

171522

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI

**EKSPERİMENTAL EFÜZYONLU OTİTİS MEDIADA ERİTROMİSİN,
KLARİTROMİSİN, AZİTROMİSİN VE ROKSİTROMİSİNİN
ANTIENFLAMATUAR ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Beytullah ERSOY

**Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Bülent AKTAN**

**UZMANLIK TEZİ
ERZURUM - 2006**

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
SUMMARY.....	vi
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Anatomi.....	3
Orta kulak boşuğu.....	3
Tuba Östaki.....	5
Mastoid Hücreler ve Antrum.....	6
Orta Kulağın Kanlanması.....	6
Orta Kulağın Innervasyonu.....	7
Histoloji.....	7
Embriyoloji.....	7
İşitme fizyolojisi.....	8
Otitis Medianın Tanımı ve Sınıflandırma.....	10
Efüzyonlu Otitis Media.....	11
Tanım ve Terminoloji.....	11
Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	12
Etyopatogenez.....	15
Efüzyonlu Otitis Medianın Patolojisi.....	19
Orta Kulak Efüzyonunun Çeşitleri.....	19
Efüzyonlu Otitis Medianın Mikrobiyolojisi.....	20
Efüzyonlu Otitis Mediada Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri.....	21
Öykü.....	21
Tanı Yöntemleri.....	21
Efüzyonlu Otitis Medianın Tedavisi.....	24
Medikal tedavi.....	24
Cerrahi tedavi.....	26
Sekel ve Komplikasyonlar.....	27
Enflamasyon.....	28
Eritromisin.....	31
Klaritromisin.....	32

Azitromisin.....	33
Roksitromisin.....	34
Histamin.....	35
Stereolojik Metodlar.....	36
MATERYAL METOD	40
Histamin Solüsyonunun Hazırlanması.....	42
Histopatolojik İnceleme.....	42
Stereolojik Değerlendirme.....	42
İstatistiksel Değerlendirme.....	43
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA.....	49
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR.....	62



ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu 22.02.2006 tarih ve 2 no' lu toplantısında Araştırmacı Doç. Dr. Bülent Aktan tarafından hazırlanan "Eksperimental Efüzyonlu Otitis Mediada Eritromisin, Klaritromisin, Azitromisin ve Roksitromisinin Antienflamatuar Etkilerinin Araştırılması " başlıklı Etik Kurul Başvuru Formu ve ekli belgeler gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve 3 no' lu karar ile araştırmanın Etik Kurallara uygun olduğuna mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanlığının 24.03.2006 tarih ve 36 sayılı "Eksperimental Efüzyonlu Otitis Mediada Eritromisin, Klaritromisin, Azitromisin ve Roksitromisinin Antienflamatuar Etkilerinin Araştırılması " konulu tezle ilgili yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı' nın 28.03.2006 tarihli 3 no'lu sayı ve 9 karar numarasıyla görüşülerek, Dr. Beytullah Ersoy' un anılan tez konusunun kabulüne ve Tez Yöneticiliğini Doç. Dr. Bülent Aktan' ın yapmasına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yavuz SÜTBELAZ'a en derin saygı ve şükranlarımı arz ederim.

Eğitimimde önemli katkıları bulunan anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Murat KARAŞEN'e , kliniğimiz öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Enver ALTAŞ'a, Sayın Doç. Dr. Harun ÜÇÜNCÜ'ye ve tezimin yöneticiliğini üstlenen Sayın Doç. Dr. Bülent AKTAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlamam sırasında fedakarca çalışmaları ve yardımları sebebiyle Patoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Cemal GÜNDOĞDU'ya ve Dr. Sare ALTAŞ'a Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. Halis SÜLEYMAN'a teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince omuz omuza çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, servisimizin tüm hemşire ve personeline, her zaman desteğini gördüğüm sevgili eşim Fatma'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Beytullah ERSOY

ÖZET

Birçok enflamatuar hastalığın tedavisinde kullanılan makrolid antibiyotiklerin antimikrobiyal etkilerine kıyasla antienflamatuar etkileri daha çok dikkat çekmiş ve bu konuda çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Makrolidlerin, çeşitli proenflamatuar sitokinlerin üretimi, nötrofil migrasyonu, fagositlerdeki oksidatif patlama gibi enflamasyonun bir çok aşamasında etkili olarak antienflamatuar etki gösterdikleri görülmüştür. Ayrıca kronik enflamatuar hava yolu hastalığında mukus üretimini azaltarak mortalite ve morbiditeyi etkilediği gösterilmiştir.

Çalışmamızda, rastgele olarak seçtiğimiz guinea pigleri her birinde 7 hayvan olacak şekilde beş gruba ayırdık. Birinci gruba 40 mg/kg/gün eritromisin, ikinci gruba 15 mg/kg/gün klaritromisin, üçüncü gruba 10mg/kg/gün azitromisin, dördüncü gruba 10 mg/kg/gün roksitromisin, beşinci gruba ise serum fizyolojik solüsyon 3 gün süreyle nazogastrik sonda ile verildi. Tedavinin bitiminde, son dozlardan 4 saat sonra tüm gruplardaki guinea piglerin sağ orta kulaklarına histamin solüsyonu enjekte edilerek efüzyonlu otitis media (EOM) oluşturuldu. Uygulamadan 2 saat sonra tüm guinea pigler ağrısız bir şekilde sakrifiye edildi. Tüm guinea piglerin sağ temporal kemikleri çıkarıldı. Orta kulak mukozalarındaki enflamatuar değişimleri incelemek için stereolojik yöntemle enflame orta kulak mukozasında nötrofil yoğunluk değerleri hesaplandı.

Çalışmamızın sonucunda, enflamasyon oluşturulan orta kulak mukozalarındaki nötrofil infiltrasyonunun kontrol grubunda en fazla olduğunu tespit ettik. Eritromisin tedavisinin, nötrofil yoğunluğunu kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalttığını gözledik ($p<0.05$). Klaritromisin, azitromisin ve roksitromisin tedavisi verdiğimiz gruplardaki nötrofil yoğunluğunu eritromisin tedavisi verdiğimiz gruptan anlamlı derecede az bulduk ($p<0.05$) ancak; kendi aralarında anlamlı bir fark olmadığını tespit ettik ($p>0.05$).

EOM'da eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve roksitromisinin antienflamatuar etkinlik gösterdiği; klaritromisin, azitromisin ve roksitromisinin birbirlerine yakın bir antienflamatuar etki gösterirken, eritromisinin bu üç antibiyotiğe göre daha az antienflamatuar etkinlik gösterdiğini saptadık. Makrolidlerin, hem antibakteriyel etkinliği hem de antienflamatuar özelliği nedeniyle EOM tedavisinde kullanılabilecekleri, klaritromisin, azitromisin ve roksitromisinin öncelikle düşünülmesi gereken makrolidler olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Efüzyonlu otitis media, eritromisin, klaritromisin, azitromisin, roksitromisin, enflamasyon.

SUMMARY

Anti-inflammatory effect of macrolide antibiotics used in treatment of several inflammatory diseases had attracted more attentions compared with their antimicrobial effects and a number of study have been done in this issue. It has been seen that macrolids had antiinflammatory effect in several steps of inflammation such as production of various proinflammatory cytokines, neutrophil migration, oxidative burst in fagocysts. Moreover, it was shown that they effected mortality and morbidity by supressing production of mucus in many chronic airway diseases.

In this study, we divided guinea pigs those were chosen randomizingly, each include 7 animals as 5 groups. Erythromycin (40mg/kg/day) to first group, clarithromycin (15 mg/kg/day) to second group, azithromycin (10 mg/kg/day) to tird group, roxythromycin (10/mg/kg/day) to fourth group and saline solution to fifth group were applied with nasogastric tube by intraorally for 3 days. Otitis media with effusion was occured by injecting histamin solution trough the right middle ear of all guinea pigs, 4 hours later than last doses at the end of treatment. After 2 hours from administration, all guinea pigs were sacrificed painlessly. The temporal bones of all guinea pigs has been exctracted. To evaluate inflammatory changes in their middle ear cavity, neutrophil density values were calculated by stereological method.

At the end of our study, We detected that neutrophil infiltration in middle ear cavity occured inflammation was the highest in control group. We observed that the treatment of erythromycin decreased neutrophil density significantly compared with control group ($p<0.05$) we found that neutrophil density in the groups those were treated with clarithromycin, azithromycin and roxythromycin was significantly lower than erythromycin group ($p<0.05$) but there were no difference between each other ($p>0.05$).

We resulted that erythromycin, clarithromycin, azithromycin and roxythromycin had anti-inflammatory effects; and that clarithromycin, azithromycin and roxythromycin had anti-inflammatory effects close to each other whereas erythromycin had lower anti-inflammatory effects compared with these 3 antibiotics. We suggest that macrolides can be used in treatment of otitis media with effusion due to their both anti-enflammatory and antibacteriel effects and that clarithromycin, azithromycin and roxythromycin should be tought superiorly.

Key words: Otitis media with effusion, erythromycin, clarithromycin, azithromycin, roxythromycin

GİRİŞ

Efüzyonlu otitis media (EOM), akut enfeksiyon belirti ve bulguları olmadan orta kulakta non-pürülan sıvı birikimi ve değişken iletim tipi işitme kaybına yol açan, orta kulak mukozasının enflamasyonu ile karakterize bir klinik tablodur. Oluşan bu klinik tabloya akut seröz otitis media da denilir. EOM, viral veya bakteriyel enfeksiyon, üstaki tüp disfonksiyonu veya alerji gibi multipl faktörlerin yol açtığı orta kulağın enflamatuar bir cevabıdır. Genelde bir akut otitis media (AOM) atağını takiben ortaya çıkar ve AOM'den sonra en sık görülen orta kulak hastalığıdır. EOM, her yaştan insanı etkileyebilmesine rağmen bebeklerde ve çocuklarda daha sık görülür. Yapılan insidans çalışmalarında okul öncesi çağıdaki çocukların %35-70 'inde en az bir defa EOM epizodu görülmüştür. EOM gelişmesinde en önemli risk faktörünün, geçirilen AOM atakları olduğu ortaya konulmuştur. EOM saptanan çocukların %80-90 'ında AOM öyküsüne rastlanır. Diğer bir risk faktörü de üst solunum yolu (ÜSY) enfeksiyonlarına sık maruz kalmadır. Yılda sadece bir defa ÜSY enfeksiyonu geçiren çocukların %10' unda AOM ya da EOM tespit edilirken, yılda 4 kez ÜSY enfeksiyonu geçiren çocuklarda bu oran %40 lara kadar ulaşır.

Histamin, prostaglandinler, PAF, lizozomal enzimler, kinin, lökotrienler, hidrolitik enzimler, proteazlar ve nötrofil kemotaktik faktör gibi enflamatuar mediyatörler EOM patogenezinde önemli rol oynarlar. EOM'nin tedavisinde: antibiyotikler, dekonjestanlar, glikokortikoidler, antihistaminikler, antioksidan maddeler, non-steroid antienflamatuar ilaçlar, immünoproflaksi uygulanır. Tedaviye dirençli vakalarda ventilasyon tüpü tatbiki yer alır. Tedavisi büyük harcamalara neden olarak kişi ve ülke ekonomisine yükler getiren önemli bir problemdir. İşitme kaybı ve çocuklarda dilin algılanması, konuşma gelişimi, öğrenme ve okul başarısı üzerindeki olumsuz etkileri de dikkate alındığında hastalığın önemi daha da artmaktadır.

Makrolid antibiyotikler 1952 yılından beri klinik kullanımda yer alan antibiyotikler olup Gram-pozitif bakteriler, Mycoplasma spp, Legionella spp, Chlamydia spp ve Hamemophilus influenzae gibi bakterilere karşı etkilidirler. Makrolid antibiyotiklerin, EOM, sinobronşiyal sendrom ve Diffüz panbronşiolitis gibi kronik hastalıkların tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Makrolid antibiyotikler proinflamatuar mediatör ve sitokinlerin üretimini (6-keto- PGF₁ α , NO₂, TNF α , IL1 β , IL₆,) ve adezyon moleküllerinin sentezini azaltarak antienflamatuar etki gösterirler. Ayrıca makrolidlerin mukosilyer transportu artırmak ve goblet hücre sekresyonunu azaltmak gibi antienflamatuar etkileri de bulunmaktadır. Makrolid antibiyotiklerin klinik etkinlikleri,

antimikrobiyal özellikleri kadar antiienflamatuar ve antisekretuar etkilerine de bağılı olabilir.

Çalışmamızda;

1. Eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve roksitromisinin antiienflamatuar etkinliğini göstermeyi,
2. Eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve roksitromisinin antiienflamatuar etkinlik açısından birbirlerine kıyasla üstünlüklerini ortaya koymayı amaçlıyoruz.



GENEL BİLGİLER

Anatomi

Orta kulak *cavum tympani* (orta kulak boşluğu), tuba östaki ve mastoid hücreler olmak üzere üç bölümde incelenir.

Orta Kulak Boşluğu

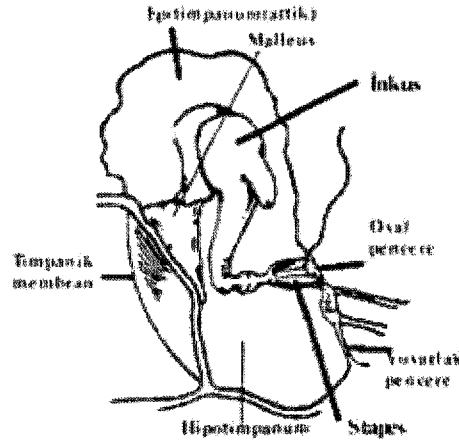
Timpanik membran ile kemik labirent arasında yer alan, altı duvarı olan bir boşluktur. Timpanik, petröz ve skuamöz kemiklerin birleşmesiyle oluşur.⁽¹⁾



Şekil 1. Kulak Zarının Görünümü.

Orta kulak boşluğunun lateral duvarının (membranöz duvar) büyük bir kısmı timpanik membran tarafından oluşturulur. Orta kısımda *manubrium mallei*' nin alt ucuna denk gelen yerdeki çökük kısma *umbo* denilir. *Umbo*' dan yukarıya doğru ilerleyen *manubrium mallei*' nin zar üzerinde oluşturduğu kabartı *stria mallearis* olarak isimlendirilir. *Stria mallearis*' in üst ucunda *prominentia mallearis* adı verilen ve *malleusun processus lateralis*' inin oluşturduğu bir çıkıntı mevcuttur.^(1,2) *Prominentia mallearis*' ten öne ve arkaya doğru ilerleyen plikalara, *plica mallearis anterior* ve *plica mallearis posterior* denir.⁽³⁾ Bu plikalar göz önüne alınarak timpan zar, plikaların üzerinde kalan *pars flaccida* ve altında yer alan *pars tensa* olmak üzere iki kısma ayrılır. *Pars tensa*' nın çevresi *anulus fibrocartilagineus* denen fibröz bir halka ile çevrilidir. *Umbo*' dan başlayıp öne ve aşağı doğru yerleşen üçgen şeklindeki parlak alan "Politzer ışık üçgeni" olarak adlandırılır (Şekil 1).

Cavum tympani' de, timpanik membranın üst kısmında kalan girintiye *recessus epytympanicus* (attik) ismi verilir. 4-6 mm yüksekliktedir ve içinde *caput mallei*, *corpus incudis* ve *chorda tympani* yer alır.⁽¹⁾ Zar seviyesinin daha altında bulunan yaklaşık 2 mm derinliğindeki kısma ise *recessus hypotympanicus* denilir (Şekil 2).



Şekil 2. Orta Kulak Boşluğu.

Orta kulak boşluğunun iç yan duvarının (labirentin duvar) ortasında, kokleanın yaptığı *promontorium* denilen bir kemik kabartı vardır. *Promontorium*' un posteriorunda, üstte *ponticulus*, altta *subiculum* adı verilen iki küçük çıkıntı izlenir.^(1,2) Her iki oluşumun arasındaki girintili kısma *sinus tympani* denir. *Subiculum*' un altındaki boşluğa *fossa fenestra cochlea* ve dibindeki deliğe de *fenestra cochlea* (yuvarlak pencere) adı verilmektedir.⁽¹⁾ Benzer şekilde, *ponticulus*' un üstünde kalan boşluk *fossa fenestra vestibuli*, tabanında yer alan delik ise *fenestra vestibuli* (oval pencere) ismini alır.⁽¹⁾ Fasial sinir kanalının ikinci parçasının yaptığı çıkıntı (*prominentia canalis facialis*), oval pencerenin hemen üst ve arkasında yerleşmiştir. Fasial kanalın üst kısmında lateral semisirküler kanalın çıkıntısı izlenir.⁽³⁾ *Promontorium*' un üst ön tarafındaki olukta ise *musculus tensor tympani* bulunur.⁽²⁾

Cavum tympani' nin üst duvarını (*paries tegmentalis*) yapan *tegmen tympani* intrakranyal oluşumlar ile orta kulağı birbirinden ayırır. Petröz kemiğe bağlı ince bir duvardır ve skuamöz parçayla birleşim yerinde petroskuamöz sütür yer alır.⁽²⁾

Alt duvar (*paries jugularis*) ince bir kemik laminadan meydana gelmiştir ve *bulbus jugularis* ile komşuluk eder. *Jacobson* siniri ile *arteria tympanica inferior*' un timpanik kaviteye girdiği timpanik kanal orifisi buradadır.⁽²⁾

Ön duvarda (*paries caroticus*) *semicanalis muscoli tensor tympani*, tuba östakinin timpanik orifisi, *chorda tympani*' nin orta kulaktan ayrıldığı *Hugier* kanalının orifisi ve *Glaserian* fissürü (içinden *arteria tympanica* ve *ligamentum malleolaris anterior* geçer) bulunur.^(1,3) Ön duvarın alt kısmı ile karotis kanalını 3-4 mm' lik bir kemik lamel ayırır. *Nervus caroticotympanicus*' un geçtiği *canaliculi caroticotympanici* ön duvarda yer alır.⁽²⁾

Arka duvarın (*paries mastoideum*) üst kısmında *aditus ad antrum* adı verilen delik izlenir. Bu deliğin altında *stapes* ile aynı hizada bulunan çıkıntıya *eminentia pyramidalis* denir.⁽³⁾ Adı geçen çıkıntı içinde bulunan *musculus stapedius*' un tendonu *stapes*' e tutunur. *Eminentia pyramidalis*' in hemen lateralindeki *apertura tympanica canaliculi chordae* olarak isimlendirilen kanaldan *chorda tympani* orta kulağa girer.⁽²⁾ *Incus*' un kısa kolu *aditus*un tabanındaki *fossa incudis*' e yerleşir.⁽¹⁾ Bu bölge fasial sinirin dirseği ile komşudur. *Eminentia pyramidalis* ve *chorda tympani* arasında, *fossa incudis*' in altındaki çukur şeklindeki oluşuma fasial reses denilmektedir.^(1,2)

Timpanik kavitede, epitimpanum bölgesinde yerleşmiş üç adet kemikçik vardır. Bunlar kulak zarı ile oval pencere arasında ses iletimini sağlarlar ve dıştan içe doğru *malleus*, *incus* ve *stapes* olarak adlandırılırlar.

Malleus' un, *caput mallei*, *collum mallei*, *manubrium mallei*, *processus lateralis* ve *processus anterior* kısımları mevcuttur.⁽²⁾ *Manubrium mallei*, timpanik membranın iç yüzünde aşağı doğru iner ve *umbo*' da sonlanır.

Incus, *corpus incudis*, *crus longum* ve *crus breve* olmak üzere üç bölümde incelenir.⁽²⁾ *Crus longum*, aşağı içe doğru uzanır ve *processus lenticularis* adını alır. *Crus breve* arkaya ilerleyerek *fossa incudis*' e oturur.⁽²⁾ *Incus* iki adet eklemlerle diğer kemikçiklerle ilişki içindedir. Bunlardan biri, *corpus incudis* ile *caput mallei* arasındaki *incudomallear* eklem, diğeri *incus*un *processus lenticularis*' i ile *caput stapedius* arasındaki *incudostapedial* eklemdir.⁽¹⁾

Stapes, *caput stapedius*, *crus anterior*, *crus posterior* ve *footplate* (taban) denilen dört yapı içerir. *Footplate* oval pencerenin üzerine tam olarak yerleşirken, *crus anterior* ile *crus posterior* ise *caput stapedius* ve *footplate* arasında uzanırlar. *Footplate*' i oval pencere üzerinde *ligamentum anulare* adlı bir bağ yerinde tutar.⁽³⁾

Cavum tympani' de, iki adet küçük kas yer alır. Bunlardan birincisi, ön duvardan başlayıp arkaya ve dış yana doğru uzanarak *manubrium mallei*' ye tutunan *musculus tensor tympani*' dir. *Musculus tensor tympani*'nin kasılması timpanik membranın gerilmesi ile sonuçlanır. İkinci kas ise *eminentia pyramidalis*' te bulunan ve tendonu *caput stapedius*' a tutunan *musculus stapedius*' tur. *Musculus stapedius* kasıldığında *footplate*' i oval pencereden uzaklaştırarak iç kulağa iletilen ses enerjisini azaltır.⁽¹⁾

Tuba Östaki

Orta kulak boşuğunu nazofarenkse birleştiren kemik ve kıkırdaktan yapılmış bir borudur. Tuba östaki orta kulaktan nazofarenkse ilerlerken öne, aşağı ve mediale doğru yönelir. Anteromedial 2/3'lük kısmı kıkırdaktan, posterolateral 1/3'lük kısmı kemikten oluşmuştur. Kartilajinöz kısım nazofarenkste adenoidlerin yan kısmına, kemik

kısım ise *cavum tympani*' nin ön duvarına açılır. Bu iki kısım arasında *isthmus* diye adlandırılan borunun en dar bölümü yer alır. Östaki borusunun uzunluğu erişkinlerde ortalama 37 mm, infantlarda ise 17,5 mm olarak ölçülmüştür.⁽⁴⁾ Nazofarinkse açılan orifisinin arkasında tubal kıkırdağın yaptığı kabartıya *torus tubarius* denir. *Torus tubarius* üzerindeki lenf folikülleri ise *tonsilla tubaria* olarak adlandırılır.⁽²⁾ *Torus tubarius*' un arkasında faringeal reses (*fossa Rosenmüller*) diye isimlendirilen bir çukurluk bulunur.⁽¹⁾

Östaki borusunu iki major kas sarar. Bunlar *tensor veli palatini* (TVP) ve *levator veli palatini* (LVP) kaslarıdır. TVP kasının östaki borusunun açılmasından sorumlu tek kas olduğu düşünülmektedir.⁽⁴⁾ LVP' nin kontraksiyonu ise tubal kartilajı döndürerek, tuba östakinin TVP kası tarafından daha etkin bir şekilde açılmasını sağlar.⁽⁴⁾

Mastoid Hücreler ve Antrum

Temporal kemiğin skuamöz, petröz ve mastoid parçaları içerisinde havalı boşluklar bulunur. Bu boşluklardan mastoid kemikte bulunan en büyüğüne *antrum* adı verilir. Üst duvarını *tegmen tympani* yapar ve *antrum*' u orta kafa çukurundan ayırır. Ön duvarının üst kısmında orta kulak ile mastoid hücrelerin bağlantısını sağlayan *aditus ad antrum* vardır. Arka duvar komşulukları ise sigmoid sinüs ve serebellumlardır.⁽¹⁾

Temporal kemik içindeki diğer hücreler yerleştikleri bölgelere göre gruplar halinde isimlendirilirler. Tegmental, sinodural, sinal, fasial ve mastoid tip hücre grupları hep birlikte periferik mastoid alana dahil edilirler.^(1,2) Perilabirentin bölge, supralabirentin alan ve infralabirentin alan hücreleri olmak üzere ikiye ayrılır. Petröz apeks bölgesi ise östaki tüpünün kemik parçasını çevreleyen peritubal alan ile karotis kanalının antero-medialinde uzanan apikal alandan oluşur.⁽²⁾ Zigomatik alan, skuamöz alan, oksipital alan ve stiloid alan hücreleri aksesuar bölgeler diye adlandırılırlar.⁽²⁾

Orta Kulağın Kanlanması

Orta kulağın kanlanması, eksternal ve internal karotis arterlerden sağlanır. *Arteria pharyngea ascendens*' in dalı olan *arteria tympanica inferior*, *promontorium* ve *hipotympanum*' un kanlanmasını sağlar.⁽¹⁾ *Arteria maxillaris interna*' dan ayrılan *arteria tympanica anterior*, *membrana tympani*, *malleus* ve *incus* dahil olmak üzere timpanik kavitenin ön kısmının kanlanmasında majör rol oynar.⁽²⁾ *Arteria auricularis posterior*' dan çıkan *arteria stylomastoidea*, orta kulak boşluğunun arka duvarını ve mastoid hücreleri besler.⁽¹⁾ *Arteria carotis interna*' nın *ramus caroticotympanici* dalı, ön duvarın kanını temin eder.⁽¹⁾ Orta kulağın venöz damarları arterleri izleyerek pterigoid pleksus ve superior petrozal sinüse dökülürler.^(1,2) Lenfatik drenaj ise parotid ve retrofarengeal lenf nodlarına olur.⁽²⁾

Orta Kulağın İnnervasyonu

Orta kulağın sensitif sinirleri başlıca *nervus glossopharyngeus'* un timpanik dalından (*Jacobson* siniri) gelir. İnternal karotid pleksusun *superior* ve *inferior caroticotympanic* dalları sempatik innervasyondan sorumludur.⁽¹⁾ *Musculus tensor tympani'* nin motor siniri *nervus mandibularis'* in *nervus pterygoideus medialis* dalı, *musculus stapedius'* un motor siniri ise *nervus facialis'* in *nervus stapedius* dalıdır.^(2,3)

Histoloji

Kulak zarının en dış tabakasını papilla yapısı içermeyen keratinize çok katlı yassı epitel oluşturur.⁽²⁾ Bu epitel dış kulak yolundaki cildin devamı olarak kabul edilir. Ortada fibroelastik bağ dokusundan meydana gelen fibröz tabaka yer alır. Timpan zarın *pars flaccida* bölümü ile perfore olduktan sonra iyileşmiş kulak zarlarında bu tabaka bulunmaz.⁽²⁾ Timpanik membranın orta kulağa bakan yüzü, *cavum tympani'* yi döşeyen tek katlı küboid epitelten yapılmış mukoza tabakasıdır.

Orta kulak boşluğunda yer alan küboid epitel, posteriorda antrumun ve mastoid hava hücrelerinin tek katlı yassı epiteli ile birleşir.⁽⁵⁾ Bu epitel silia içermez ve kemikçikler ile diğer orta kulak oluşumlarının etrafını sarar. Periosta sıkıca yapışması nedeniyle gerçek bir mukoperiost olarak kabul edilir. Ayrıca mukozanın içinde çok sayıda goblet hücresinin varlığı dikkati çeker.

Östaki borusunun lümeninde ise çok sıralı titretilmiş tüylü prizmatik solunum yolu epiteli bulunur.⁽⁶⁾ Timpan boşluğun tuba östaki orifisi çevresindeki ön kısımlarında da aynı epitel yer alır. Epitel, silialı ve nonsilialı hücreler ile goblet hücrelerinin yanı sıra bazal membranın üzerinde yerleşmiş bazal hücrelerden oluşur.⁽⁴⁾ Mukosilier transportta rol oynayan silialı hücrelerin yoğunluğu orta kulaktan nazofarenkse doğru artar.

Embriyoloji

Dışta ektodermal dış kulak yolu (DKY) epiteli (1.*sulcus branchialis*'in ektodermal epiteli), içte endodermal *cavum tympani* epiteli (1.yutak cebi endodermi) ve ikisi arasında yerleşen mezenkim birleşerek kulak zarını oluştururlar.⁽⁷⁾

Endoderm kökenli orta kulak boşluğu 1. yutak cebinden gelişir. Üçüncü haftada lateral yöne doğru çok çabuk büyüyen bu yapı, ektodermal 1. yutak yarığı tabanı ile temasa geçer. Cebin distal kısmı genişleyerek *recessus tuba tympanicus'* u yani primitif timpan boşluğunu oluşturur. Proksimal parçası ise dar kalarak östaki borusunu yapar.⁽⁷⁾

Yedinci haftada mezenkim dokusu doğrudan doğruya *cavum tympani* üzerindedir. Bu doku 1. ve 2.yutak kavislerinin dorsal uçlarının proliferasyonu ile kalınlaşır ve kıkırdaklaşır. Daha sonra ise kemikleşerek, 1. kavsin dorsalinden *malleus*, ventralinden *incus*, 2.kavsin dorsalinden ise *stapes* meydana gelir. Bu kemikçikler uzun

süre mezenkim içinde kalırlar. Primitif orta kulak boşluğunun endodermal epitelinin genişlemesi ve mezenkim dokusunun yavaş yavaş kaybolması ile bu epitel, kulak kemikçiklerinin üstünü örterken, aynı zamanda onları timpanik kavitenin duvarlarına bağlayan ligamentleri oluşturur.⁽⁷⁾

Orta kulak kaslarından *musculus tensor tympani* 1. yutak kavsinden, *musculus stapedius* ise 2. yutak kavsinden gelişir.⁽⁷⁾

İşitme Fizyolojisi

Ses, atmosferde 300 m/sn hızla yol alan basınç dalgaları tarafından oluşturulur. Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız aracılığıyla toplanmasından, beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır.⁽⁸⁾ Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitme birbirini izleyen birkaç fazda gerçekleşir:

1. İletim (*conduction*): Ses dalgalarının atmosferden corti organına iletilmesidir.
2. Dönüşüm (*transduction*): Corti organında ses enerjisinin sinirsel enerji haline dönüştürülmesidir.
3. Nöral kodlama (*neural coding*): Sesin, corti organında şiddetine ve frekansına göre farklı sinir liflerine gönderilmesidir.
4. Algı ve birleştirme (*cognition and association*): İşitme merkezine tek tek gelen nöral iletilerin birleştirilip, çözümlenerek anlaşılır hale getirilmesidir.

İnsanda işitme fizyolojisiyle ilgili olaylar sesin aurikulaya ulaşmasıyla başlar. Aurikula, konumu ve biçimi sayesinde çevredeki sesleri toplayarak DKY ile timpan zara yönlendirmeye yarar. DKY ses dalgalarını kulak zarına iletirken yaklaşık 15-20 dB şiddetlendirir.⁽⁸⁾ Kulak zarı ise ses enerjisinin orta kulağa direkt geçişini engeller ve 17 dB' lik bir kayba neden olur.

Orta kulağın görevi, kemikçikler vasıtasıyla ses dalgalarını atmosferden perilenfe geçirmektir. Gaz ve sıvı ortamların akustik rezistansları farklı olduğundan, ses perilenfe geçerken 30 dB'lik bir kayba uğrar.⁽⁹⁾ Bu yüzden orta kulak bir amplifikatör gibi çalışarak bu kaybı karşılamalıdır. Orta kulak bu işlevi şu üç mekanizmayla gerçekleştirir:

1. Kulak zarının yükseltici etkisi (*catenary lever*): Kulak zarı anulus bölgesinde tam olarak hareketsizdir. Tüm zarda oluşan titreşim hareketi fibröz tabakadaki elastik lifler yardımıyla *manubrium mallei*' de yoğunlaştırılır. Bu şekilde ses enerjisi hareketsiz anulustan yani periferden, kısmen hareketli *manubrium*' a doğru yönlendirilerek yaklaşık iki kat kazanç sağlanır.⁽⁸⁾

2. Kemikçikler sisteminin yükseltici etkisi (*ossicular lever*): Kemik zincirin hareketi, bir kaldıraçın hareketine benzer. Bu kaldıraçın destek noktası *umbo* ile *incus*' un lentiküler çıkıntısı arasında, yaklaşık olarak *processus brevis* seviyesindedir.⁽⁸⁾ *Umbo* ile *processus brevis* arasındaki mesafe *processus lenticularis* uzunluğunun 1,3 katı olduğundan, kemikçik sisteminin 1,3 kat kazanç sağladığı hesaplanabilir.⁽⁹⁾

3. Kulak zarı ile oval pencere arasındaki büyüklük farkı (*Hydrolic lever*): Tüm bu mekanizmalar içinde en fazla kazancı kulak zarı ile oval pencere arasındaki büyüklük farkı sağlar. Ses kulak zarından, kendisine göre çok daha küçük bir yüzeye sahip oval pencereye iletilirken iki yüzeyin birbirine oranı ölçüsünde şiddetlendirilir.⁽⁹⁾ İki yüzeyin birbirine oranı yaklaşık 20/1'dir. Ancak timpan zarın sadece titreşen kısmının göz önünde bulundurulması gerektiğinden asıl oran 17/1 olarak hesaplanmıştır.⁽⁸⁾

Orta kulakta gerçekleşen bu olaylar sayesinde, ses yaklaşık 45 kat güçlendirilmiş olur. Logaritmik hesaplara göre bu yaklaşık 33 dB kazanç sağlar.⁽⁸⁾ DKY' nun katkısı ile beraber iletim sisteminin total kazancı yaklaşık 50 dB civarındadır.⁽⁸⁾

Koklea İşitmenin periferik merkezidir. Spiral lamina, baziller membran ve *Reissner* membranı ile üç ayrı boşluğa ayrılır. Bu boşluklar; *scala media*, *scala vestibuli* ve *scala tympani*' dir. *Scala media*' da *corti* organı bulunur. *Corti* organında, bir sıra iç tüylü hücreler ve üç ila beş sıra olmak üzere dış tüylü hücreler yer alır.⁽⁹⁾ Dış tüylü hücrelerin serbest uçları *membrana tectoria*' ya gömülüdür.⁽⁸⁾ Akustik enerji sayesinde oluşan *stapes*' in vestibüle doğru hareketi, *scala vestibuli* ile *scala tympani* arasında bir basınç farkı oluşturur. Basınç farkı, baziller membranda, pencerelerin bulunduğu taraftan (tabandan), *helicotrema*'ya (apekse) doğru oluşan dalga hareketini (*travelling wave*) yaratır.⁽¹⁰⁾ Değişik frekanslardaki ses stimulusları, baziller membranın farklı bölgelerinde maksimum amplitüde yol açarlar. Yüksek frekanslı sesler bazalde, düşük frekanslı sesler ise apekse yakın bölgelerde maksimum amplitüd oluşturur.⁽⁸⁾

Baziller membranın hareketine eşlik eden tektorial membran hareketi sayesinde *Corti* organındaki tüylü hücrelerin stereosilyialarında da hareket meydana gelir. Tüylü hücrelerin bu hareketi, işitme siniri liflerinin uyarılmasından sorumlu olan biyoelektrik potansiyellerin oluşmasına neden olur. *Corti* organında oluşan elektriksel aktivite, *Corti* ganglionundaki sinir hücrelerinin dendritleri tarafından algılanır.^(8,10) Sinir hücrelerinin aksonları *nervus cochlearis* adını alarak bu elektriksel aktiviteyi 8. sinir içerisinden beyin sapına dek iletirler.

Pontobulber oluktan beyin sapına giren akustik sinir, ponsun alt yarısında posterolateral olarak yerleşen dorsal, anteroventral ve posteroventral koklear nükleuslarda sonlanır. Bu nükleuslardaki hücreler tonotopikal dağılım gösterirler.

Dorsal bölüm hücreleri kokleanın yüksek frekans alanlarından, ventral bölüm hücreleri ise düşük frekans alanlarından gelen lifleri alırlar.⁽¹⁰⁾ Bu liflerin çoğu beyin sapının karşı tarafına geçerek superior oliver komplekse katılırlar. Lifler buradan lateral lemniskus ve inferior kollikulusa giderler. Inferior kollikulustan çıkan lifler medial genikulat nükleus aracılığı ile *superior temporal gyrus*'un *Sylvian* fissürü kısmında yerleşmiş olan işitme merkezine (*Broadman*'ın 41. alanı) ulaşırlar.⁽¹⁰⁾

Otitis Medianın Tanımı ve Sınıflandırma

Otitis media (OM), orta kulak ve temporal kemiğin havalı boşlukları ile tuba östakiyi kaplayan mukozanın enflamasyonudur.⁽¹¹⁾ Kimi zaman mukozanın altında yer alan periost da olaya iştirak eder.⁽¹²⁾ Hastalığıdaki primer patoloji olan bu enflamasyon, enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan bir nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir.⁽¹²⁾

OM başlığı altında çeşitli klinik antitelerin yer alması, hastalığın sınıflandırılmasında ve bu kavramların tanımları ile kullanılacak terminoloji konusunda günümüzde de halen devam eden tartışmalara zemin hazırlamıştır.⁽¹³⁾ Senturia ve arkadaşlarının⁽¹⁴⁾ OM' ları kategorize etmek için önerdikleri sistem oldukça fazla destek bulmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Otitis Medianın Sınıflandırılması – Senturia ve ark.⁽¹⁴⁾ ndan alınmıştır.

-
- A. Kulak zarında perforasyon ve orta kulakta efüzyon olmadan meydana gelen otitis medialar.
- B. Kulak zarında perforasyon olmayan, ancak orta kulakta efüzyon toplanması ile karakterize olan otitis medialar:
1. Akut: a. Seröz b. Pürülan
 2. Subakut: a. Seröz b. Pürülan c. Mukoid
 3. Kronik: a. Seröz b. Pürülan c. Mukoid
- C. Perforasyon ile karakterize olan otitis medialar:
1. Akut: a. Akıntı ile birlikte: i. Pürülan ii. Mukoid
b. Akıntı olmayan
 2. Subakut: a. Akıntı ile birlikte: i. Pürülan ii. Mukoid iii. Seröz
b. Akıntı olmayan
 3. Kronik: a. Akıntı ile birlikte: i. Pürülan ii. Mukoid iii. Seröz
b. Akıntı olmayan
-

Akut otitis media (AOM), ani olarak başlayan, klinik olarak saptanabilen enfeksiyon bulguları ile seyreden ve en geç üç hafta içerisinde sonlanan OM'ların tümünü ifade eder. Histopatolojik olarak orta kulak mukoperiosteumu polimorfonükleer (PMN) hücreler ile infiltre olmuştur.^(11,13) Bu gruptaki en önemli hastalık akut süpüratif otitis mediadır. Orta kulakta akut enflamasyona neden olan barotravma veya hemotimpanum gibi diğer olaylar da bu grup içerisinde ele alınmalıdır.^(11,13) Eğer bir hasta altı ay içinde üç ya da daha fazla AOM atağı geçiriyorsa veya atak sayısı bir yıl içinde dörtten fazla ise klinik tablo rekürren otitis media (ROM) olarak kabul edilir.^(11,13)

Üç haftadan fazla, üç aydan ise kısa süre içinde iyileşen OM'lar, subakut OM olarak tanımlanır.⁽¹¹⁾ Histopatolojik incelemede, orta kulakta bulunan iltihabi hücrelerin hem PMN hem de mononükleer (MN) hücrelerden oluştuğu izlenir.⁽¹³⁾

Kronik OM terimi, orta kulak ve ilişkili diğer boşlukların mukozasında üç aydan daha uzun süredir devam eden enfeksiyon ve enflamasyon durumunu anlatır. Orta kulak mukoperiosteumu MN hücreler ile infiltre durumdadır. Kronik karakterdeki OM'lar klinik olarak, kronik süpüratif OM ve kronik efüzyonlu OM olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Kronik süpüratif OM' da karakteristik bulgular, kulak zarında perforasyon ve DKY'den olan akıntıdır. Bir AOM atağı sonrası sağlam timpan zarın ardında ortaya çıkan efüzyon, eğer üç ay içerisinde ortadan kaybolmuyorsa bu olgular kronik efüzyonlu otitis media ya da sekretuar otitis media (SOM) olarak isimlendirilir.^(11,13)

Efüzyon olmadan da OM tablosu oluşabilir. Bu durumda tek bulgu orta kulak mukozası ve timpan zardaki enflamasyondur.⁽¹⁵⁾ Kimi zaman da enfeksiyon sadece kulak zarını etkiler. Orta kulak mukozasının olaya katılmadığı bu tablo mirinjit olarak adlandırılır.⁽¹⁶⁾

Efüzyonlu Otitis Media

Tanım ve Terminoloji

Efüzyonlu otitis media (EOM), akut enfeksiyon belirti ve bulguları olmadan timpan zar arkasında sıvı toplanması ile karakterize bir klinik durumdur. Literatürde, sekretuar OM, seröz OM, kataral OM, nonsüpüratif OM, mukoid OM, mukotimpanum, zamklı kulak (*glue ear*) ve serotimpanum gibi çeşitli sinonimlerle anılır.^(11,17)

Efüzyonlar sürelerine göre ise akut, subakut ve kronik olmak üzere üç grup altında incelenirler. Ortaya çıkmalarından sonra üç hafta içinde kaybolan efüzyonlara akut, üç hafta ila üç ay arasında devam edenlere subakut, üç aydan fazla sürenlere kronik efüzyonlar denilir.^(11,16)

Erken çocukluk döneminde, efüzyonun AOM ile ilişkili olma olasılığı oldukça fazladır. AOM'nin iyileşmesinden sonra sebat eden efüzyonların %50'si dört hafta

içinde, %80'i ise sekiz hafta içinde ortadan kalkar.⁽¹¹⁾ AOM ile ilişkili bir efüzyon ancak üç ayı geçerse kronik EOM olarak kabul edilmeli ve tedavi planı buna göre oluşturulmalıdır.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

EOM her yaştan insanı etkileyebilir, ancak ağırlıklı olarak bebeklerde ve çocuklarda görülür. 10 yaşın üzerinde risk belirgin olarak azalır ve erişkinlerde nazofarenks tümörü, sinüzit, barotravma veya yarı damak deformitesi gibi predispozan nedenlerin varlığı dışında sık olarak görülmez.⁽¹⁸⁾

Bluestone' a göre soğuk algınlığı %23 ile çocuk hastalıkları kliniklerine başvuruda ilk sırayı alırken, OM %19 ile ikinci sırada yer almaktadır.⁽¹⁹⁾ EOM da çocukluk çağında AOM'den sonra en sık karşılaşılan kulak hastalığıdır.⁽¹¹⁾ Diğer yaş gruplarına kıyasla, küçük çocuklarda EOM'nin daha fazla görülmesinin en önemli nedenlerinin daha sık geçirilen üst solunum yolu (ÜSY) enfeksiyonları ve tuba östakideki gelişimsel farklılıklar olduğu ileri sürülmüştür.^(11,17,20-23)

Yapılan insidans çalışmaları, okul öncesi çocukların %35-70' inin en az bir EOM epizodu geçirdiğini göstermektedir.^(24,25) ABD'de yapılan araştırmalar 6-12 yaş grubundaki çocuklarda kümülatif insidansın %22 olduğunu bildirmektedir.⁽²⁶⁾ Ülkemizde, bütün yurt çapında EOM prevalansını ya da kümülatif insidansı gösteren oranlar mevcut olmasa da, değişik şehirlerde yapılan çalışmalarda yüksek EOM yüzdeleri ile karşılaşılmıştır (Ankara'da %11,2-18,3, Denizli'de %16,9, İstanbul'da %9).⁽²⁷⁻³²⁾

EOM gelişmesinde en önemli risk faktörünün, geçirilen AOM atakları olduğu ortaya konulmuştur. EOM saptanan çocukların %80-90'ında AOM öyküsüne rastlanır.⁽¹⁶⁾ İlk geçirilen AOM atağı ne kadar erkense, sonradan EOM gelişme riski ve oluşan efüzyonun tedaviye dirençli olma olasılığı da o denli yüksektir.⁽³³⁾ Erken geçirilen bir AOM atağı orta kulak ve östaki tüpünde enflamatuar bir olay yaratarak EOM'ye eğilim yaratır. Enflamasyon sonucu oluşan efüzyon yeni AOM ataklarına, bu da enflamasyon ve efüzyon kısır döngüsüne yol açmaktadır.^(34,35)

Diğer bir önemli risk faktörü, ÜSY enfeksiyonlarına sık maruz kalınmasıdır. Yılda sadece bir kez ÜSY enfeksiyonu geçiren çocukların %10'unda AOM ya da EOM tespit edilirken, yılda dört kez ÜSY enfeksiyonu geçiren çocuklarda bu oran %40'a ulaşır.⁽³⁶⁾ Tos⁽³⁷⁾ un yaptığı bir çalışmaya göre, 2-6 yaş grubundaki çocuklardan ÜSY enfeksiyonu geçirenlerde, orta kulak efüzyonu 6-7 kat daha sık görülmektedir. Üstelik çocuklar erişkinlere göre ÜSY enfeksiyonlarına daha fazla yakalanırlar. ÜSY enfeksiyonları doğrudan AOM yoluyla orta kulak efüzyonlarına yol açabileceği gibi,

oluşan tubal oklüzyona sekonder olarak da efüzyon gelişebilir. İster virüsler, isterse de bakteriler ürettikleri ekzotoksinleri ile silier paralizi yaparak mukosilier transportu engeller ve orta kulak klerens mekanizmasını bozarlar.^(33,38) Ayrıca, orta kulağa kadar ulaşmış olan respiratuar virüsler, antibiyotik tedavisine bakteriyolojik yanıtı etkileyerek efüzyon oluşumunda rol oynarlar.⁽³⁸⁾ Dahası, virüslerin B lenfositleri ve bağışıklık sistemi hücrelerini işgal etmesi, patojen bakterilerin hücre yüzeyine yapışma yeteneklerini artırır ve koloniler meydana getirerek bakteriyel etyolojiyi oluşturabilmelerine olanak sağlar.⁽¹¹⁾

Adenoid hipertrofinin EOM için bir risk faktörü olup olmadığı konusunda tam bir fikir birliği mevcut olmamakla beraber, EOM'li çocuklarda adenoid dokusunun normalden büyük olduğunu ifade eden pek çok çalışma mevcuttur.^(39,40) Adenoid dokusunun östaki borusunun ventilasyon fonksiyonunu olumsuz etkilediği, bakterilerin fonksiyonu bozuk östaki borusu sayesinde orta kulağa geçerek OM'ye zemin hazırladığı belirtilmiştir. Nazofarengeal flora ile orta kulak efüzyonlarından elde edilen bakterilerin aynı olduğu da bazı araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur.⁽¹¹⁾

EOM ile allerji arasındaki ilişki, uzun zamandan beridir süregelen bir tartışmanın konusudur. Allerji, EOM patogenezinde ya ödem yoluyla tuba östaki fonksiyon bozukluğuna yol açarak ya da orta kulak mukozasının allerjik reaksiyonun hedef dokusu olması nedeniyle rol oynayabilir.⁽¹³⁾ Efüzyonun içinde antijen, antikor, immünglobulin, immünkompleksler ve diğer immünolojik elemanların saptanması, allerjinin EOM patogenezinde yer aldığını düşündürmektedir.⁽¹³⁾ Bütün bunlara karşın, hem mevsimsel hem de tanısal negatif korelasyon bulunması ve anti-allerjik tedaviye yeterli cevabın alınamaması, allerji ile efüzyon arasında bir ilişki olmadığına kanıt olarak gösterilmektedir.⁽¹¹⁾ Tüm literatür bilgileri ışığında, allerjinin hastalığın oluşumunda primer değil, predispozan bir faktör olabileceği sonucuna varılmıştır.⁽¹⁶⁾

Son zamanlarda gastroözofageal reflünün de EOM gelişiminde rol alabileceği bildirilmektedir.⁽⁴¹⁾ Gastrik içeriğin infant ve çocuklarda nazofarenksten orta kulağa reflüsü, tuba östakinin açılma yerleşiminden, yetersiz gelişiminden ve çocukların genellikle bulunduğu supin pozisyondan dolayı mümkün olabilir. Tasker ve ark.⁽⁴²⁾ 54 efüzyonun 45'inde (%83) pepsin ve pepsinojen konsantrasyonunun serumdakininin 1000 katı civarında olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, orta kulağa reflü olan gastrik sıvı nötralize edilmeden önce orta kulak ve tuba östaki mukozasında geçici hasarlara sebep olur. Bunun neticesinde oluşan enflamasyon, sekonder bakteri kolonizasyonuna olanak tanıyarak ilerleyen süreçte EOM oluşumuna zemin hazırlar.

Hastalığın ortaya çıkışında, sonbahar ve kış aylarında daha sık olmak üzere mevsimsel bir değişim gözlenir.^(11,43) Soğuk mevsimlerde EOM' nın daha çok görülmesi bu aylarda ÜSY enfeksiyonlarının daha fazla izlenmesiyle ilişkilendirilmektedir.⁽¹³⁾

Literatürde, EOM'nin oluşumunda ırksal bir yatkınlıktan bahseden bir çok çalışma yer almaktadır. Bu çalışmalara göre orta ve kuzey Avrupa ülkelerinde, Aborjin toplulukları ile Mikronezya'da yüksek EOM prevalansları bildirilmektedir.^(15,17,24,44,45) Buna karşın EOM, Afrika kökenlilerde, beyaz ırka nazaran daha az görülür.^(15,17,44)

Ortak yaşam sürdürülen kalabalık ortamlar enfeksiyöz ajanların yayılımı için uygun koşullar sağlar. Bu sebeple anaokuluna ve kreşe devam eden çocuklarda AOM ve EOM insidansı daha yüksektir.^(17,20,44) Çok belirgin bir faktör olmamakla birlikte erkek cinsiyet de hastalığa eğilimi artıran etmenler arasında sayılabilir. EOM'ye yakalanma konusunda erkekler, kızlara göre yaklaşık iki kat daha fazla risk altındadırlar.^(13,45)

Hastalığın bakteriyel olduğu kesinleşmeden, erken evrede, uygun olmayan yetersiz doz ve/veya sürede, etki spektrumu mikroorganizmayı kapsamayan bir antibiyotik kullanılması; bakterilerin direnç kazanması ve L- formu gibi atipik formlar oluşturması nedeniyle AOM' nın efektif bir şekilde tedavi edilmesi açısından sorunlar yaratarak efüzyonun sürmesine olanak sağlamaktadır.⁽¹⁶⁾

Nazal ve nazofarengeal patolojiler üst solunum yolunu etkileyerek EOM'nin oluşmasına katkıda bulunabilirler. Sinüzit, septal deviasyon, konka hipertrofisi, intranazal kitleler, koanal atrezi ya da stenoz nazofarenkse hava geçişini etkileyerek orta kulak ventilasyonunu bozar. Nazogastrik ve nazotrakeal tüp yerleştirilmesi de tek başlarına EOM oluşmasına yol açabilir.⁽¹⁸⁾

Erişkinlerde ortaya çıkan EOM'lerde göz ardı edilmemesi gereken nedenlerden biri nazofarenks kanserleridir. Nazofarenks kanserlerinde orta kulakta efüzyon oluşmasının, TVP kası destrüksiyonuna sekonder olduğu kabul edilir.⁽¹⁶⁾ Ancak, manyetik rezonans görüntülemeyle yapılan çalışmalar, tuba östakideki kartilaj erozyonunun da EOM gelişmesinde etken olabileceğini göstermiştir.⁽⁴⁶⁾

Biberonla beslenen bebeklerde EOM'ye yakalanma olasılığı, anne sütü alanlara kıyasla daha fazladır. Anne sütüyle beslenmenin OM gelişimine karşı koruyucu olduğu artık klasik bir bilgi halini almıştır. Anne sütüyle beslenmenin koruyucu özelliği; anne sütünün immünolojik özelliklerine, nazofarenksteki patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu azaltmasına, biberonla beslenmenin zararlı etkilerine veya inek sütünün formülüne bağlanmaktadır.^(15,16,18,20,47)

Bazı konjenital veya edinsel patolojiler EOM'ye yatkınlık sağlarlar. Yarık damak, Down sendromu, kraniyofasiyal anomaliler, immotil silia, mukovisidoz, immün yetmezlikleri gibi tablolar tekrarlayan OM epizodları ile kendilerini gösterebilirler.^(11,15,48) Hastalıkla ilgili olarak, prematürite, uzun doğum travmayı, amniyon sıvısında mekonyum bulunması gibi perinatal risk faktörleri de tanımlanmıştır.⁽¹³⁾

Nazofarenks tümörlerinde uygulanan radyoterapi ve adenoidektomi sırasında *torus tubarius'* un travmaya maruz kalması EOM'ye neden olan iyatrojenik faktörler arasında sayılabilir.⁽⁴⁹⁾

Tüm bunların yanı sıra yetersiz beslenme, aktif ya da pasif tütün kullanımı, kötü sosyo-ekonomik koşullar ve genetik yatkınlık diğer epidemiyolojik faktörler arasında yer almaktadır.^(12,20,44,50,51)

Etyopatogenez

EOM'nin etyopatogenezini açıklamak amacıyla yıllar boyunca bir çok teori ileri sürülmüştür. Bu teorilerin en önemlileri kronolojik sıralarına göre aşağıda açıklanmıştır.

A. *Hydrops ex-vacuo* teorisi: Östaki borusu obstrüksiyonu görüşünü temel alan ve 1867 yılında Politzer tarafından ortaya atılan "*hydrops ex-vacuo*" teorisi uzunca bir süre OM patogenezini açıklamak için bulunabilen tek çözüm olmuştur. İlerleyen yıllarda çeşitli araştırmacılar, yeni bilgilerin elde edilmesiyle teoride modifikasyonlar yaparak teoriyi güncellemeye çalışmışlardır. *Hydrops ex-vacuo* teorisine göre, östaki borusunun tıkalı olması sebebiyle orta kulağa yeterli miktarda hava girememektedir. Bu durum, orta kulakta kronik bir negatif basınç oluşmasına ve parsiyel karbondioksit basıncının artmasına zemin hazırlar. Sonuçta negatif basınç damar yatağından orta kulağa sıvı sızmasına sebep olarak orta kulakta transüda vasfında bir efüzyon toplanmasına; yüksek karbondioksit parsiyel basıncı ise orta kulak mukozasında yer alan goblet hücrelerinde, submüköz seröz ve müköz bezlerde hiperplazi ve metaplazi oluşmasına yol açmaktadır.⁽¹³⁾ Sade ve Luntz' un başını çektiği pek çok araştırmacı yaptıkları çalışmalarda östaki borusunun tıkalı olmadığını göstermiş ve *hydrops ex-vacuo* teorisini çürütmüşlerdir.⁽⁵²⁻⁵⁷⁾

Tuba östaki obstrüksiyonunun hastalığa neden olduğu fikrinin gündemden düşmesi, bu yapının EOM gelişimindeki rolü üzerine olan etkisinin yadsınmasına neden olmamıştır. Tersine, östaki borusu işlev bozukluğunun etyopatogenezdeki yeri halen önemini korumaktadır.

Östaki borusunun orta kulağa ilişkin üç temel görevi vardır. Bunlar; orta kulağın havalandırılması (ventilasyon), oluşan sekresyon ve epitelyal döküntülerin

nazofarenkse atılarak uzaklaştırılması (drenaj ve klirens) ve nazofarenksteki patojen ajanların orta kulağa ulaşmasını önlemedir (koruyuculuk).⁽¹³⁾

Östaki tüpü ve ilişkili yapılarının postnatal gelişiminin incelenmesi OM'nin neden çocukluk çağıında daha sık görüldüğü hakkında bir takım ipuçları verir. Östaki borusunun farengel kısmında lümen çapı erişkinlerde infantlara göre 3 kat daha büyüktür. İsthmusun ise iki kat daha geniş olduğu ifade edilmektedir.⁽²¹⁾ Aynı zamanda çocuklarda östaki borusu kısa ve düzdür.⁽¹³⁾ Yenidoğan döneminde horizontal düzlem ile östaki borusu arasındaki açı yaklaşık 10^0 iken, ileri yaşlarda bu açı artar ve erişkinlerde $30-40^0$ olur.

Östaki borusunun kartilajı, kartilaj hücrelerinden ve hücreler arası dokudan yapılmıştır. Bu dokuların gelişimi östaki kıkırdağının elastisite ve rijiditesini etkiler.⁽¹⁷⁾ Kartilaj hücrelerinin dansitesinin yaşla azaldığı saptanmıştır. Östaki borusunun hareketlerinde ve aktif açılımında önemli görevi olan hücreler arası elastin de çocuklarda daha az oranda bulunur.⁽⁵⁸⁾ Elastin liflerin azlığı östaki borusunun çocuklarda daha yumuşak ve kapanmaya meyilli olmasına yol açmaktadır.⁽¹⁷⁾

Yaş ilerledikçe özellikle TVP kasında olmak üzere atrofi ortaya çıkar. Yaşla artan bu atrofinin östaki borusunun açılımını kolaylaştırdığı belirtilmiştir.⁽¹⁷⁾ Holborow bu etkinin LVP kasının ve östaki kartilajının medial laminasının pozisyon değişikliğinden kaynaklandığını söylemektedir.⁽²³⁾

B. Enfeksiyon-enflamasyon teorisi: *Hydrops ex-vacuo* teorisinden sonra gündeme gelen ikinci teori "enfeksiyon-enflamasyon teorisi" dir. İlk kez 1914 yılında Brieger tarafından dile getirilmesine rağmen, Senturia' nın çalışmaları sayesinde bilimsel açıdan kabul gören bir teori halini almıştır. Senturia⁽¹¹⁾ 1958 yılında yayınladığı çalışmasında, orta kulak efüzyonlarında -oranları değişik olmakla birlikte AOM'dekilere benzer bakteriler saptadığını bildirdi.⁽⁵⁹⁾ Ayrıca bu efüzyonlarda, iltihabi hücreler, immünglobulin, antikor, kompleman, enzim ve lizozimlerin de bulunduğunu gösterdi.⁽¹¹⁾ Bu bulgudan hareketle, *ex-vacuo* teorisini savunanların iddia ettiğinin aksine, efüzyonların transuda vasfında bir ultrafiltrat olmadığını ve EOM oluşumunda temel etken olarak enfeksiyon-enflamasyon kısır döngüsünün rol oynadığını ileri sürdü.⁽¹¹⁾ Ancak Senturia' nın en büyük yanılması, efüzyonun AOM ataklarının arkasından, sıvının ortamdaki temizlenememesi nedeniyle oluştuğunu sanmasıdır. Bu günkü bilgilerimiz ışığında biliyoruz ki; AOM ataklarında toplanan efüzyonların büyük kısmı ilk iki ay içerisinde kaybolur.⁽¹¹⁾ Üstelik kronik EOM'de orta kulakta biriken efüzyon, transuda özelliği göstermediği gibi, AOM'de olduğu şekilde eksuda da değildir.⁽¹¹⁾ Hastalıkta oluşan efüzyon orta kulak mukozasındaki sekretuar glandların aktif salgısıdır.⁽¹¹⁾ Bu

nedenle Senturia'nın düşüncesi temelde doğru olmakla birlikte, enfeksiyon ve enflamasyonu EOM'den asıl sorumlu olan faktör olarak değil, asıl faktöre meyil yaratan en önemli risk faktörü olarak kabul etmek gerekir.⁽¹¹⁾ Bugün için inanılan, tekrarlayan enfeksiyon ve enflamasyonların orta kulak mukozasındaki müköz hiperplazi ya da metaplaziyi uyaran en önemli etmenlerden birisi olduğudur. Bütün bu bilgiler ışığında, enfeksiyon-enflamasyon teorisinin anlamı değişmiş bir şekilde bile olsa halen geçerliliğini devam ettirdiğini söylemek mümkündür.

Günümüze dek üzerinde en fazla araştırma yapılmış ve en çok kabul görmüş teori her şeye rağmen enfeksiyon-enflamasyon teorisidir. Senturia'nın ilk ortaya attığı 1958 yılından günümüze kadar oldukça büyük değişimler geçirmiş, doksanlı yıllarla beraber özellikle bakteriyel endotoksinler ve enflamatuar mediatörler üzerinde durulmaya başlanmıştır.

Birçok çalışmada EOM'li hastaların orta kulak sıvısında endotoksin bulunduğu gösterilmiştir.⁽⁶⁰⁾ Endotoksinler gram (-) bakterilerin hücre duvarlarında bulunurlar ve biyolojik aktif kısımları lipopolisakkarid yapısındadır. Lokal savunma mekanizmalarıyla kolayca eradike edilemedikleri gibi, efektif antibiyotik tedavisine rağmen orta kulakta 3 aya kadar kalabildikleri gösterilmiştir.⁽⁶¹⁾ Birçok araştırmacı efüzyondaki konsantrasyonlarının, EOM'nin kronikleşmeye gidişi konusunda önemli bir gösterge olabileceğini rapor etmiştir.^(61,62) Biyolojik etkilerini mukozal ödem, vazodilatasyon, mukosilyer transportun bozulması ve orta kulak epitelinde hiperproliferatif değişikliklere yol açarak gösterirler. Endotoksinlerin yanı sıra vazoaktif aminler, plazma proteazları, araşidonik asit metabolitleri, platelet aktive edici faktör (PAF), sitokinler, serbest radikaller ve lizozomal enzimler de orta kulak efüzyonlarında bulunabilir.⁽⁶¹⁾ Bunlardan platelet aktive edici faktör (PAF), interlökin-2 (IL-2), interlökin-8 (IL-8), lökotrien C₄ (LtC₄) ve prostaglandin E₂ (PGE₂) etkilerini damar geçirgenliğini artırarak, müköz sekresyon üretimini stimüle ederek ve üstaki borusunun mukosilyer klirensini bozarak gösterirler.⁽⁶⁰⁾ Proenflamatuar bir sitokin olan *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) ise orta kulaktaki makrofaj, monosit ve epitel hücrelerinden salgılanır.⁽⁶³⁾ Epitel hücrelerinde müsin sentezinde görevli genlerin transkripsiyonunu indükleyip, müsin glikoproteini yapımını artırarak mukoid efüzyon oluşumunda önemli bir görev üstlenir.⁽⁶⁴⁾ Bu yüzden TNF-α miktarı ile EOM'nin persistansı arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır.⁽⁶⁵⁾

Schousboe ve ark.⁽⁶⁶⁾ EOM'li çocukların orta kulak efüzyonlarında yaptıkları çalışmada, efüzyondaki endotoksin ile primer sitokinler olan TNF-α ve interlökin-1β (IL-1β) miktarı arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. Aynı çalışmada interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) de orta kulak

efüzyonunda tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak, TNF- α , IL-1 β , ICAM-1 ve VCAM-1' in kısmen de olsa EOM' nın patogenezinde sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir.⁽⁶⁶⁾

Yukarıdaki bilgiler göz önüne alındığında, EOM'nin bakteriyel bir enfeksiyon ile başladığı, bakteriyel endotoksinin antibiyotik tedavisi, vücut direnci ve klirens mekanizmalarına rağmen orta kulakta kaldığı ve bu endotoksinin çeşitli enflamatuvar mediatörlerin oluşumunu stimüle ederek enflamasyona yol açtığı söylenebilir.⁽⁶⁰⁾

C. Gaz değişimi teorisi: Bu teorinin özünü, orta kulağın bugüne kadar sanılanın aksine, östaki borusu yoluyla havalanmadığını, ventilasyon olayının orta kulak ve mastoid hücrelerin içini kaplayan mukoza ile hemen bunların altında yer alan venöz damarlar arasındaki gaz değişimi ile olduğu görüşü oluşturur.⁽¹¹⁾ Bu teoriyi savunanlara göre, mukozal gaz değişiminin yetersiz olması orta kulakta CO₂ parsiyel basıncının yükselmesine sebep olmaktadır.⁽¹¹⁾ Orta kulak mukozasında oluşan enfeksiyon ve enflamasyon sonucunda orta kulakta CO₂ yapımı artmakta ve/veya CO₂'nin damarlara difüzyonu engellenmektedir.⁽¹¹⁾ Ayrıca, mastoid hücre gelişiminin yetersiz olması difüzyon kapasitesini (dolayısıyla da orta kulak ventilasyonunu) azaltarak EOM oluşumuna meyili artırmaktadır.⁽¹¹⁾ Gaz değişimi teorisini savunanlar, yaptıkları çalışmalarla orta kulakta ölçülen O₂ ve CO₂ parsiyel basınçlarının, bu gazların atmosferik basınçlarından ziyade akciğerlerdeki venöz kan basınçlarına yakın olduğunu ortaya çıkarmışlardır.⁽¹¹⁾ Bu bulguya göre gazlar orta kulağa östaki borusundan çok, kandan difüzyon yoluyla geçmektedir.

D. Nöral kontrol teorisi: 1996 yılında Bluestone' un araştırma grubunda yer alan Shupak ve ark.⁽⁶⁷⁾, "gaz değişimi teorisini" desteklemek için ortaya konulan delillerin, östaki borusunun orta kulak ventilasyonundaki yerini reddetmek için yetersiz olduğunu iddia ederek, tuba östakinin ventilasyon fonksiyonunun nöral olarak kontrol edildiğini öne süren yeni bir görüş ileri sürmüşlerdir. Buna göre, östaki borusunun ventilasyon fonksiyonu daha önce sanılanın aksine statik değil dinamiktir. Orta kulaktaki total gaz basıncının ya da gaz oranlarının değişmesi mukozada yer alan kemoreseptörler veya baroreseptörler tarafından algılanır. Bu bilgi timpanik pleksus aracılığıyla beyin sapındaki merkezlere iletilerek motor nükleusların uyarılması sağlanır. Sonuçta, TVP kasının tonusu ya da östaki borusunun periluminal basıncı değişerek tuba östakiden orta kulağa hava geçişi meydana gelir.^(11,67) Bahsedilen teorisinin temeli aslında Eden ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalara dayanır.⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾ Eden, bu refleks arkında yer alan sinir liflerinin myelinizasyonunun yaş ile arttığını tespit etmiş; çocuklarda myelin açısından fakir olan sinir liflerinin aldığı uyarıları iletme

kapasitesinin zayıf olduğunu bu yüzden de beyin sapının orta kulak havalanmasını kontrol eden otomatik kontrol mekanizmasının yeterince işlev göremediği görüşünü ortaya atmıştır.⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾

Efüzyonlu Otitis Medianın Patolojisi

Akut EOM'de orta kulak mukozasında orta düzeyde ödem, epitelyal hücreler arasında ekstraselüler sıvı alanları ve subepitelyal alanda sıvı birikimi vardır.⁽¹⁶⁾ Bu sıvının, öncelikle subepitelyal damarların artan permeabilitesi nedeniyle, ekstraselüler alana geçen bir kan serumu türevi olduğu düşünülmektedir.⁽⁷¹⁾ Hastalığın ilerlemesiyle birlikte, mukozal metaplazisi yoluyla siliyer ve sekretuar epitel hücrelerinde belirgin bir artış olur. Bu siliyer ve goblet hücrelerinin artışı, efüzyonun subakut evresinin belirgin özelliğini oluşturur ve efüzyon giderek mukoid tipe dönüşür.⁽¹⁶⁾ Subakut evrede, subepitelyal alanda PMN lökositlerin yanında MN hücreler de görülür.⁽⁷¹⁾

Akut ya da subakut evrelerde bu süreç tam bir iyileşmeye varabilir ya da kronik otit'e dönüşür. Enflamatuar sürecin kronikleşmesiyle birlikte, orta kulak yapılarında kalıcı değişiklikler oluşmaya başlar. Öncelikle lökosit topluluğunun bileşimi değişerek makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleri gibi MN hücreler baskın hale gelir.⁽¹⁶⁾ MN lökositler, biyolojik aktif maddeler salgılayarak doku destrüksiyonuna ve fibrozise sebep olur. Salgılanan çok sayıda enflamatuar mediatör ve büyüme faktörü, kronik otitis medianın tipik patolojik bulgusu sayılabilecek granülasyon dokusunun oluşmasında rol oynar.⁽⁷¹⁾ Kronikleşmiş bir EOM' da timpan zar da kalınlaşır ki bu bulgu orta kulaktaki granülasyon dokusu gelişimi ve fibrozis gibi ciddi değişikliklerin habercisidir.⁽⁷²⁾

Orta Kulak Efüzyonunun Çeşitleri

Çeşitli patolojiler sonucunda oluşan efüzyonlar, makroskopik görünümüne göre, pürülan, hemorajik, seröz ve mukoid olmak üzere dört ana grupta incelenirler.

Pürülan efüzyonlar genellikle AOM gibi akut enfeksiyöz durumlarda görülür ve püy benzeri özellik gösterirler. Pürülan efüzyonlara bu karakteri, yoğun polimorfonükleer lökosit (PNL) içeriği sağlar.

Hemorajik efüzyonlar sıklıkla kulak veya temporal kemik travmasını takiben ortaya çıkarlar. Barotravmalar sonrasında da oluşabilecekleri bilinmektedir. Açık pembeden, kırmızıya kadar değişebilen renkleri, bol miktarda eritrosit içermelerinden kaynaklanır.

EOM söz konusu olduğunda ise bahsedilen efüzyon ya seröz ya da mukoid karakterdedir. Orta kulaktaki sıvı berrak ve ince ise seröz, koyu kıvamlı ve yapışkansa mukoid diye adlandırılır. EOM'nin akut evrelerinde ya da barotravmalar sonrasında

aniden oluşan efüzyonlar daha çok seröz tipteyken; kronikleşmiş EOM'de mukozanın sekretuar aktivitesi sonucu ortaya çıkan efüzyonlar mukoid karakter gösterirler.⁽¹⁶⁾

Seröz efüzyonlu orta kulakta, subepitelyal hücre infiltrasyonu ve epitelyal metaplazi olmaksızın, ödematöz değişiklikler vardır.⁽⁷³⁾ Sıvının protein miktarı az, lipid miktarı yüksektir.^(13,74) Mukoid efüzyonda ise epitelde metaplazik değişiklikler ve goblet hücrelerinde artma yanında, subepitelyal ödem, vasküler dilatasyon ve enflamatuar hücre infiltrasyonu bulunur.⁽⁷³⁾ Bu efüzyon, enflamasyon nedeniyle hiperplaziye ve metaplaziye uğramış sekretuar glandlarla, goblet hücrelerinin sekresyonudur.^(13,73)

Her iki tip efüzyonda da mediatörlerin, enzimlerin ve immünglobulinlerin (histamin, bradikinin, Pg, Lt, IL, lökostatik faktör, adezyon molekülleri, endotoksin, araşidonik asit metabolitleri, PAF, lizozim, sitokinler, IgG, IgA, IgM, IgE) bulunduğu bilinmektedir.^(13,73) Mukoid efüzyonlar daha fazla IgA, IL-8, lizozim ve müsin içerirler. Bunların, sıvının viskozitesini belirleyen en önemli faktörler olduğu düşünülmektedir.⁽⁷³⁾

Efüzyonlu Otitis Medianın Mikrobiyolojisi

AOM ile EOM'nin mikrobiyolojisi benzerdir. En önemli üç etken *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* olarak göze çarpar.^(18,75) Hendolin ve ark.⁽⁷⁶⁾ yaptıkları bir çalışmada, bu üç etkene en çok eşlik eden bakterinin *Alloicoccus otitis* olduğunu ve bu bakterinin orta kulakta bakteri kolonizasyonunu arttırabileceğini göstermişlerdir.

Kronik EOM söz konusu olduğunda bakteriyoloji bir miktar değişiklik gösterir. Bu durumda *Haemophilus influenzae* %15, *Moraxella catarrhalis* %10 ve *Streptococcus pneumoniae* %7 olacak şekilde efüzyonda bulunur.⁽⁷⁴⁾ Daha az sıklıkla tespit edilen bakteriler arasında *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* sayılabilir. Anaerob bakteriler ise gün geçtikçe artan oranlarda bildirilmektedir.⁽⁷⁷⁾ Bunun yanı sıra efüzyonlarda canlı bakterilerin yanında, ölü bakteri ve kapsüler antijenlere de rastlanmıştır.⁽⁷⁸⁾ Ataoğlu ve ark.⁽⁷⁹⁾, efüzyonlarda konvansiyonel metodlarla belirlenemeyen L-formlarını saptamışlardır. Bunların yetersiz doz ve sürede, penisilin gibi hücre duvarına etkili antibiyotik tedavisinden sonra oluştukları ve EOM'nin kronik ve rekürren karakterinden sorumlu olabilecekleri belirtilmektedir.

Antibiyotiklere karşı direnç günümüzün önemli sorunlarından biridir. EOM'de saptanan patojenler de ilerleyen yıllarla birlikte, başta β -laktam antibiyotikler olmak üzere antibiyotiklere direnç göstermeye başlamışlardır. Sutton ve ark.⁽⁸⁰⁾ *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* için β -laktamaz üretimini sırasıyla %65,1 ve %100, penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* oranını ise %29,6 olarak bulmuşlardır. Bu

dirençli suşların artışının profilaktik antibiotik kullanımı, yeni sefalosporinlerin piyasaya sürülmesi ve kreşlere devamın artmasıyla ilişkili olduğu öne sürülmektedir.

Efüzyonlu Otitis Mediada Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri

Öykü

EOM'li çocuklarda problemin ilk farkına varanlar genelde ebeveynlerdir. Anne-baba, çocuklarının kendilerine yanıt vermemesinden, televizyonu çok yakından izlemesinden ya da sesini yükseltmesinden yakınlıkla hekime başvurma ihtiyacı hissederler. Bu çocuklarda sık ÜSYE geçirme hikayesi de dikkati çeker.⁽⁸¹⁾

Erişkin yaştaki hastalar ise, kulaklarındaki tıkanıklık hissini, azalmış işitme seviyelerini, kendi seslerinin kulaklarında yankılandığını veya orta kulak boşluğunda hareket eden efüzyona bağlı olarak oluşan çeşitli sesleri genelde kolaylıkla ifade ederler.⁽⁸¹⁾

Tüm bunların yanı sıra, hiçbir yakınması olmadan orta kulaklarında efüzyon bulunan vakaların çoğuna rutin KBB muayenesi sırasında tanı konulur. Muayene sırasında yarı damak, allerji ve adenoid hipertrofisi bulgularının saptandığı çocuklar ile baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi öyküsü olan hastalar EOM açısından dikkatle değerlendirilmelidir.⁽⁸¹⁾

Tanı Yöntemleri

EOM tanısı, otoskopik muayene, timpanometri ve odyolojik testlerle konulur.

A. Otoskopi: Doğal kulak zarı sedef renginde, konkav ve saydamdır.⁽³³⁾ EOM'li hastalarda timpanik membran rengi oldukça çeşitlilik gösterir. Bu renk açık pembeden, kehribar sarısına ve koyu mavi-mora uzanan yelpazede değişir.⁽¹⁸⁾

EOM'de otoskopik görüntü efüzyonun cinsine göre farklılıklar arz eder. Genellikle seröz efüzyonlarda kulak zarı transparandır. Tek bulgu zardaki donuk, mat görünüm ve ışık üçgeninin kaybolması olabilir.⁽¹¹⁾ Zarın kısmen retrakte olduğu dikkati çekebilir. Bazı vakalarda hava-sıvı seviyesi ya da hava kabarcıkları izlenir. Kronik efüzyonlarda, zarda kalınlaşma, anulusa yakın kısımlarda hiperemi ve kapillerlerde belirginleşme gibi bulgulara da rastlanması olasıdır.^(11,16) Mukoid efüzyonlarda kulak zarı mat, opak ve esmerimsi bir hal alır. Retraksiyon daha belirgindir ve ışık üçgeni sıklıkla izlenemez.⁽¹¹⁾

Timpanik kavitedeki sıvının rezorbsiyonu sonrası gelişen negatif basınç, timpanik membranla beraber *manubrium mallei*'nin mediale doğru retrakte olması ve *processus brevis*' in belirginleşmesi sonucunu doğurur.^(16,81) Bu negatif basınç bazen zarın *incudostapedial* ekleme ve promontoryuma yapışmasına neden olarak adeziv otit tablosunu ortaya çıkarır.

Pnömatik otoskopi, EOM tanısında en önemli yöntemlerden birisidir. Doğal bir kulakta, basıncın uygulanmasıyla eş zamanlı olarak, zarda lateral ve medial yönde oluşan hareketler rahatça farkedilir.⁽¹⁶⁾ EOM olan bir kulakta bu hareketler ya hiç izlenemez ya da sadece negatif basınç uygulanması sırasında laterale doğru küçük bir hareket görülür.⁽¹⁸⁾

B. Diyapazon Testleri: İşitme kaybının tipini ve lokalizasyonunu belirlemek için kolayca uygulanabilirler. Unilateral EOM'si olan vakalarda Weber testi hasta kulağa lateralize olarak bulunur. Rinne testinin negatif olmasıysa iletim tipi işitme kaybını ortaya koyarak şüpheli durumlarda tanıyı destekler.⁽⁸¹⁾

C. Empedansmetri: Kulak zarının durumu, kemik zincirin yapısı, orta kulak basıncı ve efüzyon varlığı bu yöntemle değerlendirilebilir.⁽⁸²⁾ Ayrıca *stapes* kası refleksinin incelenmesi için kullanılacak yegane yöntemdir.

a) Timpanometri: Hastaların %10 kadarını oluşturan asemptomatik EOM'li vakaları tespit etmek amacıyla en sık kullanılan testtir.⁽¹⁸⁾ Timpanometrinin yapılmadığı bir efüzyon değerlendirmesi eksik sayılır.

EOM'li vakalarda en sık izlenen timpanometrik bulgu orta kulak basıncının -300 daPa' dan daha düşük bulunduğu, B tipi timpanogram eğrileridir.⁽³³⁾ Bunun yanı sıra pik değeri 0,3 miliOhm'dan düşük olan ve yüksek gradyan değerlerine sahip geniş ve basık timpanogramlar da orta kulakta sıvı bulunduğunun kanıtı olabilirler. C tipi timpanogramların varlığında yapılacak olan yorumların hata payı fazla olmakla beraber, -250 daPa'dan daha düşük değerlerin izlenmesi efüzyon ihtimalini artırır.⁽³³⁾ Yine de C tipi timpanogram eğrisi varlığında, efüzyonla karşılaşmama olasılığının, karşılaşma olasılığından daha fazla olduğunu iddia eden görüşler bulunmaktadır.⁽⁸³⁾

b) Akustik Refleks Ölçümü: Diğer tanı yöntemlerini destekleyen bir inceleme tekniği olarak kullanılması düşünülebilir. Tip C timpanogramla beraber ipsilateral *stapes* refleksinin alınamaması, efüzyon varlığı açısından, Tip B timpanograma yakın sensitivitede olduğunu öne süren çalışmalar vardır.⁽⁸⁴⁾

D. Akustik Reflektometri: Normal bir kulak sesi absorbe eder ve çok az miktarda akustik yansıma olur. Orta kulakta efüzyon bulunması ise yansıyan akustik enerji miktarını artırır. Yansıma değerinin 4 ve üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmekle birlikte, 5 ve üzerindeki değerler orta kulak efüzyonlarını göstermede daha sensitiftir.^(85,86) Eğrinin tepe açısı, 75°nin altında olduğunda orta kulakta sıvı bulunma olasılığı oldukça fazladır.⁽⁸⁵⁾

E. Odyometri: EOM'li olgularda, orta kulak boşluğunun tamamen sıvı ile dolu olması nedeniyle odyogramda genellikle hafif ya da orta derecede, tüm frekansları

tutan, iletim tipi işitme kaybı saptanır. İşitme kaybı sıklıkla 10-40 dB arasındadır.⁽⁸¹⁾ Ancak, ufak miktarlardaki efüzyon işitmeyi etkilemeyebilir. Bundan daha fazla iletim tipi kayıplar kemikçik fiksasyonunu veya kemikçiklerin bütünlüğünün bozulmasını düşündürmelidir.⁽⁸¹⁾ Bu hastalarda efüzyonun durumuna göre artıp azalan fluktuan bir işitme kaybı ile de karşılaşılması olasıdır.⁽³³⁾

Kimi zaman, sensorinöral bir kayıp da tespit edilebilir. Sensorinöral kaybın oluşmasından, özellikle mukoid efüzyon bulunan vakalarda kemikçiklerin *stapez footplate*'i seviyesindeki hareketliliğinin azalması sorumlu tutulmaktadır.⁽⁸⁷⁾

F. İşitsel Beyinsapı Cevapları (BERA): Konvansiyonel odyolojik tetkiklerin yapılamayacağı kadar küçük yaştaki hastalarda iletim tipi işitme kaybını ortaya koymak amacıyla beyin sapı odyometrisine başvurulabilir.

Bütün iletim tipi kayıplarda olduğu gibi, 1. dalganın ortaya çıkışı geciktiği için tüm dalga latensleri gecikir. İnterpeak intervallerde normale oranla bir değişiklik gözlenmez. V. dalga kriter alınarak hastadaki işitme kaybının seviyesi hakkında yaklaşık çıkarımlar yapmak mümkündür. Normal değerine göre 0.3 ms gecikmiş bir V. dalga latensi yaklaşık 10 dB'lik bir odyolojik kayba denk gelir.⁽¹⁰⁾

G. Otoakustik Emisyonlar: Otoakustik emisyon ölçümleri temel olarak koklea ve dış saçlı hücrelerin fonksiyonu hakkında bilgi verse de, ses uyaranının kokleaya kadar ulaşmasını engelleyen ya da azaltan timpan zar veya orta kulak patolojilerinden de etkilenir.⁽³³⁾ Odyometrik olarak 30-35 dB'den fazla iletim tipi kaybı bulunan hastalarda uyarılmış otoakustik emisyonlar ölçülemez. EOM'de tanısal amaçlı kullanımı mümkün olmamakla birlikte, tedavinin takibinde ve işitme kaybındaki düzelmeyi izlenmesi için otoakustik emisyon ölçümleri yapılabilir.

H. Nazal Endoskopi: Nazal ve nazofarengeal bölgelerdeki enfeksiyonları, obstrüksiyonları, neoplazileri, allerjiye bağlı bulguları ve adenoid hipertrofisini ortaya koyabilmek açısından ayrıntılı bir muayene şarttır. Bahsedilen bulgulardan birinin saptanması, seçilecek tedavi protokolünü önemli ölçüde etkileyecektir.

İ. Timpanosentez: Yukarıda sayılan tüm incelemelere rağmen halen tanı konusunda güçlük çekiliyorsa son olarak denenebilecek yöntem timpanosentezdir. Timpanosentez orta kulakta efüzyon olup olmadığı konusunda şüpheye yer bırakmaz. Eğer efüzyon tespit edilirse, hem sıvının karakteri (mukoid, seröz, pürülan vb.) hem de miktarı hakkında bilgi sahibi olunabilir.⁽¹⁶⁾ Elde edilen örnek üzerinde bakteriyolojik, biyokimyasal ve immünolojik incelemeler yapılması da mümkündür.⁽¹⁶⁾

Efüzyonlu Otitis Medianın Tedavisi

Medikal Tedavi

Tedavide esas amaçlar, yeterli orta kulak ventilasyonunun sağlamak, efüzyon ile enflamasyonu ortadan kaldırmak ve varsa enfeksiyonu gidermek olarak sıralanabilir.⁽⁸⁸⁾ Bu amaçlar dahilinde antibiyotikler, antihistaminikler, dekonjestanlar, mukolitikler ve glukokortikoidler kullanılmaktadır.

A. Antibiyotikler: Hastalıkta en fazla rastlanan mikroorganizmalar *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis*' tir. Adı geçen bakteriler dikkat çekecek sıklıkta β -laktamaz üretirler.⁽⁸⁸⁾ Bu nedenle seçilecek antibiyotik β -laktamazlara karşı dayanıklı olmak zorundadır.

EOM'de kullanılacak antibiyotiğin seçimi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Trimetoprim–sülfometaksazol kombinasyonunun %55 hastada efüzyonu ortadan kaldırdığı, ancak tedavi sonrası relapsın da sık olduğu görülmüştür.⁽⁴⁹⁾

Makrolid grubu antibiyotikler, *Haemophilus influenzae*' ya karşı etkinlikleri ve enflamasyon bölgesinde konsantre olmaları nedeniyle tercih edilir.⁽⁸⁸⁾ Bunların haricinde amoksisilin, ko-amoksiklav, 2. kuşak sefalosporinlerden sefuroksim aksetil, sefaklor ve lorakarbef EOM'de sık kullanılmakta olan diğer ilaçlardır.^(49,89)

Antibiyotik tedavisinin 2 hafta ila 1 ay kadar sürdürülmesi önerilir. Bir aylık süre sonunda efüzyonda rezolüsyon olur. İyileşmeyen vakalarda antibiyoterapi 3 aya kadar uzatılabilir. Uzun süreli kullanımda, akut enfeksiyonu tedavi edebilecek dozun yarısı verilmelidir.⁽¹⁸⁾

B. Dekonjestanlar: Hem sistemik hem de topikal olarak kullanılabilirler. Sistemik dekonjestan olarak pseudoefedrin, topikal dekonjestan olarak ksilometazolin, oksimetazolin ve nafazolin en sık kullanılan preparatlardır. Nazal kavite, nazofarenks ve östaki tüpündeki konjesyonu azaltıcı etkilerinden faydalanılarak orta kulağın daha iyi havalanması sağlanmaya çalışılır. Ancak yapılan çalışmalarda, dekonjestan alan ve almayan gruplar arasında iyileşme açısından belirgin bir fark saptanamamıştır.⁽¹⁶⁾

C. Antihistaminikler: Antihistaminiklerin EOM tedavisinde anlamlı etkileri bulunmadığı gibi, efüzyon sıvısının viskozitesini artırmaları nedeniyle kontrendike olarak sayılabilirler.⁽⁹⁰⁾ Antihistaminikler sadece EOM ile birlikte allerjik rinit de mevcutsa endikedir.

D. Mukolitikler: Efüzyon sıvısının viskozitesini azaltmak maksadı ile kullanılan mukolitiklerin EOM tedavisinde etkin olduğunu gösteren herhangi bir çalışma yoktur.⁽¹⁶⁾

Tek istisna, antioksidan, antienflamatuar ve mukolitik özellikleri bilinen n-asetil sisteindir. Yapılan çalışmalarda orta kulak mukozasına lokal uygulanması ile enflamasyonu ve fibrozisi önlediği saptanmıştır.

E. Glukokortikoidler: Enflamasyon gelişiminde rol oynayan bir çok mediatörün ve sitokinin üretimini baskılamaları nedeniyle, antienflamatuar olarak kullanılan en güçlü ilaçlar arasında yer alırlar.

EOM fizyopatolojisinde mukus glukoproteini (MGP) stimülasyonunun, mukus sekresyonunu artırdığı kanıtlanmıştır. *Platelet activating factor* (PAF), MGP sekresyonunu artırıcı etkisiyle mukus hepersekreasyonuna neden olur ve bakteri ürünlerine benzer şekilde orta kulakta mukozal değişikliklere yol açar. PAF bu etkisini araşidonik asit metabolitleri aracılığıyla gösterir. Glukokortikoidler de araşidonik asit yolunu inhibe ettiklerinden MGP sekresyonunu ve mukus salınımını baskırlar.⁽⁹¹⁾ Steroidler, antibiyotikler ile kombine edildiğinde kısa zamanda efüzyonda rezolüsyon sağlamalarına karşın, uzun vadede işitme kaybının giderilmesinde çok faydalı değildirler.⁽⁹²⁾ Çocuklarda hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek büyüme ve gelişmeyi bozabilme potansiyelleri sebebiyle steroidlerin rutin kullanımı önerilmemektedir.

F. Antioksidan Maddeler: EOM' da, orta kulaktaki enflamatuar hücrelerce üretilen oksidan maddeler epitelyal hasarı artırıcı etki gösterirler. Majör ekstraselüler antioksidanlardan olan glutatyonun nazal sprey şeklinde 3 ay süreli kullanımı ile efüzyonlarda %50 oranında düzelme sağlandığını bildiren çalışmalar vardır.⁽⁹³⁾

G. Non-Steroid Antienflamatuar İlaçlar: Siklooksijenaz enzimini inhibe eden bu grup ilaçlar, prostaglandinlerin üretimini baskılayıp, yerine lökotrienlerin sentezini indükleyerek efüzyon sıvısının miktarının artmasına neden olurlar.^(16,94) Bu sebeple EOM'de kontrendike kabul edilmeleri gerekir.

H. İmmünoprofilaksi: Aşılarda yoluyla oluşturulacak bölgesel ve sistemik antikor yanıtları, AOM ataklarını önleyerek EOM gelişmesini engelleyebilir.⁽¹⁶⁾ Piyasada *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae*' ye karşı geliştirilmiş olan polisakkarid aşılarda EOM profilaksisi için çok efektif değildir. Çünkü aşılardaki polisakkaridler ile efüzyon sıvısındaki suşlarının polisakkarid yapıları sıklıkla birbirinden farklıdır.⁽¹⁸⁾ Pnömonokok aşısındaki polisakkarid antijenler, protein yapısındaki antijenlerin aksine T lenfosit bağımlı antijenler oldukları için 2 yaşından küçük çocuklar immünizasyondan fayda görmezler.⁽¹⁶⁾ Protein-polisakkarid konjügasyonu ile üretilen konjüge aşılarda bağışıklayıcı etkileri daha yüksek, etki süreleri daha uzun ve kullanıcı kitlesi daha geniştir (2 yaşın altındaki çocuklar dahil).⁽¹⁶⁾

Cerrahi Tedavi

Üç aydan daha uzun süre medikal tedaviye cevap vermeyen vakalarda cerrahi tedavi gündeme gelir. EOM'de cerrahi tedavinin endikasyonları şu şekilde sıralanabilir.⁽¹⁶⁾

1. Timpanik membranda retraksiyon, zarın *incus'* a teması
2. 35 dB'den fazla iletim tipi işitme kaybı
3. Sensorinöral kayıp
4. Konuşmanın gecikmesi
5. İnatçı ve medikal tedaviye cevap vermeyen efüzyon
6. Kış aylarına giriş
7. Efüzyondan bağımsız olarak adenoidektomi ve/veya tonsillektomi endikasyonu

Bu durumların varlığında uygulanabilecek cerrahi yöntemler şunlardır.⁽¹⁶⁾

- A. Orta kulağın drenaj ve ventilasyonuna yönelik
 1. Timpanosentez
 2. Timpanostomi ve ventilasyon tüpü yerleştirilmesi
 3. Mastoidektomi
- B. Risk faktörlerine yönelik
 1. Adenoidektomi
 2. Tonsillektomi
 3. Yarı damak tamiri vb.

Adı geçen bu yöntemler tek başlarına uygulanabilecekleri gibi, hastanın klinik durumuna göre çeşitli operasyonların kombine edilmesi de gündeme gelebilir.

EOM'nin tedavisinde tek başına timpanosentez kesinlikle yeterli bir müdahale değildir. Çünkü buradaki temel amaç orta kulaktaki efüzyon sıvısının boşaltılması değil, orta kulak havalanmasının sağlıklı bir şekilde temin edilmesidir. Günümüzde oluşturulan açıklığın daha uzun süre kalması ve bu sayede orta kulak havalanmasının daha uzun sürmesi amacıyla lazer miringotomi (Oto-LAM) gibi yeni ve etkili yöntemler geliştirilmiştir.⁽¹⁶⁾

Adenoidektomi yapılan EOM'li hastalarda dirençli orta kulak efüzyonunun rezolüsyona uğradığı, işitmenin iyileştiği ve atak sıklığının azaldığı gösterilmiştir.⁽¹⁶⁾ Adenoidektomi sonrasında kimi hastaların düzelmesinin sebebi, nazofarengeal patojenlerin ortadan kalkması ve tuba östakinin fonksiyonlarının düzelmesidir.⁽¹¹⁾ EOM,

tek başına bir adenoidektomi endikasyonu değildir. Ancak tekrarlayan nazofarenjitis yada solunum yolu obstürksiyonuna neden olan adenoidler kürete edilmelidir.⁽¹³⁾ Adenoidektomiye ilave olarak yapılan tonsillektominin hastalığın seyrine olumlu bir etkisi tesbit edilememiştir.⁽¹⁶⁾

Timpanostomi beraberinde ventilasyon tüpü takılması efüzyonun giderilmesi ve işitmenin düzelmesi açısından kesin etkilidir. Orta kulağın yeniden havalanması orta kulak mukozasındaki patolojik süreci geriye döndürerek komplikasyon ve sekellerin oluşmasını önler. Ancak tüp atıldıktan sonra rekürrensler gözlenebilir. Bunun önüne geçmek için geliştirilen uzun süreli tüplerde ise komplikasyonlara daha sık rastlanır.

Ventilasyon tüpü yerleştirilmesi için endikasyonlar; medikal tedaviye dirençli en az üç aydan beri iyileşmeyen vakalar, timpanik membranda retraksiyon poşlarının varlığı, şiddetli atelektazi ile beraber adeziv otitis media, şiddetli iletim tipi işitme kaybı ve yarık damaktır. Komplikasyonları arasında ise otore, kalıcı timpanik membran perforasyonu, timpanik membran atrofisi, timpanik membran ya da dış kulak yolunda granüloma, timpanoskleroz, kolesteatom, kemik zincir bütünlüğünün bozulması, sensorinöral tipte işitme kaybı ve tüpün orta kulak boşluğuna düşmesi sayılabilir.⁽¹³⁾

Tekrarlayıcı ya da ileri olgularda, özellikle tedaviye direnen pulsasyonlu akıntı, tüp atıldıktan sonra aşırı retraksiyon ve kolesteatom gelişimi varsa, mastoidektomi uygulanması endike olabilir.⁽¹⁶⁾

Tüm bu yöntemler arasında en yüksek tedavi başarısını adenoidektomiyle beraber ventilasyon tüpü tatbiki sağlar.⁽⁹⁵⁾

Sekel ve Komplikasyonlar

Sekel kelimesi, geriye dönüşsüz bir patolojinin mukoperiostta sınırlı kalmasını, komplikasyon ise mukoperiostun ötesine yayılmasını ifade eder.

Efüzyonlu otitis mediada olası sekeller:⁽¹⁶⁾

1. Miringoskleroz / timpanoskleroz
2. Timpan zarda retraksiyon ve retraksiyon cepleri
3. Atelektazi / adeziv otit
4. Timpan zar atrofisi
5. İletim tipi işitme kaybı
6. Sensorinöral tip işitme kaybı
7. Osiküler fiksasyon / nekroz
8. Perforasyon
9. Konuşma ve dil sorunları

10. Kolesterol kistleri
11. Timpanik kavitede patolojik doku
12. Aktif olmayan kronik otitis media
13. Mastoid hava sisteminin gelişmemesi

B. Efüzyonlu otitis mediada olası komplikasyonlar:⁽¹⁶⁾

1. Aktif kronik otitis media
2. Kemik rezorpsiyonu / erozyonu
3. Latent mastoidit
4. Kolesterol granülomatöz
5. Kolesteatom
6. Gecikmiş endolenfatik hidrops

Enflamasyon

Dokunun kendini savunmak amacıyla gösterdiği reaksiyona enflamasyon denir.

Doku harabiyeti yapan başlıca reaksiyonlar şunlardır:

1. Mikrobiyolojik etkenler
2. Hipoksi
3. Kimyasal etkenler
4. Genetik bozukluklar
5. İmmünolojik bozukluklar
6. Fiziksel etkenler
7. Beslenme bozuklukları
8. İlaçlar ve yaşlılık

Enflamasyonda üç ana komponent mevcuttur.^(96,97) Bunlar:

1. Damar çapındaki değişiklikler sonucunda kan akımında artış meydana gelmesi
2. Mikrosirkülasyondaki yapısal değişiklikler neticesinde plazma proteini ve lökositlerin dolaşımdan ayrılması
3. Lökositlerin migrasyonu ve harabiyet alanında toplanmasıdır.

Hasar gören bölgedeki artan kan akışı ile karakterize vasküler olay, arteriolar dilatasyon ve kapiller yatağın genişlemesi ile meydana gelir. Artan vasküler permeabilite, proteinden zengin ekstravasküler sıvı toplanmasına ve lökosit göçüne

neden olur ve eksudayı oluşturur.^(97,98) Plazma proteinleri, damarları ya endotel hücreleri arasındaki bileşkelere veya direk endotel hücre hasarı oluşmasıyla terk eder.⁽⁹⁷⁾

Enflamasyonun erken döneminde artan vasküler permeabilite nedeniyle kan akımı yavaşlayınca, lökositler normalde buldukları merkezi kısımdan ayrılarak damar duvarına yaklaşır (marginasyon) ve venüllerin endoteli boyunca yuvarlanmaya başlarlar (*rolling*).⁽⁹⁷⁾ Yuvarlanan beyaz kan hücreleri bazı noktalarda durur ve oraya yapışır (adezyon).⁽⁹⁷⁾ Lökosit adezyonu, bir anahtar ve kilit gibi birbirini tamamlayan, lökositlerle endotelin yüzeylerinde yer alan adezyon moleküllerinin bağlanmasıyla oluşur.⁽⁹⁷⁾ Beyaz kan hücreleri daha sonra mikrosirkülasyonu terk ederek kemotaktik ajanların etkisiyle hasar alanına doğru göç ederler (migrasyon ve kemotaksis). Bunu hasara sebep olan etkenin fagositozu takip eder. Fagositozu, fagositik vakuolün oluşması, öldürme veya alınan materyalin parçalanması takip eder. Bakteriyel öldürme geniş ölçüde reaktif oksijen türleriyle tamamlanır. Fagositoz, lökositler tarafından oksijen kullanımında bir patlamayı ve lökosit oksidaz aktivasyonunu uyarır. Reaksiyonun devamında oluşan superoksit iyonu, hidrojen peroksit dönüşür. Hidrojen peroksit, miyeloperoksidaz (MPO) enzimi ve klorid (Cl⁻) mevcudiyetinde kuvvetli bir oksidan ve antimikrobiyal ajan olan HOCl'ye indirgenir.⁽⁹⁷⁾

Kemotaksis ve fagositoz esnasında uyarılmış lökositler, toksik metabolitleri ve proteazları açığa çıkarabilirler. Sonuçta toksik metabolitler ve proteazlar doku hasarına neden olurlar.

Enflamasyonu kabaca, akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayırabiliriz.^(97,99,100) Akut enflamasyon, birkaç dakika, birkaç saat veya birkaç gün gibi kısa süreli olup, plazma protein ve sıvılarının eksüdasyonu ile başlıca nötrofiller olmak üzere lökositlerin migrasyonu özelliklerini taşır. Kronik Enflamasyon, akut enflamasyona göre daha uzun seyirlidir. Lenfositler ve makrofajların bulunması, kan damarlarının proliferasyonu ile konnektif dokunun varlığı histolojik olarak enflamasyonun kronikleştiğini gösterir.^(98,99)

Enflamasyonda mediatörler aracılığıyla damarsal ve hücrel yanıt ortaya çıkar. Hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak biyolojik aktivitelerini ortaya koyan kimyasal mediatörler ya plazmadan ya da hücrelerden köken alırlar.

Hücreler	Daha önceden oluşan	Histamin Serotonin Lizozomal enzimler
	Yeni sentezlenen	Prostaglandinler Leukotrienler Trombosit aktive eden faktör Sitokinler (IL-1, IL-8, TNF) Nitrik oksid
Plazma	Kompleman aktivasyonu	C3a C5a C5b-9
	Hageman Faktör aktivasyonu	Kinin sistem (Bradikinin) Koagulasyon/ Fibrinolizis sistem

Tablo 2. Kimyasal Mediyatörler

Olay	Mediyatör veya mekanizma
Vazodilatasyon	Histamin, bradikinin, prostaglandinler-I ₂ , E ₂ , D ₂ , F ₂ α
Artan vasküler permeabilite	Histamin, bradikinin, C3a ve C5a, leukotrien C ₄ , D ₄ , E ₄ , PAF oksijen metabolitleri,
Kemotaksis	Leukotrien B ₄ , C5a, bakteriyel ürünler, nötrofil katyonik proteinler, sitokinler (IL-8, TNF)
Ateş	IL-1, TNF
Ağrı	PGE ₂ , bradikinin
Doku hasarı	Oksijen serbest radikalleri, lizozomal enzimler

Tablo 3. Enflamasyondaki mediyatörlerin etkileri

Enflamasyon gelişiminde araşidonik asit metabolitlerinin rolü büyüktür. Membran fosfolipidlerinden, araşidonik asitin oluşturulduğu ilk basamakta fosfolipazlar gerekir. Kuvvetli antienflamatuar ajan olan glukokortikoidler, fosfolipaz A₂ inhibisyonu yoluyla metabolitlerin oluşumunu engelleyerek ilk safhada enflamasyonu baskırlar. Prostaglandinler ve lökotrienler akut enflamasyonun her basamağını etkileyen en önemli metabolitlerdir. Aspirin ve indometazin gibi siklooksijenaz enzim inhibitörleri, PG ve tromboksan (Tx) oluşumunu duraklatarak enflamasyonu in vivo olarak önlerler.

Fakat bu durumda lipooksijenaz yolu devam ettiğinden lökotrienler daha fazla üretilir, sonuçta enflamasyon ve doku hasarı farklı boyutta devam eder.^(96,101)

Eritromisin

Eritromisin makrolid gurubu bir antibiyotik olup, 1952 yılında *Streptomyces erythreus*'un bir suşundan izole edilmiştir.⁽¹⁰²⁾ Eritromisin molekülü, makrosiklik lakton halkası ile buna bağlı bir ya da iki deoksiriboz radikali içerir ve biri oksijen, diğerleri karbon olmak üzere 14 halka üyesinden oluşur.^(102,103) Ribozomların 50S alt birimine bağlanarak, aynı yere t-RNA molekülünün bağlanmasını ve peptid zincirinin uzamasını önler.^(102,103) Böylelikle bakteri hücrelerinde protein sentezinin translokasyon basamaklarını inhibe ederek etkisini gösterir. Genel olarak bakteriyostatik iken yüksek dozlarında veya bazı bakterilere karşı (A grubu β -hemolitik streptokoklar ve *Streptococcus pneumoniae* suşlarına) bakterisid olduğu ortaya konulmuştur.⁽¹⁰³⁾ Penisilin-G'nin etkili olduğu tüm mikroorganizmalara karşı eritromisin de etkili olduğu için penisilin alerjisi durumlarında ilk tercih edilecek antibiyotiktir. Antibakteriyel spektrumu *Staphylococcus aureus* suşlarının çoğu dahil, gram pozitif kok ve basilleri kapsar. Gram negatif kok enfeksiyonlarında da kullanılabilir. Eritromisine duyarlı diğer patojen mikroorganizmalar *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Legionella pneumophilla*, *Ureaplasma urealyticum*, *Actinomyces israelii* ve *Rickettsia* türleridir.⁽¹⁰³⁾ *Haemophilus influenzae*' ya karşı metillenmiş formu olan klaritromisin daha etkilidir.

Baz eritromisin mide asidine dayanıksızdır. Bunun için oral kullanımda ester veya tuz formları tercih edilir.⁽¹⁰²⁾ Gıdalarla birlikte alındıklarında emilimleri azalır.

Eritromisin dokulara ve hücre içine iyi nüfuz eder. Makrofajlarda birikerek enfeksiyon bölgesinde konsantre olur ve ilaç kesildikten sonra bile belli bir süre postantibiyotik etkinlik gösterir.⁽¹¹⁰³⁾ Plasentayı geçebilirken, enfeksiyon olsa dahi kan-beyin bariyerini aşamaz. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1-3 saattir ve önemli bir kısmı karaciğerde metabolize edilerek safra ile atılır.⁽¹⁰²⁾ Bu nedenle karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda kontrendikedir. Oral dozun %2-5'i, intravenöz dozun ise %12-15'i böbreklerden itrah edilir. Böbrek yetmezliği olgularında dozunun ayarlanması gerekmez. Yan etkileri arasında, epigastrik ağrı, kolestatik sarılık ve ototoksisite sayılabilir.⁽¹⁰³⁾ Sindirim sistemi rahatsızlıkları (iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı) eritromisinde %30 oranında görülebilir; sindirim sistemi yan etkileri yeni makrolidlerde daha düşüktür.

Eritromisin ve türevleri hafif ve orta derecedeki enfeksiyonlarda erişkinler tarafından 6 saatte bir 250-500 mg dozunda kullanılır; ağır enfeksiyonlarda günlük doz

4 gr'a kadar çıkarılabilir. Oral pediatrik günlük doz 30-50 mg/kg'dır; ağır enfeksiyonlarda doz iki kata kadar artırılabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, 14 üyeli halka yapısı içeren makrolidlerin, enflamasyona sekonder olarak indüklenen adezyon molekülü m-RNA oluşumunu inhibe ederek adezyon molekülü üretimini azalttıkları ortaya çıkmıştır.^(104,105) Bu yolla nötrofil ve makrofaj adezyon ve migrasyonunu baskılayarak, antienflamatuvar ve antifibrotik etki gösterirler.^(104,105)

Klaritromisin

Eritromisindeki lakton halkasının C6 pozisyonundaki hidroksil grubu yerine bir metoksi grubu eklenerek klaritromisin oluşturulmuştur. Bu değişiklik ile klaritromisinin asit stabilitesi artmış, gastrointestinal yan etki olasılığı azalmıştır.⁽¹⁰⁶⁾ Aside dayanıklı ve uzun etkili bir eritromisin türevidir. Tüm makrolidler gibi bakteriyel ribozomun 50s subünitesine geri dönüşümlü olarak bağlanır. Translasyon ve transpeptidasyonu engelleyerek RNA'ya bağımlı protein sentezini bozar. Etkisi bakteriyostatiktir. Streptokok ve stafilokoklara karşı oldukça etkilidir. Özellikle streptokokların yaptığı üst solunum yolu enfeksiyonlarında, Mycoplasma pnömaniae, clamydia pnömaniae, campylobacter jejuni enfeksiyonlarında kullanılır. Klaritromisin, peptik ülser etyolojisinde rol alan Helicobacter pylori ve Lyme hastalığı etkeni Borrelia burgdoferi enfeksiyonlarında etkinlik gösterir.

Deneysel enfeksiyonlarda klaritromisinin in vivo etkinliği eritromisine göre daha fazla bulunmuştur. Serum düzeyi, aynı doz eritromisinininkine oranla belirgin derecede yüksektir. Özellikle Clamydia'lara ve H. İnfluenzae'ye karşı eritromisinden daha güçlü invitro etki gösterir.

Klaritromisin aside dirençlidir ve gastrointestinal sistemden iyi emilir. Biyoyararlılığı %55'tir. Yemeklerle beraber alınması emilimini etkilemediğinden yemeklerle beraber ya da ayrı verilebilir.⁽¹⁰⁶⁾ Klaritromisinin alımından sonra hızla 3 saat içerisinde 14-hidroksi metaboliti oluşur. Karaciğerde hepatik sitokrom p450 enzim sistemi ile metabolize edilir. Klaritromisin ve 14-hidroksi metabolitinin %40'ı idrarla atılır. Kreatinin klerensi 30 mL/dakikanın altında olan olgularda eliminasyon yarılanma ömrü 32 saate çıkar. Bu hastalarda doz ayarlaması yapmak gerekir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan olgularda klaritromisin kullanılmamalıdır.

Klaritromisin, lipofiliktir bu nedenle vücut sıvılarına geçişi beyin omurilik sıvısı dışında iyidir. Klaritromisin, tonsilla, orta kulak sıvısı, nazal mukoza ve akciğerlere iyi geçer. Tonsil ve akciğer dokusundaki konsantrasyonu plazma konsantrasyonuna göre

iki-altı kat fazladır. Alveolar makrofajlar ve polimorfonükleer lökositlere iyi geçer. Alveolar makrofajlardaki konsantrasyonu plazmaya göre 100 kat fazladır. Tüm makrolidler gibi hücre içi konsantrasyonu yüksektir.

Postantibiyotik etki (PAE), antibiyotiğin mikroorganizma ile karşılaşmasından sonra konsantrasyonu minimum inhibitör konsantrasyonun altına düşse bile bakteri üremesinin engellenmesidir. PAE özellikle yeni makrolidlerde (klaritromisin, azitromisin, diritromisin) daha fazladır. ⁽¹⁰⁶⁾ Makrolidler hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı belirgin PAE gösterirler. Klaritromisin, solunum yolu enfeksiyonuna neden olan mikroorganizmalara (*S. Pyogenes*, *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis*) karşı PAE gösterir.

Klaritromisin günde iki kez ağızdan 250 mg ve ağır enfeksiyonlarda 500 mg dozunda verilir. Tedavi süresi en az 7 gündür; ağır enfeksiyonlarda 14 güne kadar uzatılır. Ağır enfeksiyon tablosu durumlarında I.V infüzyonla da verilebilir. Çocuk dozu 15 mg/kg/gündür. Oniki saat arayla kullanılır. Eritromisin gibi CYP3A4 enzimini inhibe eder ve onunki gibi etkileşme gösterir. ⁽¹⁰⁷⁾

Klaritromisin kullanımı sırasında sıklıkla gastrointestinal sistem yan etkileri; bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve ağızda metalik tad görülür. Bir diğer yan etki baş ağrısıdır. Bu yan etkiler eritromisine göre daha azdır. Lökopeni, geçici transaminaz yüksekliği görülebilir. Hamilelik açısından kategori C'dedir. Bu sebeple hamilelerde kullanılmaz.

Klaritromisin, sitokrom p450 sistemini etkileyerek birlikte kullanıldığı ilaçların metabolizmasını etkiler. Antiretroviral ilaçlarla da etkileşim görülür. Sisapirid, pimozid ve astemizol kaydiyotoksisite riski nedeni ile klaritromisin ile birlikte kullanılmamalıdır. QT aralığında uzama yapabilir. Kardiyak aritmileri ve kalp bloğu olan hastalarda kullanılmamalıdır. ⁽¹⁰⁸⁾

Azitromisin

Eritromisinin lakton halkasına metillenmiş azot sokulmak sureti ile üretilen yarı-sentetik bir eritromisindir; kimyaca aza-makrolid (azalid) bileşiğidir. ⁽¹⁰⁹⁾ 15 üyeli lakton halkası içerir. Yapısı ve diğer özellikleri nedeniyle azalid grubu diye farklı bir grupta yer alması önerilmiştir. Bakteri ribozamlarının 50S kısmı üzerindeki reseptöre (23S rRNA) bağlanırlar. Antibakteriyal spektrumu eritromisininkine benzer; in vitro etkinliği, streptokoklar hariç diğer gram pozitif bakterilere karşı eritromisininkinden daha güçlüdür. Gram pozitif etkinliği eritromisine göre daha azdır. *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella*

catarrhalis, *Borrelia burgdorferi* türlerine karşı etkinliği de daha güçlüdür. 3 gün-günde tek doz 500 mg azitromisin tedavisinin, ayaktan tedavi kararı verilmiş ağır olmayan toplum kökenli pnömoni tedavisinde etkin ve güvenlidir.⁽¹¹⁰⁾ Halkaya eklenmiş nitrojen sayesinde gram negatif bakteriler üzerine etkinliği artmıştır.

Aç olarak alındığı zaman biyoyararlılığı %37 dir; ancak besinler tarafından önemli ölçüde azaltılır. Bu yüzden yemeklerden 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır. Azitromisin gastrik asiditeye eritromisine göre daha dayanıklıdır. Alüminyum ve magnezyumlu antiasitler biyoyararlanımını değiştirmez, ama emilim gecikir ve serum tepe değerlerinin yoğunlukları azalır. Eliminasyon yarılanma ömrü (24-72 saat), eritromisininkine göre (yaklaşık 2 saat) göre çok uzundur.⁽¹⁰⁹⁾ Dokularda uzun süre plazmadakinden yüksek konsantrasyonda kalır (10-100 katı).⁽¹¹¹⁾ Doku konsantrasyonu en yüksek olan makroliddir. Ortalama doku yarı ömrü 2-4 gündür. Bu özelliği günde tek doz ve daha kısa süreli kullanımına olanak verir. Beyin dokusuna geçer ancak BOS'a geçmez. Fagositlere iyi geçer. %50 oranında proteinlere bağlanır. Aktif metaboliti yoktur, emilen azitromisin değişmeden dışkı ile atılır. İdrarla atılım %7 den azdır. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerektirmez. Hamilelik açısından kategori B'de yer alır. Endikasyon var ise, zorunlu durumlarda kullanılabilir.⁽¹¹¹⁾

Sitokrom P450 sistemi ile etkileşmediği için eritromisin ve klaritromisindeki gözlenen ilaç etkileşimleri görülmez. Azitromisin dizopramid serum düzeyini artırıp, taşikardi geliştirebilir.⁽¹¹¹⁾ Mutad dozu günde 1 kez 250-500 mg' dır; trahom ve gonorede 1 gr lık tek dozun yeterli olduğu bildirilmiştir. Nispeten seyrek ve genellikle gastrointestinal sistemle ilgili yan tesirler yaptığı görülmüştür.

Roksitromisin

Eritromisin'in daha lipofilik olan ve 14 üyeli lakton halkası içeren 9-etiloksim türevidir. Antibakteriyel spektrumu eritromisininki gibidir. İnvitro etkinliği eritromisine kıyasla Streptokoklara ve Hemofilus'lara karşı biraz daha düşük,^(107.111) Legionella ve Clamidia'lara karşı eşit derecede ve aneorobik türlere karşı daha zayıftır. Ancak farmakokinetik özelliklerinin daha elverişli olmasından ötürü aynı doz eritromisine göre daha yüksek serum konsantrasyonu oluşturduğundan invivo etkinliği eritromisine göre daima daha yüksektir. Eritromisinden farklı olarak ilaveten *T.gondii* ve *Cryptosporidium* parazitleri üzerine etkilidir.

Mide asidine dayanıklıdır. Ağızdan alım sonrası hemen hemen tamamı absorbe olur. Oral biyoyararlanımı (yaklaşık %45), baz-eritromisininkinin (yaklaşık %22) iki katı kadardır.⁽¹¹¹⁾ Plazmada %90-95 oranında α_1 -asit glikoproteine bağlanır. Kullanımdaki

makrolidler arasında en yüksek serum tepe değeri (10 µg/ml) gösterir. Konakçının hücreleri içine diğer makrolidlere göre daha sokulur. Adenoid dokularda plazmadakinden yüksek konsantrasyonda toplanır. Büyük kısmı karaciğerde metabolize edilmek ve az bir kısmı renal itrah sureti ile yavaş olarak elimine edilir. Karaciğer yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır. Vücut ağırlığı 40 kg'dan düşük olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ergotamin bazı veya çavdar mahmuzundan üretilen vazokonstrüktör ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.⁽¹¹¹⁾Eliminasyon yarılanma ömrü, eritromisine göre çok daha uzundur.(yaklaşık 11 saat). Eliminasyon hızı doza bağımlı bir şekilde artar. Mutad dozu ağızdan 12 saat ara ile 150 mg'dır; bu dozda verildiğinde plazmada oluşan konsantrasyon 6 saat ara ile 500 mg dozunda verilen baz eritromisininkinden daha yüksektir. Günde 1 kez 300 mg dozunda da verilebilir; aynı derecede etkilidir. Günlük dozu 600 mg'a kadar arttırılabilir. Yemekte veya hemen sonra alınması, biyoyararlanımını ¼-1/2 oranında azaltır. Yemekten en az 30 dakika önce alınması tavsiye edilir. Gastrointestinal ve hepatik yan etkiler, eritromisine kıyasla daha seyrek görülür.⁽¹⁰⁷⁾

Histamin

Otokoidler içinde ilk bulunan ve üzerinde en fazla araştırma yapılanıdır. Vücuttaki birçok fizyolojik ve patolojik olaya katkısı bulunmaktadır. Bunlar arasında, sistemik ve lokal anafilaksi reaksiyonları, fiziksel olaylara bağlı alerjik reaksiyonlar, kompleman aracılığı ile olan alerjik reaksiyonlar, besin zehirlenmesi, horton baş ağrısı, mide asidi salgılanması, periferik ve santral sinir sistemi etkileri, trakeobronşial ve diğer düz kaslar üzerine etkileri sayılabilir.⁽¹¹²⁾

Histamin kimyaca β-imidazoletilamin'dir. Histidinin, histidin dekarboksilaz tarafından dekarboksillenmesi ile sentez edilir. Vücutta yerleştiği üç grup yapı bulunur. Mast hücrelerde ve onların kanda dolaşan analogu olan bazofil lökositlerde, histamin-heparin kompleksi şeklinde bulunur. İmmünolojik olaylar sırasında oluşan antijen antikor kompleksi ve ayrıca çeşitli ilaçlar ve kimyasal ajanlar histaminin, heparinle birlikte salıverilmesine neden olur. Bunun yanında SSS' deki ve muhtemelen periferdeki bazı sinirler histamin sentez ederler ve uçlarında depolarlar. Ayrıca mide mukozasında histamin sentezleyen enterokromafin benzeri APUD hücreleri bulunur.⁽¹¹²⁾

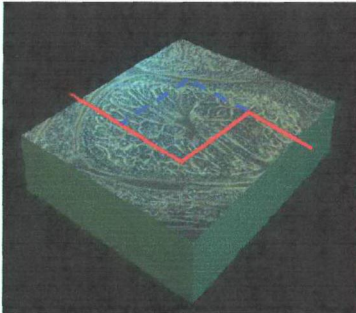
Histaminin temel etkileri damar düz kaslarını gevşetmesi, damar dışı yapıların düz kaslarını büzmesi ve dış salgı bezlerini stimüle etmesidir. Bu etkileri H1 ve H2 reseptörler vasıtası ile yapar.

Histaminin damarlarla ilgili en önemli etkisi kapiller permeabiliteyi arttırmasıdır. Bu, postkapiller venüllerde histaminin endotel hücrelerini büzererek bu hücreler arasındaki aralıkların genişlemesine bağlıdır. Bu etkiden h1 reseptörler sorumludur. Histamin aynı zamanda endotel hücrelerinde bir adezyon molekülü olan P-selektin sentezini arttırarak dokuya lökosit migrasyonunu arttırır.⁽¹¹²⁾ Histamin, ilaç olarak fosfat ya da dihidroklorür tuzu olarak kullanılır. Subkutan veya intravenöz uygulanır. Aklorhidri, feokromasitoma teşhisi, meniere hastalığı tedavisi, afferent sinir kesisinde duysal inervasyonun değerlendirilmesi durumlarında kullanılabilir.⁽¹¹²⁾

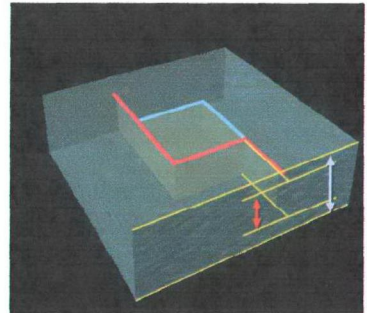
Stereolojik Metodlar

Stereoloji, üç boyutlu olan yapıların, iki boyutlu kesitlerinden elde edilen verilerden yola çıkarak; onların, gerçekteki üç boyutlu şekilleri hakkında yorumlar yapılmasını sağlayan bilim dalıdır.

Mikroskop altında incelenen yapıların tümü, üç boyutludur. Yani uzunluk, genişlik ve yüksekliğe sahip objelerdir. Oysa bunların mikroskopik incelemelerinde kullanılan "kesit görüntüleri"; yapıların iki boyutlu (x ve y eksenleri) şekilleri hakkında fikir verirken; "derinlik" (z eksen) ile ilgili olarak araştırmacıya doğrudan bilgi sağlayamazlar (Şekil3,4). İncelenecek materyalin boyutları, çıplak gözle algılanacak büyüklükteyse, bu yapı hakkında herhangi bir boyutsal yanıma genellikle söz konusu olmaz; çünkü yapı tamamen görülebilmektedir. Bu nedenle, üç boyutlu algılama ile evren içerisindeki yapıların boyutları kolayca tanımlanabilir. Fakat görme eşiğinin altında olan biyolojik materyallerin ve onların alt gruplarının (hücre, çekirdek vb), optik cihazlarla büyütülerek incelenmesi gerekmektedir.⁽¹¹³⁾



Şekil 3



Şekil 4

Bu anlamda, yeni geliştirilen stereolojik sayım metotlarından biri olan "disektör" sayım metodu, gerçekte üç boyutlu olan; yani, uzunluk, genişlik ve yüksekliğe sahip biyolojik materyalleri, sahip oldukları bu özelliklerini göz ardı etmeden saymaktadır. ⁽¹¹⁴⁾ Tanecik sayısı, çalışılan yapının içerdiği bir özellik olmasına rağmen, "sayı" kavramı boyutsal özelliklerden tamamen bağımsızdır; yani boyutsuz bir özelliktir. Sıfır boyutlu noktaların, iki boyutlu kesit düzlemlerinde algılanmadığını görüldükten sonra, sayı gibi sıfır boyutlu bir özelliğin, doğru bir biçimde değerlendirilmesinin tek yolunun 3 boyutlu bir sonda veya diğer bir ifade ile üç boyutlu bir sorgulama metodu olduğu ortaya çıkmıştır. ⁽¹¹⁵⁾

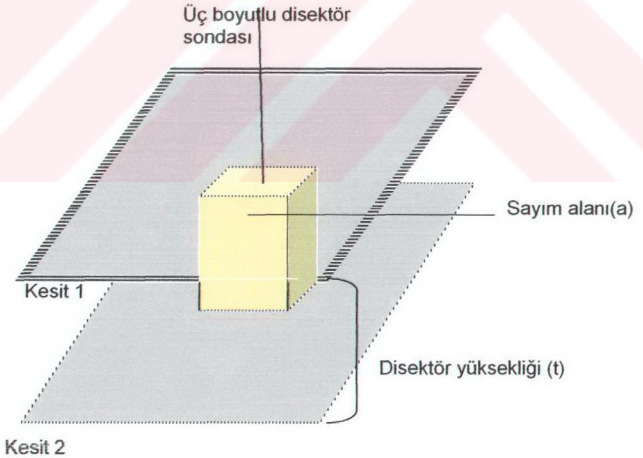
İki boyutlu kesit görüntüleri üzerinde doğrudan yorum yapmanın tek sakıncası, "boyut azalması" prensibinin anlaşılmasını sağlaması değildir. Diğer bir hatalı yaklaşım ise, herhangi bir doku elemanı içinde bulunan taneciklerle (hücre, çekirdek, çekirdekçik vb.), onların iki boyutlu kesit düzlemlerinde ortaya çıkan izdüşümleri arasında matematiksel ilişki kurma çabasıdır. Bilindiği gibi, iki boyutlu düzlemlerdeki izdüşümlerin niceliği; taneciğin yapı içerisindeki yerleşimine, büyüklüğüne, kesit alma yönüne ve kesit kalınlığına bağlı olarak değişmektedir. ⁽¹¹⁶⁾

Bunun için modern anlamda 1984 yılında Sterio tarafından yeniden tarif edilen disektör sayım metoduna gereksinim vardır. Bu metodun temelini; iki boyutlu ardışık kesit düzleminin birlikte değerlendirmesi ile oluşan üç boyutlu bir sorgulama (sonda) oluşturmaktadır. Disektör metodu ile belli bir hacimde yer alan taneciklerin sayısı; şekillerinden, büyüklüklerinden, yönelimlerinden ve dokunun histolojik işlemler esnasındaki büyümesi genişlemesi gibi hesaplama hatalarına sebep olabilen tüm hata kaynaklarından ve bağımsız ve doğru, tarafsız bir biçimde hesaplanmaktadır. ⁽¹¹⁴⁾ Bu yaklaşımın temeli; belirli bir 't' mesafesi ile birbirinden ayrılmış iki paralel kesit düzleminden oluşmaktadır. Disektör metodu ile yapılacak sayımın kuralları da oldukça basittir. İzdüşümü (bir doku bileşeninin kesitlerde ortaya çıkan iki boyutlu görüntüsü), bu kesit çiftlerinden sadece birinde gözlenip diğerinde gözlenmeyen tanecikler sayıma dahil edilir.

Disektör uygulamasının esası; birbirinin ardışığı iki kesit aracılığıyla, iki kesit arasındaki mesafenin oluşturduğu üç boyutlu sanal bir hacim içindeki tanecikleri saymaktan ibarettir. Sayım yapılan bu hacim, her iki kesitte birbirlerine uygun olarak sınırlandırılan eşit büyüklükteki alanlardan biri ile, kesitler arası mesafenin (yani disektör yüksekliğinin) çarpımına eşittir. Bu hacim, alt ve üst yüzlerini kesit görüntülerinin oluşturduğu bir dikdörtgen prizma olarak düşünülebilir (şekil 5). Bu hacimde sayılan her bir tanecik "disektör taneciği" olarak isimlendirilir. Eğer bir disektör

hacmi içinde sayılan taneciklerin toplam sayısı, disektör hacmine bölünürse, taneciklerin birim hacimde kaç adet buldukları yani sayısal yoğunlukları tespit edilebilir. Kısacası; disektör yöntemi, taneciklerin sayısal yoğunluklarının tarafsız bir hesaplamasını sağlar. Eğer çalışılan yapının tarafsız olarak hesaplanmış toplam hacim değeri de varsa; disektör yöntemiyle elde edilen birim hacimdeki tanecik yapısının (N_v), bu toplam hacimle çarpılması ile, yapıdaki toplam tanecik sayısının (N) tarafsız bir hesaplaması da elde edebilir. Bu yöntem Cavalieri-Disektör bileşkesi ile toplam sayı hesaplaması olarak bilinir. ⁽¹¹⁷⁾

Disektör uygulaması sırasında karşılabilecek bir başka sorun, iki kesit arasındaki mesafeden (veya kesit kalınlığından) çok daha geniş olan taneciklerin sayımıyla uğraşılacak durumlardır. Bu durumun önüne geçebilmek için, disektör sayımı için seçilecek kesit çiftleri, ardışık olanlardan değil de, aralarında belli sayıda kesit bırakılacak şekilde olanlardan seçilmesiyle giderilir. Disektör sayımı için seçilen bu kesit çiftleri üzerinde belli alanlar sınırlandırılır ve her iki kesitte, birbirlerine karşılık gelen alanlar bulunarak, uygun büyüklükteki belli bir bölgenin, bir sayım çerçevesiyle sınırlandırılmasıyla sayım başlatılır. ⁽¹¹⁸⁾



Şekil 5: Disektör yönteminin esası olan disektör sondasının şematik gösterimi

Tüm bu konular dikkate alındığında disektör yönteminin uygulanmasında birtakım kurallar ortaya çıkar:

1. Alınan kesitler birbirlerine paralel olmalıdır.
2. Kesit kalınlığı veya disektör yüksekliği yani iki kesit düzlemi arasındaki mesafe, sayılan en küçük çaplı taneciğin 1/3 veya 1/4'ünden küçük olmalıdır.
3. Kesit çiftlerinden birisi örnek, diğeri gözlem kesiti olarak değerlendirilmeli ve iki kesit arasındaki mesafe bilinmelidir.
4. Eğer, sayım yapmak için bir çerçeve kullanmak gerekiyorsa bunun alanı bilinmelidir.
5. Kesitlerin ilk başlama noktası, sistematik ve rasgele biçimde seçilmelidir.
6. İzdüşümleri, kesit çiftlerinin birinde (örnek kesitte) bulunup; diğesinde (gözlem kesitinde) bulunmayan tanecikler, tarafsız sayım çerçevesinin kurallarına göre sayılmalıdır. ⁽¹¹⁴⁾

Disektör Sayım Yöntemi ile Sayısal Yoğunluk ve Toplam Sayı Hesaplanması:

Disektör yöntemi uygulanırken, belli adımlarla, örneklenen tüm kesitler üzerinde sayımlar yapılır. Sonuçta, belli sayıda disektör kullanarak, bu disektörlerde sayılabilir durumda olan disektör taneciklerini (Q^-) saymış olur. Her bir disektör sondasının hacmi (V_{dis}) ve kullanılan toplam disektör sayısını bilindiğine göre, tüm çalışmada kullanılan toplam disektör hacmi (ΣV_{dis}), bu iki değeri çarpılarak elde edebilir. Bu şekilde de, toplam disektör hacmi ve bu hacimlerde sayılmış olan toplam disektör taneciği (EQ^-) sayısı elde edilmiş olur. Bu değerlerden yola çıkılarak, birim hacme düşen tanecik sayısını, ya da diğeri bir deyişle sayısal yoğunluk (N_v) değerini aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$N_v = \Sigma Q^- / \Sigma V_{dis}$$

Bu formül sonunda, yapının birim hacmine düşen tanecik sayısının tarafsız bir hesabı elde edilir. Fakat, özellikle karşılaştırmalı çalışmalarda, sayısal yoğunluk değeri çok fazla bir bilgi vermediğinden, toplam sayı hesaplanması her zaman sayısal yoğunluğa tercih edilmelidir. Tarafsız bir yöntemle elde edilmiş olan toplam hacim değeri, disektör yönteminden elde edilen sayısal yoğunluk değeri ile çarpıldığında, taneciklerin tüm yapıdaki toplam sayısının tarafsız bir hesabı elde edilmiş olur.

$$N = N_v * V_{ref}$$

Toplam sayı hesaplamasında kullanılan bu yöntem Cavalieri-Disektör bileşkesi (veya $N_v.V_{ref}$ yöntemi) olarak bilinir. ⁽¹¹⁷⁾

MATERYAL METOD

Tez çalışmasına başlamadan önce hazırlanan proje, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kuruluna sunuldu. Deneysel Hayvan Çalışmaları Alt Etik Kurulu'nun onayı ve etik kurulun 24.02.2006 tarih ve 26 sayılı yazısı ile çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna karar verildikten sonra çalışmaya başlandı.

Çalışmamızda, eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve roksitromisinin antienflamatuar etkilerinin araştırılması amacıyla 35 adet sağlıklı dişi guinea pig kullanıldı. Hayvanlar, Ankara Refik Saydam Hıfzısıha Enstitüsü'nden temin edildi. Hayvanların yaşları 6-7 ay, ağırlıkları ise 600-700 gram arasında değişiyordu. Deneklere çalışma süresi boyunca standart ufalanmış yiyecek ve su verildi. Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm hayvanların otoskopik muayene ve timpanometrik incelemeleri yapılarak orta kulak enfeksiyonu ya da patolojisi olmadığı gözlemlendi.

Rastgele seçilen hayvanlar, deneyin başlangıcında her grupta 7 guinea pig olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Bunlar: 1.grup eritromisin grubu, 2.grup klaritromisin grubu , 3. grup azitromisin grubu , 4.grup roksitromisin grubu , 5. grup kontrol grubu olarak belirlendi. Deney protokolü süresince her gruba farklı işlemler uygulandı.

GÜN	I.GRUP (ERİTROMİSİN)	II.GRUP (KLARİTROMİSİN)	III.GRUP (AZİTROMİSİN)	IV.GRUP (ROKSİTROMİSİN)	V.GRUP (KONTROL)
0. SAAT	TEDAVİNİN BAŞLANGICI				
	ERİTROMİSİN	KLARİTROMİSİN	AZİTROMİSİN	ROKSİTROMİSİN	S.FİZYOLOJİK
3 gün tedavi	+	+	+	+	+
TEDAVİNİN KESİLMESİ					
4.saat	Orta kulağa transtimpanik histamin enjeksiyonu				
6.saat	X	X	X	X	X

Tablo 4. Çalışmanın aşamaları

X= 7 adet guinae pig dekapite edilmiştir

1.Grup: 7 Guinea pig'e 3 gün süreyle nazogastrik sonda ile eritromisin (40 mg/kg/gün) verildi. 3. gün sonunda sağ kulaklarında EOM oluşturuldu.

2.Grup: 7 Guinea pig'e 3 gün süreyle nazogastrik sonda ile klaritromisin (15 mg/kg/gün) verildi. 3. gün sonunda sağ kulaklarında EOM oluşturuldu.

3.Grup: 7 Guinea pig'e 3 gün süreyle nazogastrik sonda ile azitromisin (10 mg/kg/gün) verildi. 3. gün sonunda sağ kulaklarında EOM oluşturuldu.

4.Grup: 7 Guinea pig'e 3 gün süreyle nazogastrik sonda ile roksitromisin (10 mg/kg/gün) verildi. 3. gün sonunda sağ kulaklarında EOM oluşturuldu.

5.Grup: 7 Guinea pig'e 3 gün süreyle nazogastrik sonda ile serum fizyolojik verildi. 3. gün sonunda sağ kulaklarında EOM oluşturuldu.

Çalışmanın başlangıcında denekler gruplarına göre ayrılarak tek tek numaralandırıldı ve otoskopik muayene ve timpanometrik incelemeler yapılarak orta kulak enfeksiyonu ya da patolojisi olmadığı tespit edildi. 1.gruba 40 mg/kg/gün eritromisin 6 saatte bir nazogastrik sonda ile toplam 12 doz olacak şekilde 3 gün süreyle verildi. 2.gruba 15 mg/kg/gün klaritromisin 12 saatte bir nazogastrik sonda ile toplam 6 doz olacak şekilde 3 gün süreyle verildi. 3.gruba 10 mg/kg/gün azitromisin 24 saatte bir nazogastrik sonda ile toplam 3 doz olacak şekilde 3 gün süreyle verildi. 4.gruba 10 mg/kg/gün roksitromisin 12 saatte bir nazogastrik sonda ile toplam 6 doz olacak şekilde 3 gün süreyle verildi. 5. gruba serum fizyolojik diğer gruplarla eşit hacimde olacak şekilde hazırlanarak 12 saatte bir nazogastrik sonda ile toplam 6 doz olacak şekilde 3 gün süreyle verildi.

Çalışmanın devamında, 3 günlük tedavi alan tüm deneklerin, son dozlardan 4 saat sonra sağ kulak çevresi ile batındaki tüyleri traş edildi. Karın cildi antisepsisi %10 polivinilpirolidon iyot (Polyod solüsyon, Drogsan) ile sağlandıktan sonra, 100 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar 50 mg/ml 10 ml flk., Eczacıbaşı) ve 3 mg/kg diazepam (Diazem 5 mg/ml 2 ml amp., Deva) karışımı intraperitoneal verilerek anestezi uygulandı. Anestezinin ardından, kulak çevreleri ve içi polivinilpirolidon iyot ile iki kez boyandı. Guinea pigler, sadece kulakları açıkta kalacak şekilde steril örtülerle örtüldü. DKY' ndaki serumenler, %3 a/h oksijenli su (Kim-pa ilaç laboratuvarı), steril kulak küreti ve aspiratör kullanılarak temizlendi. DKY antisepsisi için 1/1000 konsantrasyonunda hazırlanmış benzalkonium klorid (Zefiran %10 solüsyon, İlsan) kullanıldı. Daha sonra direkt otoskopik bakı altında insülin enjektörü (Ayset 0434, Adana, Türkiye) yardımıyla, 0,1 ml histamin solüsyonu deneklerin sağ timpanik membranlarından geçilerek orta

kulak kavitesine enjekte edildi. Histamin enjeksiyonunun üzerinden 2 saat geçtikten sonra, karın cildi antisepsisi %10 polivinilpirolidon iyot (Polyod solüsyon, Drogosan) ile tekrar sağlandıktan sonra, 100 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar 50 mg/ml 10 ml flk., Eczacıbaşı) ve 3 mg/kg diazepam (Diazem 5 mg/ml 2 ml amp., Deva) karışımı intraperitoneal olarak verilerek anestezi uygulandı. Anestezinin ardından, denekler yüksek doz (100 mg/kg) *thiopental sodium* (Pentothal Sodium 1 gr flk., Abbott)'un intrakardiyak enjeksiyonu ile ağrısız bir şekilde sakrifiye edildi.

Histamin Solüsyonunun Hazırlanması

%0.9'lük serum fizyolojik solüsyonuna histamin dihidroklorid (Sigma, Germany) ilave edilerek histamin solüsyonu (1mg/ml) hazırlandı. Solüsyonun pH'si potasyum hidroksit yardımı ile 7.4'e ayarlandı.

Histopatolojik İnceleme

Denekler sakrifiye edildikten hemen sonra bekletilmeden dekapitasyon yapılarak sağ temporal kemikleri çıkarıldı. Temporal kemikler tesbit amacıyla %10'luk tamponlanmış formalin içerisinde, +4 °C'de 24 saat bekletildi. 24 saatin sonunda formalin solüsyonundan çıkarılarak dekalsifikasyon amacıyla %10'luk etilendiamintetraasetik asit (EDTA) çözeltisi içine konuldu. Yaklaşık olarak 20 günün sonunda dekalsifiye olan bullalar histopatolojik inceleme için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Her hayvanın sağ bullası parafin içine gömüldü.

Stereolojik Değerlendirme

35 vakaya ait parafin bloklar, sistematik rastgele örnekleme prensibine göre 30 mikronluk kesitler alındı. Alım esnasında her 15 kesitte bir kesit alındı. Seçilen bu kesitler, rutin H&E ile boyanarak, kapatma artefaktı oluşturmayacak şekilde hazırlandı. Gözlenen tüm izdüşümlerde yapılacak taramalar için, X ekseninde 100, Y ekseninde 100 mikrometre ölçülerde adım aralığı kullanıldı. Bütün vakalara ait oluşturulan 30 mikron kalınlığına sahip tüm kesitler; ilk kesitten itibaren, belirtilen adım aralıkları ile, baştan sona değin tarandı. Her bir adım aralığında ise, rezeksiyon materyalleri için, 100 mikrometre X eksenine, 100 mikrometre Y eksenine sahip tarafsız sayım çerçevesi oluşturuldu. Bu yöntemle; her adımda, 1/400 oranında; alan örnekleme yapılmış oldu. Elde edilen bu değerler de, "alan örnekleme payı" (AÖP) olarak kaydedildi. Tarafsız sayım çerçeve alanı 25 µm² olarak belirlendi.

Yapılacak sayım işlemlerinde, stereolojik analiz metodu olarak, optik disektör sayım kuralları kullanıldı. Uygulanan optik disektör metodunda, kesitin alt ve üst yüzeyinde, kesit alma işlemleri esnasında meydana gelebilecek düzensizlikleri gözardı

etmek için; 5 mikronluk güvenlik payı bırakıldı. Disektör sondası yüksekliği 20 mikrometre ve ortalama kesit kalınlığı da (t) kabul edilerek, her bir olgu için "kalınlık örnekleme payı" (KaÖP) olarak adlandırılan değer hesaplandı.

Çalışmanın en son aşamada ise, optik disektör yardımıyla tanecik sayımı yapıldı. Örneklenen alanların her birine, sırasıyla, alanı önceden belirlenen tarafsız bir sayım çerçevesi yerleştirilerek, optik olarak kesit içinde ilerleme sağlandı. Bu şekilde, sayım çerçevesinin de kesit içinde hareket etmesine olanak verildi ve 3 boyutlu bir sayım hacmi oluşturuldu. Tariflenen hacim içerisinde, disektör sondasının kalınlığı boyunca, odak değişimiyle, tarafsız sayım çerçevesinin sınırları içinde kalan tüm alanlarda, PMNL sayıldı. Sayım esnasında, tüm adımlamalarda, belirlenen değerlerde hiçbir değişiklik yapılmadı ve sayılan her olgu protokol numarasından oluşan dosya adıyla sistem tarafından otomatik olarak listelendi

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz nötrofil yoğunluğu değerleri Microsoft® Windows XP işletim sistemi altında çalışan bir bilgisayarda, SPSS v11.0 istatistik programı ile istatistiksel açıdan değerlendirildi. Çalışma ve kontrol gruplarında incelemek istediğimiz tüm parametrelerin karşılaştırılmasında non-parametrik Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı. p'nin 0,05'den küçük olduğu değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

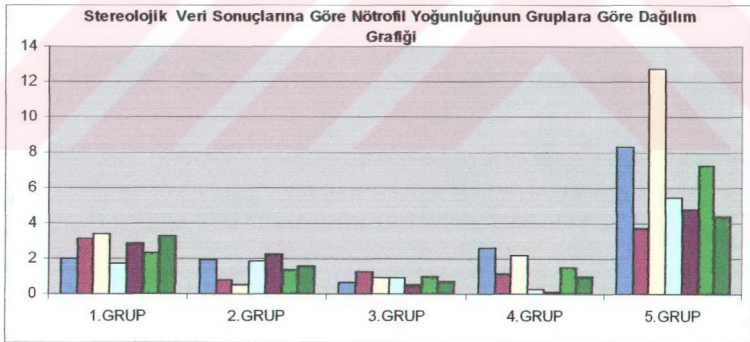
Deneysel çalışmamızın tüm süresi boyunca hiç bir hayvanda sistemik hastalık belirtisi, genel durumda bozulma ya da ölüm görülmedi.

Stereolojik Bulgular:

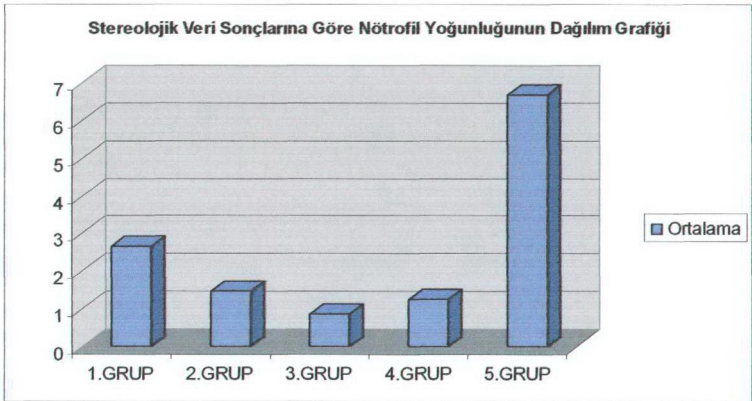
Çalışmamızda enflamasyonun majör belirtisi olarak seçilen orta kulak mukozasında nötrofil yoğunluğunun tesbiti çalışma gruplarında ve kontrol grubunda ölçüldü. Stereolojik olarak elde edilen nötrofil yoğunluk değerleri Tablo 2 ve Grafik 1 de listelenmiştir.

DENEK	1	2	3	4	5	6	7	Ortalama	S.D.
1.GRUP	1,987	3,101	3,377	1,753	2,895	2,342	3,27	2,675	±0,646919
2.GRUP	1,908	0,807	0,546	1,869	2,234	1,369	1,577	1,472857	±0,612329
3.GRUP	0,69	1,294	0,917	0,906	0,502	1,022	0,702	0,861857	±0,25883
4.GRUP	2,578	1,165	2,192	0,274	0,16	1,561	0,987	1,273857	±0,909281
5.GRUP	8,341	3,733	12,73	5,488	4,78	7,291	4,416	6,682714	±3,124528

Tablo 5. Çalışma ve kontrol gruplarında stereolojik olarak saptanan nötrofil yoğunluk değerleri ($\times 10^{-5} / \mu\text{m}^3$). **1.grup:** Eritromisin grubu, **2.grup:** Klaritromisin grubu, **3.grup:** Azitromisin grubu, **4.grup:** Roksitromisin grubu, **5.Grup:** Kontrol grubu

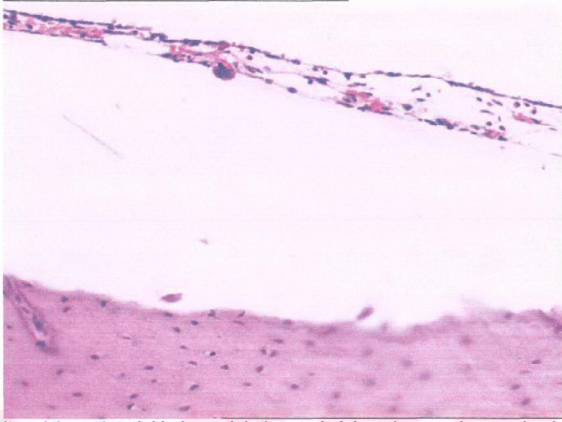


Grafik 1. Çalışma ve kontrol gruplarında stereolojik olarak saptanan nötrofil yoğunluk değerlerinin gruplara göre dağılım grafiği. **1.grup:** Eritromisin grubu, **2.grup:** Klaritromisin grubu, **3.grup:** Azitromisin grubu, **4.grup:** Roksitromisin grubu, **5.Grup:** Kontrol grubu.

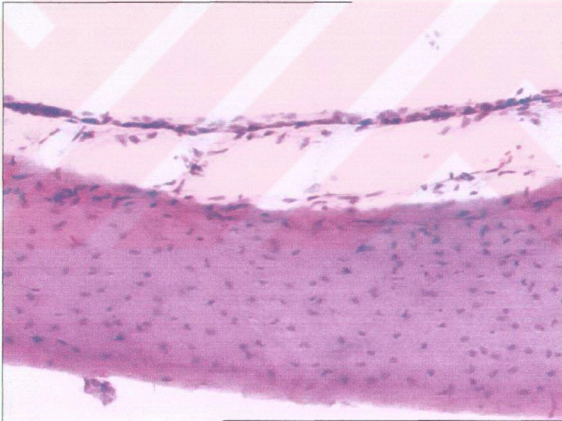


Grafik 2. Çalışma ve kontrol gruplarında stereolojik olarak saptanan nötrofil yoğunluk değerlerinin gruplara göre ortalama değerleri. **1.grup:** Eritromisin grubu, **2.grup:** Klaritromisin grubu, **3.grup:** Azitromisin grubu, **4.grup:** Roksitromisin grubu, **5.Grup:** Kontrol grubu

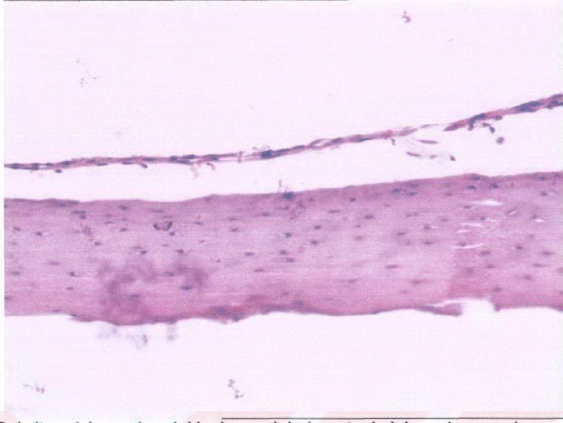
Çalışmamızda stereolojik olarak elde edilen nötrofil yoğunluk değerleri 3.grupta (azitromisin) en düşük ($0,861857 \pm 0,25883$), 5. grupta (kontrol) en yüksek ($6,68271 \pm 3,124528$) seviyede tespit edildi. Aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). 1.gruptaki (eritromisin) nötrofil yoğunluğu ($2,675 \pm 0,646919$), kontrol grubuna göre düşük olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). 2.gruptaki (klaritromisin) ($1,47286 \pm 0,612329$), 3.gruptaki (azitromisin) ($0,861857 \pm 0,25883$) ve 4.gruptaki (roksitromisin) ($1,27386 \pm 0,909281$) nötrofil yoğunluk değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Bu gruplardaki nötrofil yoğunluk değerleri, 5.gruptaki (kontrol) ($6,68271 \pm 3,124528$) ve 1. gruptaki (eritromisin) ($2,675 \pm 0,646919$) nötrofil infiltrasyonu değerlerinden daha düşüktü ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$).



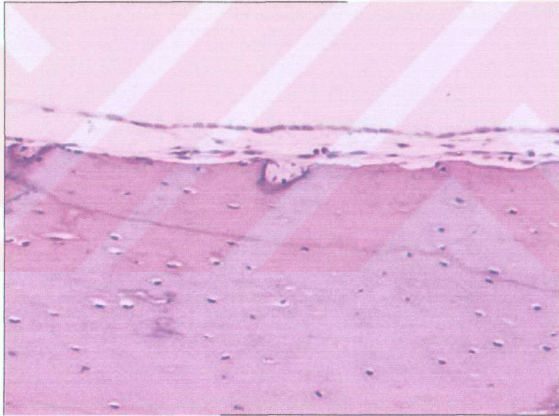
Resim 1: Eritromisin grubundaki ginea piglerin orta kulak mukozasından yapılan kesitte izlenen nötrofil infiltrasyonu (H.E., X100)



Resim 2: Klaritromisin grubundaki ginea piglerin orta kulak mukozasından yapılan kesitte izlenen nötrofil infiltrasyonu (H.E., X100)



Resim 3: Roksitromisin grubundaki ginea piglerin orta kulak mukozasından yapılan kesitte izlenen nötrofil infiltrasyonu (H.E., X100)



Resim 4: Azitromisin grubundaki ginea piglerin orta kulak mukozasından yapılan kesitte izlenen nötrofil infiltrasyonu (H.E., X100)



Resim 5: Kontrol grubundaki ginea piglerin orta kulak mukozasından yapılan kesitte izlenen nötrofil infiltrasyonu (H.E., X100)

TARTIŞMA

Eski çağlardan bu zamana kadar önemli bir sorun olan otitis media (OM) ilk olarak M.Ö. 450 yılında Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Çok eski bir tarihi geçmişine rağmen, OM'nin etyolojisi ve tedavisiyle ilgili bilimsel yaklaşım, antibiyotiklerin de keşfi ile ancak son yüzyıl içerisinde geliştirilebilmiştir. EOM söz konusu olduğunda ise belirsizlikler ve karanlık noktalar halen bilim gündemini meşgul etmektedir.

Özellikle çocukluk çağında sık görülmesine rağmen her yaştan insanı ilgilendiren efüzyonlu otitis media (EOM), ilk olarak 1869 yılında Politzer tarafından tanımlanmış ve tedavi yöntemleri önerilmiştir. Çocuklarda işitme kaybı, dilin algılanması, konuşma gelişimi, okulda başarısızlık gibi olumsuz etkiler yanında bazı ciddi komplikasyonlara da yol açabilir. Aynı zamanda tedavi maliyetlerindeki artış kişiye ve ülke ekonomisine önemli yükler getirmektedir. Tüm bunlar dikkate alındığında hastalığın önemi bir kat daha artmaktadır.

EOM, sistemik ve lokal enfeksiyon belirti ve bulguları olmaksızın orta kulak mukozasının enflamasyonu sonucu sağlam kulak zarı arkasında seröz, pürülan, mukoid veya bunların karışımı olan sıvı birikimi ile seyreden bir patolojidir.^(11,17,119) Ekonomik açıdan gelişmiş bölgelerde hastalığa daha sık rastlandığı rapor edilmekle beraber, ABD'de yapılan araştırmalar 6-12 yaş grubundaki çocuklarda kümülatif insidansın %22 olduğunu bildirmektedir.⁽²⁶⁾ Ülkemizde bütün ülke çapında EOM prevalansını gösteren ya da kümülatif insidans bildiren çalışmalar mevcut değildir. Ancak yapılan çalışmalarda EOM prevalansı %11.20 ile %18.30 arasında değişmektedir.⁽¹²⁰⁾ Yaş arttıkça EOM prevalansının düştüğü bilinmektedir.⁽¹⁹⁾ Değişik çalışmalarda EOM prevalansının 1 yaşına kadar %0-%12 ; 2-3 yaş arası %7-%12; 3-6 yaş arası %12-%17 ; 6-9 yaş arası %3 - %9 ve 9 yaşından sonra %0 -%6 olduğu tesbit edilmiştir.^(121,122,123,124)

Önceleri EOM, üzerinde çok fazla durulmayan, hakkında sınırlı sayıda bilimsel çalışma yapılan bir hastalık iken; 1958 yılında Senturia tarafından yayınlanan "*Studies concerned with tubo-tympanitis*" isimli makale ile yeni bir çığır açılmış, hastalıkla ilgili modern bilimsel yaklaşımın ilk ışıkları görülmeye başlanmıştır. EOM, bu tarihten sonra çağdaş otorinolaringolojinin en önemli ilgi alanlarından biri halini almış, Senturia'yı takip eden Sade, Luntz ve Bluestone gibi araştırmacılar son otuz yıl içerisinde hastalıkla ilgili bir çok bilgiye ulaşmamızı sağlamışlardır. Geçtiğimiz on yıl içindeyse, EOM ile ilgili çalışmalarda Japon ve İskandinav bilim adamlarının ağırlığının oldukça arttığı görülmektedir.

Bütün bu çalışmalar neticesinde, hastalığın gelişiminde rol oynayan çok sayıda risk faktörü tanımlanmış ve halen de tanımlanmaktadır. Bununla birlikte olayın etyopatogenezi günümüzde dahi çok açık değildir. Adı geçen patolojinin hangi süreçlerden geçerek kronikleştiği ve hastalığın başlangıcında yer alan temel mekanizmanın ne olduğu, bilimin günümüzde de tam olarak aydınlatmadığı konulardan birisidir. Senturia' nın temellerini attığı "enfeksiyon-enflamasyon teorisi", EOM' deki patolojik süreçleri açıklayabilmek açısından en önemli dayanak noktasını oluşturmaktadır.

Birçok çalışmada EOM'li hastaların orta kulak sıvısında endotoksin bulunduğu gösterilmiştir.⁽⁶⁰⁾ Birçok araştırmacı efüzyondaki konsantrasyonlarının, EOM'nin kronikleşmeye gidişi konusunda önemli bir gösterge olabileceğini rapor etmiştir.^(61,62) Endotoksinler, biyolojik etkilerini mukozal ödem, vazodilatasyon, mukosilyer transportun bozulması ve orta kulak epitelinde hiperproliferatif değişikliklere yol açarak gösterirler. Endotoksinlerin yanı sıra vazoaktif aminler, plazma proteazları, arasıdonik asit metabolitleri, platelet aktive edici faktör (PAF), sitokinler, serbest radikaller ve lizozomal enzimler de orta kulak efüzyonlarında bulunabilir.⁽⁶¹⁾ Bunlardan platelet aktive edici faktör (PAF), interlökin-2 (IL-2), interlökin-8 (IL-8), lökotrien C₄ (LtC₄) ve prostaglandin E₂ (PgE₂) etkilerini damar geçirgenliğini artırarak, müköz sekresyon üretimini stimüle ederek ve östaki borusunun mukosilyer klirensini bozarak gösterirler.⁽⁶⁰⁾ Proenflamatuar bir sitokin olan *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) ise orta kulaktaki makrofaj, monosit ve epitel hücrelerinden salgılanır.⁽⁶³⁾ Epitel hücrelerinde müsin genlerinin yapımını indükleyip, müsin glikoproteini yapımını artırarak mukoid efüzyon oluşumunda önemli bir görev üstlenir.⁽⁶⁴⁾ Bu yüzden TNF-α miktarı ile EOM' nin persistansı arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır.⁽⁶⁵⁾

Schousboe ve ark.⁽⁶⁶⁾, EOM'li çocukların orta kulak efüzyonlarında yaptıkları çalışmada, efüzyondaki endotoksin ile primer sitokinler olan TNF-α ve interlökin-1β (IL-1β) miktarı arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. Aynı çalışmada interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) de orta kulak efüzyonunda tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak, TNF-α, IL-1β, ICAM-1 ve VCAM-1'in kısmen de olsa EOM' nin patogenezinde sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir.⁽⁶⁶⁾

Buna göre, EOM'nin bakteriyel bir enfeksiyon ile başladığı, bakteriyel endotoksinin antibiyotik tedavisi, vücut direnci ve klerens mekanizmalarına rağmen orta kulakta kaldığı ve bu endotoksinin çeşitli enflamatuar mediatörlerin oluşumunu stimüle ederek enflamasyona yol açtığı söylenebilir.⁽⁶⁰⁾

Enomoto ve ark.⁽¹²⁵⁾ lipopolisakkarid (LPS) yardımıyla oluşturdukları bir deneysel EOM modelinde, LPS uygulanması sonrası orta kulak boşluğunda enflamasyonun belirtisi olarak nötrofillerin, makrofajların ve lenfositlerin bulunduğunu tespit etmişlerdir. Sayılan bu hücrelerin sayısal olarak %90'dan fazlasını nötrofillerin oluşturduğu tespit edilmiş ve LPS uygulanmayan kontrol kulaklarda ise hiç enflamatuvar hücre gözlenmemiştir.

Himi ve ark.⁽¹²⁶⁾, EOM'li hastaların efüzyon sıvıları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tüm akut vakalarda (0-21 gün) baskın olan hücre tipinin PNL'ler olduğu belirtilmektedir.

Makrolid grubu antibiyotiklerin antienflamatuvar özellik gösterdiklerinin son yıllarda farkına varılmaya başlanmıştır.⁽¹²⁷⁾ Bu ilaçların antienflamatuvar etkilerinin, antibiyotik etkilerinden bağımsız olduğu söylenmektedir. Makrolidlerin hangi mekanizmayla enflamasyonu baskıladıkları halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Makrolidler nötrofillerin ekstrasvazasyonuna yol açan adezyon moleküllerinin sekresyonunu inhibe ederek ve TNF α , IL-1, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini önleyerek havayolundaki nötrofil birikimini azaltır ve aynı zamanda glukoprotein salınımını engelleyerek mukus sekresyonunu direkt olarak inhibe eder.⁽¹²⁸⁾ Kronik eflamatuvar akciğer hastalığında solunum yolundaki nötrofillerin azalması, hücrelerde defensin, LTB4 ve superoksid anyonunun salınımını da azaltır.⁽¹²⁸⁾

Li ve ark.⁽¹²⁹⁾, makrolidlerin oluşturduğu antienflamatuvar etkinin enflamasyonun erken fazında daha belirgin olduğu ve bu aşamada nötrofillerle makrofajların migrasyonunu engellemek suretiyle doku hasarının önlenebileceğini belirtmektedirler.⁽¹²⁹⁾ Enomoto ve ark.⁽¹³⁰⁾ LPS uygulanmasıyla beraber eritromisin tedavisi başlanan hayvanlarda, tedavi almayanlara göre orta kulakta daha az oranda nötrofil bulunduğu saptamışlardır.⁽¹³⁰⁾ Bu çalışmada, eritromisin tedavisinin nötrofil artışını %61 oranında azalttığı rapor edilmiştir. Aynı araştırmacılar, IL-8 stimülasyonu ile artan Mac-1 ekspresyonunun eritromisin verilmesiyle güçlü bir şekilde inhibe olduğunu kanıtlamışlardır. Bilindiği gibi Mac-1, ICAM-1' in lökositlerdeki ligandıdır. Bu inhibisyon sonucunda lökositlerin sıkı adezyonu engellenmiş olur. Eritromisin bunun yanında L-selektin inhibisyonu yoluyla, enflamasyonun ilk aşaması olan *rolling* fazını da baskılar. Enflamasyonun bu iki önemli aşamasının eritromisin tedavisi ile duraklatılması, orta kulağa nötrofil göçünü önler.⁽¹³⁰⁾

Lin ve ark.⁽¹³¹⁾ eritromisinin, endotoksin LPS ile uyarılmış nötrofillerde CD11b/CD18 integrinlerin ekspresyonunu azaltma yeteneğine sahip olduğunu göstermiş ve eritromisinin anti-adeziv ilaç olarak rol oynayabileceğini söylemişlerdir.

Aynı çalışmada eritromisin oksidatif patlama ve uyarılmış granüositlerden IL-8 sekresyonunda inhibe etkisi görülmüştür. Khair ve ark.⁽¹³²⁾ eritromisin, endotoksin LPS ile uyarılmış hücre kültürlerinde IL-6, IL-8, solubl integrin, solubl ICAM-1 sekresyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Sato ve ark.⁽¹³³⁾ benzer bir çalışmada, eritromisin TNF α ve IL 1 β 'yi 100 μ g/ml' nin üstündeki dozlarda inhibe ettiğini bildirmiştir. TNF α ve IL 1 β , ICAM-1 için en güçlü stimulan etki gösteren sitokinlerdir. Eritromisin, ICAM-1 üzerindeki etkisinin bir kısmını bu sitokinlerin üretimini engelleyerek gösteriyor olabilir.

Kadota ve ark.⁽¹³⁴⁾ diffüz panbronşiolitli hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarındaki nötrofil sayısının ve nötrofillerin kemotaktik aktivitelerinin eritromisin tedavisiyle belirgin olarak azaldığını rapor etmektedirler. Aynı araştırmacılar farelerde intratrakeal LPS enjeksiyonundan 2 saat önce uygulanan 5 mg/kg'lık eritromisin dozunun nötrofil akümüülasyonunu kontrol grubuna göre 4 kat düşürdüğünü gözlemişlerdir. Nötrofil sayısındaki azalmanın 24 saatte maksimum değerine ulaştığı (%84) bildirilmektedir. Enflamasyon IL 8 ile indüklendiğinde ise eritromisin enflamasyon sahasındaki nötrofil sayısını, kontrol grubuna göre 10 kat azaltmaktadır.⁽¹³⁴⁾ Bahsedilen makalede, periferik kandaki nötrofil sayısının eritromisinden etkilenmediği, bu etkinin sadece enflamasyon alanındaki nötrofiller için geçerli olduğu söylenmektedir. Yazarlar bu sonuçtan yola çıkarak; ilacın bu aktivitesinin, nötrofillere toksik etki göstermesinden değil, kemotaksisi önlemesinden kaynaklandığı görüşünü ileri sürmektedirler.⁽¹³⁴⁾

Aktan ve ark.⁽¹³⁵⁾ histaminle oluşturulan deneysel EOM modelinde eritromisin antienflamatuar etkisini metilprednisolon ile kıyasladıkları stereolojik çalışmada; orta kulak mukozasındaki nötrofil infiltrasyonunun eritromisinle tedavi edilen deneklerde, kontrol grubuna göre anlamlı derecede az olduğunu, metilprednisolon grubu ile anlamlı bir fark olmadığını tesbit etmişler ve eritromisin antienflamatuar etkinliğini göstermişlerdir.

Klaritromisin, preinflamatuar mediatörleri ve sitokinleri azaltarak antienflamatuar etki gösterir.⁽¹³⁶⁾ Kikuchi ve ark.⁽¹³⁶⁾ klaritromisin insan monositlerinde, lipopolisakkaritle uyarılmış IL-8 üretimini, kopyalama faktörleri aktivatör protein-1 (AP-1) ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) aracılığıyla baskıladığını göstermişlerdir. Bu transkripsiyon faktörleri önemlidir ve bu faktörlerin inhibisyonu IL-8 ve diğer sitokinlerin ekspresyonunu azaltabilir.

Matsuoka ve ark.⁽¹³⁸⁾ fibroblast benzeri sinovyal hücrelerde klaritromisin interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1), vasküler adezyon molekül-1 (VCAM-1),

lenfosit fonksiyon associated antijen-3 (LFA₃) gibi birçok adezyon molekülünün ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada eşzamanlı olarak IL-1 β , IL-6, IL-8 granülosit coloni stimulating faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj coloni stimulating faktör GM-CSF ekspresyonunun klaritromisin tarafından azaltıldığını tesbit etmişlerdir.

Reato ve ark.⁽¹³⁹⁾ in vitro çalışmalarında tobramisin, prulifloksasin, klaritromisin, sanfetrinem ve ko-amoksiklav grubu antibiyotiklerin PNL'lerden sitokin salınımı üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında; C. pneumonia üzerinde RT-PCR analizleriyle, bazı sitokinlerin salınımını incelemişler, bütün ilaçların PNL'leri etkileyerek proenflamatuar sitokinlerden IL-8, IL-6, IL-1 β ve TNF α sentezini etkilerken IL-10'u etkilemediğini bulmuşlardır.

Yoshimura ve ark.,⁽¹⁴⁰⁾ roksitromisinin doza bağlı bir biçimde insan periferik kan monositlerinde IL-1 β ve TNF α üretimini inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Roksitromisinle tedavi edilen unstable anjinalı hastaların majör iskemik ataklarında plasebo grubuna göre anlamlı azalmanın görüldüğünü ortaya koyan bulgulardan sonra⁽¹⁴¹⁾ c.pneumonia ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki de düşünüldüğünde roksitromisin, antibakteriyal etkisinden ziyade, aterosklerotik lezyonun patogeneğinde rol oynadığı gösterilen NF- κ B aktivasyonunun inhibisyonu ile sitokin ve proinflamatuar medyatör salınımını azaltarak aterosklerotik plaktaki persistan inflamasyonu çözebilir.⁽¹⁴²⁾

Parnham ve ark.⁽¹⁴³⁾ 3 gün azitromisin ile tedavi edilen hastalarda yaptıkları çalışmada, nötrofil glutatyon peroksidaz aktivitesinde azitromisin tedavisinden sonra uzamış bir artış, solubl E-selektinlerde azalma, IL-8 düzeyinde geçici bir azalma göstermişler ve azitromisinin antienflamatuar etkinliğini saptamışlardır.

Biz, çalışmamızda antienflamatuar etkinlikleri yapılan bir çok çalışmada tesbit edilen makrolid grubu antibiyotiklerden 14 ve 15 üyeli makrolidler olan eritromisin, klaritromisin, roksitromisin ve azitromisin antienflamatuar etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Guinea pig'lere 3 gün süre ile ön tedavi uyguladık. Enflamasyonun belirtisi olarak orta kulak mukozasındaki nötrofil göçünü ana kriter olarak aldığımız çalışmamızda incelemeyi istediğimiz temel sürecin enflamasyon olması nedeni ile son dozlardan 4 saat sonra deneysel olarak EOM oluşturduk. EOM oluştururken bir enflamasyon modeli kullandık.

Çalışmamızda histamin solüsyonu kullanarak EOM oluşturulabileceğini gösterdik. Bizden önce yapılan çok sayıda deneysel araştırmanın sonuçları da benzer yöntemle EOM oluşturulabileceğini kanıtlamaktadır.^(135,144)

Stereolojik prosedürler, herhangi bir biyolojik dokuda nesnelere sayıları gibi nicel analizler elde etmek istendiğinde hızlı ve verimli çalışan yöntemlerdir. Biz de enflamasyon orta kulak mukozasındaki nötrofil yoğunluğunu tesbit etmek için stereolojik çalışma yöntemi kullandık. Orta kulak mukozasında birim hacimdeki nötrofil sayısını esas alarak çalışma gruplarında ve kontrol grubundaki nötrofil yoğunluklarını hesapladık. Çalışmamızda, nötrofil yoğunluğu, azitromisin, klaritromisin, roksitromisin gruplarında en az; kontrol grubunda ise en yüksek olarak bulundu. Eritromisin grubunda ise nötrofil yoğunluğu kontrol grubundan daha az olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre eritromisin'in antienflamatuar etki gösterdiğini, bu etkinin klaritromisin, roksitromisin ve azitromisinden daha az olduğunu söyleyebiliriz. Nötrofil infiltrasyonundaki bu inhibisyon, makrolidlerin sitokin ve proinflamatuar mediatörlerin üretimi üzerine olan inhibisyon etkisine bağlanabilir.

Makrolidlerin oluşturduğu antienflamatuar etki enflamasyonun erken fazında daha belirgindir.⁽¹²⁹⁾ Biz de çalışmamızda makrolidlerle ön tedavi uygulayarak antienflamatuar etkinliklerini daha iyi saptamayı amaçladık.

Makrolid antibiyotiklerin hangi mekanizmayla enflamasyonu baskıladıkları halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olsa da, yapılan çalışmalar nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) inhibisyonunun temel faktör olduğu yönünde yoğunlaşmaktadır. İmmün ve inflammatuar yanıtta yer alan birçok genin ekspresyonunun (indüklenebilir nitrik oksit sentaz(iNOS), siklooksijenaz (COX)-2, IL-6, IL-1, TNF α) NF- κ B tarafından transkripsiyonel seviyede regüle edildiği çok iyi bilinmektedir.^(145,146,147) Aoki ve ark.⁽¹⁴⁸⁾ eritromisin'in IL-8 geninin transkripsiyonel aktivitesini inhibe ettiği; bunun yanı sıra ICAM-1 ve çoğu sitokinin üretimini başlatan NF- κ B'nin DNA bağımlı etkisini azalttığını rapor etmiştir. Cervin⁽¹⁴⁹⁾, eritromisin ve diğer makrolidleri incelediği kapsamlı bir araştırmasında, makrolidlerin antienflamatuar etkilerini proinflamatuar genlerin aktivasyonunu ve nötrofil degranülasyonunu engelleyerek; nötrofillerin apoptozisi ile mukosilyer transportu artırarak ve goblet hücrelerinden kaynaklanan sekresyonları azaltarak gösterdiğini söylemektedir. Yazar sitokin üretiminin baskılanmasından, NF- κ B'nin makrolidler tarafından inhibisyonunu sorumlu tutmaktadır. Li ve ark.⁽¹²⁹⁾ eritromisin, klaritromisin ve roksitromisin gibi 14 halka elemanı olan makrolidlerin farelerde bleomisinle indüklenebilir akciğer fibrozisini önlediğini bulmuşlardır. Adı geçen ilaçların, ICAM-1 mRNA ile VCAM-1 mRNA üretimine engel olarak, adezyon molekülü ekspresyonunu durdurduğunu göstermişlerdir. Makalede, makrolidlerle hastalık oluşmadan önce yapılan profilaktik tedavinin, ortamdaki adezyon molekülü konsantrasyonunu düşürmede daha etkili olduğu dile getirilmektedir.⁽¹²⁹⁾ Yine benzer bir

çalışmada, eritromisin TNF α ve IL 1 β 'yi 100 μ g/ml'nin üstündeki dozlarda inhibe ettiği bildirilmiştir.⁽¹³²⁾ TNF α ve IL-1 β , ICAM-1 için en güçlü stimulan etki gösteren sitokinlerdir. Eritromisin, ICAM-1 üzerindeki etkisinin bir kısmını bu sitokinlerin üretimini engelleyerek gösteriyor olabilir.

Makrolidlerin özellikle sinobronşial sendrom ve diffüz panbronşiolit (DPB) gibi havayolu hastalıklarındaki etkinlikleri dikkati çekmiştir. Desaki ve ark.⁽¹⁵⁰⁾ IL-8 gibi çoğu proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin ekspresyonunu regüle ettiği bilinen, insan bronşiyal epitelyum hücre hattındaki aktivatör protein-1 (AP-1) ve NF- κ B'nin de dahil olduğu bir çok transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunda eritromisin etkisini araştırdıkları çalışmalarında; eritromisin sadece mRNA ekspresyonu ve IL-8 salınımına inhibitör etkide bulunmayıp aynı zamanda AP-1 ve NF- κ B'ye de benzer etkide bulunduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular, hava yolu hastalıklarındaki nötrofil göçünün NF- κ B ve AP-1'le regüle olabildiği görüşünü desteklemektedir.

Uriarte ve ark.⁽¹⁵¹⁾ transendotelial migrasyon (TEM)'un in vitro modelinde azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin potansiyel antienflamatuvar aktivitesini araştırdıkları çalışmalarında insan umbilikal ven hücrelerini C.pneumonia ya da TNF- α ile stimüle etmişlerdir. Uriarte ve ark.⁽¹⁵¹⁾ azitromisin ve roksitromisin kontrol grubuna göre önemli ölçüde nötrofil ve monosit göçünü engellediğini, klaritromisinde böyle bir etkinin izlenmediğini belirtmişlerdir. Ayrıca roksitromisin IL-8 düzeyini önemli ölçüde azalttığı, azitromisin de monosit kemotaktik protein (MCP)-1 ve IL-8'de önemli ölçüde azalmalar sağladığı bulunmuştur. Bu çalışma bu antibiyotiklerin antienflamatuvar aktivitelerindeki heterogeniteyi ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda ise her üç makrolidin antienflamatuvar etkinliği nötrofil göçünü engellemeleri açısından eşit olarak bulunmuştur.

Ianora ve ark.⁽¹⁵²⁾ roksitromisin, klaritromisin, eritromisin ve azitromisin antienflamatuvar etkinliklerinin karşılaştırıldığı invivo ve invitro çalışmalar yapmışlar; ratlarda oluşturulan carrageen plörizisinde tüm makrolidlerin, PG E₂, IL-1 β ile TNF α seviyelerini azalttığı, azitromisin dışındakilerin eksüda volümünü düşürmede etkili olduğu ve lökosit artışı engellediği bildirilmektedir. Azitromisin inflamatuvar reaksiyonu çok az etkilerken roksitromisin, eritromisin ile klaritromisine göre daha yüksek antienflamatuvar aktivite gösterdiğini söylemektedirler. Aynı çalışmada adrenelektomili ratlarda da önemli derecede antienflamatuvar etkinlik izlenmiş ve bu, antienflamatuvar etkinin endojen steroid üretiminden bağımsız olduğunu göstermiştir. Ianaro ve ark.⁽¹⁵²⁾ invitro deneylerinde LPS ile uyarılan J777 makrofajları ile NO₂, 6 keto PGF_{1- α} , IL-6, IL-

1β ve $TNF\alpha$ üretiminin konsantrasyona bağlı olarak azalttığını, roksitromisin ve eritromisinde bu etkinin doza bağımlı olarak ortaya çıktığını göstermişlerdir. Çalışmamızda roksitromisinin antienflamatuar etkinliğini eritromisinden daha fazla bulurken klaritromisin ve azitromisin ile aynı düzeyde saptadık. Eritromisin ve roksitromisin antioksidan etki gösterir.^(153,154,155) lanora ve ark.⁽¹⁵²⁾ İnvitro çalışmalarında NO_2 , 6 keto $PGF_{1-\alpha}$ düzeylerindeki azalmanın COX2 ve iNOS protein sentezinin inhibisyonuyla ilgili olduğunu ancak direk inhibisyonun ziyade eritromisin ve roksitromisinin $NF-\kappa B$ aktivasyonunu antioksidan etki ile önleyerek antienflamatuar etki gösterdikleri üzerinde durmuşlardır.

Kohri ve ark.⁽¹⁵⁶⁾ makrolid antibiyotiklerin solunum yolunda nitrik oksit üretici sistemini etkileyip etkilemediklerini inceledikleri in vitro çalışmalarında; LPS ile rat pulmoner alveolar inkübe edilmesi sonucu NO salınımının olduğunu, NO salınımının doza bağımlı olarak ortama eritromisin, klaritromisin ve josamisin ilavesiyle (%73±10, 81±6, 84±9) azalırken sefaklor veya amoksisilinde böyle bir etkinin olmadığını tesbit etmişlerdir. Bu sonuçlar, hava yolu enflamasyonunda dikkati çeken pulmoner alveolar makrofajların tip II NOS gen ekspresyonu ve akabinde NO üretimini makrolidlerin inhibe ettiğini desteklemektedir.

Scaglione ve ark.⁽¹⁵⁷⁾ eritromisinden daha fazla doku konsantrasyonuna ve daha iyi plazma konsantrasyonuna ulaşan roksitromisinin profilaktik dozda (20 mg/kg) ratlara verilmesiyle carrageen enjeksiyonu ile oluşturulan ödemi neredeyse nimesulide eşdeğer oranda çözdüğü izlenmiştir. Eritromisinden daha iyi farmakokinetiğe sahip olan azitromisin ve klaritromisinin çok daha az bir antienflamatuar etkisinin olduğu görülmüştür.

Nötrofillerin doku yaralanmasında anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir. Makrolidler, nötrofiller ve nötrofillerin degranülasyonlarıyla üretilen oksijen radikallerini inhibe ederler. Bu etki makrolidlerin fosfolipaz-D fosfatidat fosfohidrolaz yolunu inhibe etmesiyle kısmen açıklanabilir.⁽¹⁵⁸⁾ Levert ve ark.⁽¹⁵⁹⁾ azitromisinin antibakteriyal etkisinin olduğu dozunun dışında dahi nötrofillerin ürettiği süperoksit anyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Benzer şekilde Kadota ve ark.⁽¹⁶⁰⁾ eritromisinin nötrofillerin ürettiği süperoksit anyonunu suprese ettiğini göstermişlerdir. Roksitromisinin insan nötrofil fonksiyonları üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, roksitromisinin N-formil-metionil-lösil-fenilalanin indüklü süperoksit O_2 üretimini ve nötrofillere Ca^{+2} girişini inhibe etmiştir. Ayrıca roksitromisin nötrofillerin indüklediği endotelial hücre injürisini etkilemektedir.⁽¹⁶¹⁾ Kawashima ve ark.⁽¹⁶²⁾ bleomisinle uyarılan akut akciğer

injurisinde 14 halkalı (klaritromisin, roksitromisin), 15 halkalı (azitromisin) ve 16 halkalı (josamisin) makrolidlerin inhibitör etkileri araştırılmıştır. Klaritromisin ve roksitromisin ön tedavisi alanlarda akut akciğer zedelenmesinin inhibe olduğu; aynı zamanda enflamatuar hücre infiltrasyonu ve interstisyel akciğer ödemi baskılandığı gösterilmiştir. Azitromisin ön tedavisi alan grupta inhibitör etki çok az, josamisinde ise etkili olmadığı bulunmuştur. Bu bulgular 14 halkalı makrolidlerin 15 ve 16 halkalı makrolidlerden farklı etkilere sahip olduğunu ve akciğer injurisi ve pulmoner fibroziste terapötik ajan olabileceklerini öne sürmektedir.

Çoğu enflamatuar solunum yolu hastalarında makrolidlerin tam değerlendirmek için daha ileri çalışmalar gerekse de DPB'de bu ilaçların klinik faydaları göz ardı edilemez. Makrolid terapisinden önce DPB'li hastalarda 10 yıllık survey %12 lerce iken şimdilerde uzun dönem makrolid tedavisinden sonra 10 yıllık survey %90'lardan fazladır.⁽¹⁶³⁾ Mukus hipersekresyonu bir çok enflamatuar hava yolu hastalığını komplike hale getirerek mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde arttırmıştır.^(164,165) DPB'li hastaların hava yolundaki bir enflamasyon yoğun nötrofil infiltrasyonu ile karakterizedir.⁽¹⁶⁶⁾ İnflamasyonun rezolüsyonu, havayolunda nötrofil proteazları salıverilmeksizin alveolar makrofajlar tarafından apoptotik nötrofillerin ortadan kaldırılmasıyla mümkün olabilir. Yamaryo ve ark.⁽¹⁶⁶⁾ 14 ve 15 halkalı makrolidlerin klinik etkinliğini anlamak için alveolar makrofajların, apoptotik nötrofillerin fagositozu üzerine olan etkinliğini incelemişlerdir. Eritromisin ya da klaritromisin ile yapılan tedavide apoptotik nötrofillerin fagositoz oranlarında artışlar görülmüştür. Bu tarz etkiler 14 üyeli makrolidler ve 15 üyeli makrolid olan azitromisin için geçerli iken; 16 üyeli makrolidler, klindamisin veya beta-laktamlarda geçerli bulunmamıştır. Bu sonuçlar 14 ve 15 üyeli makrolidlerin alışılmışın dışında bir anti-enflamatuar etkisini göstermekte ve alveolar makrofajlar tarafından yapılan apoptotik nötrofillerin fagositozunu kısmen artırarak bu antibiyotiklerin DPB'li hastalarda klinik etkinliği daha da arttırdığını öne sürmektedir.

Mizunoe ve ark.⁽¹⁶⁷⁾ makrolidlerin anti-inflamatuar davranışlarını araştırmak için makrolidlerin aktive lenfositlerin apoptozisini indükleyip indüklemediklerini araştırmışlar, apoptotik hücre oranının kontrol grubuna göre azitromisin ve klaritromisin ile arttırıldığını bulmuşlardır.

Shirari ve ark.⁽¹⁶⁸⁾ DPB ve bronşektazili hastalarda 14 halkalı makrolidlerin uzun dönem uygulamalarının etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında; en az 2 ay süre ile klaritromisin (200-400 mg/gün), eritromisin (400-600mg/gün), roksitromisin (150-300mg/gün)'in oral uygulanımı sonrasında DPB'de etkinliğini sırasıyla %67, 79, 86

olarak tespit etmişlerdir. Bu ajanların bronşektazideki etkinliği %50'yi geçmiş olarak bulunmuştur.

Takizawa ve ark.⁽¹⁶⁹⁾ havayolu enflamasyonunda önemli proinflatuar sitokinlerin potent kaynağı olan insan bronşial epitel hücrelerinin IL-6 ekspresyonu üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında eritromisin ve klaritromisinin non-sitotoksik konsantrasyonlarda IL-6 salınımı kadar mRNA seviyelerini de önemli ölçüde baskıladığını tesbit etmişlerdir.

Miyazaki ve ark.⁽¹⁷⁰⁾ insan lökositlerinde siklooksijenaz (COX)-1 ve COX-2 , sitozolik fosfolipaz A2 ve (CPLA2) için mRNA ekspresyonu ve LPS ile uyarılmış PGE2 sentezi üzerine, antienflatuar aktivitesinin olduğu düşünülen makrolid antibiyotiklerini inceledikleri çalışmalarında; LPS uyarımı ile polimorfonükleer lökositlerde (PMNL) ve mononükleer lökositlerde (MNL) PGE₂ üretimi ile COX2 ve CPLA2 için gereken mRNA miktarının arttığını ve bu etkinin klaritromisin ve azitromisin tarafından azaltıldığını tesbit etmişler ve makrolidlerin antienflatuar etkilerinin tek bir mekanizma ile olduğunu söylemişlerdir.

Labro ve ark.⁽¹⁵⁴⁾ in vitro ortamda 5 makrolidin (roksitromisin, eritromisin, spiramisin, oleandomisin, josamisin) nötrofillerle olan etkileşimlerini inceledikleri çalışmalarında; sadece roksitromisinin proteinlerin miyeloperoksidaz aracılıklı iyodinasyonu, süperoksit anyon üretimi ve PMN'nin oksidatif patlamasını güçlü bir şekilde bozduğunu göstermişlerdir. İlacın bu etkisi sadece yüksek konsantrasyonlarında (100 ve 50 mg/l) görülmüş; kemotaksis, roksitromisinle (100 mg/l) bozulmuş ancak C. Pneumonia fagositozu yüksek konsantrasyonlarda bile değişmemiştir. Bu etkiye, diğer makrolidlerle kıyaslandığında roksitromisinin yüksek intraselüler alıma sahip olmasının neden olduğu düşünülmüştür. Roksitromisinin bu etkisi dokularda fazla ilaç biriktiren ciddi enfeksiyöz hastalıklarda enflamasyonun kontrolünde kullanışlı olabilir.

Okubo ve ark.⁽¹⁷¹⁾ 1-3 saatlik eritromisin ya da midekamisin tedavisi sonrası kan hücrelerinin tamamının yüzeyinde MAC-1 seviyesinde anlamlı düşüş gözlendiğini, roksitromisinde bu etkinin izlenmediğini belirtmişlerdir. Kusano ve ark.⁽¹⁷²⁾ ise roksitromisinin, alt solunum yolu hastalıklı hastalarda (DPB gibi) nötrofillerde MAC-1 ekspresyonunun azalmasında etkili olduğunu göstermişlerdir.

Takeshita ve ark.⁽¹⁷³⁾ yaptıkları invivo çalışmada klaritromisin kullanımının mürin peritoneal makrofajların IL-1 üretiminde supresif etkisinin olduğu izlenmiş, eritromisinde

bu etkinin olmadığı ortaya konmuştur. Araştırmacılar bu çalışmalarında klaritromisin, eritromisine göre ekstra immün supresif ve antienflamatuar aktivitesini açıklamışlardır.

EOM ile ilgili çalışmalar literatürde hala sınırlı sayıdadır. Iino ve ark.⁽¹⁷⁴⁾ sinobronşial sendromu olan 50 hastanın 27'sinde EOM tespit etmiş ve bu hastalar 4 ila 28 ay arasında değişen süreler boyunca uzun süreli düşük doz (600mg/gün) eritromisin tedavisine alınmışlardır. Tedavi öncesi tip B ve Tip C₂ timpanograma sahip olan hastaların büyük bir kısmında tedavinin 3. ayında otoskopik bulguların düzeldiği ve timpanogramlarının Tip A veya Tip C₁ haline geldiği belirtilmektedir. Tedavinin 6. ayı sona erdiğinde ise hastaların %81,3'ünde efüzyonların ortadan kalktığı, sadece 2 hastada devam ettiği rapor edilmiştir.⁽¹⁷⁴⁾ Moller ve Dingsor⁽¹⁷⁵⁾ ise, kronik EOM'si olan 147 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, bir aylık tedavi sonrası eritromisin ile plasebo arasında efüzyonun ortadan kalkması açısından anlamlı bir fark bulamadıklarını dile getirmektedirler. Ernston ve Sundberg⁽¹⁷⁶⁾, eritromisin tedavisiyle %45 oranında düzelmeye sağlarken, plasebo verilen grupta efüzyonun ortadan kalkma oranını %15 olarak bildirmektedirler.

EOM başlangıcında eritromisin, klaritromisin, azitromisin, roksitromisin gibi antienflamatuar özellik gösteren ilaçlarla baskılanması hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebilir. Makrolidlerin enflame orta kulak mukozasına nötrofil infiltrasyonunu olayın erken aşamasında baskılaması, inhibisyonunun da hastalığın başlangıcından itibaren uygulanması gerektiği fikrini doğurmaktadır. Hastaların bu kadar erken dönemde tespit edilmesi ise pratikte zor bir uygulama olarak görünmektedir. Üstelik böylesine erken bir evrede hangi hastada EOM gelişeceğini ve bunlar arasında kimlerde hastalığın kronikleşeceğini belirlemek imkansızdır. Kronik EOM'da, makrolidlerin etkinliği ve antienflamatuar etkilerinin sağlayacağı yararlar için başka araştırmalar gerekmektedir. Bunun yanında çoğu EOM bir AOM ile başladığı için AOM da tanının erken konularak eritromisin, klaritromisin, azitromisin, roksitromisin gibi antienflamatuar etkinliği de olan antibiyotiklerle tedaviye başlanmasının önemli faydalar getireceği kanaatindeyiz. Enfeksiyon daha akut fazdayken antienflamatuar etkinliğe sahip olan makrolid grubu antibiyotiklerin tercih edilerek güçlü antibakteriyel etkisinden de yararlanılması akılcı bir çözümdür. Bu hem glukokortikoidlere sekonder olarak gündeme gelebilecek bir çok yan etki ile komplikasyondan kaçınılmasını hem de tedavi maliyeti açısından hasta ve ülke ekonomisine katkıda bulunulmasını sağlayacaktır.

Biz bu araştırmamızla, eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve roksitromisinin antienflamatuar etkinliklerini gösterdik ve klaritromisin, azitromisin ve roksitromisin'in antienflamatuar özelliğinin birbirine yakın ancak eritromisinden daha iyi olduğunu tespit

ettik. Antibakteriyel ve antienflamatuar etkinliğe sahip makrolid grubu antibiyotiklerin EOM da kullanımını tavsiye etmekle beraber tedavinin süresinin ve dozunun nasıl olması gerektiğinin belirlenmesi için daha birçok araştırmaya ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.



SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları aşağıda maddeler halinde sunulmuştur:

1. Guinea pig'lerde, histamin solüsyonunun transtimpanik yolla uygulanması ile bir EOM modeli oluşturulabilir.
2. Orta kulakta enflamasyona sekonder olarak meydana gelen PNL infiltrasyonunu eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve roksitromisin tedavisi, serum fizyolojik tedavisi verilen kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaltır. ($p<0.05$)
3. Orta kulakta enflamasyona sekonder olarak meydana gelen PNL infiltrasyonunu önleme açısından klaritromisin, azitromisin ve roksitromisin, eritromisine göre daha fazla etkinliğe sahiptir ($p<0.05$)
4. Orta kulakta enflamasyona sekonder olarak meydana gelen PNL infiltrasyonunu önleme açısından klaritromisin, azitromisin ve roksitromisin etkinliği hemen hemen aynıdır ve aralarında istatistiki açıdan anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)
5. EOM' de makrolid antibiyotiklerin kullanımı, ilacın antibakteriyel aktivitesinin yanı sıra güçlü bir antienflamatuar etkinliğe sahip olması nedeniyle ilk sırada düşünülmesi gereken bir tedavi seçeneğidir.
6. Klaritromisin, azitromisin, roksitromisinin antienflamatuar etkinlikleri daha fazla olduğu için EOM tedavisinde eritromisine göre öncelikli tedavi seçeneği olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ömür M, Dadaş B (yazarlar). Klinik Baş Boyun Anatomisi, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996: 188-203.
2. Janfaza P, Nadol Jr. JB. Temporal bone and ear. In Janfaza P (ed). Surgical Anatomy of the Head and Neck. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 419-480.
3. Moore KL (ed). Clinically Oriented Anatomy, Baltimore: Williams & Wilkins, 1992: 763-775.
4. Licameli GR. The Eustachian tube. Update on anatomy, development, and function. Otolaryngol Clin North Am 2002; 35(4):803-809.
5. Akyıldız N (yazar). Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 22-57.
6. Erbenği T (yazar). Histoloji 1, İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım, 1987: 44-48.
7. Petorak İ (yazar). Medikal Embriyoloji, İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım, 1986: 271-273.
8. Akyıldız N (yazar). Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 77-99.
9. Ballenger JJ, Snow JB (eds). Otolaryngology Head and Neck Surgery (çeviri), Şenocak D. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 879-929.
10. Muş N, Özdamar Ö (yazarlar). İşitsel Beyin Sapı Cevapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1996: 30-86.
11. Akyıldız N (yazar). Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 247-520.
12. Çelik O. Akut Süpüratif Otitis Media. İçinde Çelik O (yazar). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002:143-159.
13. Akyıldız N, Kemalöğlü YK (yazarlar). Otitis Media, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000: 15-164.
14. Senturia BH, et al. Definition and classification of otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol 1980; 89 (suppl 69): 4-9.
15. Ballenger JJ, Snow JB (eds). Otolaryngology Head and Neck Surgery (çeviri), Şenocak D. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 1003-1009.

16. Hızalan İ. Efüzyonlu Otitis Media. İçinde Çelik O (yazar). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002:116-142.
17. Goycoolea MV, Hueb MM, Ruah C. Otitis media: the pathogenesis approach. Definitions and terminology. *Otolaryngol Clin North Am*; 24(4): 757-761.
18. Handler SD, Magardino TM. Otitis media with effusion. In Canalis RF, Lambert PR (eds). *The Ear Comprehensive Otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: 383-396.
19. Bluestone CD, Klein JO (eds). *Otitis Media in Infants and Children*, New York: WB Saunders Co.,1995.
20. Froom J, Culpepper L, Green LA, de Melker RA, Grob P, Heeren T, van Balen F. A cross-national study of acute otitis media: risk factors, severity, and treatment at initial visit. Report from the International Primary Care Network (IPCN) and the Ambulatory Sentinel Practice Network (ASPN)*J Am Board Fam Pract* 2001; 14(6): 406-17.
21. Kitajiri M, Sando I, Takahara T. Postnatal development of the eustachian tube and its surrounding structures. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 191-198.
22. Luntz M, Sade J. Growth of the eustachian tube lumen with age. *Am J Otolaryngol* 1988; 9: 195-198.
23. Holborow C. Eustachian tube function: changes in anatomy and function with age and the relationship of these changes to aural pathology. *Arch Otolaryngol* 1970; 92: 624-626.
24. Casselbrant ML, Brostoff LM, Flaherty MR, et al. Otitis media with effusion in preschool children. *Laryngoscope* 2000; 95: 428-436.
25. Birch L, Elbrond O. Prospective epidemiological study of secretory otitis media in children not attending kindergarten: an incidence study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1986; 11: 183-190.
26. Casselbrant ML. Otitis media in the United States. In Sade J (ed). *Acute and Secretory Otitis Media*. Amsterdam: Kugler Publication,1986:161-176.
27. Kaya S, Akdaş F, Belgin E, ve ark. Ankara ili ve çevresinde okul dönemi çocuklarında orta kulak hastalıkları insidansı. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1987; 25: 184-188.
28. Çuhruk Ç, Beder E, Kandilci S, ve ark. TED Ankara koleji ilkokulu öğrencileri arasında KBB hastalıkları prevalansı. *Türk ORL Bülteni* 1979; 3: 250-252.

29. Özbilen S, Beder E, Akyıldız N, ve ark. Ankara Balgat çevre ilkokul öğrencileri arasında KBB hastalıkları prevalansı. XVII. Türk ORL Kongresi Tutanakları. İstanbul: Hilal Matbaası, 1985; 128-133.
30. Demireller A, Çuhruk Ç. 3-6 yaşları arasında seröz otitis media insidansı. Otolarengoloji ve Stomatoloji Dergisi 1988; 2:15-18.
31. Özürer MZ, Topuz B, Kara CO, Bayramoğlu I. Denizli merkez anaokullarında sekretuar otitis media prevalansı. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 1999; 6: 63-65.
32. İnanlı S, Özer E, Öztürk O, ve ark. İstanbul' da okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda sekretuar otitis media prevalansı ve risk faktörleri. Türk ORL arşivi 2000;38: 9-16.
33. Gates GA. Acute otitis media and otitis media with effusion. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, Richardson MA (eds). Otolaryngology Head and Neck Surgery. St. Louis: Mosby, 1998: 461-77
34. Giebink GS. Epidemiology of otitis media with effusion. In Bess FH (ed). Hearing Impairment in Children. Parkton: York Press, 1988: 75-90.
35. Stangerup SE, Tos M. Etiologic role of acute suppurative otitis media in chronic secretory otitis. Am J Otol 1985; 6: 126-131.
36. van Cauwenberg PB. The relationship between acute and secretory otitis media. In Sade J (ed). Acute and Secretory Otitis Media. Amsterdam: Kugler Publication, 1986:77-84.
37. Tos M. Etiologic factors in secretory otitis. Adv in Otorhinolaryngology 1987; 40: 57-63.
38. Levine S, Daly K, Giebink GS. Tympanic membrane perforations and tympanostomy tubes. In Giebink GS (ed). Recent Advances in Otitis Media Treatment. Annals Otol Rhinol Laryngol, 1994; 103 (Suppl 163): 27-30.
39. Maw AR. Age and adenoid size in relation to adenoidectomy in otitis media with effusion. Am J Otolaryngol 1985; 6: 245-248.
40. Gates GA, Avery CA, Cooper JC Jr, Prihoda TJ. Chronic secretory otitis media: effects of surgical management. Ann Otol Rhinol Laryngol 1989; 138:2-32.
41. Gibson WS Jr, Cochran W. Otagia in infants and children- a manifestation of gastroesophageal reflux. Int J Ped Otorhinolaryngol 1994; 28: 213-218.
42. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, Birchall JP, Pearson JP. Reflux of gastric juice and glue ear in children. Lancet 2002; 359: 493.

43. Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S, Takala A, Kilpi T, Hovi T. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(6): 574-81.
44. Lieu JE, Feinstein AR. Effect of gestational and passive smoke exposure on ear infections in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 147-154.
45. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis*. 1989; 160: 83-94.
46. Low WK, Lim TA, Fan YF, et al. Pathogenesis of middle-ear effusions in nasopharyngeal carcinoma: a new perspective. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 431-434.
47. Duffy LC, Faden H, Wasielewski R, Wolf J, Krystofik D. Exclusive breastfeeding protects against bacterial colonization and day care exposure to otitis media. *Pediatrics* 1997;100:E7
48. Gondim LA, Zonta RF, Fortkamp E, Schmeling RO. Otorhinolaryngological manifestations in children with human immunodeficiency virus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 54 (2-3): 97-102.
49. Paparella MM, Schachern P. New developments in treating otitis media. In Giebink GS (ed). *Recent Advances in Otitis Media Treatment*. *Annals Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103 (Suppl 163): 7-10.
50. Adair-Bischoff CE, Sauve RS. Environmental tobacco smoke and middle ear disease in preschool-age children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152: 127-133.
51. Homoe P, Madsen HO, Sandvej K, Koch A, Garred P. Lack of association between mannose-binding lectin, acute otitis media and early Epstein-Barr virus infection among children in Greenland. *Scand J Infect Dis* 1999; 31(4): 363-6.
52. Bluestone CD. Eustachian tube obstruction in the infant with cleft palate. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971; 80(Suppl 2):1-30.
53. Sade J. Pathology and pathogenesis of serous otitis media. *Arch Otolaryngol* 1966; 84: 297-305.
54. Sade J. The biopathology of secretory otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1974; 83(Suppl 11): 59-70.
55. Sade J, Halevy A, Hadas E. Clearance of middle ear effusions and middle ear pressures. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; 85(Suppl 25): 58-62.

56. Sade J, Luntz M. Eustachian tube lumen: comparison between normal and inflamed specimens. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98: 630-634.
57. Sando I, Takashi H. Otitis media in association with various congenital diseases: a preliminary study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; (Suppl 148) 99: 13-16.
58. Aschan G. The anatomy of the eustachian tube with regard to its function. *Acta Soc Med Upsala* 1955; 60:131-134.
59. Senturia BH. Studies concerned with tubo-tympanitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1958; 67: 440-467.
60. Jeon EJ, Park YS, Choi YC, Yeo SW, Jung TTK. Effect of inhibitor of tumor necrosis factor- α on experimental otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110: 917-921.
61. Willett DN, Rezaee RP, Billy JM, Tighe MB, De Maria TF. Relationship of endotoxin to tumor necrosis factor- α and interleukin-1 beta in children with otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107: 28-33.
62. Nonomura N, Nakano Y, Satoh Y, Fujioka O, Nijima H, Fujita M. Otitis media with effusion following inoculation of Haemophilus influenzae type b endotoxin. *Arch Otorhinolaryngol* 1986; 243: 31-35.
63. Goldie P, Hellstrom S, Johansson U. Vascular events in experimental otitis media models: a comparative study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1990; 52: 104-112.
64. Lin J, Haruta A, Kawano H, Ho SB, Adams GL, Juhn SK, Kim Y. Induction of mucin gene expression in middle ear of rats by tumor necrosis factor- α :potential cause for mucoid otitis media. *The Journal of Infectious Diseases* 2000; 182: 882-887.
65. Yellon RF, Leonard G, Marucha PT, et al. Characterization of cytokines present in middle ear effusions. *The Laryngoscope* 1991; 101:165-169.
66. Schousboe LP, Ovesen T, Eckhardt L, Rasmussen LM, Pedersen CB. How does endotoksin trigger inflammation in otitis media with effusion. *The Laryngoscope* 2001, 111: 297-300.
67. Shupak A, Tabari R, Swarts JD, Bluestone CD, Doyle WJ. Effects of middle ear oxygen and carbon dioxide tensions on Eustachian tube ventilatory function. *Laryngoscope* 1996; 106: 221-224.
68. Eden AR. Neural connections between the middle ear, Eustachian tube and brain. Implications for the reflex control of middle ear aeration. *Ann Otol* 1981; 90: 566-569.

69. Eden AR, Gannon PJ. Neural control of middle ear aeration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 133-137
70. Eden AR, Laitman JT, Gannon PJ. Mechanism of middle ear aeration: anatomic and physiologic evidence in primates. *Laryngoscope* 1990; 100: 67-75.
71. Wright CG, Meyerhoff WL. Pathology of otitis media. In Giebink GS (ed). *Recent Advances in Otitis Media Treatment*. *Annals Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103(Suppl 163): 24-26.
72. Tekin M, Mutlu C, Paparella MM, et al. Tympanic membrane and middle ear pathologic correlates in mucoid otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 258-262.
73. Juhn SK, Garvis WJ, Lees CJ, et al. Determining otitis media severity from middle ear fluid analysis. In: Giebink GS (ed). *Recent Advances in Otitis Media Treatment*. *Annals Otol Rhinol Laryngol*, 1994; 103 (Suppl 163): 43-45.
74. Jung TTK, Hanson JB. Classification of otitis media and surgical principles. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1999; 32: 369-383.
75. Ogra PL, Barenkamp SJ, Mogi G, et al. Microbiology, immunology and vaccination. In Lim DJ (ed). *Recent Advances in Otitis Media (Report of the sixth research conference)*. *Annals Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107 (Suppl 174): 29-49.
76. Hendolin PH, Karkkainen U, Himi T, Markkanen A, Ylikoski J. High incidence of *Alloicoccus* otitis in otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 10: 860-865.
77. Brook I, Yocum P, Shah K, Feldman B, Epstein S. Microbiology of serous otitis media in children: Correlation with age and length of effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 87-90.
78. Sipila P, Jakipii AMM, Jakipii L, Karma P. Bacteria in the middle ear and ear canal of patients with secretory otitis media and with non-inflamed ears. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1981; 92: 123-130.
79. Ataoglu H, Goksu N, Kemaloglu YK, Bengisun S, Ozbilen S. Preliminary report on L-forms: possible role in the infectious origin of secretory otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103(6):434-438.
80. Sutton DW, Derkay CS, Darrow DH, Strasnick B. Resistant bacteria in middle ear fluid at the time of tympanotomy tube surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 24-29.

81. Paparella MM, Jung TTK, Goycoolea MV. Otitis media with effusion. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL (eds). *Otolaryngology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991: 1317-1342.
82. Akyıldız N. İşitme ve denge organlarının anatomik ve fonksiyonel değerlendirilmesi. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 129-228.
83. Mc Dermott JC, Giebink S, Le CT, et al. Children with persistent otitis media: audiometric and tympanometric findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1983; 109: 360-363.
84. Fiellau-Nikolajsen M. Tympanometry and secretory otitis media. *Acta Otolaryngol* 1983; Suppl. 394: 1-73.
85. Kemaloğlu YK, İleri F, Göksu N, Şener T, Özbilen S, Akyıldız N. Orta kulak effüzyonlarının değerlendirilmesinde yeni bir metod: akustik reflektometre. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1995; 33: 201-208.
86. Schwartz DM, Schwarz RH. Validity of acoustic reflectometry in detecting middle ear effusion. *Pediatrics* 1987; 79: 739-742.
87. Ahmad I, Pahor AL. Carhart's notch: a finding in otitis media with effusion. *Int J of Ped Otorhinolaryngology* 2002; 64: 165-170.
88. Şafak MA, Kılıc R, Haberal I, Gocmen H, Ozeri C. A comparative study of Azithromycin and pseudoefedrin hydrocloride for otitis media with effusion in children. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 925-929.
89. Gooch WM 3rd, Adelglass J, Kelsey DK, Masica D, Johns D Jr, Weinberg BC. Loracarbef versus claritromycin in children with acute otitis media with effusion. *Clinical Therapeutics* 1999; 21(4): 711-722.
90. Suzuki M, Kawauchi H, Mogi G. Clinical efficiency of an antiallergic drugs on otitis media with effusion in association with allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 1999; 26(2): 123-129.
91. Lin J, Juhn SK, Adams GL, Giebink GS, Kim Y. Dexametasone inhibits mucous glycoprotein secretion via a phospholipase A₂ dependent mechanism in cultured chinchilla middle ear epithelial cells. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 406-413.
92. Butler CC, van Der Voort JH. Steroids for otitis media with effusion A systemic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 166 (6): 641-647.

93. Testa B, Testa D, Mesolella M, D'Errico G, Tricarico D, Motta G. Management of chronic otitis media with effusion: the role of glutation *Laryngoscope* 2001; 111:1486-1489.
94. Goldie P, Jung TT, Hellstrom S. Arachidonic acid metabolites in experimental otitis media and effects of anti-inflammatory drugs. *Ann Otolaryngol Rhinol* 1993; 102: 954-960.
95. Gates GA. Adenoidectomy for otitis media with effusion. In Giebink GS (ed). *Recent Advances in Otitis Media Treatment. Annals Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103 (Suppl 163): 54-58.
96. Önerci M, Haberal İ. Sinüzit, Ankara: Kutsan Ofset, 1999: 7-40.
97. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology. Çeviri Çevikbaş U. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1995: 25-46.*
98. Johnson JT. Infections. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE (eds). *Otolaryngology Head and Neck Surgery. St. Louis: Mosby, 1993: 929-939.*
99. White JA. Paranasal sinus infections. In Ballenger JJ (ed). *Diseases of the Ear Nose Throat and Head and Neck Surgery. Philadelphia: Lea and Febiger, 1991: 184-201.*
100. Wilson WR, Montgomery WW. Infectious diseases of the paranasal sinuses In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL (eds). *Otolaryngology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991: 1843-53.*
101. Kılıçturgay K (yazar). *İmmünoloji 2000, Bursa: Uludağ Üniversitesi, 2000: 310-313.*
102. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji 1, Ankara: Ulucan Matbaası, 1984: 612-619.*
103. Mycek MM, Harvey RA, Champe PC. *Lippincott' s Illustrated Review Pharmacology. Çeviri Atagündüz P. Farmakoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1997: 317-320.*
104. Li Y, Azuma A, Takahashi S, et al. Fourteen-membered ring macrolides inhibit vascular cell adhesion molecule 1 messenger RNA induction and leukocyte migration: role in preventing lung injury and fibrosis in bleomycine-challenged mice. *Chest* 2002; 122(6): 2137-2145.
105. Enomoto F, Andou I, Nagooka I, et al. Effect of new macrolides on the expression of adhesion molecules on neutrophils in chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2002; 29 (3): 267-270.

106. Leblebiciođlu H. Klaritromisin ve solunum yolu infeksiyonlarında klinik kullanımı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005: 10-26
107. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji 1 Ankara: Feryal Matbaacılık, 2000: 241-242
108. Sarıtzalı İ. Antibiyotik Esasları İstanbul: Mart Matbaacılık, 2003: 283-284
109. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji 1 Ankara: Feryal Matbaacılık, 2000: 242-243
110. Kiter G. Azitromisinin erişkinde ağır olmayan toplum kökenli pnömoni tedavisinde kullanımı: etkinlik ve güvenilirlik araştırması. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 1(1) : 11-15
111. Özaras R, Tabak F, Öztürk R. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No:31. İ.Ü. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Kasım 2002; 55-82
112. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji 2. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık, 1998: 1461-1479
113. Haug H. History of neuromorphometry. J Neurosci Methods. 1986 Oct; 18 (1- 2): 1-17.
114. Sterio DC. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. J Microsc. 1984 May; 134 (Pt 2): 127-136.
115. Howard CV, Red MG. Unbiased Stereology: Three Dimensional Measurements in Microscopy. Bios Scientific Publishers, U.K, 1998; 1-37.
116. Mayhew TM, Gundersen HJ. If you assume, you can make an ass out of u and me': a decade of the disector for stereological counting of particles in 3D space. J Anat. 1996 Feb; 188 (Pt 1): 1-15.
117. Gundersen HJG. Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones in memory of Williams R. Thompson. J Microsc 1986; 143: 3-45
118. Gundersen HJG. Notes on the estimation of the numerical density of arbitrary particles: the edge effect. J Microsc 1977; 111: 219-223.
119. Rosenfeld MR, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM, et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion Otolaryngology-Head and neck surgery. May 2004; 130:95-115.
120. Akyıldız N (yazar). Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 275-325.

121. Marchant CD, Shurin PA, Turczyk VA, Wasikowski DE, Tutihasi MA, Kinney SE. Course and outcome of otitis media in early infancy: a prospective study. *J Pediatr* 1984; 104(6): 826-31.
122. Alho OP, Oja H, Koivu M, Sorri M. Risk factors for chronic otitis media with effusion in infancy. Each acute otitis media episode induces a high but transient risk. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121(8): 839-43.
123. Teele DW, Klein JO, Rosner BA. Otitis media with effusion during the first three years of life and development of speech and and language. *Pediatrics* 1984; 74(2): 282-7.
124. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective cohort study. *J Infec Dis* 1989; 160(1): 83-94.
125. Enomoto F, Kin R, Kataoka T, et al. Modulation of neutrophil adhesion to vascular endothelial cells in rat experimental otitis media treated with a macrolide. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30: 247-251.
126. Himi T, Kamimura M, Kataura A, Imai K. Quantitative analysis of soluble cell adhesion molecules in otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1994; 114: 285-288.
127. Nonaka M, Pawankar R, Tomiyama S, Yagi A, macrolide antibiotic, roxithromycin, inhibits the growth of nasal polyp fibroblasts. *Am J Rhinol* 1999; 13:267-272
128. Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H. Clinical Implications of the Immunomodulatory Effect of Macrolides. ===== *Am J Medicine* 2004:117(9A); *****
129. Li YJ, Azuma A, Takashi S, et al. Fourteen-membered ring macrolides inhibit vascular cell adhesion molecule 1 messenger RNA induction and leukocyte migration: Role in preventing lung injury and fibrosis in bleomycin challenged mice. *Chest* 2002; 122 (6): 2137-2146.
130. Enomoto F, Ichikawa G, Nagaoka I, Yamashita T. Effect of erythromycin on otitis media with effusion in experimental rat model. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998: Suppl 539; 57-60.
131. Lin, H.C., Wang, C.H., Liu, C.Y., Yu, C.T., Kuo, H.P., 2000. Erythromycin inhibits beta2-integrins CD11b/CD18 expression, interleukin-8 release and intracellular oxidative metabolism in neutrophils. *Respir. Med.* 94, 654–660.
132. Khair, O.A., Devalia, J.L., Abdelaziz, M.M., Sapsford, R.J., Davis, R.J., 1995. Effects of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of

- IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 8, 1451–1457.
133. Sato E, Nelson D, Koyama S, Hoyt J, Robbins R. Erythromycin modulates eosinophil chemotactic cytokine production by human lung fibroblasts in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 45: 401-406.
134. Kadota J, Sakito O, Kohno S, et al. A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 153-159.
135. Aktan B, Gündoğdu C, Ucuncu H, Unal B, Sutbeyaz Y, Atlas S. Anti-inflammatory effect of erythromycin on histamine-induced otitis media with effusion in guinea pigs. *J Laryngol Otol.* 2004; 118(2): 97-101.
136. Matute A. J, et al. *Eur. J. Clin. Microbial Infect Dis.* 2002 June 21:427-431.
137. Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49(5):745-755.
138. Matsuoka, N., Eguchi, K., Kawakami, A., Tsuboi, M., Kawabe, Y., Aoyagi, T., Nagataki, S., 1996. Inhibitory effect of clarithromycin on costimulatory molecule expression and cytokine production by synovial fibroblast-like cells. *Clin. Exp. Immunol.* 104, 501–508.
139. Reato G, Cuffini AM, Tullio V, et al. Immunomodulating effect of antimicrobial agents on cytokine production by human polymorphonuclear neutrophils. *Int J Antimicrob Agents.* 2004 Feb;23(2):150-4.
140. Yoshimura T, Kurita C, Yamazaki K, et al. Effects of roxithromycin on proliferation of peripheral blood mononuclear cells and production of lipopolysaccharide – induced cytokines. *Biol Pharmaceut Bull.* 1995;18:876-881.
141. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet.* 1997;350;404-407.
142. Linder V, Collins T. Expression of NF- κ B and I- κ B $_{\alpha}$ by aortic endothelium in an arterial injury model. *Am J Pathol.* 1996;148:427-438.
143. Parnham MJ, Culic O, Erakovic V, et al. Modulation of neutrophil and inflammation markers in chronic obstructive pulmonary disease by short-term azithromycin treatment. *Eur J Pharmacol.* 2005 Jul 4;517(1-2):132-43.
144. Aktan B, Taysi S, Gumustekin K, et al. Effect of macrolide antibiotics on nitric oxide synthase and xanthine oxidase activities, and malondialdehyde level in erythrocyte of the guinea pigs with experimental otitis media with effusion. *Pol J Pharmacol.* 2003 Nov-Dec;55(6):1105-10.

145. Müller JM, Loms Ziegler-Heitbrock HW, Baeuerle PA. Nuclear factor-kappa B, a mediator of lipopolysaccharide effects. *Immunobiology*.1993;187:233-256.
146. Yamamoto K, Arakawa T, Ueda N, Yamamoto S. Transcriptional roles of nuclear factor- κ B and nuclear factor-interleukin-6 in the tumor necrosis factor- α dependent induction of cyclooxygenase-2 in MC3T3-E1 cells. *J Biol Chem*.1995;270:31315-31320.
147. Xie Q, Kashiwabara Y, Nathan C. Role of transcription factor NF- κ B in induction of nitric oxide synthase. *J Biol Chem*.1994;269:4705-4708
148. Aoki Y, Kao P. Erythromycin inhibits transcriptional activation of NF- κ B, but not NFAT, through calcineurin-independent signalling in T cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 4 3: 2678-2684.
149. Cervin A. The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 83-92.
150. Desaki M, Takizkwa H, Ohtoshi T, et al. Erythromycin suppresses nuclear factor-kappaB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 Jan 7;267(1):124-8.
151. Uriarte SM, Molestina RE, Miller RD, et al. Effect of macrolide antibiotics on human endothelial cells activated by *Chlamydia pneumoniae* infection and tumor necrosis factor-alpha. *J Infect Dis*. 2002 Jun 1;185(11):1631-6. Epub 2002 May 17.
152. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292(1):156-163.
153. Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, Niwa Y. Effects of antibiotics on the generation of reactive oxygen species. *J Invest Dermatol*.1986;86:449-453
154. Labro MT, el Benna J, Babin-Chevaye C. Comparison of the in vitro effect of several macrolides on the oxidative burst of human neutrophils. *J Antimicrob Chemother*. 1989 Oct;24(4):561-j72.
155. Hand WL, Hand DL, King-thompson NL. Antibiotic inhibition of the respiratory burst response in human polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob Agents Chem*.1990;34:863-870

156. Kohri K, Tamaoki J, Kondo M, et al. Macrolide antibiotics inhibit nitric oxide generation by rat pulmonary alveolar macrophages. *Eur Respir J.* 2000 Jan;15(1):62-7.
157. Scaglione F, Rossoni G. Comparative anti-inflammatory effects of roxithromycin, azithromycin and clarithromycin. *J Antimicrob Chemother.* 1998 Mar;41 Suppl B:47-50.
158. Abdelghaffar H, Vazifeh D, Labro MT. Erythromycin A-derived macrolides modify the functional activities of human neutrophils by altering the functional activities of human neutrophils by altering the phospholipase D-phosphatidate phosphohydrolase transduction pathway: L-cladinose is involved both in alterations of neutrophil functions and modulation of this transductional pathway. *J Immunol.* 1997;159:3995-4005.
159. Levert H, Gressier B, Moutard I, et al. Azithromycin impact on neutrophil oxidative metabolism depends on exposure time. *Inflammation.* 1998;22:191-201.
160. Kadota J, Iwashita T, Matsubara Y, et al. Inhibitory effect of erythromycin on superoxide anion production by human neutrophil primed with granulocyte-colony stimulating factor. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1866-1867.
161. Mitsuyama T, Furuno T, Hidaka K, Hara N. Modulatory effect of roxithromycin on human neutrophil function. *Res Exp Med (Berl).* 1996;196(5):301-7.
162. Kawashima M, yatsunami J, Fukuno Y, et al. Inhibitory effects of 14-membered ring macrolide antibiotics on bleomycin-induced acute lung injury. *Lung.* 2002;180(2):73-89.
163. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(Pt 1):1829-1832.
164. Puchelle E, Bajolet O, Abely M. Airway mucus in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2002;3:115-119.
165. prescott e, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J.* 1995;8:1333-1338.

166. Yamaro T, Oishi K, Yoshimine H, et al. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jan;47(1):48-53.
167. Mizunoe S, Kadota J, Tokimatsu I, et al. Clarithromycin and azithromycin induce apoptosis of activated lymphocytes via down-regulation of Bcl-xL. *Int Immunopharmacol*. 2004 Sep;4(9):1201-7.
168. Shirari T, Sato A, Chida K. Effect of 14-membered ring macrolide therapy on chronic respiratory tract infections and polymorphonuclear leukocyte activity. *Intern Med*. 1995 Jun;34(6):469-74.
169. Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al. Erythromycin suppresses interleukin 6 expression by human bronchial epithelial cells: a potential mechanism of its anti-inflammatory action. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 May 25;210(3):781-6.
170. Miyazaki M, Zaito M, Honjo K, Ishii E, Hamasaki Y. Macrolide antibiotics inhibit prostaglandin E2 synthesis and mRNA expression of prostaglandin synthetic enzymes in human leukocytes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003 Oct;69(4):229-35
171. Okubo, J. Macrolides reduce the expression of surface Mac-1 molecule on neutrophil. *Kurume Med. J*. 1997; 44, 115–123.
172. Kusano, S., Kadota, J., Kohno, S., Iida, K., Kawakami, K., Morikawa, T., Hara, K., Effect of roxithromycin on peripheral neutrophil adhesion molecules in patients with chronic lower respiratory tract disease. *Respiration* 1995;62, 217–222.
173. Takeshita K, Yamagishi I, Harada M, et al. Immunological and anti-inflammatory effect of clarithromycin: Inhibition of interleukin 1 production of murine peritoneal macrophages. *Drugs Exp Clin Res*. 1989;15(11-12):527-33.
174. Iino Y, Sugita K, Toriyama M, Kudo K. Erythromycin therapy for otitis media with effusion in sinobronchial syndrome. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1993; 119: 648-651.
175. Moller P, Dingsor G. Otitis media with effusion: can erythromycin reduce the need for ventilating tubes? *The Journal of Laryngology and Otology* 1990; 164: 200-202.
176. Ernston S, Sundberg L. Erythromycin in the treatment of otitis media with effusion. *The Journal of laryngology and Otology* 1984; 8: 767-769.