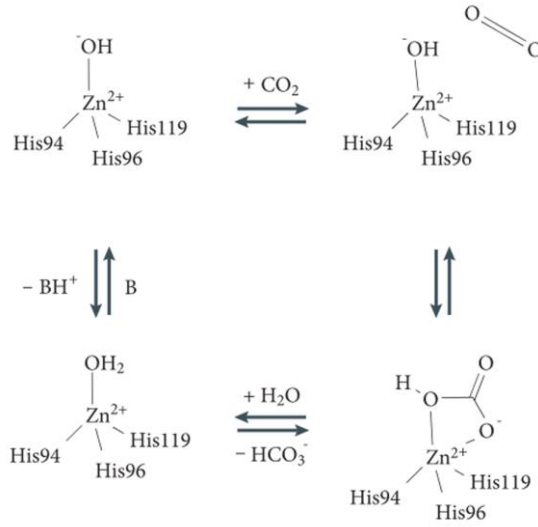
CA'lar, aktif alan boşluğu içinde bağlı bir metal iyonu ile katalitik olarak etkili olan metalloenzimlerdir. α -, γ - ve δ -CA'lar Zn^{+2} , üç histidin rezidüsü ve bir su molekülü/hidroksit iyonu ile koordine edilir (Şekil 213) [102].



Şekil 13. CA enziminin aktif bölgesi (108)

(CA-II'nin, aktif bölge kalıntıları His94, His96 ve His119'a bağlı çinko ile gösterimi. Hidrofobik bölge turuncu renkte gösterilirken hidrofilik bölge mor renkte gösterilir. Mavi oklar, hidrofobik bölge boyunca substrat akışını, CO₂ ve HCO₃⁻ 'yi ve hidrofilik bölgeden proton transferini gösterir) [103].

CA'nın aktif bölgesi, hidroksit iyonu (OH⁻) ile bağlanmış bir Zn⁺² iyonu içerir ve aynı katalitik aktiviteyi paylaşır. CA enziminde üç histidin kalıntısı (His 94, His 96 ve His 119) mevcuttur ve yan zincir kalıntıları Zn⁺² ile koordinat bağları oluşturur. CA'nın aktif bölgesi CO₂ için özel bir cep içerir ve kataliz eyleminin ilk adımı, Zn⁺² bağlı OH⁻'in CO₂ üzerine nükleofilik saldırısını içerir. Nükleofilik saldırı, Zn⁺² iyonuna zayıf bir şekilde bağlanan bir HCO₃⁻ üretir. Bu HCO₃⁻ iyonu, su (H₂O) molekülü tarafından çıkarılana kadar Zn⁺² iyonuna bağlı kalır. H₂O molekülü HCO₃⁻ iyonunu yerinden çıkardığında, bu iyon farklı ağ geçidi kanallarında veya Cl⁻/HCO₃⁻ değiştirici, Na⁺/HCO₃⁻ değiştirici ve çeşitli fizyolojik eylemlerde benzersiz roller oynayan diğer birçok kanal gibi taşıyıcılarda rol oynar. HCO₃⁻ iyonu salındığında, H₂O molekülü OH⁻ iyonunu yeniden oluşturmak için Zn⁺² iyonuna bağlanır (Şekil 13) [104].



Şekil 14. CA'nın çalışma mekanizması [105].

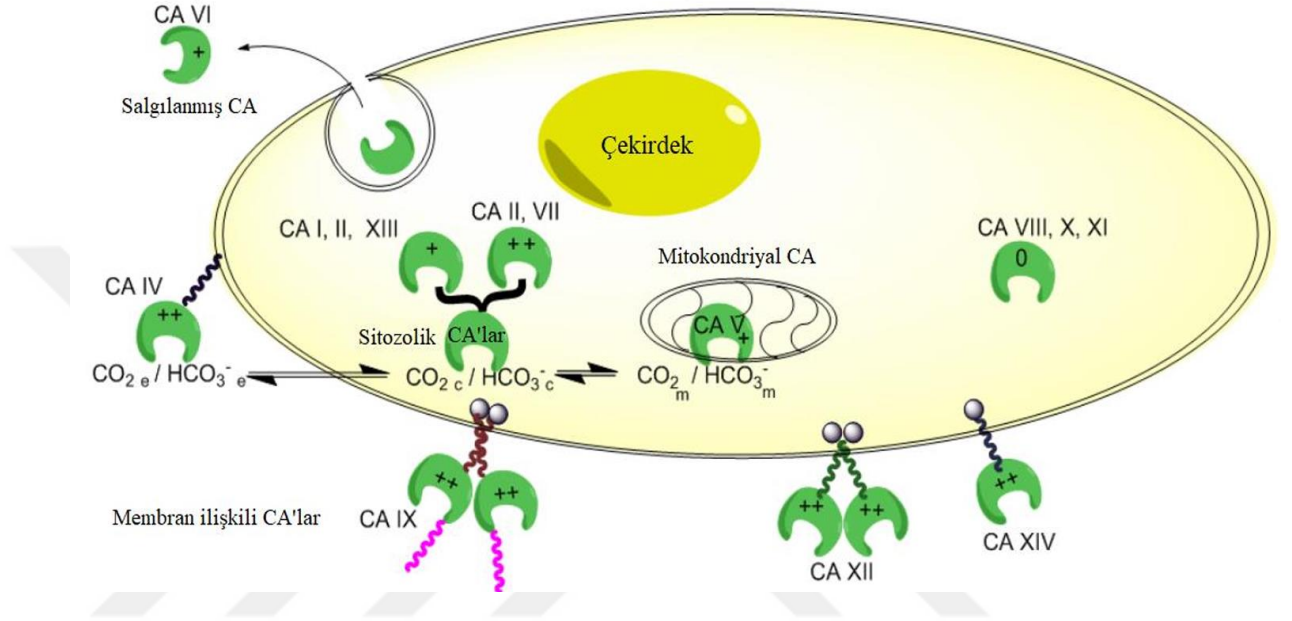
2.5.2. CA Enzim Ailesi

CA'lar, birçok organizmada pH ve CO₂ homeostazı ile ilgili kritik fizyolojik işlemlerde rol oynar. Glukoneogenez, lipogenez, üreojenez gibi biyosentetik reaksiyonlar, CO₂/HCO₃⁻ respirasyon ve taşınımı, çeşitli dokularda ve organlarda elektrolit salgılanması, kemik erimesi, kalsifikasyon ve diğer birçok fizyolojik veya patolojik süreçlerde görev yaparlar [102].

Bugüne kadar bilinen CA enzimatik aileleri, alfa (α-), beta (β-), gama (γ-), delta (δ-) zeta (ζ-), eta (η-), teta (θ-) ve iota (ι-) CA'lardır [106].

α-CA'lar omurgalılarda, protozoalarda, alglerde, yeşil bitkilerin sitoplazmasında ve birçok Gram negatif bakteride bulunur. β -CA'lar hem Gram negatif hem de pozitif bakterilerde, mono ve di-kotiledonların kloroplastlarında ve ayrıca birçok mantar ve bazı Arkelerde bulunur. γ -CA'lar Archaea'da, siyanobakterilerde ve çoğu bakteri türünde bulunur. δ- ve ζ-CA'lar sadece deniz diatomlarında bulunurken, η-CA'lar protozoalarda mevcuttur [102].

İnsanlarda eksprese edilen toplam 16 adet α -CA izoformu vardır. Bunların 12'si katalitik olarak aktif izoformlardır. Bu izoformlar hücresel dağılım, fizyoloji ve fonksiyon bakımından farklılık gösterir. 16 izoformun 8'i sitoplazmada (CA I, II, III, VII, VIII, X, XI ve XIII), 2'si mitokondride (CA VA ve VB), 4'ü membrana bağlıdır (CA IV, IX, XII ve XIV). 1'i ise salgılanır (CA VI) (Şekil 14) [104,107].



Şekil 15. CA izoenzimleri ve yerleşimleri. (Zamanova S, Shabana AM, Mondal UK, Ilies MA. Carbonic anhydrases as disease markers, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2019, 29(7):509-533.)

Bu CA izoformlarından CA-IX ve CA-XII, kanser ilerlemesi ve metastaz sürecinde yer alan izoenzimler olup kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. CA-IX ve CA-XII, glukozun oksidatif fosforilasyonunun bozulduğu hipoksik tümörler içindeki pH düzenlemesi ve metabolik işlemlere katılır [108]. CA-XII, transmembran bir izoenzim olup Tureci ve arkadaşları bu izoenzimi otolog antikorlarla serolojik ekspresyon taraması yaparak insan böbrek hücreli karsinomunda tanımlamışlardır [109]. CA-XII ekspresyonu, renal hücreli karsinomlarda, kolorektal, meme, mesane glioblastomlarında ve baş boyun kanserlerinde gözlenmiştir [110].

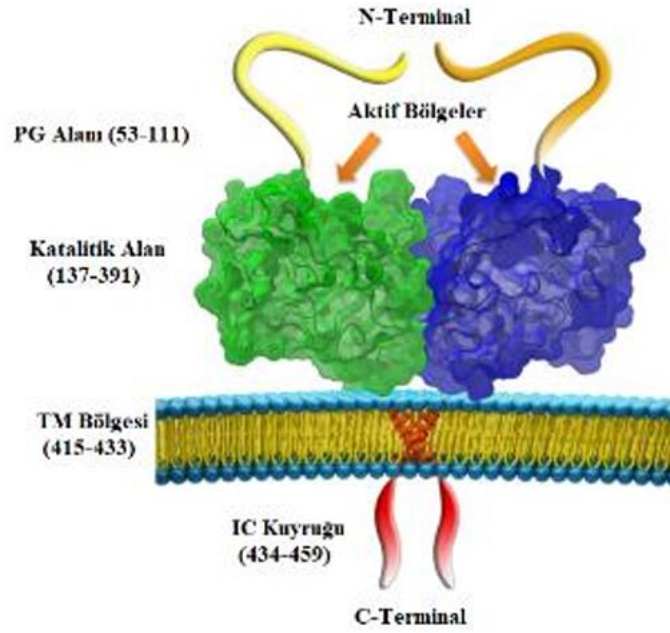
Yapılan araştırmalar, CA-XII'nin kemodirençliliğe dahil olduğunu, tümör hücresi invazyonunu ve metastazını desteklediğini göstermiştir [111]. Literatürde CA-IX, CA-XII'ye kıyasla daha fazla dikkat çekmiştir. Bu, durum CA-IX'un kanser için daha uygun bir hedef olduğunu göstermektedir[110,112].

Çalışmamızda da kronik otitis media ile ilişkisini araştırdığımız CA enzim ailesinin CA-IX alt tipi ayrıntılı anlatılacaktır:

2.5.3. CA-IX Enzimi

CA-IX, ilk olarak insan servikal karsinom hücre hattında (HeLa) keşfedilmiş ve MN proteini olarak adlandırılmıştır [113]. CA-IX enzimi asidozda rol oynayarak kanserin ilerlemesine neden olan ve hipoksi ile indüklenen tümör bağlantılı bir hücre yüzeyi glikoproteinidir. Ayrıca, katalizlediği reaksiyondan ötürü asit-baz dengesi gerektiren tüm biyolojik işlemler için de gerekli bir enzimdir [114].

CA-IX enzimi iki benzer Sistein (Cys) kalıntısı arasında intermoleküler disülfid bağına sahip dimerik bir transmembran proteindir. Bu enzimin monomerik yapısında, sinyal peptit (SP), aktif katalitik bölgeleri içeren CA enzim alanı, transmembran bölge (TM) ve IC kuyruğu bulunmaktadır. Ayrıca, N-terminalinde proteoglikan alanı (PG) olarak adlandırılan ek bir alana sahiptir (şekil 15) [111]. PG alanı tümörogenizde görevlidir [109,115] ve bu alanın varlığı CA-IX enzimine özgüdür. Bu alanın asidik mikroçevrede hücre adezyonuna ve katalitik aktivitenin korunmasına katkıda bulunduğu düşünölmektedir [113]. PG alanının fokal adezyon temaslarının kurulmasına ve olgunlaşmasına katkıda bulunduğu için CA-IX enzimi, bir adezyon molekölü olarak da tanımlanabilir [114].



Şekil 16.CA-IX proteinin yapısı (123)

CA-IX'un IC kuyruğu, (T443 (Treonin443), S448 (Serin448) ve Y449 (Tirozin449) aminoasit rezidülerinin oluşturduğu üç farklı bağlantı sağlayan fosforilasyon alanına sahiptir. Dikkate değer bir şekilde, Y449'un fosforilasyonu sinyal iletimi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca IC kuyruğunda meydana gelen posttranslasyonel modifikasyonlar mikroçevrenin asidifikasyonuna neden olmaktadır. CA-IX proteininin IC kuyruğuna ait gen bölgesinde meydana gelen delesyon ve hedeflendirilmiş mutagenез ise pH düzenlenmesine yardımcı olarak metastazın ilerlemesine olanak vermektedir [108,109].

Hücre içi pH'ın düzenlenmesinde önemli bir rolü olan CA-IX, tümör hücrelerinin aktif sağkalımını ve metastatik yayılımını desteklemektedir [108]. CA-IX ekspresyonu, meme, böbrek, kolon, yumurtalık, baş ve boyun, pankreas ve akciğer kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türünde yukarı yönlü ifade edilir. Bu mekanizmanın varlığı ile CA-IX, hipoksik katı tümörlerin tespiti ve tedavisi için potansiyel bir biyobelirteç olarak işlev görmektedir [116].

CA-IX izoformunun ayrıca 50/54 kDa moleküler ağırlıklı çözülebilir formu da (s-CA-IX) mevcuttur. s-CA-IX, TM ve IC kuyruğunun proteolitik olarak bölünmesinden dolayı tümör hücreleri tarafından vücut sıvısına dökülür. s-CA-IX,

renal hücreli karsinom (RCC) hastalarının plazma ve idrar örneklerinde tespit edilmiştir. NSCLC hastalarının plazmasında da yüksek s-CA-IX bildirmiştir. Bu nedenle s-CA-IX, RCC ve NSCLC hastalarının tespiti için klinik bir biyobelirteç olarak görev yapar [113].

Yeni CA-IX inhibitörlerinin, hem in vitro hem de in vivo klinik öncesi kanser modellerinde, tek başlarına kullanıldığında kanser hücresinde etkin olduğu gözlemlenmiştir [117]. Fare ksenograft modellerinde, CA-IX'un farmakolojik inhibisyonunun primer tümör büyümesini ve uzak metastaz eğilimini azalttığı gösterilmiştir [118]. CA-IX inhibitörleri, anti-anjiyojenik ilaçların veya kemoterapi ajanlarının etkilerini artırabilir. Literatürde, bu inhibitörlerin, tümörlerin radyoterapiye olan yanıtını daha fazla artırabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [117]. CA-IX'un terapötik hedeflendirilmesi, anti-kanser tedavisi için son derece önemli bir strateji olarak önerilmektedir [118].

CA-IX'un tümörlerle güçlü ilişkisi ve normal dokulardaki nadir ekspresyonu bu enzimin klinik kullanımı için son derece önemlidir. CA-IX hedefli tedavi stratejisi üç yönlü değerlendirilmektedir: Monoklonal antikorlar, küçük molekül inhibitörleri ve CA inhibitörleri ile üretilmiş nanopartiküller [119]. Monoklonal antikor olan Girentuximab, Willex AG tarafından geliştirilmiştir ve metastatik ccRCC (berrak hücreli renal hücreli karsinom) tedavisi için RENCAREX® ticari ismi altında Faz III klinik deneylerinde test edilmektedir [119]. Bu antikor, RCC için olası bir anti-tümör hedefi olarak önerilmiştir. Ancak etkinliği yeterli değildir [115].

CA-IX inhibitörlerinin tasarımı yapılan kapsamlı araştırmalar ile bazı prelinik deneylerde ümit verici sonuçlar ortaya çıkmıştır [119]. Küçük molekül inhibitörleri adı verilen CA-IX inhibitörlerinin kanser tedavisinde önemli rollere sahip oldukları bilinmektedir. Bugüne kadar SLC-0111 (4-(4 (fluorofenilüreido) benzensülfonamid) ve E7070 (N-(3-kloro-7-indolil)-1,4benzendisülfonamid); en umut verici olan CA-IX inhibitörleri olarak test edilmiştir [120]. SLC-0111, basit, ureido uzantı koluna sahip bir benzensülfonamid türevidir [113]. Tümör ilişkili CA-IX enzimi için seçici bir inhibitör olan ve Faz Ib / II klinik denemelerinde kullanılan SLC-0111, seçici inhibitör aktiviteye sahip bir öncü CA inhibitörü olarak görülmektedir [120]. İn vivo çalışmalar, SLC-0111'in CAIX/XII'yi barındıran tümörlerin proliferasyonunu potansiyel olarak inhibe etmiştir. Ayrıca, SLC-0111'in paklitaksel,

doksorubisin vb. gibi klinik olarak kullanılan diğer anti-kanser ajanlarla kombinasyon halinde kullanımında da son derece önemli antitümör etkileri olduğu gözlemlenmiştir [113].

E7070, Eisai Co., Ltd. (Tokyo, Japonya) tarafından geliştirilmiş ve 2005 yılında klinik çalışmalarla doğrulanan bir CA-IX inhibitörüdür. Bu bileşiğin etkinliği, Faz I klinik çalışmalarında gösterilmiş olup ABD ve Avrupa’da test aşamasında Faz II’ye geçmiştir. Bu inhibitör ayrıca hücre döngüsü ilerlemesini düzenleyen siklin bağımlı kinazları (CDK'ler) inhibe eder. CDK'lerin inhibisyonu, G1/S fazında hücre döngüsü durmasına yol açar, bu da tümör hücresi proliferasyonunu inhibe eder ve apoptoza bağımlı bir şekilde hücre ölümünü aktive eder. E7070, CA-IX ve CA-XII'yi spesifik olarak inhibe eder. Bu, hipoksik tümör hücrelerinde uygun iyon değişimine ve pH düzenlemesine müdahale eder, böylece zayıf bazik anti-kanser ilaçlara karşı kemodirençliliği azaltır [113]. CA inhibitörleri ile üretilmiş nanopartiküller, CA-IX'u aşırı eksprese eden hücrelere karşı in vivo ve in vitro inhibe edici etki gösteren etkili elemanlardır [119].

2.5.4. CA-IX Enzimi ve Hipoksi/Asidoz İlişkisi

Hipoksi ve asidoz, birçok tümörün belirgin özelliğidir ve normal hücrelere göre tamamen farklı bir metabolik işleyişe neden olur [115]. Bu iki durum, kanser tedavisinde öngörülen radyoterapi ve kemoterapi yöntemlerinin direnç seviyelerinin artmasına sebep olur [117]. Hipoksik kanser fenotipiyle ilişkili olan bir enzim olan CA-IX'un düşük O₂ ortamında kanser hücresinin sağkalımını desteklediği görülmüştür. Bu sebeple bu enzimin solid malignitelerdeki hipoksiyi hedef alan önemli bir biyobelirteç olduğu düşünülmektedir [111,118].

Tümör asidifikasyonu, tümör hücreleri etrafındaki patofizyolojik ortamın ayırt edici bir özelliğidir [121]. Mikroçevredeki asidite, sadece tümör biyolojisinin bir atık ürünü değil, metabolik hız da dahil olmak üzere çeşitli süreçleri kontrol eden değerli bir geri bildirim kaynağıdır [122]. CA-IX, katalitik aktivitesi sayesinde, asit fazlalığı ile metabolizmada hipoksinin neden olduğu hücre içi ve hücre dışı pH

bozulmalarının düzenlenmesini sağlar. CA-IX'un bu rolü pH'ı düzenleme yeteneği sayesinde, kanser hücrelerinin migrasyonunu ve invazyonunu da kolaylaştırır [114].

Tümör hücrelerinin yüksek metabolik hızı; laktat, CO₂ ve H⁺ da dahil olmak üzere intraselüler pH'ı (pHi) düşürebilen asit metabolitlerin üretiminin artmasına neden olur [111,118]. O₂ varlığında bile kanser hücrelerinin glukoz alımı ile laktik asit ürettiği bu olay “aerobik fermantasyon” ya da “Warburg etkisi” olarak isimlendirilir [123]. Birçok kanserin ayırt edici özelliğini oluşturan bu durumda hücreler hipoksiktir, normalden daha asidiktir ve düzensiz bir glukoz metabolizmasına sahiptir [120]. pHi çok asidik hale geldiğinde, membran stabilitesi bozulur ve hücre proliferasyonu görülür [118]. Hücre içi asitleşmeyi sürdürmek ve azaltmak için, hücreler iyon değiştiricileri, pompaları ve taşıyıcıları içeren karmaşık moleküler mekanizmalarını harekete geçirir. Bu pompalardan biri de hücre dışı ortamı asitleştiren hafif alkali bir pH'ı koruyan CA enzim ailesidir[111] .

CA-IX katalitik aktivitesi tarafından lokal olarak oluşturulan hücre dışı asidoz, vasküler hücreler arasındaki hücre-hücre bağlantılarının kopmasına ve hücre dışı matriksin bozunmasına neden olur. Böylece tümör hücrelerinin damar duvarı boyunca geçişi desteklenir [114]. Özetle, CA-IX, tümör hücrelerine asidoz ve hipoksida hayatta kalma avantajı sağlar. Tümör hücrelerinin migrasyon, invazyon ve metastaz yapma yeteneğini artırır [112].

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1.Çalışma Grupları ve Etik Kurul Onayı

Çalışma 01.09.2022- 01.12.2022 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya ait etik kurul onayı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 nolu klinik araştırmalar etik kurulundan 24.08.2022 tarihinde E1-2808-2022 karar no ile alınmıştır.

Çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'ne başvuran ve ayrıntılı otoskopik muayene sonrası kronik otitis media tanısı alan yazılı rıza onamları alınmış 18-65 yaş arası 41 hasta ile kontrol grubunu oluşturmak üzere herhangi bir hastalığı olmayan yazılı rıza onamları alınan 39 gönüllü sağlıklı birey dahil edildi.

Hasta Grubu

Çalışmaya, hasta grubunu oluşturmak üzere otoskopik muayene sonrası kronik otitis media teşhisi konulan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 22si kadın, 19u erkek toplamda 41 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1.18-65 yaş arasında olmak
- 2.Kronik otitis media tanısı olmak
- 3.Daha önce kronik otitis media nedeniyle operasyon geçirmemiş olmak

Bu kriterleri karşılamayan ya da çalışmaya dahil edilmeye gönüllü olmayan kişiler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 41 hastanın ayrıntılı öyküleri alındı, ayrıntılı panendoskopik kulak burun boğaz muayenesi yapıldı. Ayrıntılı otolojik muayene, işitme değerlendirilmesi için saf ses odyometrisi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) görüntülemesi yapıldı. Değerlendirmeler sonucu hastalar 1.grup basit KOM ve 2.grup kolestatomlu KOM olmak üzere 2 gruba ayrıldı. 27 hastanın basit KOM'u varken 14 hastanın kolestatomlu KOM'u vardı. Hastaların hiçbirinde daha önce geçirilmiş kronik otit cerrahisi öyküsü bulunmamaktadır.

Kontrol Grubu

Çalışmaya kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya katılmak isteyen yazılı rıza onamları alınmış 19'u kadın, 20'si erkek toplamda 39 sağlıklı birey dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1.18-65 yaş arasında olmak
- 2.Normal otoskopik muayeneye sahip olmak
- 3.Bilinen herhangi bir ek hastalığı olmamak
- 4.Bilinen herhangi bir ilaç kullanımı olmamak
- 5.Sigara kullanmamak

Bu kriterleri karşılayan gönüllü olan 39 sağlıklı bireyden birer sarı biyokimya tüpüne venöz kan alındı. Hasta bireylerde olduğu gibi serum enzim düzeyleri ölçüldü.

3.2.Öykü ve Fizik Muayene

KBB polikliniğinde muayene edilip bunun sonucunda kronik otitis media tanısı alan hastaların muayeneleri esnasında kom tarafları, otolojik muayenelerinde kulaklarında aktif akıntı olup olmadığı değerlendirildi. Ayrıca rinolojik muayeneleri yapılarak septum deviasyonu olup olmadığı da not edildi. Antibiyotik kullanımı olup olmadığı, sigara içip içmedikleri, ek hastalıkları, uyku problemi varlığı, daha önce kom operasyonu geçirip geçirmediikleri sorgulandı.

3.3.Odyolojik Değerlendirme

Hasta grubuna işitmenin değerlendirilmesi amacıyla saf ses eşik odyogramı, konuşmayı alma eşiği, konuşmayı ayırt etme, en rahat ses yüksekliği, tedirgin edici ses yüksekliğinden oluşan odyometrik test bataryası uygulandı ve sonuçları kaydedildi (AC 40, Interacoustics, DK5610 Assens, Denmark). Hava yolu saf ses ortalaması 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz frekanslardaki işitme eşiklerinin ortalaması olarak hesaplandıktan sonra her bir kulaktaki işitme kaybı seviyesi aşağıdaki aralıklara göre belirlendi:

<15 dB Normal İşitme

16-25 dB Çok hafif derecede işitme kaybı

26-40 dB Hafif derecede işitme kaybı

41-55 dB Orta derecede işitme kaybı

56-70 dB Orta-ileri derecede işitme kaybı

71-90 dB İleri derecede işitme kaybı

91 dB ve üstü Çok ileri derecede işitme kaybı

3.4. Radyolojik Değerlendirme

Çalışma grubunu oluşturan toplam 41 hastanın radyodiagnostik incelemeleri, hastanemizde mevcut olan Brilliance model 64-kanal bilgisayarlı tomografi (BT) ünitesi (Philips, Hollanda) ile yapıldı. Görsel değerlendirme aksiyal plandaki görüntüler üzerinden gerçekleştirildi. Temporal kemiğe ait görüntüler mastoid havalanması, orta kulak boşluğu ve/veya mastoid hücrelerde yumuşak doku olup olmadığı, kemikçiklerin durumu, fasiyal reses ve/veya sinüs timpanide hastalık olup olmadığı, kolesteatom varlığı açısından değerlendirilerek saptanan patolojiler her hasta için kaydedildi.

3.5 Kan Serum PON-1 aktivitesinin ve CA-IX konsantrasyonlarının belirlenmesi

Hasta ve sağlıklı grubun birer sarı biyokimya tüplerine venöz kanları alındı. Bu tüpler soğuk zincir korunarak Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Araştırma Laboratuvarı 2'ye taşındı. Hastalardan alınan kanlar deney sürecine kadar -80 °C' de muhafaza edilmiştir.

İlk olarak, PON1 enzim aktivitesi için kan örnekleri 1000 x g' de ve 4 °C' de 10 dk santrifüj edilmiştir. Aktivite ölçümü için 0.05 ml enzim çözeltisi (serum) alınıp daha önceden hazırlanmış olan 1ml tampon (100mM Tris-Base pH:8.00) + substrat (2 mM paraoxon) + koenzim (2 mM CaCl₂) çözeltisine çabuk bir şekilde eklendikten sonra 412 nm'de 1 dakikadaki 37 °C'de absorbansta meydana gelen değişim bir Epoch™ Mikroplaka Spektrofotometresi (BioTek, ABD) ile 450 nm'de okunmuştur.

CA-IX protein konsantrasyonlarını belirlemek için kan örnekleri oda sıcaklığında 1000 x g' de 10 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüjlemeden sonra, serum

dikkatlice toplanarak protein konsantrasyonları NanoDrop™ kullanılarak hesaplanmıştır. Protein konsantrasyonu, her kuyu için ELISA'da 0.048-0.082 ng/40 µL aralığında olmalıdır. Kısaca 40 µL serum, 10 µL primer antikor ve 50 µL Streptavidin-Horseradish peroxidaz, 60 dakika boyunca 37 °C'de 100 uL'lik hacme ulaşmak için birlikte karıştırılmıştır. İnkübasyondan sonra kuyucuklara A ve B kromojen solüsyonları eklenerek 37 °C'de 10 dakika inkübasyondan sonra reaksiyonu sonlandırmak için stop solüsyonu kullanılmıştır. Tüm deneyler üç kez (n=3) yapılarak ve bir Epoch™ Mikroplaka Spektrofotometresi (BioTek, ABD) ile 450 nm dalga boyunda okunmuştur.

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ve IBM AMOS V24 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İkili gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin PON1 EU ve CA-IX (ng/mL) parametreleri üzerindeki etkisinin incelenmesinde yol analizi kullanıldı ve çoklu normallik varsayımı sağlandığından hesaplama yöntemi olarak Maksimum Likelihood kullanıldı. İstatistik sonucu $p<0,050$ olan sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma; Eylül 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde kronik otitis media tanısı alarak opere edilen 27'si Basit KOM'lu, 14'ü Kolestatomlu KOM'lu toplamda 41 hasta birey ile 39'u sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 80 olgu üzerinde yapıldı. Hasta grubun preoperatif alınan venöz kanlarında serum Paraoksanaz 1 (PON 1) ve Karbonik Anhidraz IX (CA-IX) enzim değerlerine bakıldı. Hastaların 22'si kadın (%53.6), 19'u erkek (%46.4) idi. Hasta grubun yaş ortalaması 47.0 ± 11.9 (en düşük 18, en yüksek 65) idi. Kontrol grubunda 19 kadın (%48.7), 20 erkek (%51.3) vardı ve yaş ortalaması 41.5 ± 11.6 (en düşük 22, en yüksek 58) idi. 2 grup arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Ayrıca bağımsız değişken olarak bakıldığında serum enzim değerleri ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta grubunda PON I EU ve CA-IX (ng/mL) parametreleri üzerine cinsiyet ve yaşın etkisinin yol analizi ile incelenmesi

	Bağımsız değişken	β_1	β_2	S. Hata	Test istatistiği	p	R2
PON I aktivite EU	Cinsiyet(n=41) Erkek(n=19)	0,047	5,224	11,626	0,449	0,653	0,681
	Kadın (n=22)						
	Yaş	-0,156	-0,746	0,454	-1,642	0,101	

CA-IX Seviyesi (ng/mL)	Cinsiyet(n=41) Erkek(n=19)	-0,297	-35,994	18,977	-1,897	0,058	0,29
	Kadın (n=22)						
	Yaş	0,04	0,208	0,742	0,28	0,779	

* β_1 : Standartlaştırılmış beta katsayısı, β_2 : Standartlaştırılmamış beta katsayısı

Hasta ve sağlıklı grupta serumda bakılan PON değerlerine göre sağlıklı grubunun ortanca değeri 169,80 EU iken hasta grubunun ortancası 85,30 EU olarak elde edildi. İki grup arasında serum enzim seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi (**p<0,001**). (Tablo 2)

Karbonik Anhidraz(CA) IX değerleri karşılaştırıldığında ise sağlıklı grubunun ortanca değeri 126,73 ng/mL ve hasta grubunun ortancası 109,93 ng/mL olarak elde edildi. CA-IX ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi (p=0,107) . (Tablo 5)

Tablo 5. Gruplara göre PON I EU ve CA-IX (ng/mL) parametrelerinin karşılaştırılması *

	Sağlıklı		Hasta		Test istatistiği	p
	Ortalama±s.sapm a	Ortanca(min.- maks.)	Ortalama±s.sap ma	Ortanca(min.-maks.)		
PON I EU	150,70±45,49	169,80 (62,63 - 202,80)	73,71±55,36	85,30 (5,50 -164,50)	260,500	<0,001
CA-IX(ng/mL)	139,56±44,03	126,73 (66,47 - 226,98)	130,86±60,30	109,93 (59,98 - 325,98)	632,000	0,107

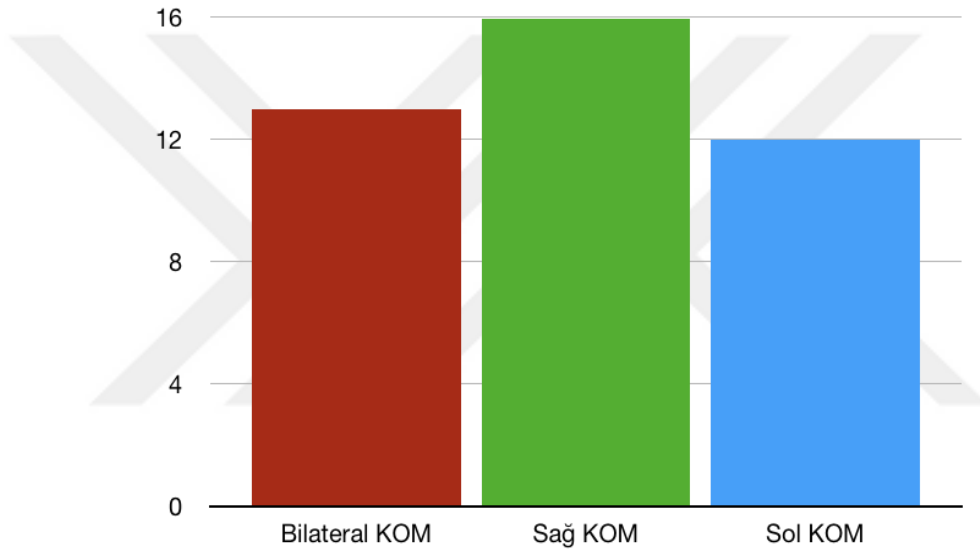
* Bu istatistikler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Hastaların KOM olan kulak tarafları da incelendiğinde hastaların 13'ünde bilateral KOM, 16'sında sağ KOM, 12'sinde ise sol KOM olduğu görüldü (Grafik 1).Ancak KOM tarafının serum PON I ve CA-IX üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü (Tablo 6).

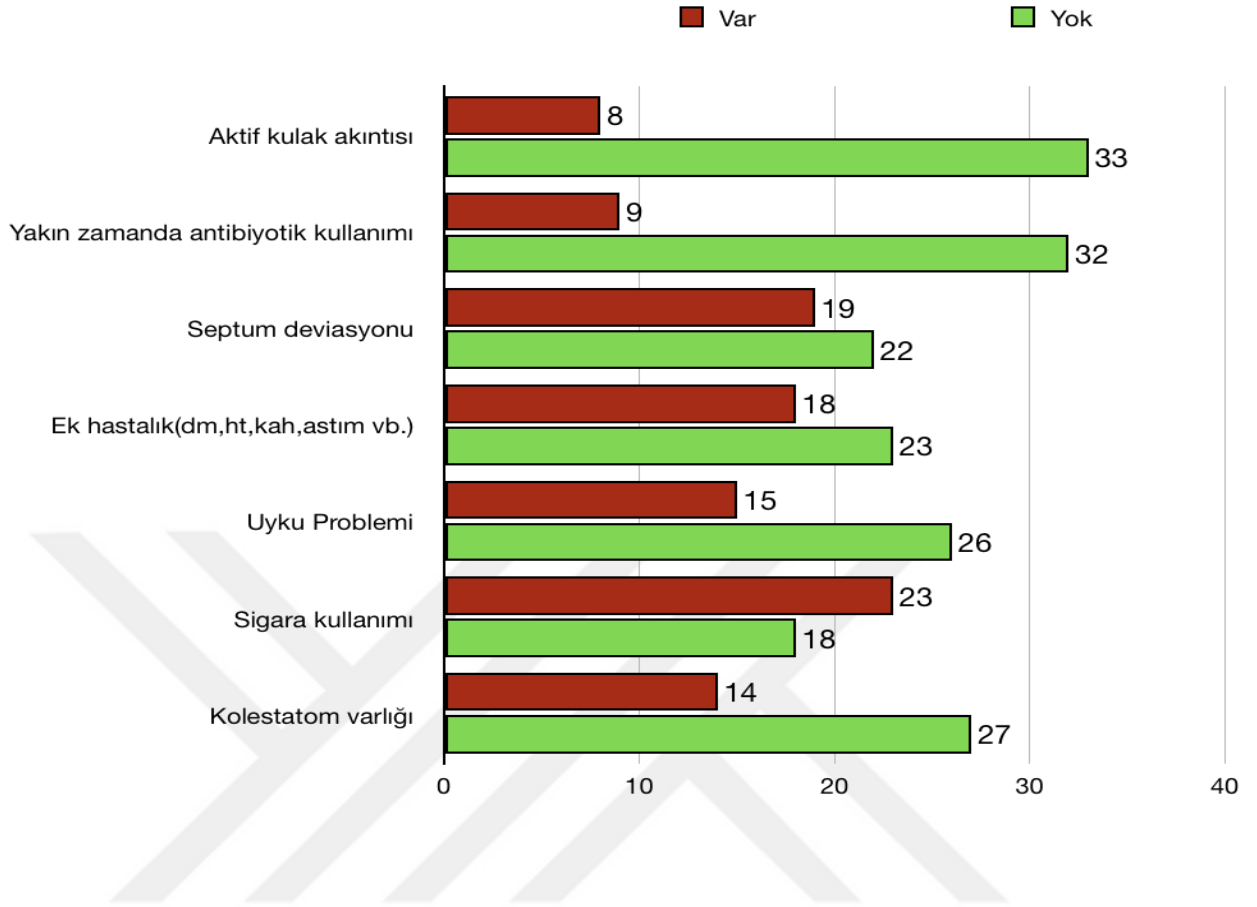
Tablo 6. Hasta grubunda PON I EU ve CA-IX (ng/mL) parametreleri üzerine KOM taraf (sağ/sol/bilateral olarak bakıldı) etkisinin yol analizi ile incelenmesi

	β_1	β_2	S. Hata	Test istatistiği	p
PON I aktivite EU	0,143	17,022	12,265	1,388	0,165
CA-IX Seviyesi (ng/mL)	0,051	6,602	20,02	0,33	0,742

Grafik 1.Hasta grubunda(n=41) KOM taraf bilgilerine göre hasta dağılımı



Grafik 2. Hasta grubunun diğer bağımsız değişkenlere göre dağılımı



Bağımsız değişkenlerin PON I aktivite EU üzerine etkisi incelendiğinde septum deviasyonunun istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulundu. Septum deviasyonu olan KOM hastalarının PON I aktivite değerleri deviasyonu olmayanlara göre 32,264 EU daha düşüktü ($p=0,001$).

Diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, astım,migren vb ek hastalığı olan hastaların serum PON I değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.Bu ek hastalığa sahip olan KOM hastalarının PON I aktivite değerleri olmayanlara göre 22,630 EU daha fazlaydı ($p=0,033$).

Ayrıca Kolestatomlu KOM'un istatistiksel olarak serum PON I düzeyinde anlamlı bir etkisi bulundu ($p<0,001$). Kolestatomu olanların serum PON I aktivite değerleri olmayanlara göre 88,726 EU daha düşüktü.

Kulakta aktif akıntı olmasının, uyku problemi olmasının, antibiyotik ve sigara kullanımının serum PON I aktivite değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı ($p>0,050$). Tüm bağımsız değişkenler ile PON I aktivite değeri %68,1 oranında açıklandı (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubunda serum PON EU değeri üzerine bağımsız değişkenlerin etkisinin yol analizi ile incelenmesi

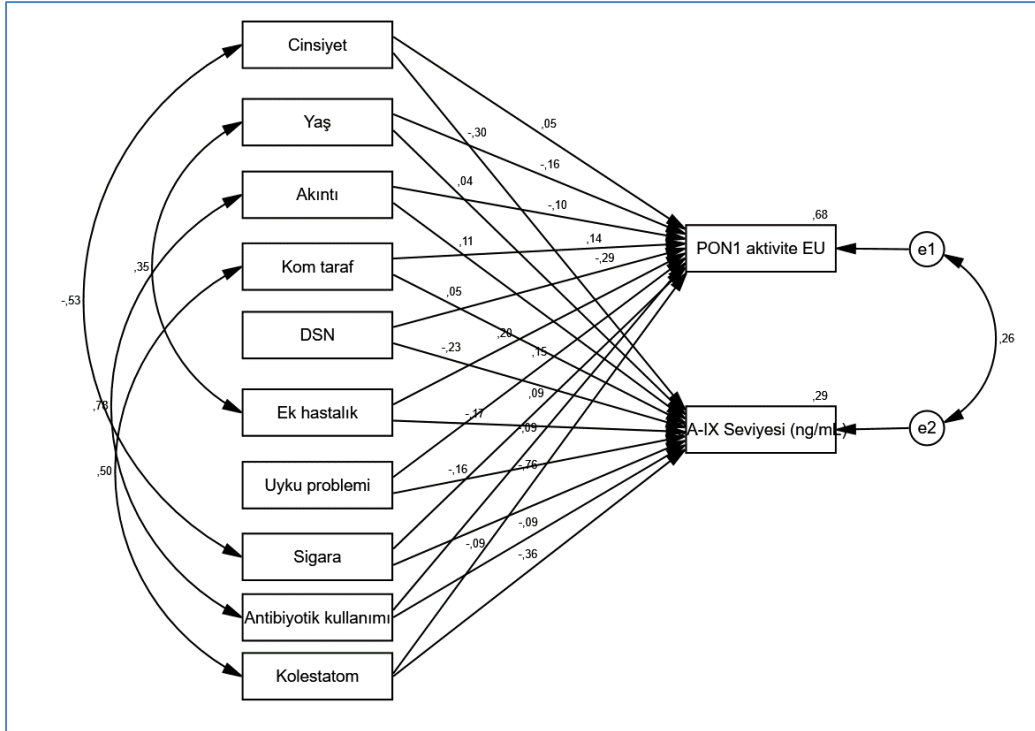
	Bağımsız değişken	β_1	β_2	S. Hata	Test istatistiği	p
PON1 aktivite EU	Akıntı (Referans: Yok)	-0,103	-14,331	19,864	-0,721	0,471
	Septum Deviasyonu (Referans: Yok)	-0,291	-32,264	9,884	-3,264	0,001
	Ek hastalık (Referans: Yok)	0,203	22,63	10,604	2,134	0,033
	Uyku problemi (Referans: Yok)	0,15	17,202	10,233	1,681	0,093
	Sigara kullanımı (Referans: Yok)	0,093	10,398	11,682	0,89	0,373
	Antibiyotik kullanımı (Referans: Yok)	-0,089	-11,938	19,019	-0,628	0,53
	Kolestatom (Referans: Yok)	-0,762	-88,726	12,036	-7,372	<0,001

Bağımsız değişkenlerin CA-IX Seviyesi (ng/mL) üzerine etkisi incelendiğinde sadece Kolestatomlu KOM varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulundu. (**$p=0,021$**). Kolestatomlu KOM'u olanların serum CA-IX seviyesi Basit KOM'u olanlara göre 45,487 ng/mL daha düşük olduğu görüldü. Diğer bağımsız değişkenlerin CA-IX Seviyesi (ng/mL) değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı ($p>0,050$). Bağımsız değişkenler ile CA-IX Seviyesi (ng/mL) %29,0 oranında açıklandı (Tablo 8).

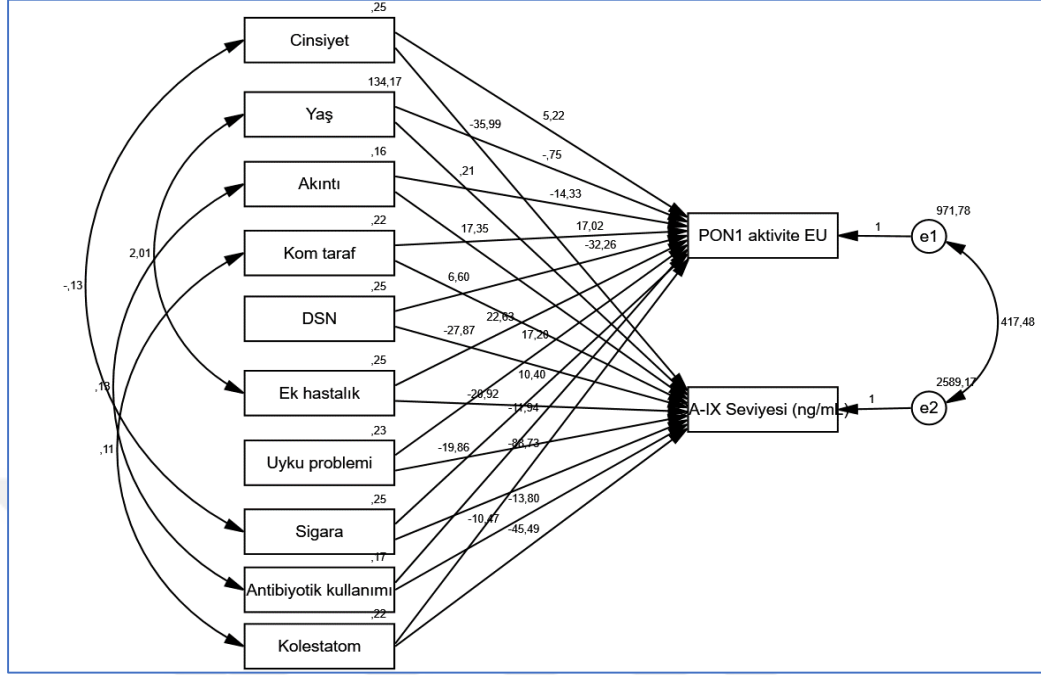
Tablo 8. Hasta grubunda serum CA-IX değeri üzerine bağımsız değişkenlerin etkisinin yol analizi ile incelenmesi

	Bağımsız değişken	β_1	β_2	S. Hata	Test istatistiği	p
CA-IX Seviyesi (ng/mL)	Akıntı (Referans: Yok)	0,114	17,348	32,424	0,535	0,593
	Septum deviasyonu (Referans: Yok)	-0,23	-27,866	16,134	-1,727	0,084
	Ek hastalık (Referans: Yok)	-0,172	-20,918	17,309	-1,209	0,227
	Uyku problemi (Referans: Yok)	-0,158	-19,864	16,703	-1,189	0,234
	Sigara kullanımı (Referans: Yok)	-0,086	-10,47	19,068	-0,549	0,583
	Kolestatom (Referans: Yok)	-0,357	-45,487	19,645	-2,315	0,021
	Antibiyotik kullanımı (Referans: Yok)	-0,095	-13,799	31,044	-0,444	0,657

Şekil 17. Standartlaştırılmış beta katsayıları (β_1)



Şekil 18. Standartlaştırılmamış beta katsayıları (β_2)



5.TARTIŞMA

Kronik otitis media, temporal kemiğin tüm havalı boşlukları; mastoid, orta kulak ve östaki mukozasının kronik enflamasyonudur [1].Bu hastalığın prevalansı tüm dünyada 65-330 milyon arasında gösterilmektedir .Bu hastaların %60'ında işitme kaybı ve bununla birlikte otore mevcuttur [2]. Bu durumun insan hayat kalitesini ciddi anlamda düşüren bir faktör olduğu da ortadadır. Bunlar dışında tedavisiz KOM'un ya da tedaviye rağmen komplikasyon safhasına geçen KOM'un insan hayatını tehdit edebilen ciddi tablolara (menenjit, beyin apsesi, epidural apse, lateral sinüs tromboflebiti vb.) da sebep olduğu bilinmektedir. Bu sebeple bu hastalığı patogenezinin iyi anlaşılması insan sağlığı açısından da önemlidir.

Çalışmalar göstermiştir ki kronik inflamasyona sebep olan hastalıklarda vücudun oksidatif stresi artmıştır. İnsan vücudundaki inflamatuvar/antiinflamatuvar denge inflamatuvar tarafa doğru kaymıştır[3]. Biz de bu çalışmamızda bu dengede önemli rolleri olduğu bilinen PON I ve CA-IX enzimlerinin kronik otitis media gibi inflamatuvar yolların aktif olduğu bir hastalığa sahip insanlarda serum değerlerini araştırdık.

Serum PON 1 ve CA-IX aktivitesinin yaş ve cinsiyete bağlı değişmediği daha önce yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur[74]. Bizim çalışmamızda da hasta veya sağlıklı grupta yaş ve cinsiyet ile enzim düzeylerinin değişmediği görüldü.

PON 1 enzim seviyesinin KOM hastalarında sağlıklı gruba göre anlamlı olarak ($p<0,001$) düşük olduğu bulundu. PON 1 enziminin kronik enfeksiyöz hastalıklarda, hiposiye sebep olan kronik hastalıklarda ve çeşitli kanserlerde serum düzeyinin düşük olduğu daha önce yapılan birçok çalışmalarda ortaya konulmuştur [93–95]. Çalışmamızda hasta grubun CA-IX ortanca değeri sağlıklı gruba göre düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi.

Hastaların KOM taraflarına göre serum enzim değerleri incelendiğinde ise anlamlı bir fark elde edilmemiştir.

Ayrıca hasta grubun aktif kulak akıntısı, antibiyotik kullanımı, septum deviasyonu,,ek hastalık, uyku problemi, sigara kullanımı, YRBT sonucunda kolestatom varlığı not edilmişti.

Bu bağımsız değişkenler yol analizi ile incelendiğinde septum deviasyonu olan KOM hastalarının septum deviasyonu olmayan KOM hastalarına göre daha düşük

serum PON 1 düzeyine sahip olduğu bulundu ($p=0,001$). Bu durum septum deviasyonunun vücutta kronik bir hipoksiye sebep olması ile açıklanabilir. Literatüre bakıldığında KOAH hastaları üzerinde yapılan birkaç çalışmada serum PON I düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir [93,94].Yapılan bir metaanaliz çalışmasında ise Obstrüktif uyku apnesi (OSA) hastalarında serum PON I düzeyi anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum bu hasta grubunda intermittan hipoksi olmasıyla açıklanabilmektedir [95]. Çalışmamız septum deviasyonu ile PON 1 aktivitesinin incelendiği ve anlamlı sonuçların bulunduğu ilk çalışma olması ile dikkat çekmektedir.

Ek hastalık sahibi olmanın KOM hastalarında(DM, HT, KAH, Astım, Migren vb.) serum PON 1 düzeyinde anlamlı artışa sebep olduğu bulundu ($p=0,033$). Bu durumu bu hasta grubunun antidiyabetik, antihipertansif ilaç kullanması ile açıklayabiliriz. Yapılan çalışmalarda PON I enzim aktivitesini arttıran bazı ilaçlar bulunmuştur. Tip 2 Diyabet hastalarında tüm dünyada en sık kullanılan ilaç olan Metforminin PON I enzim aktivitesini arttırdığı bulunmuştur. Tip 2 Diyabet hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca günde 1 gr Metformin kullanımının serum PON I düzeyini belirgin bir şekilde artırıp oksidatif stresise bu hasta grubunda belirgin bir şekilde azalttığı kanıtlanmıştır.[98].

Bir başka antidiyabetik ilaç olan rosiglitasonun ise ratlarda yapılan çalışmalarında karaciğerden PON I üretimini %67 arttırdığı görülmüştür [99].

Baysal ve arkadaşları 25 basit KOM'lu, 25 kolestatomlu KOM'lu, 25 de sağlıklı olgu ile serum total antioksidatif ve oksidatif markırları, oksidatif stres indeksi üzerinde araştırma yapmışlardır. Bu çalışmaya göre KOM'lu hastaların total oksidan statüsü ve oksidatif stres indeksleri sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek, PON 1 aktiviteleri düşük bulunmuştur. Ayrıca kolestatomlu KOM sahibi hastalarda basit KOM'lulara göre de total serum oksidatif markırları ve oksidatif stres indeksleri yüksek, PON 1 aktiviteleri düşük bulunmuştur [124].

Turan ve arkadaşlarının 50 kişilik KOM'lu hasta grubu ve 55 kişilik kontrol grubu ile yaptığı bir çalışmada KOM hastalarında bakılan serum PON 1 aktivitesi sağlıklı gruba göre anlamlı ($p<0.001$) düşük bulunmuştur [125]. Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kolestatomlu KOM'lularda serum PON 1 düzeyini anlamlı düşük bulduk ($p<0.001$). Bunun yanısıra kolestatomlu KOM hastalarında basit KOM'lulara göre anlamlı bir şekilde serum CA-IX aktivitesine sahip olduğunu bulduk ($p=0.021$). Literatürü taradığımızda bu konuda yapılan bir çalışma olmadığı için çalışmamız önem arz etmektedir. Bu 2 enzim ile elde ettiğimiz sonuçlar; PON 1 ve CA-IX enzimleri KOM hastalarındaki inflamatuvar sürecin daha ileri bir safhası olan hatta benign tümör benzeri biri yapıya sahip olan kolestatomun oluşumunun engellenmesinde önemli bir role sahip olduklarını düşündürmektedir.

Kulakta aktif akıntı olmasının, uyku problemi olmasının, antibiyotik ve sigara kullanımının serum PON I ve CA-IX aktivite değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmadı.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak halen üzerinde çalışmalar yapılan otit tablosunun kronikleşmesinde, ileri safhalara ilerleyip benign tümör benzeri doku oluşumu olarak değerlendirilen kolestatom oluşumunda vücuttaki antiinflamatuvar enzimlerin anahtar bir role sahip olduklarını düşünmekteyiz. Vücuttaki oksidan / antioksidan dengenin bozulup oksidan tarafın baskın olduğu kronik otit hastalarında bu dengenin tekrardan kurulmasının hedeflenmesi kronik otit tablosunun prognozunu olumlu anlamda etkileyecektir. Bu nedenle KOM'un tedavisinde cerrahi prosedürlerin yanında antioksidan destek tedavisi de düşünülmelidir.

KAYNAKÇA

1. Morris, P.J., Chronic suppurative otitis media. BMJ clinical evidence, 2012. 2012.
2. Organization, W.H., Chronic suppurative otitis media: burden of illness and management options. 2004.
3. 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.
4. Akyıldız A.N. İşitme ve denge organlarının embriyolojisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1.cilt: 3-22, 1998.
5. Anson B.J, Donaldson A.J. Surgical anatomy of the temporal bone and ear. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1973:105-137
6. Şenocak D. Otolaringoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:838-857
7. Tos M. Manuel of Middle Ear Surgery. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 1995
8. Cingi E. Kulak burun boğaz hastalıkları. Eskişehir:Uğur Matbaası, 1982:1-16
9. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi (1. baskı) Ankara . Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998;22-75,337-521
10. Haberman RS. Middle Ear and Mastoid Surgery. Thieme 2004: 55-66.
11. Gacek RR.Ear Surgery. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008: 55-60.
12. Hildmann H, Sudhoff H. Middle Ear Surgery. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006 S: ‘44-49, 62-67’.
13. Gulya AJ, Anatomy of the temporal bone, Surgery of The Ear. 2003, WB Saunders: Philadelphia. p. 35-49.
14. Schuknecht H.F, G.A.J., Anatomy of the temporal bone with surgical implications. 1986, London: Lea&Febieger.
15. Shambough G.E., Surgical anatomy of the temporal bone. Surgery Of The Ear. 1967: Philadelphia. p. 41-69.
16. Brell JF, G.J., Scott Brown, Disease of the Nose, Throat and Ear. 1982, Bristol.
17. Austin FA. Anatomy of the ear. In: Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. Ballenger .jj, Snow JB (eds.) 15. ed. Williams and Wilkins. 1996: 838-857
18. Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi.1.cilt. İstanbul: Ulusal Tıp Kitapevi; 1996
19. Aarhus, L., et al., Childhood otitis media: A cohort study with 30-year followup of hearing (the HUNT study). Earhearing, 2015. 36(3): p. 302.
20. Bluestone, C.D.J., Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment. International journal of pediatric otorhinolaryngology, 1998. 42(3): p. 207-223.
21. Orji, F.J., A survey of the burden of management of chronic suppurative otitis media in a developing country. Annals of medical health sciences research, 2013. 3(3): p. 598-612.
22. Martines, F., et al., Risk factors for otitis media with effusion: case-control study in Sicilian schoolchildren. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2011. 75(6): p. 754-9.
23. Macintyre, E.A., et al., Otitis media incidence and risk factors in a population-based birth cohort. Paediatr Child Health, 2010. 15(7): p. 437-42.

24. Hoffman, H.J., et al., Panel 1: Epidemiology, natural history, and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013. 148(4 Suppl): p. E1-E25.
25. Vakharia, K.T., N.L. Shapiro, and N. Bhattacharyya, Demographic disparities among children with frequent ear infections in the United States. *Laryngoscope*, 2010. 120(8): p. 1667-70.
26. Umapathy, D., R. Alles, and G.K. Scadding, A community based questionnaire study on the association between symptoms suggestive of otitis media with effusion, rhinitis and asthma in primary school children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2007. 71(5): p. 705-12.
27. Chonmaitree, T., et al., Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*, 2008. 46(6): p. 815-23.
28. Caye-Thomasen, P., et al., Panel 3: Recent advances in anatomy, pathology, and cell biology in relation to otitis media pathogenesis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013. 148(4 Suppl): p. E37-51.
29. Sudhoff, H., et al., Tracing of gastric reflux into the middle ear in a mongolian gerbil model. *Otol Neurotol*, 2007. 28(1): p. 124-8.
30. Rye, M.S., J.M. Blackwell, and S.E.J. Jamieson, Genetic susceptibility to otitis media in childhood. *The Laryngoscope*, 2012. 122(3): p. 665-675.
31. Jolivet-Gougeon, A. and M.J. Bonnaure-Mallet, Biofilms as a mechanism of bacterial resistance. *Drug Discovery Today: Technologies*, 2014. 11: p. 49-56.
32. Elmorsy, S., et al., The Role of IL-8 in Different Types of Otitis Media and Bacteriological Correlation. *Journal of International Advanced Otology*, 2010. 6(2).
33. Si, Y., et al., Attenuated TLRs in middle ear mucosa contributes to susceptibility of chronic suppurative otitis media. *Human immunology*, 2014. 75(8): p. 771-776
34. Sattar, A., et al., Bacterial spectrum and their sensitivity pattern in patients of chronic suppurative otitis media. *Journal of the College of Physicians 42 Surgeons--Pakistan: JCPSP*, 2012. 22(2): p. 128-129.
35. Aduda, D.S., et al., Bacteriology of chronic suppurative otitis media (CSOM) in children in Garissa district, Kenya: a point prevalence study. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2013. 77(7): p. 1107-1111.
36. Mittal, R., et al., Current concepts in the pathogenesis and treatment of chronic suppurative otitis media. *Journal of medical microbiology*, 2015. 64(10): p. 1103-1116.
37. Pollack, M.J., Special role of *Pseudomonas aeruginosa* in chronic suppurative otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1988. 97(Suppl 131): p. 10- 13.
38. Mittal, R., et al., *Pseudomonas aeruginosa* Activates PKC-Alpha to Invade Middle Ear Epithelial Cells. *Front Microbiol*, 2016. 7: p. 255.
39. Prakash, R., et al., Microbiology of chronic suppurative otitis media in a tertiary care setup of uttarakhand state, India. *N Am J Med Sci*, 2013. 5(4): p. 282-7.
40. Özbilen S. Kronik süpüratif otitis media, *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 1*. Baskı, Onur Çelik, editör. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. p160-163.
41. Uygur K. Kronik Otitis Media. İçinde: Önerci TM, Güneri EA, editörler. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi*. *Otoloji Cilt 1*. Ankara: Matsa Basımevi; 2016. p215-6.
42. Lim, D.J. and W.H. Saunders, Acquired cholesteatoma: light and electron microscopic observations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1972. 81(1): p. 1-11.

43. Semaan MT and Megerian CA. The pathophysiology of cholesteatoma. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006;39(6):1143-1159.
44. İncesulu A. Kronik Süpüratif Otitis Media. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005;(107): 66-70
45. Özbilen S. Kronik süpüratif otitis media. Ed: Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Turgut Yayıncılık, 1. Basım, İstanbul, 2002. pp. 160-204.
46. Satar B. Kronik Otitis Media. Ed: Cingi C Kulak Burun Boğaz Enfeksiyonları. pp. 145-170. Eskişehir, Senk matbaası, 2008.
47. Bora F. Kronik süpüratif otitis media. Ed: Devranoğlu İ. Dış ve Orta Kulak Cerrahisi. pp. 77-84. Deomed Yayıncılık, 1.basım, İstanbul, 2011.
48. Prunty, S., J. Ha, and S. Vijayasekaran, Management of chronic suppurative otitis media, in *Otitis Media: State of the art concepts and treatment*. 2015, Springer. p. 117-122.
49. Dohar, J.E., M.A. Kenna, and R.M.J. Wadowsky, In vitro susceptibility of aural isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to commonly used ototopical antibiotics. *The American journal of otology*, 1996. 17(2): p. 207-209.
50. Acuin, J.J., Global burden of disease due to chronic suppurative otitis media: Disease, deafness, deaths and DALYs Chronic Suppurative Otitis Media Burden of Illness and Management Options. Geneva: World Health Organisation, 2004: p. 9-23.
51. Macfadyen, C.A., J.M. Acuin, and C.L.J. Gamble, Systemic antibiotics versus topical treatments for chronically discharging ears with underlying eardrum perforations. *Cochrane database of systematic reviews*, 2006(1).
52. Adrızitina, I., L.I. Adenin, and Y.M.J. Lubis, Efficacy of boric acid as a treatment of choice for chronic suppurative otitis media and its ototoxicity. *Korean journal of family medicine*, 2018. 39(1): p. 2.
53. Kartush JM, Michaelides EM, Becvarovski Z, La Rouere MJ. Over - under tympanoplasty. *Laryngoscope*. 2002;112(5):802-807.
54. Kanlıkama, M. (2016). Otitis Medianın Komplikasyonları. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Otoloji Cilt1* (s. 235-258).
55. Salari N, Rasoulpoor S, Hosseini-Far A, Razazian N, Mansouri K, Mohammadi M, et al. Association between serum paraoxonase 1 activity and its polymorphisms with multiple sclerosis: a systematic review, *Neurological Sciences*, 2021, 42(2):491-500. 80
56. Uriel J. Characterization of cholinesterase and other carboxylic esterases after electrophoresis and immunoelectrophoresis on agar. I. Application to the study of esterases of normal human serum, *Annales de l'Institut Pasteur, Paris, France*, 1961, 101:104.
57. Neşelioğlu S, Pekcan G, Gamze G, YURT EF, Özcan E. Investigation of dysfunctional HDL using myeloperoxidase/paraoxonase ratio in lymphoma, *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2019, 16(2):358-364.
58. Şimşek E, Yavuz AF, Terzi E, Uysal TK, Bedir BEÖ, Haqverdiyev E, et al. Enzymes during pregnancy: Cytosolic carbonic anhydrase, catalase, Paraoxonase 1 and xanthine oxidase levels, *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2019, 4(1):79-93.
59. N. Shunmoogam, P. Naidoo, and R. Chilton, "Paraoxonase (PON)-1: A brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance," *Vasc. Health Risk Manag.*, vol. 14, pp. 137–143, 2018.

60. Azarsız E, Sözmen E. Paraoksonaz ve klinik önemi, *Türk Biyokimya Dergisi*, 2000, 25(3):109-119.
61. Levy D, Reichert CO, Bydlowski SP. Paraoxonases activities and polymorphisms in elderly and old-age diseases: An overview, *Antioxidants*, 2019, 8(5):118.
62. Davies HG, Richter RJ, Keifer M, Broomfield CA, Sowalla J, Furlong CE. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin, *Nature genetics*, 1996, 14(3):334-336.
63. Krüger M, Amort J, Wilgenbus P, Helmstaedter JP, Grechowa I, Ebert J, et al. The anti-apoptotic PON2 protein is Wnt/ β -catenin-regulated and correlates with radiotherapy resistance in OSCC patients, *Oncotarget*, 2016, 7(32):51082.
64. Costa LG, Giordano G, Furlong CE. Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON1) activity and expression: the hunt goes on, *Biochemical pharmacology*, 2011, 81(3):337-344.
65. Osaki F, Ikeda Y, Suehiro T, Ota K, Tsuzura S, Arai K, et al. Roles of Sp1 and protein kinase C in regulation of human serum paraoxonase 1 (PON1) gene transcription in HepG2 cells, *Atherosclerosis*, 2004, 176(2):279-287.
66. Kumon Y, Suehiro T, Ikeda Y, Hashimoto K. Human paraoxonase-1 gene expression by HepG2 cells is downregulated by interleukin-1 β and tumor 81 necrosis factor- α , but is upregulated by interleukin-6, *Life sciences*, 2003, 73(22):2807-2815.
67. Cheng C-C, Hsueh C-M, Chen C-Y, Chen T-H, Hsu S-L. Interleukin-6 upregulates paraoxonase 1 gene expression via an AKT/NF- κ B-dependent pathway, *Biochemical and biophysical research communications*, 2013, 437(1):55-61.
68. Fuhrman B, Nitzan O, Karry R, Volkova N, Dumler I, Aviram M. Urokinase plasminogen activator (uPA) stimulates cholesterol biosynthesis in macrophages through activation of SREBP-1 in a PI3-kinase and MEKdependent manner, *Atherosclerosis*, 2007, 195(2):e108-e116.
69. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family, *Genomics*, 1996, 33(3):498-507.
70. Blaha-Nelson D, Krüger DM, Szeler K, Ben-David M, Kamerlin SCL. Active site hydrophobicity and the convergent evolution of paraoxonase activity in structurally divergent enzymes: the case of serum paraoxonase 1, *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(3):1155-1167.
71. Kuo C-L, La Du BN, JDM, disposition. Calcium binding by human and rabbit serum paraoxonases: structural stability and enzymatic activity, 1998, 26(7):653-660.
72. Demir M. Farklı sığır ırklarında PON 1 aktivitesi, *Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi*, 2017.
73. Mallinckrodt MG, Diepgen T, Duhme C, Hommel G. A study of the polymorphism and ethnic distribution differences of human serum paraoxonase, *American Journal of Physical Anthropology*, 1983, 62(3):235- 241.
74. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase, *General Pharmacology: The Vascular System*, 1998, 31(3):329-336.
75. Toprak C. Paraoksonaz enzimi kullanılarak transkripsiyonel aktivite belirlenmesinde yararlanılacak bir aday haberci sisteminin oluşturulması, *Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir: T.C. Balıkesir Üniversitesi*, 2013.

76. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein AI stabilizes activity, *Arteriosclerosis, thrombosis, vascular biology*, 1999, 19(9):2214-2225.
77. Deakin S, Leviev I, Gomaraschi M, Calabresi L, Franceschini G, James RW. Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism, *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(6):4301-4308.
78. Biggadike K, Angell RM, Burgess CM, Farrell RM, Hancock AP, Harker AJ, et al. Selective plasma hydrolysis of glucocorticoid γ -lactones and cyclic carbonates by the enzyme paraoxonase: an ideal plasma inactivation mechanism, *Journal of medicinal chemistry*, 2000, 43(1):19-21.
79. Rosenblat M, Gaidukov L, Khersonsky O, Vaya J, Oren R, Tawfik DS, et al. The catalytic histidine dyad of high density lipoprotein-associated serum paraoxonase-1 (PON1) is essential for PON1-mediated inhibition of low density lipoprotein oxidation and stimulation of macrophage cholesterol efflux, 2006, 281(11):7657-7665.
80. Hahn M, Subbiah M. Significant association of lipid peroxidation products with high density lipoproteins, *Biochemistry molecular biology international*, 1994, 33(4):699-704.
81. Gugliucci A, Menini T. Paraoxonase 1 and HDL maturation, *Clinica chimica acta*, 2015, 439:5-13.
82. Deakin S, Moren X, James RW. Very low density lipoproteins provide a vector for secretion of paraoxonase-1 from cells, *Atherosclerosis*, 2005, 179(1):17- 25.
83. Diffenderfer MR, Schaefer EJJCoil. The composition and metabolism of large and small LDL, 2014, 25(3):221-226.
84. Takci Z, Bilgili S, Karadag A, Kucukoglu M, Selek S, Aslan MJJotEAoD, et al. Decreased serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with rosacea, 2015, 29(2):367-370.
85. Hafez MM, Al-Shabanah OA, Al-Harbi NO, Al-Harbi MM, Al-Rejaie SS, Alsurayea SM, et al. Association between paraoxonases gene expression and oxidative stress in hepatotoxicity induced by CCl₄, 2014, 2014.
86. Marsillach J, Camps J, Ferré N, Beltran R, Rull A, Mackness B, et al. Paraoxonase-1 is related to inflammation, fibrosis and PPAR delta in experimental liver disease, *BMC gastroenterology*, 2009, 9(1):3.
87. Doorn J, Sorenson R, Billecke S, Hsu C, La Du B. Evidence that several conserved histidine residues are required for hydrolytic activity of human paraoxonase/arylesterase, *Chemico-biological interactions*, 1999, 119:235- 241.
88. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism, *Nature genetics*, 1993, 3(1):73-76.
89. Ponce-Ruiz N, Murillo-González F, Rojas-García A, Mackness M, BernalHernández Y, Barrón-Vivanco B, et al. Transcriptional regulation of human paraoxonase 1 by nuclear receptors, *Chemico-biological interactions*, 2017, 268:77-84.
90. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon, *British journal of pharmacology*, 1997, 122(2):265.

91. Garin M, James RW, Dussoix P, Blanché H, Passa P, Froguel P, et al. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes, *The Journal of clinical investigation*, 1997, 99(1):62-66
92. Jordi Camps, Simona Iftimie, Anabel García-Heredia, Antoni Castro, Jorge Joven, Paraoxonases and infectious diseases, *Clinical Biochemistry*, Volume 50, Issues 13–14, 2017, Pages 804-811, ISSN 0009-9120, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.04.016>.
93. Rumora L, Rajković MG, Kopčinović LM, Pancirov D, Čepelak I, Grubišić TŽ. Paraoxonase 1 activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. COPD. 2014 Sep;11(5):539-45. doi: 10.3109/15412555.2014.898028. Epub 2014 May 15. PMID: 24831724.
94. Okur, H.K.; Pelin, Z.; Yuksel, M.; Yosunkaya, S. Lipid peroxidation and paraoxonase activity in nocturnal cyclic and sustained intermittent hypoxia. *Sleep Breath* **2013**, *17*, 365–371.)
95. Pau MC, Zinellu A, Zinellu E, Pintus G, Carru C, Fois AG, Mangoni AA, Pirina P. Paraoxonase-1 Concentrations in Obstructive Sleep Apnoea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants* (Basel). 2022 Apr 12;11(4):766. doi: 10.3390/antiox11040766. PMID: 35453451; PMCID: PMC9028830.)
96. Abnormalities in the relationship of paraoxonase 1 with HDL and apolipoprotein A1 and their possible connection to HDL dysfunctionality in type 2 diabetes Viktorinova, Alena et al. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 140, 2018, 174 – 182, ISSN 0168-8227, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.055>.)
97. Ebtehaj S, Gruppen EG, Parvizi M, Tietge UJF, Dullaart RPF. The anti-inflammatory function of HDL is impaired in type 2 diabetes: role of hyperglycemia, paraoxonase-1 and low grade inflammation. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Oct 12;16(1):132. doi: 10.1186/s12933-017-0613-8. PMID: 29025405; PMCID: PMC5639738.)
98. MCamps , Jordi, Hernandez-Aguilera , Anna, Garcia-Heredia , Anabel, Cabre , Noemi, Luciano-Mateo , Fedra, Arenas , Meritxell, Joven , Jorge, Relationships Between Metformin, Paraoxonase-1 and the Chemokine (C-C Motif) Ligand 2, *Current Clinical Pharmacology*, volume 11, issue 4, pages 250-258, year 2016, issn 1574-8847/2212-3938, doi 10.2174/1574884711666160915152941)
99. Ackerman, Z., Oron-Herman, M., Pappo, O., Peleg, E., Safadi, R., Schmilovitz-Weiss, H. and Grozovski, M. (2010), Hepatic Effects of Rosiglitazone in Rats with the Metabolic Syndrome. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107: 663-668. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2010.00553.x>)
100. Supuran CT. Carbonic Anhydrases and Metabolism, *Metabolites*, 2018, 21;8(2):25.
101. Takacova M, Holotnakova T, Barathova M, Pastorekova S, Kopacek J, Pastorek J. Src induces expression of carbonic anhydrase IX via hypoxia-inducible factor 1, *Oncol Rep.*, 2010, 23(3):869-74.
102. Supuran CT. Structure and function of carbonic anhydrases, *Biochem J.*, 2016, 473(14):2023–32.
103. Lomelino CL, Andring JT, McKenna R. Crystallography and Its Impact on Carbonic Anhydrase Research, *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 2018: 9419521.

104. Kumar S, Rulhania S, Jaswal S, Monga V. Recent advances in the medicinal chemistry of carbonic anhydrase inhibitors, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 1;209:112923
105. Supuran CT. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, 7(2):168-81.
106. Ozensoy Guler O, Supuran CT, Capasso C. Carbonic anhydrase IX as a novel candidate in liquid biopsy, *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 2020, 35(1):255–60.
107. McIntyre A, Harris AL. The Role of pH Regulation in Cancer Progression. Recent Results, *Cancer Res.*, 2016,207:93-134.
108. Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors and their potential in a range of therapeutic areas, *Expert Opin Ther Pat.*, 2018, 28(10):709–12.
109. Pastorekova S, Kopacek J, Pastorek J. Carbonic Anhydrase Inhibitors and the Management of Cancer, *Curr Top Med Chem.*, 2007,865–78.
110. Mboge M, Mahon B, McKenna R, Frost S. Carbonic Anhydrases: Role in pH Control and Cancer, *Metabolites*, 2018,8(1):19.
111. Nocentini A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors as antitumor/antimetastatic agents: a patent review (2008–2018), *Expert Opin Ther Pat.*, 2018,28(10):729–40.
112. Pastorek J, Pastorekova S. Hypoxia-induced carbonic anhydrase IX as a target for cancer therapy: From biology to clinical use, *Semin Cancer Biol*, 2015.
113. Singh S, Lomelino CL, Mboge MY, Frost SC, McKenna R. Cancer drug development of carbonic anhydrase inhibitors beyond the active site, *Molecules*, 2018, 23(5).
114. Pastorekova S, Gillies RJ. The role of carbonic anhydrase IX in cancer development: links to hypoxia, acidosis, and beyond, *Cancer and Metastasis Reviews*, 2019, 38(1-2):65-77.
115. Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibition and the management of hypoxic tumors, *Metabolites*, 2017, 16;7(3):48.
116. Zamanova S, Shabana AM, Mondal UK, Ilies MA. Carbonic anhydrases as disease markers, *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2019, 29(7):509-533.
117. Ward C, Meehan J, Gray M, Kunkler IH, Langdon SP, Argyle DJ. Carbonic anhydrase IX (CAIX), cancer, and radiation responsiveness, *Metabolites*, 2018, 8(1).
118. Lau J, Lin KS, Bénard F. Past, present, and future: Development of theranostic agents targeting carbonic anhydrase IX, *Theranostics*, 2017, 7(17):4322-39.
119. Supuran CT, Winum J-Y. Carbonic anhydrase IX inhibitors in cancer therapy: an update, *Future Medicinal Chemistry*, 2015, 7(11):1407-14.
120. Lomelino C, McKenna R. Carbonic anhydrase inhibitors: a review on the progress of patent literature (2011–2016), *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2016, 26(8):947-56.
121. Parks SK, Cormerais Y, Pouysségur J. Hypoxia and cellular metabolism in tumour pathophysiology, *The Journal of Physiology*, 2017, 595(8):2439-50.
122. Swietach P. What is pH regulation, and why do cancer cells need it?, *Cancer and Metastasis Reviews*, 2019, 38(1): 5-15.
123. Schwartz L, Supuran C, Alfarouk K. The Warburg Effect and the Hallmarks of Cancer, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2017, 17(2):164-170.
124. Baysal E, Aksoy N, Kara F, Taysi S, Taşkın A, Bilinç H, Cevik C, Celenk F, Kanlıkama M. Oxidative stress in chronic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*

2013 Mar;270(4):1203-8. doi: 10.1007/s00405-012-2070-z. Epub 2012 Jun 19.
PMID: 22711004.

125. Turan M, Ucler R, Aslan M, Kalkan F, Taskin A, Garca MF, Cankaya H.
Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with chronic otitis media.
Redox Rep. 2015;20(6):241-5. doi: 10.1179/1351000215Y.0000000012. Epub 2015
May 13. PMID: 25968808; PMCID: PMC6837733.

