



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

KULAK BURUN BOğAZ VE BAş BOYUN CERRAHİSİ KLİNİğİ

**TİMPANOSKLEROZLU HASTALARDA IL-6 VE
hs-CRP DÜZEYLERİNİN ARAşTIRILMASI**

Dr. Ayşe Vildan Torun

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hüsamettin Yaşar

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	21
BULGULAR	23
TARTIŞMA	25
SONUÇLAR	29
KAYNAKLAR	30
ÖZGEÇMİŞ	36

1. TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz eğitimimin en önemli aşamalarından olan asistanlık eğitimi sürecini bitirirken, tecrübe ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin oluşum aşamasında da bana yol gösteren Eğitim Sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Hüsamettin YAŞAR' a,

Eğitim sürecim boyunca tecrübelerinden faydalandığım ve her konuda eşsiz desteğini hissettiğim İdari Sorumlumuz Sayın Op. Dr. Reşit Murat AÇIKALIN' a,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum kliniğimizin eski şefi Sayın hocam Prof. Dr. M. Haluk ÖZKUL' a,

Asistanlığım süresince her zaman desteklerini gördüğüm çok değerli klinik uzmanlarıma,

Eğitimini tamamlayıp kliniğimizden ayrılmış olan, değerli bilgilerinden yararlandığım kıdemli asistan arkadaşlarım; Dr. Turgut YÜCE, Dr. Özlem BAYRAM, Dr. Burak DİKMEN, Dr. Ali Alper BAYRAM, Dr. Gülşah ACAR YÜCEANT, Dr. Cemal HACI ve Dr. Zafer GEZGİNADAM' a,

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan çok memnun olduğum ve her aşamada değerli desteklerini gördüğüm, sevgili asistan arkadaşlarım Dr. H. Tarık YANIK, Dr. Samet Çağrı COŞKUN, Dr. N. Erdem YORGUNER, Dr. Y. Alperen AKPINAR, Dr. Gökhan GÜRBÜZ ve Dr. Mürüvvet GÜNER' e,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli odyoloji teknisyeni arkadaşlarım, servisimizin ve ameliyathanemizin değerli hemşireleri ve personellerine,

Eğitim hayatım boyunca hep yanımda olan ve her zaman yanımda olacaklarını bildiğim çok değerli arkadaşlarıma,

Yaşadığım tüm zorlukları ve güzellikleri paylaştığım, bu süreçte desteğini esirgemeyen ve hayatımın her aşamasında yanımda olacak olan sevgili eşim Muhammet TORUN' a,

Yaşamım boyunca, maddi ve manevi anlamda her zaman yanımda olarak bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Saniye ÖZSAN, babam A. Tarık ÖZSAN ve en iyi arkadaşım, sevgili ablam Z. Dilara ÖZSAN' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Ayşe Vildan Torun

2. KISALTMALAR

CRP: C reactive protein

dB: Desibel

hs-CRP: High sensitive C reactive protein

Hz: Hertz

IL-1: İnterlökin 1

IL-1 β : İnterlökin 1 beta

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

IL-10: İnterlökin 10

iNOS: Inducible nitric oxide synthase

K: Potasyum

Na: Sodyum

NO: Nitrik oksit

NAC: N-Acetyl Cysteine

PBS: Phosphate buffered saline

TGF- β : Transforming growth factor beta

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

3. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırmalı sonuçları

Tablo 3. Hasta grubunda serum ve doku ölçümlerinin karşılaştırmalı sonuçları



4. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kulak anatomisi (Schünke, 2009)

Şekil 2: Aurikula anatomisi (Koç,2013)

Şekil 3: Timpanik membranın otoskopik görüntüsü, ** Işık refleşi (Koç, 2013)

Şekil 4: Kemikçikler (Schuknecht, 1986)

Şekil 5: Orta kulak anatomisi (Putz, 2001)

Şekil 6: İç kulağın görünümü (Koç, 2013)

Şekil 7: Membranöz labirent kesiti (Koç, 2013)

Şekil 8: Membran potansiyelleri (Koç, 2013)

Şekil 9: Santral işitme yolları (Koç, 2013)

Şekil 10: Timpanik membran ve orta kulakta sklerotik plaklar (Sanna, 1999)

Şekil 11: İntakt timpanik membranda timpanoskleroz (Sanna, 1999)

5. ÖZET

Amaç: Timpanoskleroz timpanik membran ve orta kulak mukozasında hiyalen plakların oluşumuyla seyreden; iletim tipi, sensörinöral ya da mikst tip işitme kaybı yapabilen bir hastalıktır. Etiyolojisinde inflamasyon, enfeksiyon, travma, timpanik membrana yönelik geçirilmiş cerrahi uygulamalar suçlanmaktadır. Patogenezi ise tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber inflamatuvar bir süreç olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada timpanoskleroz mevcut olan bireylerde, inflamasyon belirteçlerinden olan interlökin 6 (IL-6) ve yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hs-CRP) değerlerini, sağlıklı bireylerle kıyaslamayı ve böylece hastalığın patogenezi açıklamaya katkıda bulunmayı amaçlamaktayız.

Gereç ve Yöntem: Kronik otit sebebiyle operasyon planlanmış ve aynı zamanda timpanosklerozu olan hastalar arasından rastgele şekilde 46 birey seçildi. Hastaların kan örnekleri ve operasyon sırasında alınan doku örneklerinde, IL-6 ve hs-CRP düzeyleri ölçüldü. 46 kişilik kontrol grubu da herhangi bir hastalığı olmayan ve otoskopik muayenesi normal olan kişiler arasından rastgele şekilde seçildi. Kontrol grubundan kan örnekleri alındı ve aynı belirteçlerin düzeyleri ölçüldü. Hasta bireyler ve kontrol grubunun kan ölçümleri kıyaslandı, ayrıca hasta bireylerin kan ve doku ölçümleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: IL-6 ve hs-CRP düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu belirlendi (her ikisi için de $p<0,001$). Hasta grubunda belirteçlerin serum ve doku değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ancak serumda IL-6 ve hs-CRP ölçümlerinin kendi arasında korele olduğu ($p=0,044$) ve dokudaki IL-6 ve hs-CRP ölçümlerinin de kendi arasında korele olduğu ($p<0,001$) saptandı.

Sonuç: Timpanoskleroz ile inflamatuvar belirteçler olan IL-6 ve hs-CRP arasında pozitif bir ilişki saptanamamıştır. Daha geniş serilerle yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: hs-CRP, IL-6, inflamasyon, timpanoskleroz

6. ABSTRACT

Objective: Tympanosclerosis is characterized by formation of hyaline plaques in tympanic membrane and middle ear mucosa which cause conductive, sensorineural or mixed type hearing loss. In etiology, inflammation, infection, trauma, prior surgical operation for tympanic membrane are accused. Pathogenesis is thought to be an inflammatory process, although it is not fully understood. In this study we aim to compare the levels of interleukin 6 (IL-6) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), which are markers of inflammation, comparing healthy individuals with tympanosclerosis patients and thus contribute to explain the pathogenesis of the disease.

Material and Method: 46 patients who had tympanosclerosis were randomly selected among the patients who was planned to surgery due to chronic otitis. IL-6 and hs-CRP levels were measured in blood samples of patients and tissues taken during operation. A control group of 46 patients was randomly selected from among those who had normal otoscopic examination and no other disease. Blood samples were taken from the control group and the levels of the same markers were measured. Blood measurements were compared between the patient and control group and it was investigated whether there was a correlation between the blood and tissue measurements of the patient subjects.

Results: It is found that IL-6 hs-CRP levels of patient group is significantly lower than control group ($p < 0,001$ is for both group). In patient group there is no significant relation between markers of serum and tissue values ($p > 0,05$). Although it is found that there is a correlation between measurement of serum IL-6 and hs-CRP ($p = 0,044$), between measurement of tissue IL-6 and hs-CRP ($p < 0,001$).

Conclusion: There was no positive correlation between tympanosclerosis and inflammatory markers IL-6 and hs-CRP. There is still need further research with larger series.

Key words: hs-CRP, IL-6, inflammation, tympanosclerosis

7. GİRİŞ VE AMAÇ

Timpanoskleroz timpanik membran ya da orta kulakta hiyalen plakların birikimiyle karakterize dejeneratif bir hastalıktır. Sıklıkla timpanik membranda görünse de orta kulak ya da iç kulakta da görülebilmektedir. Plakların kemikçik zincirin hareketini bozmasıyla iletim tipi, iç kulakta olmasıyla da sensörinöral tip ya da mikst tip işitme kaybı görülebilmektedir. Miringoskleroz da, timpanik membranda kalsifiye plakların gelişimi ile karakterizedir(1, 2).

Timpanosklerozun/miringosklerozun etiyolojisiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, inflamasyon, enfeksiyon (akut otitis media, kronik otitis media, efüzyonlu otitis media), ventilasyon tüpü yerleştirilmesi, ventilasyon tüpü yerleştirildikten sonra intratimpanik membran kanaması, travmatik tüp yerleştirilmesi, orta kulak sıvısının aşırı aspirasyonu ve miringotomiden sonra orta kulakta serbest oksijen radikalleri üretiminin artması, nitrik oksit (NO), serbest oksijen radikalleri, katalaz, sitokinler, östaki tüpü obstrüksiyonu, geçirilmiş orta kulak cerrahisi gibi etkenler sorumlu tutulmuştur (1-12).

Bu çalışmada, kronik otitis media sebebiyle operasyon planlanan ve aynı zamanda timpanoskleroz mevcut olan hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan alınan örnekler kullanılmıştır. Hastalardan ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde ve hastalardan operasyon sırasında alınan doku örneklerinde, inflamasyon belirteçlerinden olan IL-6 ve hs-CRP düzeyleri ölçülmüştür. Böylece, timpanosklerozun gelişimde rol oynayabileceği düşünülen inflamatuvar belirteçlerden olan IL-6 ve hs-CRP' nin, serumda ve dokuda varlığını göstermeyi ve hastalığın oluşum mekanizmasını aydınlatmayı amaçlamaktayız. Ayrıca serum ve doku örnekleri arasında korelasyon olup olmadığını belirleyerek kandan alınan örneklerin hastalığı göstermekteki güvenilirliğini görmeyi hedeflemekteyiz.

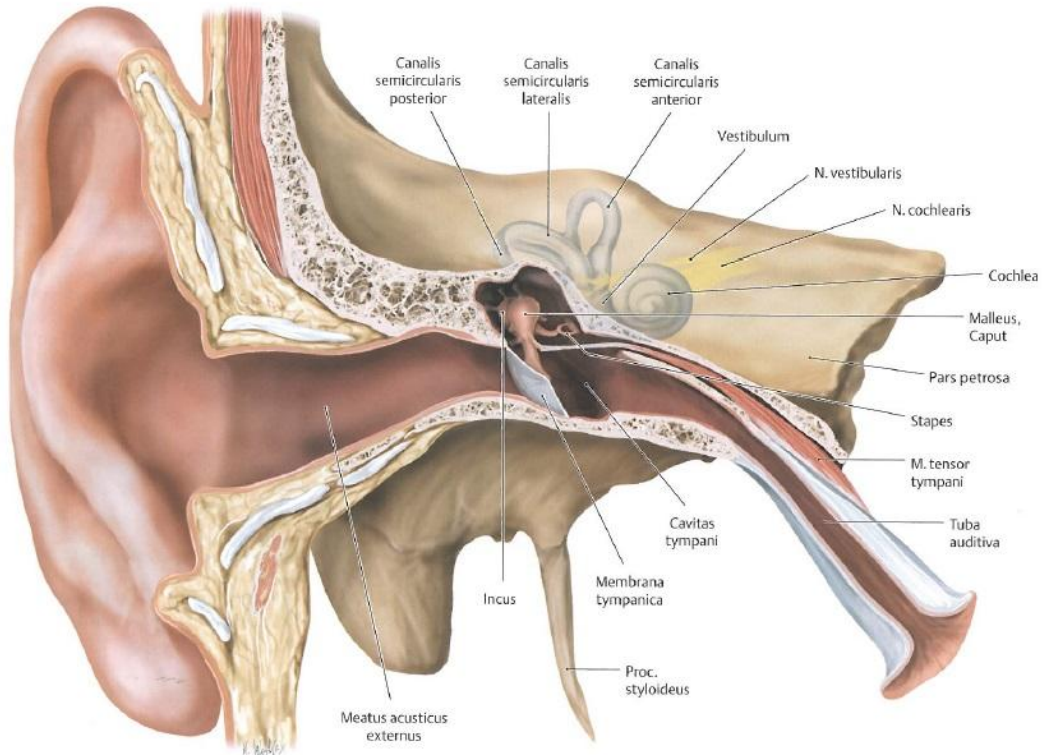
Timpanosklerozun patogenezi ve inflamatuvar altyapısı hakkında çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmayla patogenezin açıklanmasına katkıda bulunmayı amaçlamaktayız. Çünkü timpanoskleroz progresif işitme kaybına sebep olarak hayat kalitesini negatif yönde etkileyen bir hastalıktır. Tedavi amaçlı geçmişte sıklıkla

yapılan cerrahi uygulamalardan da nüks sıklığı ve operasyon komplikasyonları sebebiyle günümüzde uzaklaşmaktadır. Hastalığın patogenezinin aydınlatılmasının, hastalığı önleyici yöntemlerin geliştirilmesinde yol gösterici olacağına inanmaktayız.

8. GENEL BİLGİLER

KULAK ANATOMİSİ

Kulak üç anatomik bölgeye ayrılarak incelenir. Dış kulak ve orta kulak sesin iletiminde görev yaparken, iç kulak ses enerjisinin işitme potansiyellerine dönüşmesini sağlamaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Kulak anatomisi (Schünke, 2009) (13)

Dış Kulak

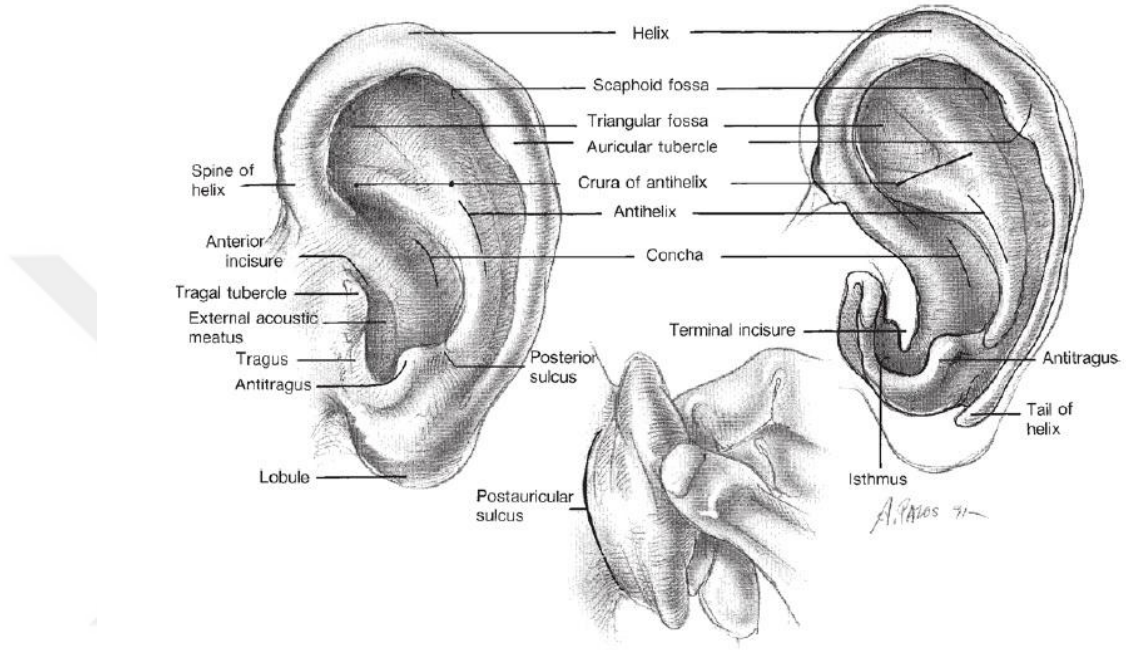
Dış kulak, kulak kepçesi (aurikula) ile meatustan timpan membrana kadar uzanan dış kulak yolundan oluşur. İnsanda kulak kepçesi çoğunlukla kıkırdaktan ibarettir ve kasların fonksiyonu yoktur. Konka, kulak kepçesinin merkezidir ve yetişkinlerde yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda olan dış kulak kanalıyla devam eder. Kanalin 1/3 laterali kıkırdaktan oluşur ve kıl folükülleriyle sebase bezler bu bölümde bulunur. Kanalin geriye kalan 2/3' lük kısmı ise kemikten oluşur. Bu bölümün en medialinde timpanik membran bulunur ve üzeri epitel ile kaplıdır(14).

Aurikula deri ve perikondriumla çevrili, elastik fibrokartilajdan oluşmuştur. Lateral yüzü konkav ve buna karşılık gelen medial yüzler de konvektir. Lateral yüzü örten deri perikondriuma sıkıca yapışık iken medial yüzü örten deri epidermisin altında gevşek bir areolar dokuya yapışmıştır(15). Heliksin krusu, konkayı üstte simba konka altta kavum konka olmak üzere ikiye ayırır. Kavum konkanın kıkırdaklı superiorunda tam bir bütünlüğe sahip değildir, buraya aurikuler çentik denir. Çentiğin inferiorunda belirgin bir çıkıntı olarak tragus bulunur. Tragusun karşısında ve aşağısında ise antitragus bulunur. Konkal kıkırdaklı posterosüperior kenarı belirgin bir yükseklik yapar, buraya antiheliks denir. Antiheliks yukarıda trianguler fossayı oluşturan iki kabarıklık ile devam eder. Aurikulanın en dış kenarı da helikstir ve aşağıda lobül ile devam eder, lobül de aurikuladaki kıkırdak içermeyen tek kısımdır(15) (Şekil 2).

Aurikula fibrokartilajöz kanala lifler verir, bu sayede timpanik kemiğe sıkıca yapışık. Anterior, süperior ve posterior aurikuler ligamentler ve altı adet intrinsek kas ile de gevşek şekilde tutunur. Aurikulanın aynı isimli üç adet ekstrinsek kası da mevcuttur.

Aurikula ve dış kulak kanalının duysal innervasyonunu 5, 7, 10. kraniyal sinirler ve 3. servikal sinir yapar. Kanlanma eksternal karotid arter sisteminden yapılır; posterior auriküler arter mastoid kemik ve aurikulanın bir kısmının, oksipital arter aurikulanın posteroinferiorunun, superior temporal arter de aurikulanın anterior

kısının beslenmesini sağlar. Venler ise arterlere eşlik ederek juguler vene drene olur. Lenfatik drenaj parotis, retroaurikuler ve yüzeysel servikal lenf nodlarına olmaktadır.



Şekil 2: Aurikula anatomisi (Koç,2013) (16)

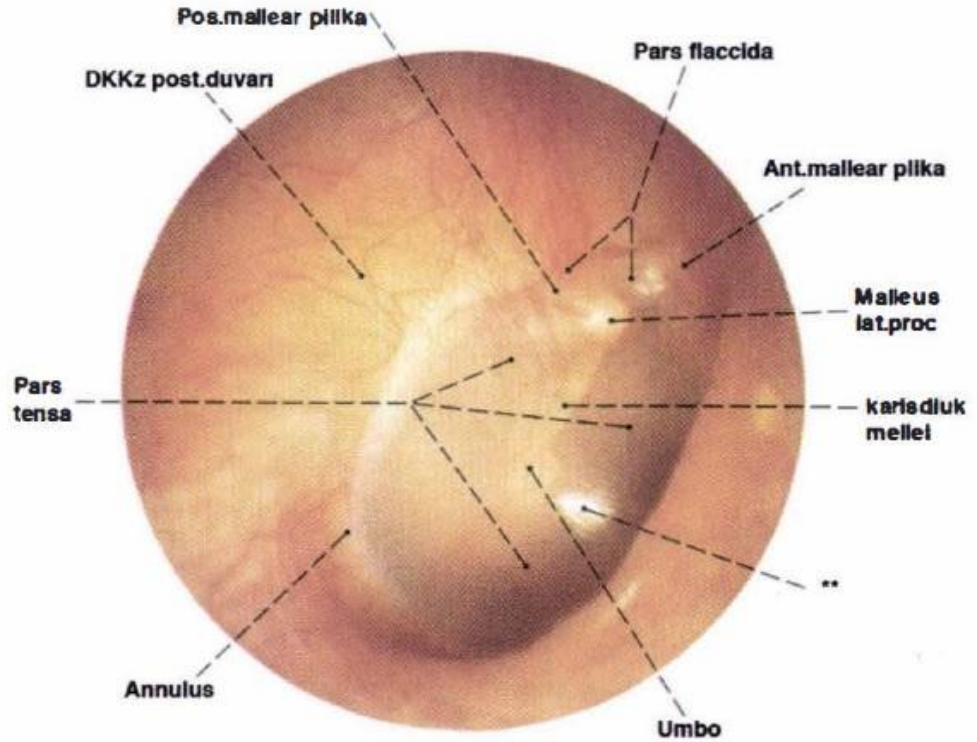
Orta Kulak

Orta kulak boşluğu sagittal planda yerleşmiştir ve 6 duvarı vardır; lateralde timpanik membran, medialde promontorium, süperiorda tegmen timpani (orta fossa durası), inferiorda juguler bulbus, anteriorıda internal karotid arter ve östaki tüpü, posteriorda aditus ad antrum ve mastoid hava hücreleri bulunur.

Orta kulak boşluğu üç alt bölüğe ayrılır; epitimpanum (attik), mezotimpanum, hipotimpanum. Tegmen timpani ile timpanik mebranın süperiorundan teğet geçen horizontal hat arasında kalan alan epitimpanumdur. Timpanik membranın inferiorundan teğet geçen horizontal hattın altındaki alan hipotimpanumdur ve iki alan arasındaki kısım mezotimpanumdur. Boşluğun antero-posterior ve vertikal

planda uzunluğu 15 mm iken transvers planda uzunluğu epitimpanum seviyesinde 6mm, umbo seviyesinde 2mm, hipotimpanumda ise 4 mm' dir(15).

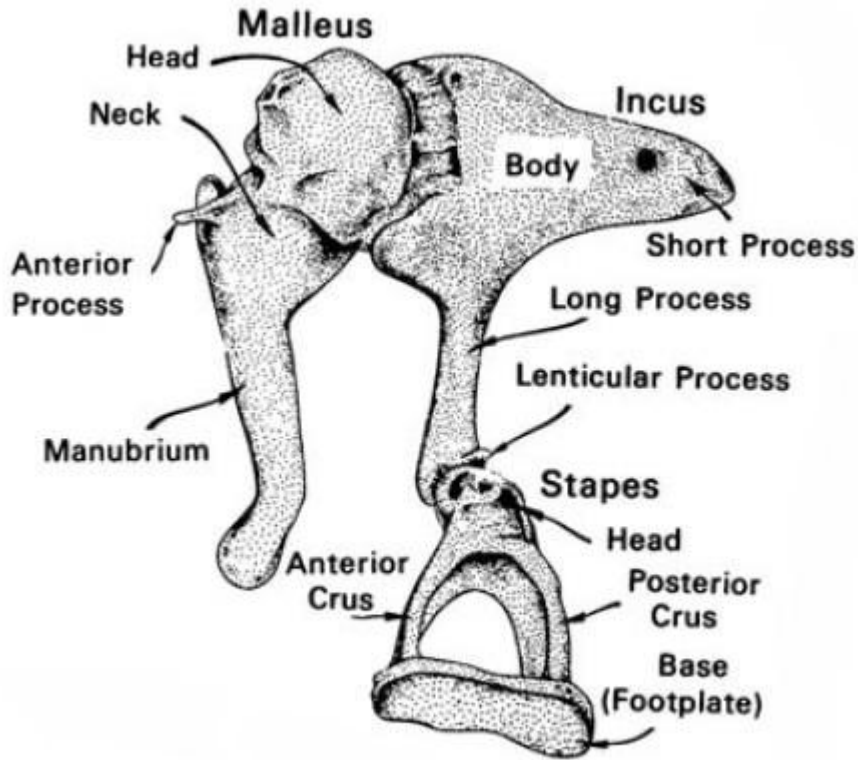
Timpanik Membran: Orta kulağı dış kulaktan ayıran şeffaf, çok katlı, oval bişimde bir yapıdır. Vertikal uzunluğu 9-10 mm, yatay uzunluğu 8-9 mm' dir. Timpanik membranın alanı ortalama 73 mm² olarak hesaplanmıştır(17). Timpanik membran, manubriumdan geçen hayali bir çizgi ve umbodan geçen horizontal hayali çizgi ile 4 kadrana ayrılır. Posterosüperior kadrant en geniş olan kadrandır(18). Membran dış kulak yolu arka duvarıyla geniş ağı, ön duvarıyla dar ağı yapar. Timpanik membran, timpanik kemiğin anulusuna yerleşmiş olan fibröz Gerlach halkasına tutunur. Umbo ile malleusun lateral çıkıntısı arasındaki manubrium, timpanik membranın yapıştığı yerdir ve umbo membranın medialdeki apeksini yapar (şekil 3).



şekil 3: Timpanik membranın otoskopik görüntüsü, ** Işık refleksi (Koç, 2013) (15)

Timpanik membranı anterior ve posterior malleolar ligamanlar iki bölüme ayırır; pars flaksida (üstte), pars tensa (altta). Timpanik membranın kalınlığı yaklaşık 0,1 mm' dir(19). Pars flaksidada fibröz anulus bulunmaz. Pars tensa üç tabakadan oluşur; dış yüzde skuamöz epitelyum, ortada fibröz tabaka, iç yüzde ise mukozal tabaka. Kollajenöz lifler ortadaki tabakadadır. Pars flaksidada ise bu lifler az olduğu için fibröz tabaka yok denilebilir(15).

Kemikçikler: Malleus, inkus ve stapes olmak üzere üç adet kulak kemikçigi bulunmaktadır ve bu kemikçikler vücudun en küçük kemikleri olma özelliği taşımaktadır (Şekil 4).



Şekil 4: Kemikçikler (Schuknecht, 1986) (20)

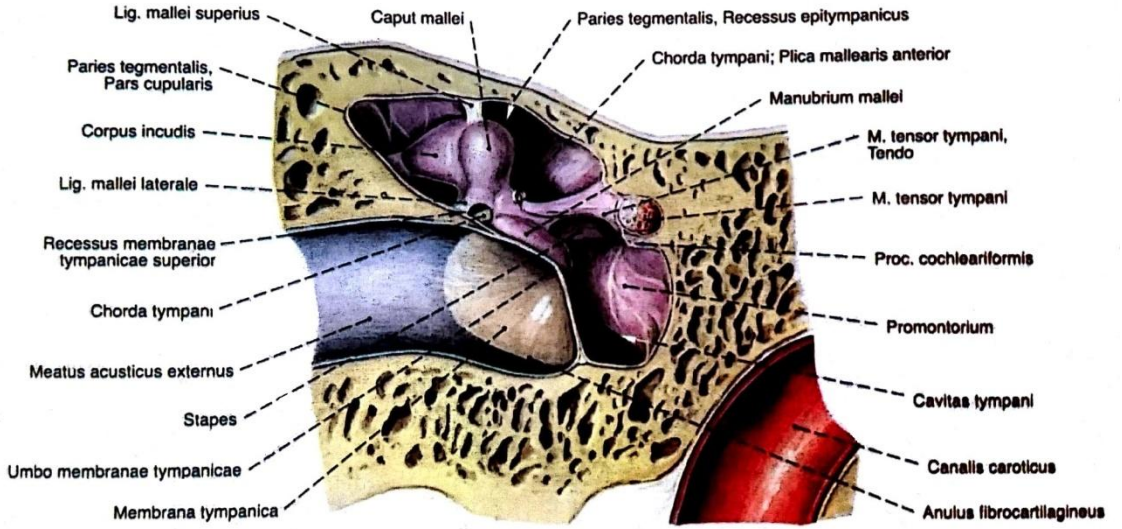
Malleus: Baş, boyun, manubrium, lateral ve anterior çıkıntılardan oluşur. Malleus başı epitimpanumun büyük kısmını kaplar ve üç ligaman ile sabitlenmiştir; anterior malleolar ligaman ile anteriora, lateral malleolar ligaman ile malleus boynu Rivinius çentiğinin kenarına, süperior malleolar ligaman ile de malleus başı epitimpanum tavanına bağlanır.

İnkus: Gövde, uzun ve kısa iki koldan oluşur. Gövdesi malleus ile eklem yapar, uzun kolu manubriuma paralel seyredererek ilerler ve stapes başıyla eklem yapar. Eklem yapan kısmına lentiküler proses denir. Kısa kol epitimpanik resesin posterior kısmına uzanır, posterior inkudal ligaman ile desteklenir. Bu kısım mastoidektomide landmark olarak kullanılır(15).

Stapes: Vücuttaki en küçük kemiktir, başı boynu, iki bacağı ve tabanı vardır. Baş, boyun ve bacaklar taban üzerine oturan ark meydana getirirler. Taban vestibülün lateral duvarında bulunan oval pencere üzerine oturmuştur.

Orta Kulak Kas Refleksleri: Timpanik kavitenin posterior duvarında, mastoid kemik içine uzanan, fallop kanalının medialinde yer alan huni şeklinde kemik bir kanal içinde musculus stapedius bulunur. Orta kulakta yapıştığı yer eminensia pyramidalis adını alır, diğer ucu stapesin başına tutunur. Kasıldığında stapes tabanının ön kenarını laterale, arka kenarını mediale çeker, akustik uyarının neden olduğu hareketin şiddetini azaltır. Fasiyal sinirin stapediale dalıyla innerve olur.

Musculus tensör timpani, östaki tüpünün kıkırdak kısmı ve sfenoid kemiğin ala majörünün kendisine komşu kısmından başlar. Tendon kohleariform prosten orta kulağa girer, doksan derece laterale döner ve manubrium malleinin medial ve anterior kısmına yapışır (Şekil 5). Kasıldığında manubriumu mediale doğru çeker ve timpanik membran ve kemikçik zincirin kompliansını azaltır. Trigeminal sinirin medial pterigoid kasa giden dalı tarafından innerve olur.



Şekil 5: Orta kulak anatomisi (Putz, 2001) (21)

İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Ses

Bir enerji kaynağından yayılan titreşimlerin etkisi sonucu katı, sıvı ve gaz ortamlarda moleküllerin hareketiyle ortaya çıkan enerjidir. Bir saniyedeki titreşim sayısı frekansı ifade eder. Ses dalgalarının amplitüdü ise o sesin şiddetini oluşturur. Frekansın birimi Hertz (Hz)' dir ve normal bir insan kulağı 20-20 000 Hz arası sesleri işitebilecek kapasitededir. Sesin şiddet birimi desibeldir (dB). Ortamdaki ses basınç değerinin referans değere bölünmesiyle elde edilen değerin logaritması desibelin temel değerini oluşturur. Normal bir insan 0-120 dB arasındaki şiddetteki sesleri duyabilir ve en rahat dinlediği ses şiddeti de 50-70 dB arasındır. 120 dB' in üzerindeki ses şiddeti insan için rahatsız edicidir ve kulak zarı ile iç kulak yapılarında hasara yol açar.

Dış kulak yolunda başlayarak oval pencerede sonlanan iletme “hava yolu iletimi” denilmektedir. Sağlam bir kohlea mevcutsa, çevredeki kemik dokuların ileteceği ses enerjisiyle de uyarılabilir ve bu yolla işitmeye “kemik yolu iletimi” denilmektedir.

Hava Yolu İletimi

Timpanik membran, dış kulak yolundan gelen ses dalgalarını kulak kemikçikleri aracılığıyla oval pencereye iletir ancak bu ses dalgalarının yuvarlak pencereye ulaşmasını da engeller. İç kulaktaki sıvı ortamını çevreleyen sert kemik dokusunun iki esnek penceresinden birisi olan oval pencereden içeriye ses dalgaları pompalanınca, diğer pencereden, yani yuvarlak pencereden dışarıya bombe yaparak atılmalıdır.

Ses, dış kulak yolunda hava ortamındayken kohleada sıvı ortama geçiş yapar. Sıvının akustik direncinin daha yüksek olduğunu düşündüğümüzde bu durum enerji kaybıyla sonuçlanacaktır. İşte bu enerji kaybını önleme görevi kemikçiklerindir. Bunu iki şekilde yapmaktadırlar;

- Malleus ile inkus arasındaki eklem kaldıraç görevi görür ve malleusa gelen basınç 1,3 kat fazla şekilde inkusa iletilir.
- Timpanik membranın titreşen bölgelerinin genişliğiyle stapes tabanı arasında değişen ($1/15$ ile $1/20$ arasında) oranlarda fark mevcuttur(22, 23).

Böylece ses enerjisi iç kulağa 22 kat artarak iletilmektedir. Bu değer basınçtaki artış olup hesaplandığında 24 dB' e karşılık gelmektedir.

Östaki Tüpü

Sesin timpanik membrandan kemikçiklere geçişinde önemli faktörlerden biri orta kulak ve dış kulak yolunun eşit basınç değerlerinde olmasıdır. Timpanik membranın en iyi titreştiği durum bu basınç eşitliğinde saptanır. Basınç eşitliğini de sağlamakla görevli yapı östaki tüpüdür. Örneğin 100 mm' lik su basıncı 1000 Hz' de 5 dB' lik bir işitme kaybına neden olur(15).

Orta Kulak Kas Refleksleri

Orta kulak refleksleri işitme fizyolojisinde ve odyolojide önemlidir. Musculus tensör timpani, kasıldığında malleusu hareket ettirerek timpanik membranın akustik

impedansını değiştirir ve sese karşı duyarlılığı arttırır. Orta kulağa, ön duvardan kohleariform prosten girer ve malleusa yapışır. Trigeminal sinirin mandibuler dalı tarafından innerve edilir.

Musculus stapedius, kasıldığında stapes tabanını lateralize ederek iç kulağı yüksek şiddetli seslerden korur. Orta kulağa posterior duvardaki eminensia piramidalisten girer ve stapese yapışır. Fasiyal sinirin stapedia dalı tarafından innerve edilir.

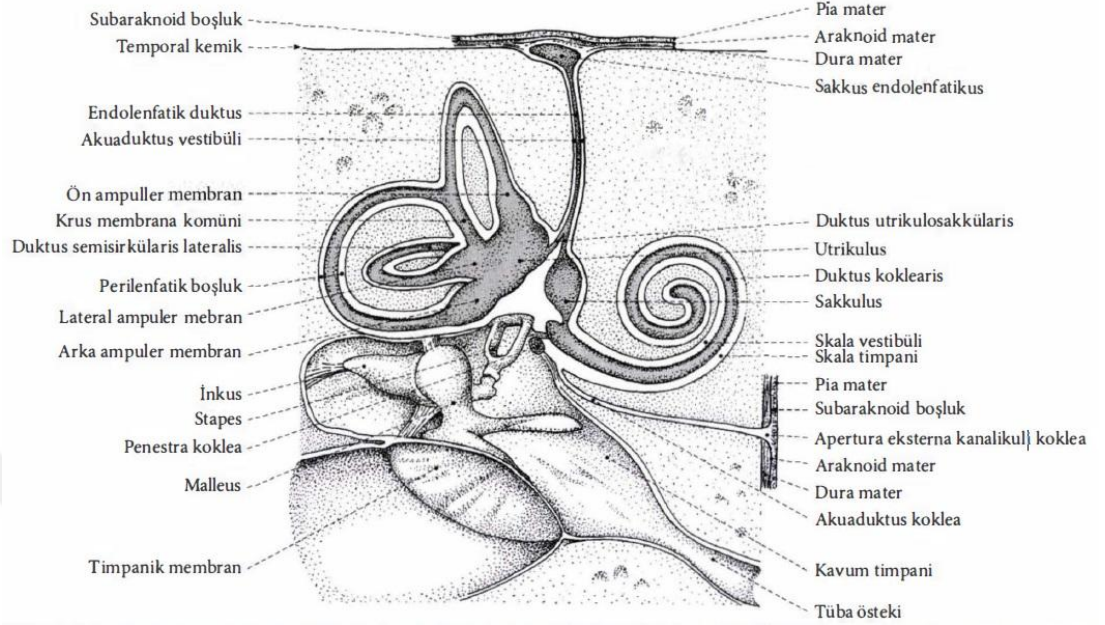
Kemik Yolu İletimi

Sağlam bir kohlea varlığında kafatası kemiklerinin titreşimiyle de işitme sağlanabilir ve bunun iki yolu vardır. Birincisi, kohlea kapsülü kemiklerin titreşimiyle titreşip endolenfatik sıvıda harekete sebep olması, ikincisi ise kemik titreşiminin orta kulak kemikçiklerini titreştirmesi aracılığıyla sekonder yolla iç kulağa ses iletimi olmasıdır. Sekonder yolla olan iletimde, dış kulak yolundan geçen titreşimlerin hava yolu iletimine yol ağması, timpanik kavite duvarlarının titreşimiyle oval pencerede uyarı oluşması, dış kulak yolunu, timpanik kaviteyi ve anulusu beraber titreştirmesiyle oluşur(15). İletimde hangi yol kullanılırsa kullanılsın hepsi aynı amaca hizmet eder, o da iç kulak sıvılarında titreşim oluşturmaktır.

Kohlea Anatomisi

Kemik labirent: Membranöz labirenti çevreleyen kemik yapıdan oluşur. Modiolus, kohleada konik bir merkez eksendir. Süngerimsi kemikten oluşur ve kohlea üzerinde yaklaşık 2,5 kat döner. Kemik kanal içerisinde kanallar şeklinde düzenlenmiş 3 adet spiral bulunur. Skala vestibuli oval pencereden başlar ve kohlear apekse uzanır. Helikotrema denilen dar bir kanal yoluyla skala timpani ile ilişkilidir. Skala timpani bazalde yerleşmiştir ve yuvarlak pencere membranında sonlanır. Skala vestibuli ve timpani ekstrasellüler sıvıyla benzer özellikteki perilenf sıvısıyla doludur. İçerisinde yüksek sodyum(Na) ve düşük potasyum(K) iyon konsantrasyonu mevcuttur. Skala media ise bu iki kanal arasında yer alır, intrasellüler sıvıyla benzer özellikte olan endolenf ile doludur ve yüksek K, düşük Na iyon konsantrasyonu içerir(24). Bu kanal kohlear apekste

sonlanır ancak duktus reuniens aracılığıyla vestibüler sistemin endolenfatik kompartımanlarıyla ilişkilidir (Şekil 6).

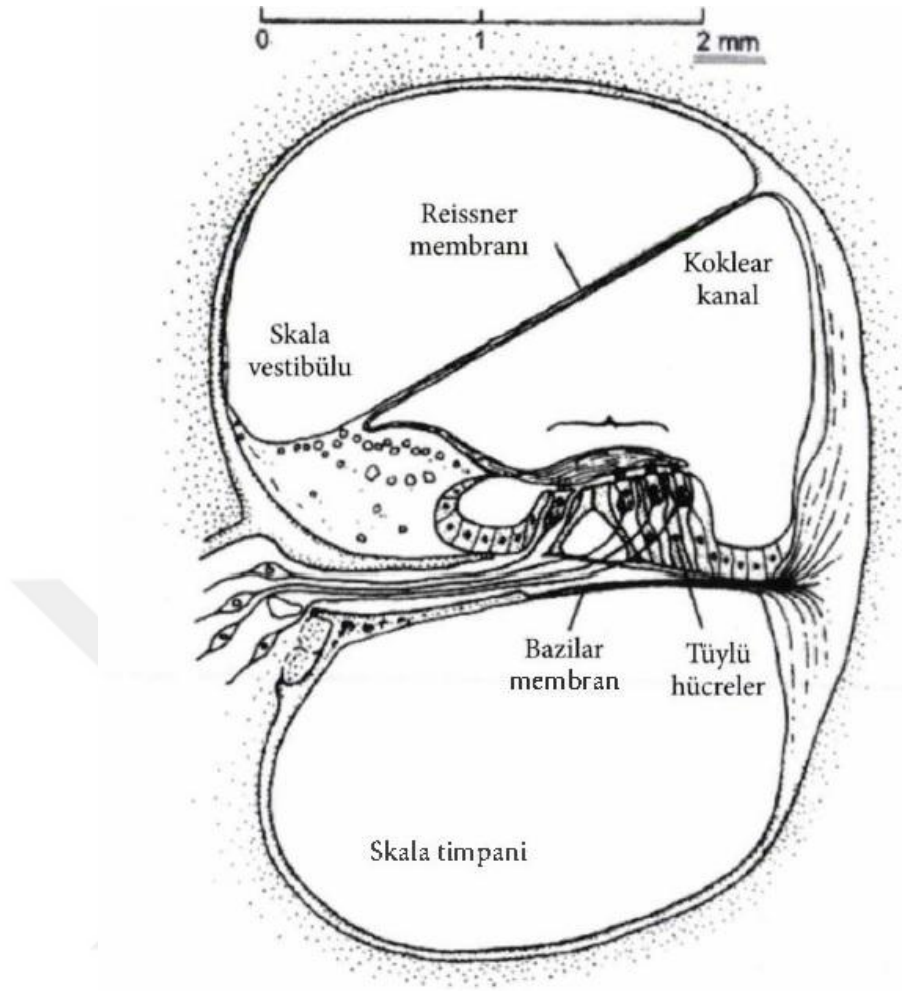


Şekil 6: İç kulağın görünümü (Koç, 2013) (15)

Membranöz labirent: Kemik labirent içerisine yerleşmiş kanallardan oluşur. Kohleanın en özelleşmiş dokusu ve sensöriyel hücrelerin yerleşim yeri skala medianın membranöz dokuları içindedir.

Üçgen şeklindeki skala media üç bölgeye ayrılabilir:

1. Reissner membranı: Skala media ile skala timpani arasındaki sınırı oluşturur.
2. Lateral duvar: Spiral ligaman, stria vaskülaris, spiral prominens ve dış sulkusu içerir.
3. Baziler membran: Corti organını, iç sulkusu, interdental hücreleri içeren spiral limbusu ve üzerine doğru uzanan tektorial membranı içerir (Şekil7).



Şekil 7: Membranöz labirent kesiti (Koç, 2013) (15)

Corti organı; spiral olarak dizilmiş sensöryal tüylü hücrelerden, baziler membran tarafından desteklenen destek hücrelerinden oluşur ve tektorial membran Corti organının üzerine doğru uzanır(25). Corti organının asıl görevi baziler membrandaki mekanik vibrasyonları sinirsel uyarılara çevirerek beyne iletmektir.

Dış tüylü hücreler; silindirik yapıda Corti organında destek hücre gövdelerine yapışıktırlar. Üç sıra halinde lateralde yerleşmişlerdir ve apekse doğru hücre boyları artar. İç tüylü hücreler; tek bir hücre sırası oluştururlar ve destek hücreleriyle sıkıca sarılmışlardır. İnsan kohleasında 12 000 hücre bulunur ve 3 000 tanesi iç tüylü hücreyken kalanı dış tüylü hücrelerdir.

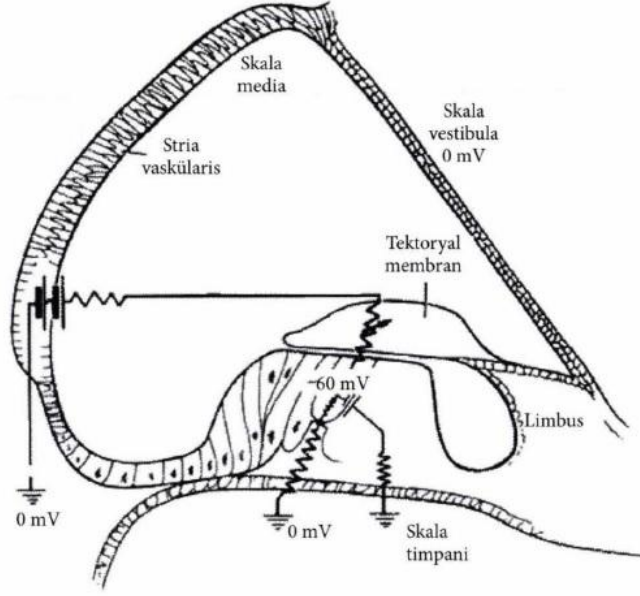
Kohlea Fizyolojisi

Kohleanın iki önemli görevi vardır, birincisi akustik enerjinin Corti organındaki tüy hücrelerine kadar taşınması, ikincisi ise bu mekanik enerjinin kimyasal ya da elektrik enerjisine dönüşümüdür. İç kulağın iletim mekanizması oval pencereye gelen titreşimlerin perilenfayı bir pencereden diğerine hareket ettirmesi şeklindedir. Ses dalgalarının kohleada yayılımı çeşitli teorilerle açıklanmaktadır ancak içlerinden günümüzde en çok kabul göreni Bekesy' nin "travelling wave" ilerleyen dalga teorisidir.

Bekesy' ye göre, skalalardan her hangi birine uygulanan titreşimler baziler membranda harekete yol açmaktadır. Bu hareket, baziler membranın bazal ucundan başlayarak apekse doğru ilerleyen bir dalga şeklindedir. Bu iletim dalgasının en büyük özelliği de amplitüdünün gittikçe artarak maksimuma ulaşması ve titreşimlerin daha sonra sönerek faz değiştirmesidir. En büyük titreşim bölgesinden sonra sıvılarda girdap hareketleri başlamaktadır. Diğer bir önemli nokta ise dalgaların baziler membranda en büyük titreşimi yaptığı yerin her frekansta belirli bölgeler olmasıdır(22, 26). İşitilebilen her frekans için baziler membran üzerinde değişmeyen "en büyük titreşim noktası" vardır. En büyük amplitüdle titreşen bölge, yüksek frekanslarda, oval pencereye yakın olan bazal bölgedir. Enerjinin frekansı düştükçe baziler membranın en çok titreşen bölgesi kohleanın tepesine yaklaşır(15).

Tektoriyal membran ile tüy hücrelerinin sürtünmeleri sonucunda oluşan elektriksel kutuplaşmalar, tüy hücrelerinin uyarılmalarına yol açar (Şekil 8). Uyarım sonucu meydana gelen enerji yolu ile sinir uçları uyarılmış olur. Uyarım sırasında tüy hücrelerinin meydana getirdikleri değişim enerjisinin elektriksel mi yoksa kimyasal mı olduğu konusu henüz kesinlik kazanmamıştır. Kohleada dört ayrı tip potansiyel mevcuttur;

- İstirahat potansiyeli
- Kohlear mikrofonik
- Aksiyon potansiyelleri
- Sumasyon potansiyelleri



Şekil 8: Membran potansiyelleri (Koç, 2013) (15)

İşitme Siniri Fizyolojisi

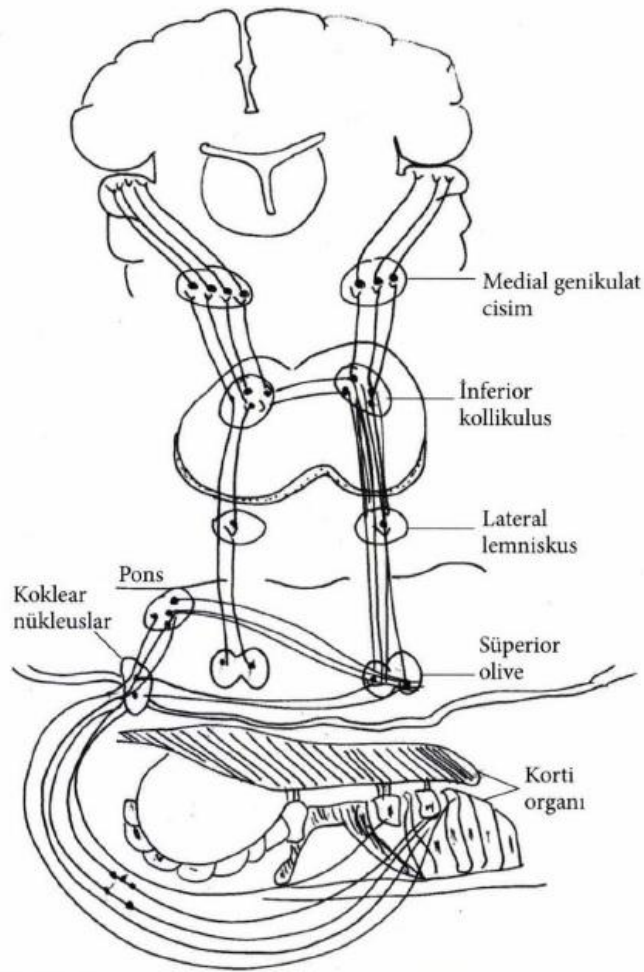
Gövdeleri spiral ganglionun içerisinde olan aksonlar tüy hücreleriyle temas halindedir ve sayıları tüy hücrelerinin yaklaşık iki katıdır. Spiral ganglionlar bipolar hücrelerdir ve kısa aksonlarını korti organına gönderirken uzun aksonlarını beyin sapındaki kohlear nukleuslara gönderirler. Bipolar hücrelerin sentral uzantıları traktus foraminosus'daki deliklerden geçer ve bir araya gelerek işitme sinirini meydana getirir. Bu sinir vestibüler sinirle beraber sulkus pontobulbaris' in dış kısmından pons' a girer.

Santral İşitme Yolları

Pons' a giren sinir lifleri ikinci nöronların bulunduğu dorsal ve ventral kohlear nukleus' lara dallar gönderirler. Kohlear nukleus' u terk eden bütün ikinci nöronlar orta hattan karşı tarafa geçip o taraftaki süperior olivar kompleks' te sonlanırlar veya lateral lemniskus ve bunun nukleusunu oluştururlar(15). Lemniskal yoldaki liflerin büyük kısmı inferior kollikulus'ta son bulur. Fakat çok az bir kısmı inferior kollikulus' u geçerek medial geniculate body' e ulaşır. Pek az bir kısmı da

karşı taraftaki inferior kollikulus' a ulaşır. Inferior kollikulus işitmenin algılanmasından çok ses uyarıları sonucu meydana gelen reflekslerle ilişkilidir. Doğrudan ya da başka çekirdekler vasıtasıyla göz kasları, kranial veya spinal motor liflerin çekirdekleriyle bağlantılıdır. Medial geniculat body seviyesinde işlem tam olarak bilinmemekle beraber nukleusun bir kısmının tamamen işitsel olduğu belirtilmektedir. Medial geniculat body' den düzenli bir şekilde çıkan üçüncü nöron lifleri kortekste primer işitme alanına gider (Şekil 9).

Lemniskal yolun her basamağında hücrelerde frekans yerleşim yeri mevcuttur ve kohleanın kopyası şeklindedir. fKortekste de aynı tonotopik yerleşim sürmektedir. İşitsel korteksin görevinin duyulan sesleri analiz etmek olduğu ve işitsel impulsların kullanılabilmesi için onlara yön vermek olduğu düşünülmektedir.



Şekil 9: Santral işitme yolları (Koç, 2013) (15)

TİMPANOSKLEROZ

Tanım

Timpanik membran ve orta kulak submukozasında aselüler hiyalin ve kalsifikasyonun birikmesidir. Çoğunlukla otitis mediaya bağlı bir komplikasyon olarak değerlendirilir. Hastaların büyük kısmında işitme kaybı yapmaz(25).

Patogenezi

Henüz patofizyoloji tam olarak aydınlatılmış olmasa da yaygın olarak kabul gören görüş timpanosklerozun akut ve kronik otitis mediaya sekonder olarak geliştiğidir. Tipik özelliği orta kulak submukozasında kalsifiye plak formasyonları görülmesidir(Şekil 10). Bu yapının üç aşamayla geliştiği öne sürülmüştür; ilk olarak yumuşak dokuda destrüksiyona sebep olan inflamasyon ile kollajen fibril hasarı gelişir, ardından fibroblast invazyonunun sebep olduğu aşırı kollajenasyon ve hiyalinizasyon olur, sonrasında bağ dokusu içerisinde geri dönüşümsüz kalsifikasyon ve seyrek ossifikasyon alanları gelişir(7, 11, 28-32). Elektron mikroskopu altında görülen mikroyapı, kalsiyum fosfat kitleleri olan küresel mineralize agregat içeren düzensiz üç boyutlu kollajen örgüden oluşur(33).

Orta kulaktaki timpanoskleroz süreci, T-hücresi, fibroblast, makrofaj ve interlökin 2 reseptörlerinin artmış olduğu gösterilen ateroskleroz gibi hastalıkların patogeneziyle benzerlik göstermektedir(34).

Nitrik oksit, oksijen serbest radikalleri, katalaz ve sitokinler gibi faktörlerin timpanosklerozun başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir(7). Özellikle, kolajen ve kalsiyum fosfat birikimi ile yakından ilişkili çok sayıda sitokinin timpanoskleroz oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Miringoskleroz sıklıkla timpanoplasti yapılan ve ventilasyon tüpü takılmış hastalarda meydana gelmiştir(11). Timpanoskleroz hastalarında genellikle akut veya kronik otitis media öyküsü vardır(6).



Şekil 10: Timpanik membran ve orta kulakta sklerotik plaklar (Sanna, 1999) (27).

Timpanoskleroz histolojik olarak, timpanik membran ve orta kulak subepitelyal bağ dokusunun hiyalinizasyonu ve çoğunlukla da kalsifikasyonu şeklinde görülür. Bu lezyonların içinde osteogenezis de görülebilir. Attik bölgesinde malleus ve inkus başında sıklıkla kemik birikmesi, buna bağlı ossiküler fiksasyon görülür. Timpanik membranda görülen plaklar lamina propria ile sınırlıdır. Hussl ve Lim(25) bu plakların orta kulak bağ dokusunun kalsifikasyonu ile sonuçlanan bir dejeneratif süreç olduğunu bulmuştur. Efüzyonlu otitis media ve akut otitis media sonucu, bağ dokusu içinde destrüktif sürecin başladığı, bunun kollajenlerin dejenerasyonuna ve daha sonra distrofik kalsifikasyona ve timpanoskleroza neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Orta kulaktaki inflamasyon veya enfeksiyonun direkt sonucu olarak kollajen dejenerasyonu olabileceği düşünülmektedir. Wielinga ve arkadaşları (12),

farelerde enfeksiyon olmadan östaki borusu obstrüksiyonunun timpanoskleroza neden olduğunu göstermiştir. Bununla tek başına deformasyonun plak formasyonu için yeterli olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bazı çalışmalarda kalsifiye plakların oluşumuna yol açan bir immünolojik reaksiyon sekansını tetikleyen faktörler olduğu gösterilmiştir(33-36). Önceki hayvan çalışmalarında fare orta kulağındaki inflamatuvar yanıt, poliklonal ve monoklonal protein spesifik ve hücre spesifik antikorlar kullanılarak analiz edilmiştir (32, 37, 38).

IL-6 immünkompetan hücre mediatörü olarak görev yapar(33). Ayrıca IL-6 ve reseptörünün, kemik remodelinginin indüksiyonunda rol oynadığı bulunmuştur(39). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; interlökin-1(IL-1), IL-6, tümör nekrozis faktör alfa(TNF- α) akut faz reaksiyonunu regüle etmektedir. Castell ve ark. yaptığı çalışmalara göre IL-1 ve TNF- α 'nın major regülatörler olduğu gösterilmiş, ardından da IL-6'nın karaciğerden çeşitli akut faz proteinlerini salgılattığı gösterilmiştir. Ayrıca serum IL-6 seviyelerinin, C reaktif protein(CRP) ve serum amiloid A gibi çeşitli akut faz proteinleriyle korelasyon gösterdiği raporlanmıştır. IL-1 ve TNF- α 'nın akut faz proteinlerinin sadece bir kısmını uyardığının, hatta bir kısmını da azalttığının, ancak IL-6'nın tüm akut faz proteinlerinde uyarıcı etkisinin olduğunun gösterilmesi, IL-6'nın inflamasyonda anahtar rolü olduğunu göstermiştir(40).

C reaktif protein, yaralanma, enfeksiyon veya inflamasyon sonrasında ortaya çıkan ve yaralanma iyileştiği zaman veya enfeksiyon ve inflamasyon bittiğinde kaybolan akut faz proteinidir. CRP, inflamatuvar sitokinlere, özellikle IL-1, IL-6 ve TNF- α 'ya cevap olarak karaciğer tarafından sentezlenir. Birçok akut faz reaktanı gibi mikrop duvarına bağlanır ve opsoninler gibi etki edebilir. Komplemanı fiske eder ve böylece mikroplardan temizlenmeyi sağlar. IL-6 düzeyleri sirkadiyen değişkenliği gösterse de, CRP düzeylerinin 24 saat boyunca oldukça dengeli olduğu gösterilmiştir(41, 42). Yüksek duyarlıklı testlerle ölçüldüğünde, CRP'nin nüfus dağılımı genel olarak cinsiyet ve etnik gruplar arasında tutarlıdır(43). Dahası, CRP düzeyleri besin alımı ile değişmez(44). Dolayısıyla, CRP'nin sistemik inflamasyonun en iyi göstergelerinden biri olduğunu söyleyebiliriz.

Son zamanlarda CRP' nin sadece iltihaplanma göstergesi olmadığı gösterildi. Prospektif epidemiyolojik çalışmalar CRP düzeyinin gelecekteki kardiyovasküler olayların güçlü bir öngördürücüsü olduğunu göstermiştir(45, 46). Çoğu olguda yaş, sigara, kolesterol seviyeleri, kan basıncı ve diyabetten bağımsız olarak ortaya çıktığı kanıtlanmıştır. Artmış CRP seviyeleri ile olası kardiyovasküler disfonksiyon mekanizmaları tanımlanmıştır. CRP ateromatöz plak içerisinde bulunur. Vasküler disfonksiyon ile korelasyon gösterir ve vasküler endotel ile inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasını teşvik eder. Ayrıca hücre adezyon molekül ekspresyonunda direkt bir role sahiptir ve aterosklerotik plakta makrofajlar tarafından alınması için düşük yoğunluklu lipoproteini opsonize eder(47). Buna ek olarak, CRP, kardiyovasküler hastalık için bilinen bir risk faktörü olan insülin direncinin güçlü, bağımsız bir risk belirleyicisidir(48). Dolayısıyla CRP, kronik sistemik inflamasyonun araçlarından biri olabilir.

Birçok hastalıkta hs-CRP değerleri ölçülmüş ve yükseldiği gösterilmiştir(49, 50). Timpanoskleroz gelişen hastalarda kronik inflamatuvar bir süreç olduğunun düşünülmesinden yola çıkarak, CRP' nin de bu hastalarda yükselebileceğini düşünmekteyiz.

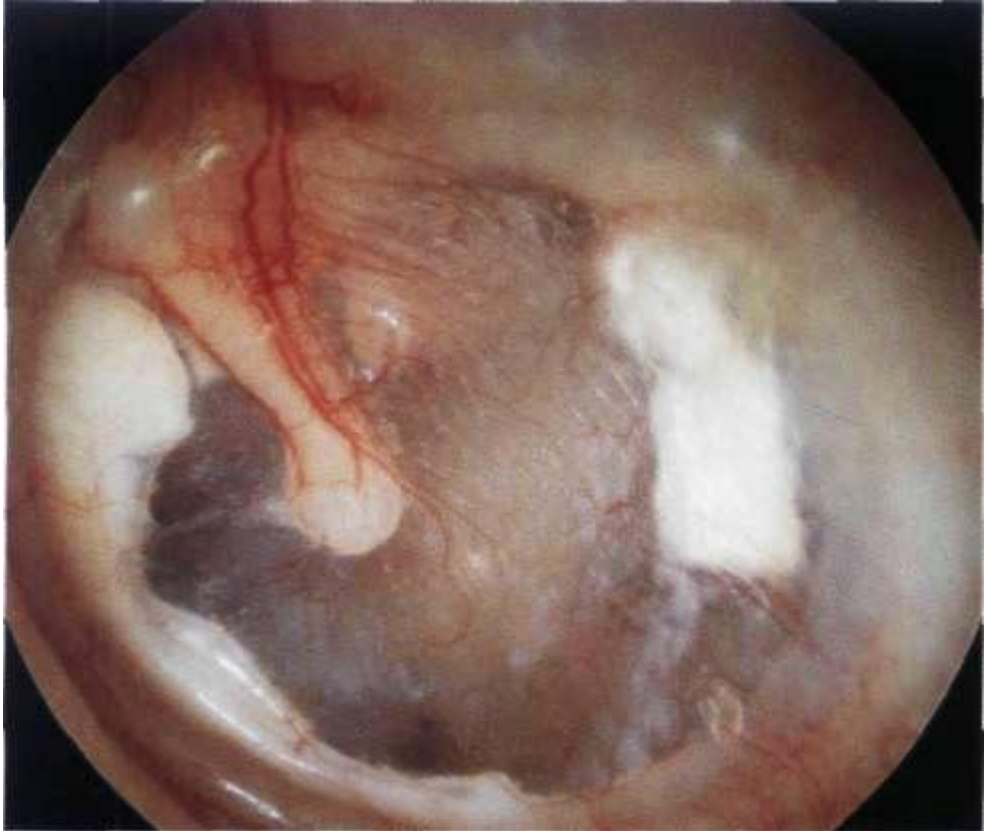
İnsidans

Daha önce yapılan analizlere göre timpanoskleroz insidansı otitis media olan olgularda %20-%43 oranındadır(6, 34). Kronik efüzyonlu otitis medianın sekeli olduğu ve efüzyonlu otitis media sebebiyle tüp takılan hastaların %19,7' sinde 6-8 yıl sonra timpanoskleroz geliştiği gösterilmiştir(8). Tos ve Stangerup(11) bir tarafa tüp ve diğer tarafa miringotomi yapılan hastalarda timpanoskleroz gelişim oranını karşılaştırmış, miringotomi yapılanlarda %13, tüp takılanlarda % 59 olarak bildirmişlerdir. Arada anlamlı şekilde fark görülmüştür. 4-15 yaş arasındaki çocuklarda ortalama 4 yıllık takip sonrası timpanoskleroz gelişim insidansı değerlendirilmiş ve %10 olarak bildirilmiştir(51). Kronik otitis media sebebiyle opere olan 1495 hastanın %20' sinde(9), timpanostomi tüpü takılan 1274 hastanın ise %23,6' sında timpanoskleroz olduğu bildirilmiştir(10)

Bulgular

Timpanosklerotik plaklar sadece timpanik membranda bulunursa miringoskleroz olarak adlandırılır ve bu timpanosklerozun en sık lokalizasyonudur(6). Eğer plaklar epitimpanum, promontorium veya iç kulakta bulunursa o zaman işitme kaybı yapabilir(34). Timpanik membran geçirilmiş enfeksiyonlara bağlı perfore olabileceği gibi intakt da olabilir (Şekil 11).

Klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi ileri derecede işitme kaybı da yapabilir. İlk olarak, kitle etkisinden dolayı yüksek frekansları etkiler. Zamanla kemik yoğunluğuna olan etkisi ve kemiklerin fiksasyonu nedeniyle hem yüksek hem de düşük frekansları etkiler. Sonuç olarak odyometride düz eğri çizen bir işitme kaybı görülür. İleri vakalarda, kohleaya yan etkiler nedeniyle sensorinöral işitme kaybı gelişebilir(15).



Şekil 11: İntakt timpanik membranda timpanoskleroz (Sanna, 1999) (27).

Tedavi

Belirlenmiş kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Cerrahi tedavi uygulanabilir. Ancak işitme sonuçları iyi değildir ve rekürrens sık görülmektedir(34). Bazı yazarlar cerrahi olarak temizlenen timpanosklerozun tekrarladığını, diğer bir grup yazar ise temizlendikten sonra stabilizasyonun sağlandığını bildirmişlerdir. Smyth ve arkadaşları(52) timpanosklerozlu hastalarda iki aşamada yaptıkları kemikçik rekonstrüksiyonu operasyonu sonrasında hastaların %79' unda mükemmel sonuç aldıklarını bildirmişlerdir. Bunun aksine Gormley(53) cerrahi uyguladığı timpanosklerozlu hastaların uzun süreli takibi sonucunda hastaların %7' sinde hava kemik aralığı ortalamasının 21dB olduğunu göstermiştir ve bu hastalarda stapedektomi yapıp yapılmamasını sorgulamıştır.

Plaklar epitimpanumda lokalize olduğunda çoğunlukla malleus başı ya da inkus gövdesi fiske olur ve böyle bir durumda cerrahi tedavi zorlaşabilir(33). Stapes tabanında fiksasyon nadir bir durum değildir, hatta bazen stapes tendonu bile kalsifiye olabilir(33). Plaklar promontoriumda lokalize olduğu zaman cerrahi saha oluşturabilmek için stapesi mobilize etmek gerekebilir ve elbette iç kulak hasarı gelişebileceği için riskli bir durumdur(33). Bazen plaklar promontoriumda kemik destrüksiyonu olan bölgelerde oluşabilir, bu durumda cerrahi sırasında labirente penetrasyon ihtimali mevcuttur(33). Fasiyal sinire yakın plaklarda çok dikkatli olunmalıdır. Cerrahi haricinde tedavi edici bir yöntem yoktur ancak sık rekürrens olması, düşük işitmeyle sonuçlanması ve cerrahi sırasında iyatrojenik sensörinöral işitme kaybı gelişmesi ihtimali olduğu için cerrahi tedavi tartışmalıdır. Bu hastalarda işitme cihazı iyi bir alternatif tedavi olarak yerini korumaktadır.

9. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2017 ve Kasım 2017 ayları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği' nde gerçekleştirildi. Etik kurul karar numarası 413 ve etik kurul onay tarihi 21.12.2016' dır. Çalışmamıza polikliniğimizde kronik otitis media sebebiyle operasyon

planlanmış, 12-60 yaş arasında olan, aynı zamanda timpanoskleroz tanısı almış, 18 erkek, 28 kadın hasta dahil edildi. Kronik otit olup timpanoskleroz saptanmayan hastalar ve operasyon öncesinde ya da operasyon sırasında kolesteatom varlığı belirlenen hastalar ise çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için 50 hasta seçildi ve seçim işlemi rastgele olarak yapıldı. İki hasta materyalin değerlendirilmesinde gelişen bir sorun sebebiyle çalışma dışında bırakıldı. İki hasta operasyon sırasında orta kulakta kolesteatom görülmesi sebebiyle çalışma dışında bırakıldı. Hastaların operasyon öncesi rutin muayenelerinde yapılan saf ses odyometrisi sonuçları değerlendirildi ve saf ses ortalamaları hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan operasyon öncesinde jelli biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 15 dakika süre ile 3000 x rpm' de santrifüj edildi ve serumları ependorfa alınarak analiz edilmek üzere -80°C' de saklandı. Operasyon sırasında ise timpanosklerotik plaklardan biyopsi materyali alındı ve analiz edilinceye dek PBS(phosphate buffered saline) solüsyonu içinde -80°C' de saklandı. Operasyon sırasında timpanosklerotik plakların lokalizasyonu belirlendi. Hastalar Bluestone (54) sınıflamasına göre evrelendirildi;

- Evre 1: Timpanoskleroz timpanik membranda sınırlı, işitme etkilenmemiş
- Evre 2: Timpanoskleroz timpanik membranda sınırlı, işitme kaybı mevcut
- Evre 3: Timpanoskleroz sadece orta kulakta mevcut, işitme etkilenmemiş
- Evre 4: Timpanoskleroz sadece orta kulakta mevcut, işitme kaybı mevcut
- Evre 5: Timpanoskleroz hem timpanik membranda hem de orta kulakta mevcut, işitme etkilenmemiş
- Evre 6: Timpanoskleroz hem timpanik membranda hem de orta kulakta mevcut, işitme kaybı mevcut

Kontrol grubu için 46 kişi rastgele olacak şekilde, bilinen bir hastalığı olmayan, yapılan muayenede intakt ve doğal görünümlü timpanik membranı olan sağlam kişiler arasından seçildi. Kontrol grubunda 38 erkek, 8 kadın mevcuttu ve yaş aralığı 17-57 olarak belirlendi. Kontrol grubundan da kan örneği alındı. Alınan kan

örnekleri 15 dakika süre ile 3000 x rpm’ de santrifüj edildi ve serumları ependorfa alınarak analiz edilmek üzere –80°C’ de saklandı.

Doku IL-6 ve hs-CRP düzeylerini belirlemek için öncelikle dokuların her biri soğuk PBS solüsyonu içinde homojenize edildi. Elde edilen homojenat 2000 x g’ de 10 dakika santrifüj edildi ve elde edilen süpernatanttan IL-6 ve hs-CRP değerleri ölçüldü. Süpernatanttan ayrıca total protein düzeyleri (Urine/Cerebrospinal Fluid Protein Kit; Olympus AU 2700 auto analyzer, Beckman-Coulter, California, USA) ölçüldü. Doku IL-6 ve hs-CRP düzeyleri; total protein düzeylerine göre oranlanarak hesaplandı.

Serum ve dokulardaki IL-6 ve hs-CRP düzeyleri sırasıyla; “Human Interleukin 6 (IL-6) ELISA kit” (YH ELISA kit; Cat. No: YHB1747Hu; Shanghai Yehua Biological Technology Co., Ltd., China) ve “Human high sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) ELISA kit” (YH ELISA kit; Cat. No: YHB1554Hu; Shanghai Yehua Biological Technology Co., Ltd., China) kitleri kullanılarak biyokimyasal olarak ELISA (Enzyme–Linked–Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, median olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U Testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

10.BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,247$). Hasta grubun kadın cinsiyet oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları

		Hasta Grup		Kontrol Grup		
		Ort.± SD	Median	Ort.± SD	Median	p
Yaş		25,6±11,1	23	27,3±10,7	25	0,247
		N	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	18	39,1	38	82,6	<0,001
	Kadın	28	60,9	8	17,4	

Hasta grubunun serum IL-6 ve hs-CRP ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (her ikisi için p=0,001) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırmalı sonuçları

		Hasta Grup		Kontrol Grup		
		Ort.± SD	Median	Ort.± SD	Median	p
Doku protein düzeyi (mg/dL)		7,5±10,4	4,15			
IL-6 ng/L (Serum)		58,8±101,0	22,1	281,7±885,0	83,9	0,001
IL-6 ng/L (Doku)		93,8±41,3	99,4			
mg protein başına IL-6 (ng/mgprotein)		3,20±3,06	2,08			
hs-CRP mg/L(Serum)		12,7±17,1	6,8	37,5±48,0	16,5	0,001
hs-CRP mg/L(Doku)		19,2±6,9	21,0			
mg protein başına hs-CRP (mg/mgprotein)		0,63±0,56	0,43			

Hasta grubunda IL-6 serum düzeyleri ile IL-6 doku düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmadı (p=0,476). IL-6 doku düzeyi mg protein başına IL-6 düzeyi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (p<0,006). hs-CRP serum düzeyleri doku düzeyleri ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (p=0,039). hs-CRP doku düzeyi mg protein başına hs-CRP düzeyi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmadı (p=0,681). IL-6 serum düzeyi hs-CRP serum düzeyiyle, IL-6 doku düzeyi hs-CRP doku düzeyi ile ve mg protein başına IL-6 düzeyi mg protein başına hs-CRP düzeyi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (p=0,044 p=0,022 p<0,001) (Tablo 3).

21 kişinin sağ kulağına operasyon yapılırken 25 kişinin sol kulağı opere edildi. 23 hastada evre 2, 14 hastada evre 6, 6 hastada evre 4, 3 hastada evre 1 timpanoskleroz saptandı. Operasyon öncesi yapılan odyolojik incelemelerde 3 hastada işitmenin normal sınırlarda olduğu, 15 hastada hafif derecede, 24 hastada orta derecede, 4 hastada ileri derecede işitme kaybı olduğu görüldü. İşitme kaybı olan 43 hastanın 26' sında iletim tipi, 16' sında mikst tip, 1' inde ise sensörinöral işitme kaybı mevcuttu.

Tablo 3. Hasta grubunda serum ve doku ölçümlerinin karşılaştırmalı sonuçları

	IL-6 (Serum)		IL-6 (Doku)		mg protein başına IL-6		hs-CRP (Serum)		hs-CRP (Doku)	
	Rho	P	Rho	p	Rho	P	Rho	p		
IL-6 (Doku)	0,108	0,476								
mg protein başına IL-6	-0,052	0,731	0,401	0,006						
hs-CRP (Serum)	0,298	0,044	0,229	0,126	0,128	0,397				
hs-CRP (Doku)	0,177	0,239	0,338	0,022	-0,105	0,486	0,305	0,039		
mg protein başına hs-CRP	-0,038	0,804	0,105	0,487	0,806	<0,001	0,268	0,072	0,062	0,681

11.TARTIŞMA

Timpanoskleroz, orta kulakta ve timpanik membranda hiyalen plakların birikimiyle karakterize; hastalarda iletim, sensörinöral ya da mikst tip işitme kaybı yapabilen ve hayat kalitesini negatif yönde etkileyen bir hastalıktır. Günümüzde komplikasyonlar ve sık olarak nüks görülmesi sebebiyle tedavide cerrahinin yeri tartışmalıdır. Bu sebeple, hastalığın patogenezini aydınlatmak, hastalığı önlemek önem taşımaktadır.

Miringoskleroz sıklıkla ventilasyon tüpü takılan ya da timpanoplasti operasyonu geçirmiş olan hastalarda görülmektedir(11). Timpanoskleroz akut ya da kronik otitis media sonrası görülebilmektedir(6). Flodin ve ark.(34) yaptığı bir hayvan modeli çalışmasında hayvanların orta kulağına bakteri enjekte edilerek akut otitis media gelişimi sağlanmış ve %30 denek hayvanında inokülasyondan sonraki 1 ay içerisinde timpanoskleroz gelişimi görülmüştür. Forseni ve ark.(37) yapmış olduğu benzer bir hayvan deneyinde de, orta kulakta enfeksiyon oluşturulan sıçanların %30' unda timpanoskleroz geliştiği görülmüştür.

Mevcut çalışmamızda; ölçtüğümüz belirteçlerden biri olan IL-6, monosit/makrofaj ve lenfosit aktivasyonu ile ilişkili proinflatuar mediatördür(55). Bu sebeple, IL-6 bir inflamasyon belirteci olarak dokuda ya da kanda ölçülebilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; akut otitis media, efüzyonlu otitis media ya da timpanoskleroz gelişmiş hastalarda, orta kulakta IL-6 düzeylerinde artış tespit edilmiştir(33, 56). Bir çalışmada, orta kulakta da sıklıkla kolonize olup enfeksiyona sebep olabilen gram pozitif bakterilerin alveolar makrofajları uyarımı incelenmiş, doza bağımlı IL-6 ve interlökin-8(IL-8) salınımı düzeylerine artış bulunmuştur(57).

Forseni ve ark.(58) yaptığı bir hayvan deneyi modelinde, sıçan orta kulağına streptococcus pneumonia bakterisi inoküle edilerek orta kulak enfeksiyonu oluşturulmuş. Sonrasında, orta kulak mukozasında IL-6 gen ekspresyonu incelenmiş, pnömokokal enfeksiyondan 1 saat sonra IL-6 gen ekspresyonunun başladığı gösterilmiştir. 24. saatten sonra gen ekspresyonu görülmemesine karşın gen ürünü olan sitokin 5. güne kadar dokuda varlığını sürdürdüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışma da IL-6'nın otitis medianın erken döneminde dokuda yükseldiğini desteklemektedir.

Osteoklastlar ve osteoblastlar, IL-6 da dahil olmak üzere çeşitli sitokinler üretir(59). IL-6'nın in vitro ve in vivo kemik rezorpsiyonunu uyardığı ve IL-6'nın osteoklast benzeri hücre oluşum kültürlerini indüklediği gösterilmiştir(60). Timpanoskleroz plakları kemik benzeri yapılardır, bu nedenle timpanosklerotik plak oluşumu bir heterotopik kemik üretimi olarak düşünülebilir(34). Makrofajlar sitokinler tarafından uyarıldıklarında osteoklastlara farklılaşma imkânı

taşımaktadır. Osteoblastların, inflamasyon sürecinin başında ortaya çıktığı gösterilmiş olan IL-6 tarafından indüklenmesiyle kemik remodelingi oluşabilir. Nitrik oksit(NO) gibi diğer inflamatuvar mediatörler de bu süreçte muhtemelen rol oynamaktadırlar ve NO hem aktive edilmiş makrofajlar hem de endotel hücreleri tarafından üretilmektedir. Dolayısıyla, bu hücreler ve bunların inflamatuvar mediatörlerinin, insan orta kulağında, sonucunda timpanoskleroz oluşumuna yol açan bir dizi reaksiyona girerek kemik remodellingini başlatabileceğini düşünmekteyiz.

Udagawa ve ark(39); IL-6' nın osteoklast farklılaşmasını indüklemeye kabiliyetinin, osteoklast öncülleri üzerinde değil, osteoblastik hücreler üzerinde eksprese edilen IL-6 reseptörü aracılı sinyal transdüksiyonuna bağlı olduğunu göstermişlerdir.

Yapılan bazı çalışmalar, orta kulakta artmış serbest oksijen radikali konsantrasyonları ile miringoskleroz ve timpanoskleroz gelişimi arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermiştir(2). Dündar ve ark.(35) yaptığı bir araştırmada; askorbik asit ve / veya N-asetil sistein(NAC) tedavisi verilen hayvanlarda inflamasyon skorları, hücrel infiltrasyon ve vasküler endotelial büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü beta(TGF- β) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz(iNOS) ekspresyonunun azaldığı ve böylece miringoskleroz gelişiminin de azaldığı gözlenmiştir. Serbest oksijen radikalleri pro-inflamatuvar sitokin interlökin 1 beta(IL-1 β), IL-6 ve TNF- α salınımını upregüle eder(61). NAC' nin antioksidan ve bağışıklık düzenleyici özellikleri nedeniyle TGF- β ve IL-6, interlökin-10(IL-10) ekspresyonunu önlemede etkili olduğu bildirilmiştir(62). Bu çalışmalar da timpanosklerozun gelişiminde inflamatuvar bir sürecin rol oynadığını desteklemektedir.

Çalışmamızda timpanoskleroz mevcut olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum inflamasyon belirteçleri kıyaslandı. Yapılan istatistiki ölçümlerde hasta grubunun serum IL-6 değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,001$). Hastalığın inflamatuvar altyapısı olduğunu düşündüğümüzde bu sonuçların beklentimizin dışında olduğunu görmekteyiz. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda IL-6' nın inflamasyonun erken dönemde yükseldiği belirtilmiştir. Yine

Forseni ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada da, efüzyonlu otitis media sebebiyle ventilasyon tüpü takılmış olan ve hali hazırda timpanoskleroz gelişmiş olan iki ayrı hasta grubundan alınan biyopsi örneklerinde IL-6 ekspresyonu karşılaştırılmış. Efüzyonlu otitis mediada, timpanoskleroz olan hastalara göre IL-6 ekspresyonu daha yüksek bulunmuş. Bu durumun, IL-6' nın inflamasyonun erken döneminde pik yapması sebebiyle olabileceği düşünülmüştür (33). Bizim çalışmamızda, hastalar aktif inflamatuvar dönemde değildi ve hepsi timpanoskleroz zaten gelişmiş olan hastalardı, bu durumun belirteçlerin düşük ölçülme sebebi olabileceğini düşünmekteyiz. Yapılan başka bir hayvan modeli deneyinde de, orta kulağa canlı ve ölü streptococcus pneumonia bakterisi ve de PBS enjekte edilmiş, orta kulakta TNF- α , IL-6, IL-10, iNOS düzeyleri ölçülmüştür. Bu deneyde IL-6 değeri 6. saatte yükselmeye başlamış ve 24-48. saatlerde pik noktasına ulaşmış olup, 120 saatlik süre boyunca da yüksek kalmıştır. Canlı bakteri inoküle edilen deneklerde, PBS enjeksiyonu yapılan deneklere göre 3 kat fazla artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle IL-6, bu çalışmada ölçülen mukoza inflamasyonunun en duyarlı ve kalıcı belirteci olarak kabul edilmiştir(56). Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak, inflamasyon belirteçleri aktif enfeksiyon döneminde değerlendirilmiştir.

C reaktif protein; serum seviyeleri 24 saat boyunca sirkadiyen değişim göstermeyen, sistemik inflamasyonun en iyi göstergelerinden biridir. İnflamatuvar mediatörler olan IL-1, IL-6 ve TNF- α aynı zamanda karaciğer tarafından CRP üreten önemli indüsörlerdir(42). Bizim çalışmamızda ise daha hassas sonuç alabilmek için, hasta ve kontrol grubunda, belirtecin çok küçük artışlarının tespit edebildiği hs-CRP ölçümü yapıldı.

Bir dermatolojik hastalık olan kronik spontan ürtikerde CRP seviyeleri yükselmektedir. Yapılan bir çalışmada; kronik ürtikerli hastalarda, dolaşımdaki CRP ve IL-6 düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiği ve bu artışın hastalığın ciddiyetine ve aktivitesine karşılık geldiği gösterilmiştir(63). D'Auria ve ark.(64), yine büllöz pemfigoid hastalarında serum IL-6 ve TNF- α seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Sözü edilen sitokinlerin serum seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında lezyon sayısı bakımından anlamlı korelasyon mevcut olduğunu ve serum IL-6 ile CRP konsantrasyonları arasında anlamlı korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Aterosklerozisin bir yönüyle inflamatuvar bir hastalık oluşu CRP gibi dolaşımdaki inflamasyon markerları ile öngörülebileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir meta analizde, CRP' nin koroner kalp hastalığı için orta derecede prediktif bir belirteç olduğu belirtilmiştir(65). Koroner arterde aterosklerozu mevcut olan hastalarda timpanoskleroz insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(66, 67). Ateroskleroz ve TS için ortak risk faktörlerinin varlığı, ortak mekanizmaların bu iki hastalığın gelişiminin temelini oluşturduğunu düşündürmektedir. Bunlarla bağlantılı olarak, timpanosklerozu mevcut olan hastalarda CRP düzeylerinin yüksek olabileceği düşünülmektedir. Doluoğlu ve ark. (68) yapmış olduğu kontrollü bir çalışmada; timpanoskleroz mevcut olan çalışma grubunda, ateroskleroz için iyi bilinen risk faktörlerinden olan homosistein, LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır. Ancak CRP düzeyleri çalışma grubunda yüksek olarak gözlenmesine karşın istatistiki olarak anlamsız olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise, hasta bireylerin ölçülen hs-CRP düzeylerinin, IL-6 ölçümlerinde olduğu gibi, kontrol grubunun ölçümlerinden anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı ($p=0,001$). Ayrıca hastalarda, IL-6 ve hs-CRP' nin serum ve doku ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak hasta bireylerin ölçülen IL-6 ve hs-CRP düzeylerinin birey bazında, dokuda ($p<0,001$) ve serumda ($p=0,044$) korele olduğu belirlendi. Bu sonuçların çalışma grubunun hasta sayısı ya da grupların homojenizasyonu ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Daha geniş hasta serilerinde, timpanosklerozun evresine ya da işitme kaybının seviyesine göre gruplar oluşturularak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

12.SONUÇ

Bu çalışmada, inflamatuvar belirteçlerden olan IL-6 ve hs-CRP' nin, inflamatuvar bir süreç ile geliştiği düşünülen timpanosklerozda yükseldiğine dair bir sonuca ulaşılammıştır. Gelecekte daha geniş serilerde, hasta grubu çeşitli sınıflara ayrılarak ve homojenize edilerek yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

13.KAYNAKLAR

1. Asiri S, Hasham A, al Anazy F, Zakzouk S, Banjar A. Tympanosclerosis: review of literature and incidence among patients with middle-ear infection. The Journal of laryngology and otology. 1999;113(12):1076-80.
2. Mattsson C, Magnuson K, Hellstrom S. Myringotomy: a prerequisite for the development of myringosclerosis? The Laryngoscope. 1998;108(1 Pt 1):102-6.
3. Dawes PJ, Bingham BJ, Rhys R, Griffiths MV. Aspirating middle ear effusions when inserting ventilation tubes: does it influence post-operative otorrhoea, tube obstruction or the development of tympanosclerosis? Clinical otolaryngology and allied sciences. 1991;16(5):457-61.
4. Erdurak SC, Coskun BU, Sakalli E, Tansuker HD, Turan F, Kaya D. Does the use of radiofrequency myringotomy for insertion of a ventilation tube reduce the incidence of myringosclerosis? European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies. 2014;271(3):459-62.
5. Parker AJ, Maw AR, Powell JE. Intra-tympanic membrane bleeding after grommet insertion and tympanosclerosis. Clinical otolaryngology and allied sciences. 1990;15(3):203-7.
6. da Costa SS, Paparella MM, Schachern PA, Yoon TH, Kimberley BP. Temporal bone histopathology in chronically infected ears with intact and perforated tympanic membranes. The Laryngoscope. 1992;102(11):1229-36.
7. Guo W, Bai X, Han Y, Xu L, Liu W, Zhang G, et al. Expressions of TGF-beta1 and MMP-9 in a guinea pig model of tympanosclerosis: possible role in the pathogenesis of this disorder. The Laryngoscope. 2012;122(9):2037-42.
8. Hussle B, K M. Physiology and pathophysiology of eustachian tube and middle ear
Nem York: Thieme-Stratton; 1980.
9. Kinney SE. Postinflammatory ossicular fixation in tympanoplasty. The Laryngoscope. 1978;88(5):821-38.
10. Mangat KS, Morrison GA, Ganniwalla TM. T-tubes: a retrospective review of 1274 insertions over a 4-year period. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 1993;25(1-3):119-25.
11. Tos M, Stangerup SE. Hearing loss in tympanosclerosis caused by grommets. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 1989;115(8):931-5.
12. Wielinga EW, Kuijpers W, Tonnaer EL, Jap PH. An experimental model for tympanosclerosis. A preliminary report. Acta oto-laryngologica. 1988;105(5-6):537-42.

13. Schünke M. Prometheus-Lernatlas der Anatomie: Innere Organe; 118 Tabellen: Georg Thieme Verlag; 2009. 140 p.
14. Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD. Head & neck surgery--otolaryngology: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 2239-302 p.
15. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. 47-73 p.
16. Rosen CA, Johnson JT. Bailey's Head and Neck Surgery--otolaryngology Review: Wolters Kluwer Health; 2014. 2254 p.
17. Wajnberg J. The true shape of the tympanic membrane. The Journal of laryngology and otology. 1987;101(6):538-41.
18. Paco J, Branco C, Estibeiro H, Oliveira ECD. The posterosuperior quadrant of the tympanic membrane. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009;140(6):884-8.
19. Lim DJ. Human tympanic membrane. An ultrastructural observation. Acta otolaryngologica. 1970;70(3):176-86.
20. Schuknecht HF, Gulya AJ. Anatomy of the temporal bone with surgical implications: Lea & Febiger; 1986.
21. Putz R, Pabs R. Sobotta insan anatomisi atlası. Münih: Beta Basın yayın Dağıtım. 2001;1:387.
22. Pickles JO. An Introduction to the Physiology of Hearing. Academic press. 1982.
23. Wever EG, Lawrance M, Smith KR. The middle ear in sound conduction. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 1948;48:19-35.
24. Smith CA, Lowry OH, Wu ML. The electrolytes of the labyrinthine fluids. The Laryngoscope. 1954;64(3):141-53.
25. Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Niparko JK, Lund VJ, et al. Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014. 2139 p.
26. Lee JH, Marcus DC. Endolymphatic sodium homeostasis by Reissner's membrane. Neuroscience. 2003;119(1):3-8.
27. Sanna M, Russo A, Donato GD. Color Atlas of Otoscopy From Diagnosis to Surgery: Thieme; 1999.
28. Ferlito A. Histopathogenesis of tympanosclerosis. The Journal of laryngology and otology. 1979;93(1):25-37.

29. Makishima K, Toriya Y, Inoue S, Nakashima T, Igarashi Y. Clinicopathologic studies in tympanosclerosis. *The American journal of otology*. 1982;3(3):260-5.
30. Mann W, Beck C, Schaefer HE. The significance of calcium antagonists in rat experimental tympanosclerosis. *Archives of oto-rhino-laryngology*. 1987;243(6):382-6.
31. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(5):1162-70.
32. Wielinga EW, Kerr AG. Tympanosclerosis. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1993;18(5):341-9.
33. Forseni M, Bagger-Sjoberg D, Hultcrantz M. A study of inflammatory mediators in the human tympanosclerotic middle ear. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2001;127(5):559-64.
34. Flodin MF, Hultcrantz M. Possible inflammatory mediators in tympanosclerosis development. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2002;63:149-54.
35. Dundar R, Inan S, Muluk NB, Cingi C, Ilknur AE, Katilmis H. Inhibitory effect of N-acetyl cysteine and ascorbic acid on the development of myringosclerosis: an experimental study. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2014;78(7):1019-25.
36. Karlidag T, Ilhan N, Kaygusuz I, Keles E, Yalcin S. Comparison of free radicals and antioxidant enzymes in chronic otitis media with and without tympanosclerosis. *The Laryngoscope*. 2004;114(1):85-9.
37. Forseni M, Eriksson A, Bagger-Sjoberg D, Nilsson J, Hultcrantz M. Development of tympanosclerosis: can predicting factors be identified? *The American journal of otology*. 1997;18(3):298-303.
38. Hermansson A, Emgard P, Prellner K, Hellstrom S. A rat model for pneumococcal otitis media. *American journal of otolaryngology*. 1988;9(3):97-101.
39. Udagawa N, Takahashi N, Katagiri T, Tamura T, Wada S, Findlay DM, et al. Interleukin (IL)-6 induction of osteoclast differentiation depends on IL-6 receptors expressed on osteoblastic cells but not on osteoclast progenitors. *The Journal of experimental medicine*. 1995;182(5):1461-8.
40. Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC. Interleukin-6. The major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1989;557:87-99; discussion 100-1.
41. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(4):678-83.

42. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12(5):1179-86.
43. Namazi MR, Parhizkar AR, Jowkar F. Serum levels of hypersensitive-C-reactive protein in moderate and severe acne. *Indian dermatology online journal*. 2015;6(4):253-7.
44. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2002;347(20):1557-65.
45. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
46. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
47. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4.
48. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*. 2001;286(3):327-34.
49. Kurtoglu E, Korkmaz H, Akturk E, Yilmaz M, Altas Y, Uckan A. Association of mitral annulus calcification with high-sensitivity C-reactive protein, which is a marker of inflammation. *Mediators of inflammation*. 2012;2012:606207.
50. Qin Y, Yang Y, Liu R, Cao X, Liu O, Liu J, et al. Combined Cathepsin S and hs-CRP predicting inflammation of abdominal aortic aneurysm. *Clinical biochemistry*. 2013;46(12):1026-9.
51. Daly K. Risk factors for otitis media sequelae and chronicity. *The Annals of otology, rhinology & laryngology Supplement*. 1994;163:39-42.
52. Smyth GD, Patterson CC, Hall S. Tympanostomy tubes: do they significantly benefit the patient? *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1982;90(6):783-6.
53. Gormley PK. Stapedectomy in tympanosclerosis. A report of 67 cases. *The American journal of otology*. 1987;8(2):123-30.
54. Rosenfeld RM. Evidence based otitis media. 2 ed. Rosenfeld RMB, C.D., editor. Hamilton & London: PMPH-USA; 2003. 120-35 p.

55. Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1990;4(11):2860-7.
56. Hebda PA, Alper CM, Doyle WJ, Burckart GJ, Diven WF, Zeevi A. Upregulation of messenger RNA for inflammatory cytokines in middle ear mucosa in a rat model of acute otitis media. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1998;107(6):501-7.
57. Larsson BM, Larsson K, Malmberg P, Palmberg L. Gram positive bacteria induce IL-6 and IL-8 production in human alveolar macrophages and epithelial cells. *Inflammation*. 1999;23(3):217-30.
58. Forseni M, Melhus A, Ryan AF, Bagger-Sjoberg D, Hultcrantz M. Detection and localization of interleukin-6 in the rat middle ear during experimental acute otitis media, using mRNA in situ hybridization and immunohistochemistry. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2001;57(2):115-21.
59. Suda T, Udagawa N, Nakamura I, Miyaura C, Takahashi N. Modulation of osteoclast differentiation by local factors. *Bone*. 1995;17(2 Suppl):87S-91S.
60. Hukkanen M, Hughes FJ, Bittery LD, Gross SS, Evans TJ, Seddon S, et al. Cytokine-stimulated expression of inducible nitric oxide synthase by mouse, rat, and human osteoblast-like cells and its functional role in osteoblast metabolic activity. *Endocrinology*. 1995;136(12):5445-53.
61. Haddad JJ. A redox microenvironment is essential for MAPK-dependent secretion of pro-inflammatory cytokines: modulation by glutathione (GSH/GSSG) biosynthesis and equilibrium in the alveolar epithelium. *Cellular immunology*. 2011;270(1):53-61.
62. Galicia-Moreno M, Favari L, Muriel P. Antifibrotic and antioxidant effects of N-acetylcysteine in an experimental cholestatic model. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2012;24(2):179-85.
63. Kasperska-Zajac A, Sztylc J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(10):1386-91.
64. D'Auria L, Mussi A, Bonifati C, Mastroianni A, Giacalone B, Ameglio F. Increased serum IL-6, TNF-alpha and IL-10 levels in patients with bullous pemphigoid: relationships with disease activity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 1999;12(1):11-5.
65. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(14):1387-97.

66. Ferri M, Faggioli GL, Ferri GG, Pirodda A. Is carotid stenosis correlated with tympanosclerosis. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2004;23(2):144-6.
67. Koc A, Uneri C. Genetic predisposition for tympanosclerotic degeneration. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2002;259(4):180-3.
68. Doluoglu S, Gocer C, Toprak U, Iriz A, Uyar M, Eryilmaz A. Increased carotid artery intima-media thickness in patients with tympanosclerosis: Common risk factors with atherosclerosis? *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2015;31(4):199-202.



14.ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler:

- Adı-Soyadı: Ayşe Vildan Torun
- Doğum yeri ve tarihi: Fatih/İstanbul, 21.06.1989
- Uyruğu: TC
- Medeni durumu: Evli
- İletişim adresi ve telefonu: Avrupa Konutları Kale, 7.Blok, 9.Daire, Cevizlibağ/İST, 0538 2458649, vildanozsan@gmail.com
- Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi:

- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 2006-2012
- Özel Fatih Anadolu Lisesi 2003-2006
- Oruçgazi İlköğretim Okulu 1995-2003

III- Ünvanları:

- Asistan Hekim
- Pratisyen Hekim

IV- Mesleki Deneyimi:

- Lice Halis Toprak Vakfı Devlet Hastanesi-Pratisyen Hekim (2012 Kasım-Aralık)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

- Türk KBB Vakfı

VI- Bilimsel İlgi Alanları

- Yayınları:
 1. Yılmaz S, **Ozsan AV**, Dikmen B, Uyar M, Altın F, Barut SG. Brakial Pleksus Schwannomu: OlguSunumu. 5-9 Kasım 2014, Antalya
 2. Paltura C, **Ozsan AV**, Acar G, Altın F, Celebi S, Ozkul MH. MaksillerKemikKisti: OlguSunumu. 5-9 Kasım 2014, Antalya
 3. Paltura C, **Ozsan AV**, Altın F, Celebi S, Ozkul MH, Yılmaz S. Maksiller Sinüs Mukoseli: OlguSunumu. 5-9 Kasım 2014, Antalya

4. **Ozsan AV**, Gezinadam Z, YuceantAcar G, Salvız M, Ozkul MH, Bayram A. OlguSunumu: Nazal Septumun Az Diferansiye Karsinomu. 11. TürkRinolojiKongresi 16-19 Nisan 2015, Antalya
5. Gezinadam Z, Ugurlar M, **Ozsan AV**, Chatzi T, Acar G, Ozkul MH. Frontal Sinüs Mukoseli. SözlüSunum: 11. TürkRinolojiKongresi 16-19 Nisan 2015, Antalya.
6. Açıklan RM, **Ozsan AV**, Gezinadam Z, Yanık HT, Coşkun SC, Hacı C, Yorguner NE, Kaya H, Nüks Dev Hücreli Larenks Tümörü: Olgu Sunumu ve Literatür Taraması, 26-30 Ekim, Antalya

VII- Bilimsel Etkinlikleri

VIII- Diğer Bilgiler

- 36. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (5-9 Kasım 2014)
- 11. Türk Rinoloji Kongresi (16-19 Nisan 2015)
- 7.Cerrahpaşa Temporal Kemik Diseksiyon Kursu (3-4 Ekim 2015)
- 1.Cerrahpaşa ESC Kadavra Diseksiyon Kursu (19-20 Mart 2016)
- 12. Türk Rinoloji Derneği Kongresi (21-24 Nisan 2016)
- İstanbul KBB BCC Uzmanları Derneği 8. Kongresi-Sapanca (22-25 Eylül 2016)
- 13. Kadavra Uygulamalı Endoskopik Sinüs Cerrahi Kursu-Dokuz Eylül Üniversitesi KBB ABD (21-22 Ekim 2016)
- Yüz Plastik Cerrahisi ve Rinoplasti Taze Donmuş Kadavra Diseksiyon Kursu-TOBB ETÜ Tıp Fakültesi (22-24 Aralık 2016)
- Burnun Cilt İle Estetik Buluşması (5-17 Eylül 2017)
- Yüz Plastik Cerrahisi Derneği 11. Ulusal Toplantısı (23-25 Kasım 2017)
- Yüz Plastik Cerrahisi ve Rinoplasti Taze Donmuş Kadavra Diseksiyon Kursu-TOBB ETÜ Tıp Fakültesi (2-3 Aralık 2017)