

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK-BURUN-BOĞAZ VE BAŞ-BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİMDALİ

KRONİK ORTA KULAK ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA ORTA
KULAK MUKOZASINDA BİYOFİLM OLUŞUMUNUN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. İLKER AKYILDIZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. K. KEMAL UYGUR

ANKARA-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bilgi ve deneyimleri ile yanımda olan değerli hocalarım Prof. Dr. Suat Özbilen'e, Prof. Dr. Erdoğan İnal'a, Prof. Dr. Nebil Göksu'ya, Prof. Dr. Fikret İleri'ye, Prof. Dr. Ahmet Köybaşıoğlu'na, Prof. Dr. İsmet Bayramoğlu'na, Prof. Dr. Yusuf Kemaloğlu'na, Prof. Dr. Sabri Uslu'ya, Prof. Dr. Yıldırım Bayazıt'a, Doç. Dr. Metin Yılmaz'a, Doç. Dr. Alper Ceylan'a ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma; tezimin laboratuvar aşamasında büyük yardımları olan Histoloji Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Gülnur Take'ye, ayrıca tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen eşim Dicle Akyıldız'a, annem Hamiyet Akyıldız ve babam Bahtiyar Akyıldız'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin oluşum aşamasında her zaman desteğini esirgemeyen, medikal ve paramedikal eğitimimize önemli katkıları olan değerli tez hocam Prof. Dr. K. Kemal Uygur'a ayrıca saygılarımı sunarım.

Kliniğimizin kurucusu çok değerli bilim adamı ve hocamız Prof. Dr. Necmettin Akyıldız'a ayrıca saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
1) İÇİNDEKİLER	iii
2) KISALTMALAR.....	vii
3) GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
4) GENEL BİLGİLER	2
4.1)Embriyoloji	2
4.1.1)Kemikçik Gelişmi	2
4.1.2)Orta Kulak ve Mastoid Hücrelerin Gelişimi.....	3
4.1.3)İç Kulak Yapılarının Gelişimi.....	4
4.2)Anatomi.....	5
4.2.1)Temporal Kemik Anatomisi	5
4.2.1.1)Skvamöz Parça	6
4.2.1.2)Mastoid Parça	7
4.2.1.3)Timpanik Parça.....	8
4.2.1.4)Petröz Parça	8
4.2.2)Dış Kulak Anatomisi	11
4.2.3)Orta Kulak ve Mastoid Anatomisi	12
4.2.4)İç Kulak Anatomisi	16
4.2.5)Östaki Borusu Anatomisi.....	17
4.3)Histoloji.....	19
4.4)Mikrobiyoloji	19
4.5)Epidemiyoloji.....	20
4.6)Risk faktörleri	22
4.7)Etyopatogenez.....	22
4.7.1)Östaki Borusu Fonksiyonu	22
4.7.2)Gastro-Özefagial Reflü.....	23
4.7.3)Mikrobiyoloji.....	23
4.7.4)İmmünoloji ve Genetik	24
4.8)İlişkili Hastalıklar.....	25
4.8.1)Wegener Granülamatozisi.....	25

4.8.2)Histiyositozis-X	25
4.8.3)Tüberküloz	26
5) TANIM VE SINIFLAMA	28
5.1)Otitis Medianın Zamana Göre Sınıflandırılması.....	28
5.1.1)Akut Otitis Media	28
5.1.2)Subakut Otitis Media	28
5.1.3)Kronik Otitis Media.....	28
5.1.3.1)Kronik Süpüratif Otitis Media	28
5.1.3.2)Kronik Effüzyonlu Otitis Media	29
5.2)Otitis Medianın Histopatolojik Sınıflaması	29
5.2.1)Akut	29
5.2.2)Kronik	29
5.2.3)Subakut	29
5.3)Kronik Otitis Medianın Sınıflandırılması	30
5.3.1)Kronik Basit Otitis Media.....	30
5.3.2)Kronik Mukozal Otitis Media.....	31
5.3.3)Kronik Kolestomatolu Otitis Media	31
5.3.3.1)Konjenital Kolestomat	31
5.3.3.2)Akkiz Kolestomat	31
6)KRONİK OTİTİS MEDİALİ HASTALARDA KLİNİK BELİRTİLER VE TANI.....	33
6.1)Anamnez	33
6.2)Fizik Muayene	34
6.3)Görüntüleme Yöntemleri	35
7) KRONİK OTİTİS MEDİA DA TEDAVİ SEÇENEKLERİ	37
7.1)Medikal Tedavi	37
7.2)Cerrahi Tedavi.....	38
7.2.1)Radikal Mastoidektomi.....	39
7.2.2)Modifiye Radikal Mastoidektomi.....	40
7.2.3)Mastoidektomili Timpanoplasti.....	40
7.2.4)Mastoidektomisiz Timpanoplasti.....	40

8) BİYOFİLM	43
8.1)Giriş.....	43
8.2)Tarihçe ve Tanım	44
8.3)Biyofilm Oluşumu	45
8.4)Biyofilm İncelenmesi ve Ölçümü	46
8.5)Antimikrobial Ajanlara Rezistans	47
8.5.1)Antimikrobial Ajanların Geç Penetrasyonu.....	48
8.5.2)Biyofilm Oluşturan Organizmaların Büyüme Hızlarının Değişmesi	48
8.5.3)Biyofilm Oluşumuna Bağlı Meydana Gelen Fizyolojik Değişimler	49
8.6)Biyofilmle İlişkili İnsan Enfeksiyonları	49
8.6.1)Enfektif Endokardit	49
8.6.2)Otitis Media	50
8.6.3)Kronik Bakteriyel Prostatit	50
8.6.4)Kistik Fibrozis	51
8.6.5)Periodontit	51
8.7)Tıbbi Cihazlarda Biyofilm Oluşumu.....	52
8.7.1)Prostetik Kalp Kapakçıkları.....	52
8.7.2)Santral Venöz Kateterler	53
8.7.3)Üriner Kateterler	53
8.7.4)Kontakt Lensler.....	53
8.7.5)İntrauterin Cihazlar	54
9) HASTALIK VE BİYOFİLM İLİŞKİSİ.....	55
9.1)Mikroorganizmaların Kopup Dolaşıma Katılması	55
9.2) Endotoksin Üretimi	55
9.3) Konakçı İmmün Sistemine Rezistans	56
9.4) Dirençli Mikroorganizma Nesillerinin Geliştirilmesi	56
10) BİYOFİLM OLUŞUMUNU ENGELLEME STRATEJİLERİ	57
11) GEREÇ VE YÖNTEM.....	59
11.1)Hastaların Seçimi ve Hazırlanması	59
11.2)Spesmenlerin Işık Mikroskopi ve Elektron Mikroskopi ile İncelenmesi.....	60
11.3)İstatistik.....	60
12) BULGULAR.....	61

13) TARTIŞMA VE SONUÇ	72
14) ÖZET	79
15) SUMMARY	81
16) KAYNAKLAR	82

2) KISALTMALAR

A	: Arteria
AKG	: Akıntılı Kulak Grubu
AKİ	: Arteria Karotis İnterna
AMM	: Arteria Meningea Media
AOKG	: Akıntılı Olmayan Kulak Grubu
AOM	: Akut Otitis Media
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CFTR	: Cystic Fibrosis Transmembran Regulator
CLSM	: Confokal Lazer Scanning Mikroskop
DKY	: Dış Kulak Yolu
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksi Ribonükleik asit
EKG	: Elektro Kardiyogram
EM	: Elektron Mikroskobu
ESC	: Endoskopik sinüs cerrahisi
FL	: Foramen Lacerum
FM	: Foramen Mastoideum
FO	: Foramen Ovale
FS	: Foramen Spinozum
GÖR	: Gastro-Özefagial Reflü
HSSE	: Hava Saf Ses Eşikleri
HT	: Hipertansiyon
JB	: Juguler Bulbus
KAS	: Konuşmayı Ayırt Etme Skoru
KBP	: Kronik Bakteriyel Prostatit
KEOM	: Kronik Effüzyonlu Otitis Media
KF	: Kistik Fibrozis
KG	: Kontrol Grubu
KOM	: Kronik Otitis Media
KSOM	: Kronik Süpüratif Otitis Media

KSSE	: Kemik Saf Ses Eşikleri
LHH	: Langerhans Hücreli Histiositozis
LSSK	: Lateral Semi Sirküler Kanal
MBL	: Mannoz Bağlayıcı Lektin
MIC	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MM	: Multipl Myelom
MN	: Mono-Nükleer
MP	: Mastoid Parça
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	: Modifiye Radikal Mastoidektomi
N.	: Nervus
NBTE	: Non-Bakteriyel Trombotik Endokardit
OM	: Otitis Media
Örn.	: Örneğin
PCR	: Polimerase Chain Reaction
PORP	: Parsiyel Ossiküler Chain Replacement Protesis
PP	: Petröz Parça
Pros.	: Prosesus
PMN	: Polimorfo-Nükleer
RNA	: Ribo-Nükleik Asit
ROM	: Rekürren Otitis Media
SEM	: Scanning Elektron Mikroskobu
SKM	: Sterno-Kleido-Mastoid
SNİK	: Sensöri Nöral İşitme Kaybı
SOM	: Sekretuar Otitis Media
SP	: Skuamöz Parça
Str	: Stratum
SVK	: Santral Venöz Kateter
Tbc	: Tüberküloz
TK	: Temporal Kemik
TORP	: Total Ossiküler Chain Replacement Protesis
TP	: Timpanik Parça

ÜS YE : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

Vb. : Ve Benzeri

χ^2 : Ki-kare testi

3) GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik otitis media (KOM) düşük sosyoekonomik statü ile orantılı olarak özellikle gelişmekte olan toplumlarda sık görülen bir hastalıktır. Etyopatogenezi ve epidemiyolojisi hakkında ayrıntılı çalışmalar yapılmış olmasına rağmen gelişmiş ülkelerde bile tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın görüldüğü bireylerde daha önceki yıllarda ciddi komplikasyonlara yol açıp mortaliteye neden olurken, günümüzde güçlü antibiyotiklerin ve yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte mortalite oranları azalmasına rağmen fonksiyonel kayıplara neden olarak yaşam kalitesini düşürmeye devam etmektedir. Etyolojide daha önceden geçirilen otit atakları, östaki disfonksiyonu ve özellikle son yıllarda popüler hale gelen biyofilm oluşumu suçlanmıştır.

Geçirilen otit ataklarının süregelen hale gelmesi, hastalığın kronik bir seyri olup tedavide mutlaka cerrahiye ihtiyaç duyulması bu hastalıkta da biyofilm oluşumunun etyolojide etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle bu tez çalışmasında kronik otitli hastaların orta kulak mukozalarında biyofilm oluşumu ve etyolojideki yeri tartışılmıştır. Bu sayede hastaların daha iyi tıbbi hizmet alabilmesi amaçlanmıştır.

4) GENEL BİLGİLER

4.1)Embriyoloji

Dış kulak yolu Mandibular ve Hyoid arklar arasında kalan birinci Brankial Yarıktan gelişir. Kulak zarı ise birinci brankial yarık ile birinci Faringeal Poşun birbirine teması ile oluşur. Ektoderm ile Endoderm arasında kalan ve Mezoderme ait olan kısım ise incelerek kulak zarının fibröz tabakasını oluşturur. Bu bağlamda kulak zarı her üç embriyolojik tabakadan köken almış olur. Kulak zarı gestasyonun 9.-16. haftalarında timpanik halka ile birleşerek normal annulus- kulak zarı anatomisini oluşturur [1].

Gestasyonun 3. haftasında orta kulak Tubotimpanik Resesden gelişir. Tubotimpanik Reses 1. ve kısmen de 2. Faringeal Poşun genişlemesi ile oluşmaktadır. Tubotimpanik Reses 7. hafta sırasında ikinci Brankial Ark tarafından sınırlandırılır bu sayede medialde östaki tüpü, lateralde orta kulak gelişir [2,3].

4.1.1)Kemikçik Gelişimi

Orta kulak kemikçikleri, kaslar ve tendonlar birinci Faringeal Poş epiteli ile birlikte mezenkimden gelişmektedir. Tensör timpani kası ve tendonu birinci Brankial Ark'tan gelişmektedir ve Trigeminal Sinirin Mandibuler dalından innerve olmaktadır. Stapedius kası ikinci Brankial Ark mezoderminden gelişir ve 7. kranial sinir tarafından innerve edilir. Kemikçik gelişimi gestasyonun 4–6 haftalarında başlar. Bu zamanlarda nöral krest mezenkimi 7. sinir tarafından 1. ve 2. Brankial Arka bölünür. Nöral krest mezenkiminin gelişmesi orta kulakta kemikçiklerin gelişmesine neden olmaktadır. Malleus'un başı, Proses. Brevis, İnkus gövdesi 1. Brankial Ark mezoderminden gelişmektedir (mandibuler ark). Manibrium Mallei, İnkus uzun kolu, Stapes başı, boynu ve bacakları ve tabanının orta kulağa bakan yüzü ikinci Brankial

Arktan gelişmektedir (hyoid ark). Stapesin tabanının mediali ve annuler Stapedial ligament otik kapsülden gelişmektedir. Otik kapsül gestasyonun 22. haftada erişkin boyutuna gelmektedir. Gestasyonun 6. haftasında nöral krest mezenkimi kemikçiklerin kartilaj modellerini oluşturur. Kemikçikler gestasyonun 15–18. haftalarında erişkin boylarına ulaşır 30. haftada ise tamamen osifiye olurlar. İnkus ve Malleus ilk başlarda hücreler topluluğu halinde iken 8–9 haftalarda İnkudo-Malleolar ekleme denk gelen yerden ayrılarak iki ayrı kemikçik haline gelirler. Kemikçikler etrafındaki mezenkimal doku rezorbe olunca kemikçikler serbest hale gelirler ve orta kulak mukozası kemikçikler etrafını sararak mezenter gibi bir yapı ile orta kulağa asarlar. 5–6. haftalara kadar var olan geçici Stapedial arter yanında stapes gelişir. Gestasyonun 10. haftasında Stapedial arterin iyice gerilemesi ile Stapes karakteristik şekline kavuşur. 6. ay ile birlikte kemikçikler erişkin boyutlarına gelirler. Orta kulak, yuvarlak pencere, oval pencere ve kulak zarı ise erişkin boyutlarına doğumda ulaşırlar.

4.1.2)Orta Kulağın ve Mastoid Hücrelerin Gelişimi

Otik kapsülün laterale doğru yer değiştirmesi ise oluşan Tegmen Timpani orta kulağı üstten kapatır. Anterior epitimpanik duvar ve lateral timpanik kavite SP tarafından oluşturulurlar [4]. Gestasyonun 3. ayı ile birlikte orta kulağı dolduran mezenkimal doku geriler vakuolizasyon olur ve bu sayede orta kulak bir boşluk haline gelir. Orta kulağın genişlemesi ve boşluk haline gelmesi 30. hafta civarında tamamlanır. Epitimpanumun genişlemesi ve boşluk haline gelmesi ise 3–4 hafta daha devam eder. 20. hafta civarında epitimpanumun lateralinden ek bir genişleme ortaya çıkar bu da antrumunu oluşturur. 34–35. haftalara kadar devam ederek genişler. Mastoid hücrelerin

havalanması yaklaşık olarak 33. haftada başlar. Mastoid hücre havalanmasını doğumdan sonra tamamlar. Doğumda mastoid apeks gelişmemiştir. Ancak SKM kasının traksiyonu doğrultusunda 1 yaşa kadar mastoid apeks gelişimi devam eder.

4.1.3)İç Kulak Yapılarının Gelişimi

Membranöz labirent ve onu çevreleyen kemik labirentin boyutları doğumda erişkin boyutlarına ulaşır. Kemik labirentteki periosteal tabaka ile gelişmekte olan endolenfatik sistem ise tam olarak erişkin boyutlarında değildir. Gestasyonun 22. gününde her iki taraftaki Rombensefalon ektodermi otik modelleri oluşturmak amacı kalınlaşmaya başlar. Bu bölge invagine olarak otik ve odituvar vezikülleri oluşturur. Her bir vezikül ventral ve dorsal komponente ayrılır. Bu sayede ventral komponentten sakkül ve duktus kohlearis oluşurken dorsal komponentten ise utrikül, yarım daire kanalları ve endolenfatik kanal oluşur. Bu epitel yapıları membranöz labirent olarak bilinir [1,5].

Gestasyonun 6. haftasında sakkülün tubuler büyümesi neticesinde duktus kohlearis oluşur. 8. hafta sıralarında 2,5 dönüşünü tamamlar. Duktus reuniens sakkül ile yeni oluşan duktus kohlearisi birbirine bağlayan bir yapı şeklinde kalır. Duktus kohlearis etrafındaki mezenkimal doku kartilaj haline dönüşür ve 10. haftada bu kartilaj yapı vakuolize olarak içinde perilenfin dolaştığı skala vestibuli ve skala timpani halini alır. Kohlear duktusun içindeki epitel hücreleri iç ve dış olmak üzere ikiye ayrılır. İçtekiler (spiral limbus) dıştakiler ise korti organı gelişimine neden olurlar. Her iki hücre grubu da jelatinöz bir materyal salgırlar bu da tektoryal membranın gelişimine neden olur [4]. İçinde kohlear siniri barındıran modiulus membranöz kemikten gelişir. 20-21. haftalarda modiulus içinde kemik formasyonu oluşmaya başlar 25. hafta civarında ise osifikasyon neredeyse tamamlanır [6].

6. hafta civarında utrikülün invaginasyonları neticesinde semisirküler kanallar oluşmaya başlar. Her bir invaginasyon dışa doğru gelişir diğer invaginasyonlar ile birleşerek yarım daire kanallarının gelişimine neden olurlar. 7. hafta civarında nöroepitelyal yapıdan orjin alan köprü biçiminde bir yapı (krsita) ampulla oluşumuna neden olur. Ampullalar utriküle açılırlar. 11. hafta civarında bu nöroepitelyal yapılar gelişimini tamamlar [4].

Gestasyonun 4. haftasında otik vezikülden 8. sinir ganglionu gelişmektedir. Bu hücreler hayatları boyunca bipolar nöronlar olarak kalmaktadırlar bu şekilde bir tarafları beyin sapına giderken diğer uçları ise iç kulaktaki sensöriyal epitele giderler [1].

4.2)Anatomi

4.2.1)Temporal Kemik Anatomisi

Temporal Kemik (TK) yerleşimi, şekli, fonksiyonları, barındırdığı anatomik yapıları nedeni ile anatomistlerin ilgisini çekmiştir. Kafatasının lateral yüzünü oluştururken inferior yüzü ile kafa tabanının yapısına katılır. Beş adet ayrı kranial ve fasiyal kemik ile eklem yaparken, içinden birçok nöral ve vasküler yapının geçtiği foramenleri ve açıklıkları oluşturur. Ayrıca TK içinde Vestibüler ve Kohlear sistemin periferik kısmını oluşturan dış kulak, orta kulak ve iç kulağı barındırır. Bunun dışında Vestibüler ve Kohlear sinirleri, 7. kranial sinir ve kanalını (Fallop Kanalı), A. Karotis İnternanın kanalını (Kanalıs Karotikus) ve intrakranial bölgenin venöz drenajını juguler ven aracılığı ile ve sağ atriuma boşaltan Sigmoid Sinüs ile Juguler Bulbusu içerir. TK ile ilgili patolojilerin iyi anlaşılması ve bu bölgeye yönelik olan cerrahi girişimlerin güvenle yapılabilmesi için TK anatomisinin doğru ve iyi bir biçimde anlaşılması gereklidir [7].

TK dört ana bölüme ayrılır: Skuamöz Parça, Mastoid Parça, Timpanik Parça ve Petröz Parça. Bu dört parça bir kemiğin alt birimleri olduğu gibi ayrı birer kemikmiş gibi de ele alınabilir [8].

4.2.1.1)Skuamöz Parça

Skuamöz Parça (SP) bir kuşun açık kanadına benzer. Sfenoid Kemiğin büyük kanadı ve Parietal Kemiğin bir bölümü ile birlikte Orta Kafa Çukurunun yan duvarını oluşturur. Önde Zigomatik Ark ile devam ederek dış kulak yolunun (DKY) üst duvarını oluşturur. Bu bölgenin hemen inferior yüzünde Fossa Mandibularis adını alan girinti sayesinde Mandibula ile eklem yapar ve Temporo-mandibüler eklem yapısına katılır. DKY'nun ön tarafında Timpanik Parça (TP) ile Timpanoskuamöz suture oluşturur. SP medially Petröz Parça (PP) ile birleşerek petroskuamöz suture oluşturur. Önde Sfenoid Kemik ile eklem yapar ve Foramen Spinozumu (FS) oluşturur. Arteria (A.) Meningea Media FS içinden geçerek kafa içine girer. A. Meningea Media SP medial yüzünde ilerler ve burada kendisine ait sulcusunu oluşturur [8].

4.2.1.2)Mastoid Parça

Mastoid Parça (MP) modern anatomistler tarafından ayrı bir kemik olarak ele alınır. MP'nin üst kısmında, SP'nin alt hizasında Linea Temporalis Inferior denilen bir hat bulunur ve temporal kemik cerrahisinde kullanılan önemli bir nirengi noktasıdır. DKY'nun arka üst kısmında Spina Suprameatus (Henle Dikeni) denilen bir çıkıntı bulunur. Bu spinanın arkasında çocukluk döneminde vasküler yapıların geçtiği delikli bir alan bulunur (Area Kribrosa). Mastoid kemiğin alt yüzüne Sterno-Kleido-Mastoid (SKM) kası yapışır ve bu adele tonusu mastoid havalı hücre sisteminin gelişmesi açısından önemlidir. Mastoid kemik dış yüzünde bu bölge cildinin venöz drenajını sigmoid sinüse boşaltan venlerin geçtiği Foramen Mastoideum (FM) bulunur. İçinde

Vena Emmiseria'yı ihtiva eder. Mastoid kemik içinde orta kulak gaz alış-verişi için çok önemli olan havalı hücre sistemi bulunmaktadır. Bu hücrelerin orta kulağa en yakın ve en büyük olanına Antrum Mastoideum denilmektedir [9]. Antrum girişine paralel ince bir kemik levha bulunabilir. Bu ince kemik levha petroskuamöz sütürün kalıntısıdır ve gelişim sürecinde gerilemez ise Körner Septumu adı ile anılır. Temporal kemik cerrahisi sırasında antruma girişi zorlaştırabilir. Gelişim sürecinde mastoid hücrelerin pnömotizasyonu direkt olarak mastoid kemiğin boyutu ile ilgilidir. Genetik etkiye veya gelişim sürecindeki kronik inflamasyonlara bağlı olarak mastoid havalanma çok veya minimal olabilir. Havalanma antrumdan mastoid apekse doğru olmaktadır. Buradan perifasyal, interlabirentin bölgeye doğru olmaktadır. Bazende petröz apekse ve skuamöz parçaya doğru havalanabilir.

4.2.1.3)Timpanik Parça

Timpanik Parça (TP) SP'nin inferiorunda MP'nin önünde yer alır. Timpanoskuamöz ve Timpanomastoid sütürü oluşturur. Bu sütürler cerrahi sırasında DKY cildinin elevasyonunu zorlaştırır ve timpanomeatal flepte yırtılmalara neden olabilir. Timpanik kemik DKY'nun posterior inferior ve anteriorunu oluşturur ve DKY şeklinden sorumludur. Aynı zamanda Temporo-Mandibuler eklemin posteriorunu oluşturur. Timpanik kemiğin mediali annuler sulkus ile sonlanır ve buraya anulus fibrosus oturur. Inferiora doğru Kanalis Karotikusun medialinde stiloid proçesi oluşturur. Stilomastoid foramenin posteromedialinde stilomastoid foramen den fasial sinir boyuna çıkar.

4.2.1.4)Petröz Parça

Temporal kemiğin en medial bölümü olup şekli üç yüzlü bir piramide benzer. Piramidin üst yüzü orta kafa çukurunun tabanını oluşturur. Medial yüzü arka kafa çukuru ile komşudur. Alt yüzü oksipital kemik ile eklemleşir. Petröz kemiğin ön ucu (petröz

apeks) sfenoid kemiğin büyük kanadı ile eklem yapar. Medialinde sfenoid sinüs, medial ve inferiorunda oksipital kemiğin klivusu ile eklem yapar.

-Üst Yüz.

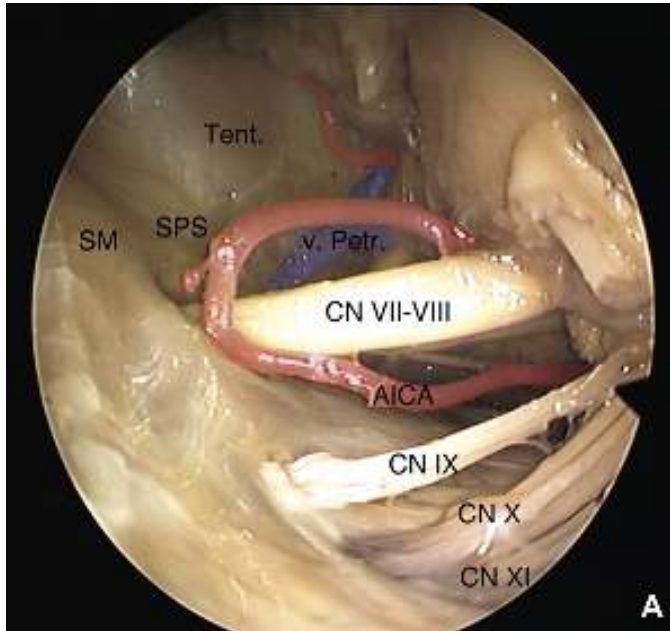
Üst yüz orta kafa çukurunun tabanını yaparken nöro-otolojik müdahalelerde çok önemli olan anatomik nirengi noktalarını ihtiva eder. Bu yüzün en ön kısmında Foramen Lacerum bulunur buradan İnternal Karotid arter kafa içine girer. FL medialinde N. Trigemini ganglionunun basısına bağlı olarak impressio trigemini bulunmaktadır. İmpressio Trigemini lateral ve anteriorunda Sfenoid kemiğin büyük kanadı ile birleşim yerinde Foramen Ovale (FO) bulunmaktadır. Buradan N. Trigemini'un Mandibüler dalı infra temporal fossaya geçer. Foramen Spinozum, Forman Ovalenin postero-lateralinde olup A. Meningea Media kafa içine girer. Burada N. Fasiyalis'den ayrılan N. Petrozus Superfisiyalis Major seyreder. Ayrıca üst yüzde superior semisirküler kanalın çıkıntısı olan eminesiya arcuata bulunur. Ayrıca orta kulak çatısı olan tegmen timpani burada orta kafa çukuru ile komşudur [10].

-Medial Yüz

Medial yüz posterior kranial fossanın anterolateral yüzünü oluşturmaktadır. Üst kenar (Margo Superior) üst yüz ile arka yüzün birleşim yerindedir burada Sinüs Petrozus Superior bulunmaktadır. Bu sinüs Kavernöz Sinüs ile Sigmoid Sinüsü birbirine bağlamaktadır. Medial yüzün inferiorunda ise İnterior Petrozal sinüs bulunmaktadır ki bu da Kavernöz Sinüs ile Juguler Bulbusu birbirine bağlar. Medial yüzde en önemli anatomik yapı Porus Akustikus İnternustur. Porus Akustikus İnternus, vestibülün, modiolusun ve kohleanın bazal sarmalı'nın mediali ile sonlanmaktadır ve bu nokta fundus meatus olarak bilinmektedir. Fundus, horizontal plana paralel bir kemik ile superior ve inferior olmak üzere ikiye bölünür. Üstte kalan kısım sagittal plana paralel

bir kemik ile (Bill's Bar) ön ve arka olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki kemik çıkıntı fundusu 4 e böler anterior superiorda Fasial sinir, antero inferiorda Kohlear sinir, posteriorda superiorda Superior Vestibüler ve inferiorda İnferior Vestibüler sinir bulunmaktadır.

Porus Akustikus İternusun posteriorunda ve arkuat eminensin inferiorunda Subarkuat Fossa bulunmaktadır. Buradan subarkuat arter ve ven geçmektedir. Subarkuat fossanın posteriorunda küçük bir fissür veya depresyon alanı bulunmaktadır. Burası Aquaduktus Vestibulinin açıldığı yer olup Endolenfatik kese yerleşmektedir [11].

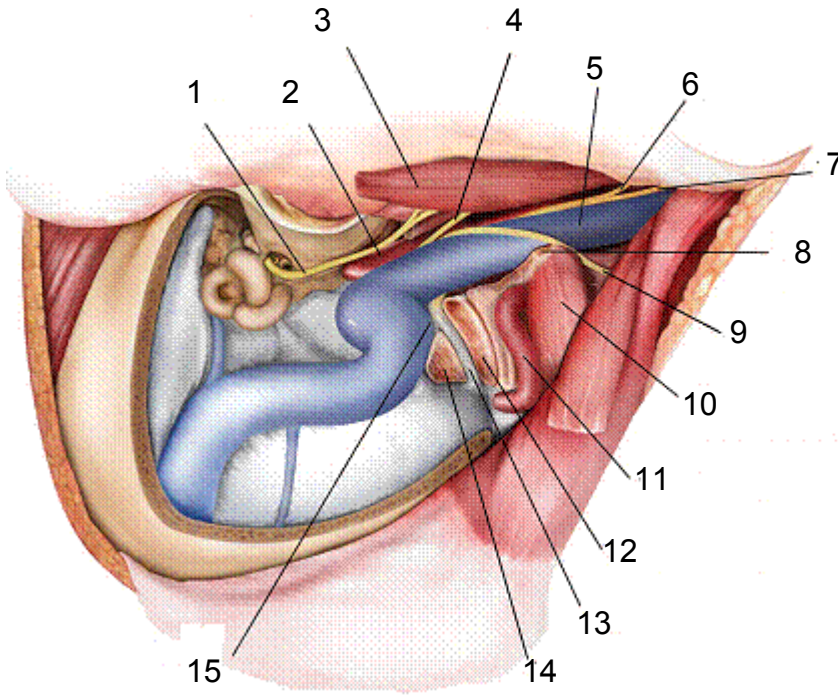


Resim 1- Petröz kemik medial yüz yapıları [10]

-Alt Yüz

Alt yüz oksipital kemik ile eklem yapar ve petrooksipital suture oluşturur. Burada lateralini Petröz kemiğin medialini ise Oksipital kemiğin oluşturduğu Foramen Jugulare bulunmaktadır. Juguler Foramenin önünde Petrooksipital sulkus bulunmaktadır ki burada Sinüs Petrozus İnferior bulunmaktadır. Juguler Foramenin önünde Sinüs Petrozus İnferior Juguler Bulbosa açılmaktadır. Ayrıca IX, X ve XI

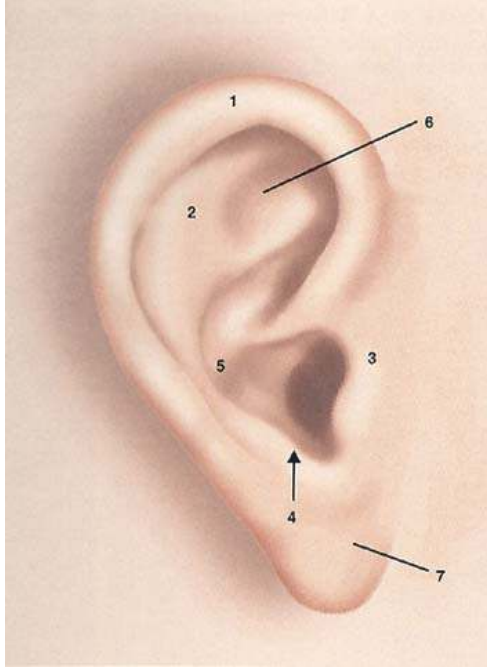
kranial sinirler venöz yapıdan fibrövasküler doku ile ayrılarak kraniumu buradan terk ederler. Juguler Foramenin ön ve laterali Karotid Kanalin çıkan kısmıdır. Kanal içinde İnternal Karotid Arter, sempatik sisteme ait sinir ağı bulunmaktadır. Burada Karotid Kanal sefalik yöne doğru yönelerek orta kulak boşluğunun ön kısmına, timpanik parçanın ön kısmına ve temporomandibüler eklemnin ön kısmına paralel bir hal alır. Östaki tüpünün timpanik açılımının medialinde ve kohleanın ön kısmında Karotid Kanal horizontal bir hal alır. Buradan petröz apekse doğru ilerleyip Karotis Sifonunu oluşturur ve kafa içine girer. Anteriordan bakışta Karotid Kanalin lateralinde iki adet açıklık bulunmaktadır. Üstteki tensor timpani kası içindir. İnferiordaki ise östaki tüpünün kemik kanalı içindir. İnferiordan bakıldığında Juguler Foramen stiloid proçesin medial ve posteriorundadır, Karotid kanalın ise posterior ve lateralindedir [12].



Resim 2- 1, Fasiyal Sinir; 2, İnternal Karotid Arter; 3, M. Digastrikus venter posterior; 4, N. Glossofaringeus; 5, internal jugular ven; 6, N. Hypoglossus; 7, N. Vagus; 8, C1 pros. Transversus; 9, N. Aksesorius; 10, M. Obliquus capitis inferior; 11, A. Vertebralis; 12, Oksipital Kondil; 13, C. Hypoglossus; 14, juguler tüberkül; 15, sigmoid sinüs alt ucu

4.2.2)Dış Kulak Anatomisi

Dış kulak; kepçe, DKY ve kulak zarının epitel katmanından oluşmaktadır [13,14]. Kepçenin kendine özgü bir kırıkdağ şekli vardır bunun üzerinde perikondrium ve deri bulunmaktadır. Heliks kepçenin en lateral ve en çıkıntılı yerini oluşturur. Lobül, heliksin tabanından aşağı doğru sarkar ve kırıkdağ içermez. Heliksin anterioru auriküler konka ile devam eder. Kavum konka denilen yapı dış kulak yolu kırıkdağı ile devam eder. Kavum konka bu noktada insisura terminalis denilen çentik ile kesintiye uğrar buranın önünde dış kulak yolunu örten üçgen şekilli tragus bulunur. Konkanın arka sınırını anti heliks oluşturur. Tragusun karşısında konkanın arka kısmında ise antitragus bulunur.



Resim 3- Sağ kulak. 1, Heliks; 2, Antiheliks; 3, Tragus; 4, Antitragus; 5, Kavum Konka; 6, Fossa triangularis; 7, lobül [8]

4.2.3)Orta Kulak ve Mastoid Anatomisi

Orta kulak boşluğunun lateralini kulak zarı, skuamöz parçanın oluşturduğu attik duvarı ve timpanik kemiğin oluşturmuş olduğu hipotimpanumun laterali oluşturur.

Kulak zarı (KZ) elips şeklinde, 8 mm -10 mm boyutlarında ve 0,1 mm kalınlığındadır. KZ timpanik parça üzerinde bulunan annular veya timpanik sulkus denilen bir oluğa oturur. Annuler sulkusa bağlı olan zarın geniş inferior kısmı pars tensa olarak adlandırılır. Üst kısımda manibriumun prosesus brevis'in üst kısmında kalan yerde timpanik sulkus ve annulus fibrozus bulunmaz. Mallesusun prosesus brevis'ine uyan bölgenin üzerinde kalan zar kısmına ise pars flaksida veya Shrapnel membranı denir [15]. Kulak zarının 3 tabakası vardır: dışta DKY cildi ile devamlı çok katlı yassı epitel, ortada fibröz tabaka, en içte de orta kulağın mukozası ile devamlı olan mukozal tabaka. Lamina propriada dışta radial uzanan içte ise sirküler tarzda uzanan fibröz dokular

mevcuttur [13-15]. Pars flaksida fibröz yapıları içermez bu nedenle basınç değişimlerine dayanıksızdır. Bu da retraksiyon poşları ve kolesteatom gelişiminde önemli rol oynar.

Kemikçik zincir KZ'nın medialinde yerleşmiştir. En lateraldeki kemik Malleus olup başı, boynu, manibriumu ve umbo'su mevcuttur. Malleus başı epitimpanumda bulunur ve İnkus gövdesi ile eklem yapar. Prussak boşluğu Mallesun başını epitimpanumun lateral duvarından ayırır ve sekonder kolesteatom gelişiminde önemli bir yoldur. Başın daha alt ve ön kısmında yerleşen yapı prosesus brevistir. Tensör timpani tendonu prosesus brevisin hemen inferioruna ve medialine yapışır.

İnkus kemikçiklerin ortada olanıdır. Gövdesi, kısa ve uzun kolu ve lentiküler prosesi mevcuttur. Kısa kolu İnkus gövdesinden posteriora doğru çıkar ve inkudal fossaya yerleşir. Aditus antrumun alt hizasındadır ve bu kolun doğrultusu fasial sinirin mastoid parçası için oldukça önemli bir nirengi noktasıdır. Uzun kol ise biraz daha uzun olup mediale mezo timpanuma doğru yönlenir. Uzun kol sonunda bir kemik plartform olan lentiküler proçes ile sonlanır ve stapes başı ile eklem yapar. En medialdeki kemik stapestir. Başı, ön ve arka bacağı ve tabanı mevcuttur tabanı ince bir kemik olup annuler ligament ile oval pencereye bağlıdır. Normal bir tabana mikroskop ile bakıldığında ince kemikten ışığı geçmesine ve perilenfin ışığı absorbe etmesine bağlı olarak mavi görünür. Otokleroz gibi hastalıklarda kalınlaştığı ve daha fazla ışığı yansıttığı için beyazımsı görünür.

DKY'dan Umbo, Manibrium ve pros. Brevis görülebilir. Bazende inkudostapedial eklem ve yuvarlak pencere nişinin gölgesi de görülebilir. DKY'nun en alt ve üst seviyelerinden geçirilen hat ile timpanik kavite 3 ana bölüme ayrılabilir. Bu hattın üzerinde kalan yere epitimpanum veya attik denilmektedir. Alltaki hattın altında kalan alana hipotimpanum denirken her iki hat arasında kalan yere ise mezo timpanum

denilmektedir. Epitimpanumun çatısına Tegmen Timpani denmektedir ve burası orta kulak ile orta kafa çukurunun ayırım yeridir. Hipotimpanumun tabanı ise JB ve AKİ ile orta kulak boşluğunu birbirinden ayırmaktadır. Mezo timpanumun östaki tüpüne doğru olan kısmına protimpan denir. Östaki açılımının hemen medialinde AKİ kanalının duvarı bulunmaktadır ve orta kulak medial duvarının yapısına katılmaktadır. Östaki açılımının hemen superiorunda supratubal reses bulunmaktadır.



Resim 4- Sol timpanik kavitenin, kulak zarının ve DKY arka duvarının kaldırıldıktan sonraki görünümü. Promontoryum diseke edilmiş kohlea açılmış durumda. 1-Malleus manubriumu. 2-Malleus başı. 3-İnkus gövdesi. 4-İnkus uzun kolu. 5-İnkus kısa kolu. 6-İnkudostapedial eklem. 7-Piramidal eminens ve stapes tendonu. 8-Yuvarlak pencere nişi. 9-Kohleanın bazal sarmalı. 10-Kohleanın orta sarmalı. 11-Tensör timpani kasının semikanalı. 12-Östaki tüpünün timpanik açılımı. 13-fasiyal sinirin timpanik segmenti. 14-lateral semisirküler kanal [8]

Orta kulak boşluğunun mediali aynı zamanda iç kulak yapılarının lateralini oluşturmaktadır. Kohleriform proses mezotimpan ile epitimpan arasındaki sınırı oluşturmaktadır ve tensor timpani tendonu buradan malleus başına uzanmaktadır. Kohleriform prosesin hemen önünde Tensör Timpani kasının semi kanalı mevcuttur. Bu semikanalın hemen inferioru östaki tüpüne aittir. Kohleriform prosesin hemen

medialinde ve posteriorunda fallop kanalı ve fasial sinirin timpanik parçası bulunmaktadır. Kohleriform prosesin hemen inferioru promontoryum olmaktadır. N. Glossofaringeus'un timpanik dalı burada seyretmektedir. Promontoryumun posterosuperiorunda fasial kanalın inferiorunda oval pencere ve stapes bulunmaktadır. Promontoryumun posteriorunda oval pencerenin inferioruna doğru yuvarlak pencere nişi ve membranı bulunmaktadır.

Epitimpanumun posterioru aditus antrum olarak devam etmektedir ve epitimpanum ile antrum arasında bir bağlantı kurmaktadır. Mezotimpanın posteriorunda fasial sinirin 2. dirseği, mastoid segment, lateralde fasyal reses medialde ise sinüs timpani denilen çıkmazlar bulunmaktadır. Fasial resesin medial yüzünde piramidal eminens denilen kemik çıkıntı bulunmaktadır ve fasial sinir bu kemiğin posteriorunda bulunmaktadır. Stapes kasının tendonu bu kemik çıkıntı içinden çıkmaktadır. Piramidal eminensin medialinde sinüs timpani bulunmaktadır. Stapes tendonu buradan çıkıp stapesin başı ve arka bacağı arasında boyun kısmına yapışır. İnkusun kısa kolu, korda timpani fasyal resesi açmak için yapılan posterior timpanotomi sırasında göz önüne alınan iki önemli anatomik yapıdır. Koklear implant operasyonlarında oval pencere ve yuvarlak pencere nişi, skala timpani'nin bulunması için 2 önemli yapıdır.

Piramidal eminensin lateralinde DKY'dan Korda Timpani Fasial sinirden ayrılır ve orta kulağa girer. Malleus boynunun arkasından, inkus uzun kolu önünden petroskuamöz fissüre girer buradan infratemporal fosaya geçerek N. Mandibularisin dalı olan N. Lingualise katılır ve bu sinir içinde Submandibuler gangliona giderek dilin tat duyusu ve parasempatik komponentlerini taşır. Tensör timpani kasının motor innervasyonu 5. kranial sinir tarafından olmaktadır. Stapedius kası ise 7. kranial sinir tarafından innerve edilmektedir. Orta kulağın kanlanması hem internal hemde eksternal karotid

sisteminden olmaktadır [13]. Superior Petrozal ve Superior Timpanik arterler A. Meningea Media'dan (AMM) gelir (Eksternal Karotid Arterden). Fasial hiatustan girerek genikulat ganglion ve fasial siniri kanlandırırlar. AMM'dan ayrılan superior petrozal arter fallop kanalı boyunca devam eder ve stilomastoid arter ile mastoid parça üzerinde bir pleksus oluşturur. Bu pleksustan gelen damarlar aynı zamanda inkudo stapedial eklemi de beslerler. Yine AMM'dan ayrılan superior timpanik arter orta kulağa anterosuperiordan girer ve epitimpanum ile tensor timpani kasını kanlandırır. İnternal maksiler arterden ayrılan anterior timpanik arter bu bölgenin superior ve lateral kısmını kanlandırır. Assendan faringeal arterden ayrılan inferior timpanik arter orta kulağa Jacobson siniri ile girer ve promontoryum ile hipotimpanumu kanlandırır. İnterior timpanik arter superior timpanik arter ile bir pleksus oluşturarak stapesi kanlandırır. Karotikotimpanik arterler internal karotid arterin dallarıdır. Karotid kanaldaki küçük deliklerden geçerek orta kulak boşluğuna girmektedirler. Genellikle küçüktürler ama paragangliom gibi patolojilerin varlığında 1mm den bile daha büyük olabilirler ve tümör rezeksiyonu sırasında kanamaya neden olabilirler.

4.2.4)İç kulak anatomisi

İç kulak PP derinliklerine saklanmıştır, denge ve işitmenin periferik organlarını barındırır. Yuvarlak ve oval pencere aracılığı ile orta kulakla, kohlear ve vestibüler akuaduktus ile de kafa içi ile bağlantılıdır. Karmaşık ve küçük yapısı nedeni ile inceleme güçlükleri gösterir.

İçte zar labirent dışta ise kemik labirent iç kulağın ana yapısını oluşturur. Zar labirent dıştaki kemik labirenti taklit eder ancak tamamen doldurmaz. Zar labirent içinde K^{+} 'dan zengin olan endolenf bulunur. Zar labirent ile kemik labirent arasında ise Na^{+} 'dan zengin perilenf bulunmaktadır. Kohleanın içini dolduran zar labirente duktus kohlearis

denir. Duktus reuniens aracılığı ile vestibüler sistem ile bağlantı kurar. Kohleanın dolayısı ile iç kulak işitme sisteminin komponenti internal akustik kanal (İAK) anteriorunda yerleşmiştir. İAK posteriorunda ise denge sistemine ait yapılar bulunur. Yarım daire kanalları, sakkül ve utrikül. Her iki anatomik yapının medialine doğru vestibüler ve kohlear sinirler ilerler ve İAK içinden beyin sapına kendilerine ait çekirdeklere giderler. Bundan sonrası hem vestibüler hem de kohlear sinirler için santral yollardır.



Resim 5- Kohleanın modiolus'a paralel kesiti. Modiolusa paralel seyreden kohlear sinir

4.2.5)Östaki borusu anatomisi

Östaki tüpü ile ilgili ilk modern araştırmalar İtalyan bir 16. yy anatomisti olan Bartolomeus Eustachius tarafından yapılmıştır ve östaki tüpüne adını vermiştir (Eustachius'dan gelmektedir.) [16]. 17 ve 18. yy da ise bu konudaki daha ileri çalışmalar Antonio Valsalva, (1666–1723) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacı östaki tüpünün anatomi ve fizyolojisi ile ilgili çalışmalarda bulunmuş olup kendi adı ile anılan manevrayı bulmuştur [17,18].

Erişkinlere göre değerlendirildiğinde çocuklarda östaki tüpü Frankfortun horizontal planına göre 10 derecelik bir açıda bulunmaktadır. Erişkinlerde ise bu açı 45 derecedir [18]. Bu az açılanma çocuklardaki orta kulak patolojilerinin fazla olmasını açıklamaktadır. Bazı araştırmacılar ise östaki tüpünün pasif klerensinden ziyade aktif kas hareketinin erişkinlerde ki azalmış patolojiden sorumlu olduğunu söylemişlerdir [19,20].

Küçük veya daralmış bir östaki tüpünün direkt olarak aktif hastalıkla ilgili olmadığını bildiren yayınlarda mevcuttur. Sade ve arkadaşları yaptıkları in vivo çalışmada östaki tüpünün daralması veya tıkanmasının yutkunma ile orta kulaktaki gaz akımını etkilemediğini bulmuşlardır [21].

Östaki tüpünün uzunluğu 31–38 mm civarında bildirilmiştir [22]. Östaki tüpünün normal anatomik seyri yukarıdan aşağı, arkadan öne ve lateralden mediale doğrudur. Bu seyir ile östaki tüpü sagittal planla 45 derece horizontal planla ise 30 derecelik bir açı yapar [23].

Östaki tüpü kanlanması A. Maksillaris internanın derin auriküler dalından, A. faringialis assendan ve A palatina assendan'dan gelmektedir [24]. Motor ve duysal innervasyonu otik ganglionun dallarından, sfenopalatin sinirden ve N. Glossofaringeusun faringeal pleksusa katılan dallarından gelmektedir. Sempatik innervasyon ise sfenopalatin gangliondan, otik gangliondan ve karotiko timpanik sinirden gelmektedir. Parasempatik innervasyon ise N. Glossofaringeusun timpanik dalından gelmektedir [25].

4.3)Histoloji

Östaki borusunu (ÖB) örten mukoza solunum yolu mukozasıdır. Genel olarak ÖB mukozasında bazal membran ile temas halinde olan dört hücre tipi mevcuttur: yüksek silindirik hücreler, titrekle tüylü hücreler, destek hücreleri ve farklılaşmamış bazal hücreler. Ancak bu mukoza tabakası, kıkırdak ÖB’da silindirik yalancı çok katlı epitel halinde iken, kemik ÖB’da ise daha basık silindirik epitel ya da 2–3 sıralı kübik epitel tarzındadır. Titrekle tüylü hücreler, goblet hücreleri ve bazal membran üzerine yerleşmiş olan bazal hücreleri içerirler. Titrekle tüylü hücreler ÖB’nun 4 ana fonksiyonundan biri olan drenaj için oldukça önemli olup titrekle tüylü hücre sayısı nazofarenkse doğru giderek artar. Goblet hücrelerinin sayısı da aynı şekilde nazofarenkse doğru artar. ÖB içini döşeyen mukoza kıvrımlar oluşturur bu kıvrımlar arasında fazla miktarda salgı bezi mevcuttur. ÖB kıkırdak kanalı dış kısmında ise “Ostman’ın yağ dokusu” denilen yağ dokusu mevcuttur. ÖB özellikle nazofarenkse açılan bölgesinde bol miktarda serömüköz salgı bezi bulunmaktadır. Nazofarenksi döşeyen mukoza ÖB içinde silindirik çok katlı silialı iken orta kulağa ve mastoid hücrelere doğru gidildikçe hücreler basıklaşır ve silia sayısında azalma meydana gelir. Orta kulağı döşeyen epitel tek katlı kübik epitel olup mastoid hücreleri ise daha basık tek katlı kübik epitel döşer [26].

4.4)Mikrobiyoloji

Kronik otiti olan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar; P. Aeruginosa, S. Aureus, Proteus, difteroid grubu etkenler ve anaerob bakterilerdir. Bu mikroorganizmalar orta kulağa DKY ve ÖB aracılığı ile girmektedirler. Hasta olmayan DKY’dan alınan kültürlerde S. Epidermidis, S. Aureus, P. Aeruginosa, üretilmiştir. Akut Otitis Media’sı (AOM) olan çocuklardan alınan kültürlerde P. Aeruginosa %1’in altında üretilmiştir. Nazofarenks kültürlerinde de P. Aeruginosa nadir bulunduğu için KOM

olan hastalarda bu mikroorganizmanın DKY'dan geldiği düşünülmektedir. *P. Aeruginosa* orta kulak ve mastoid bölgelerdeki kronik değişimlerin nedeni olmaktadır. Orta kulaktaki gizli saklı reseslere, mukozal kıvrımlara saklanarak koloniler meydana getirirler ve proteaz, lesitinaz, jelatinaz, fibrinolin, lipaz, elastaz, hemolizin gibi enzimleri salgılayarak orta kulak ve mastoid bölge anatomi ve fizyolojisine zarar verirler. Bunun dışında yapılan çalışmalarda mikrobiyolojik çeşitlilik oldukça fazladır. Kolesteatomlu KOM vakalarında *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Escherichia coli*, Anaerob olarak ise; *Bacteroides*, *Peptococcus* ve *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes* tespit edilmiştir [27].

4.5)Epidemiyoloji

KOM çoğunlukla yaşamın ilk 5 yılında ortaya çıkmaktadır [28]. Özellikle gelişmekte olan toplumlarda, kraniofasyal anomalisi olan ve spesifik bir ırka mensup olan kişilerde daha fazla görülmektedir [29]. Özellikle çocuklarda en yüksek prevelans %7– 46 gibi rakamlarla Alaska, Kanada, Grönland, Amerikan Hintlilerin de ve Avusturalya Aborjinlerinde bildirilmektedir. Daha düşük prevelans %1–6 civarında Güney Pasifik adalarında, Afrika'da, Kore'de, Hindistan'da ve Suudi Arabistan'dan bildirilmektedir. Gelişmiş endüstriyel ülkelerde (örn: ABD ve İngiltere) ise %1'in altında olmak üzere en düşük prevelans oranları mevcuttur [30].

Çizelge 1- KSOM prevelansı [30]

KSOM sıklığı	Popülasyon	Prevelans (%)
En yüksek	Alaska	30-46
	Kanada	7-31
	Greenland	7-12
	Avusturalya Aborjinleri	12-33
	Nativ Amerikalılar	4-8
Yüksek	Solomon adaları	4-6
	N.Z Maori	4
	Malaysia	4
	Mirkonesia	4
	Sierra Leone	6
	Gambia	4
	Kenya	4
	Nijerya	4
	Tanzanya	2-3
Düşük	Kore	2
	Hindistan	2
	Suudi Arabistan	1,4
En düşük	ABD	<1
	İngiltere	<1
	Danimarka	<1
	Finlandiya	<1

4.6)Risk Faktörleri

Fliss ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarda rekürren otit hikâyesi, ailede KOM hikâyesinin (genetik) , kalabalık yaşam tarzının (kalabalık aile, kreş vb.) olması gibi faktörlerin KOM gelişiminde önemli olduğunu belirtmiştir [31]. Bunun yanında alerji, tekrarlayan ÜSYE, anne sütü ile beslenme, cinsiyet ve pasif sigara içiciliği arasında ise bağlantı bulamamışlar. Ancak bağlantı kurulamayan faktörler AOM için bir risk faktörü olduğu için dolaylı olarak KOM içinde bir risk faktörü olabilir [32,33,34]. Bunun dışında yaşamın ilk 1–2 yılında AOM geçiren hastaların yaşamının ileri dönemlerinde KOM gelişme riskinin fazla olduğu bildirilmiştir [35]. Bunun dışında daha önceden ventilasyon tüpü takılma hikâyesi olan, son 6 ay içinde 3’den fazla ÜSYE geçiren, anne ve babanın düşük eğitim seviyesine olması gibi faktörleri olan hastalarda KOM gelişme riski daha fazla bildirilmektedir [36].

4.7)Etyopatogenez

KOM multifaktöryel bir hastalık olup etyolojisinde, genetikten çevresel etkilere, mikroorganizmalardan ÖB fonksiyon bozukluğuna kadar birçok faktör bulunmaktadır.

4.7.1)Östaki Borusu Fonksiyonu

ÖB’nun 3 adet fonksiyonu vardı; Ventilasyon, koruma ve drenaj endojen veya eksojen faktörler bu fonksiyonları etkiler ve otit gelişimine neden olur [37,38]. Kulak zarında ki bir perforasyon orta kulaktaki gaz dağılımını değiştirip nazofaringeal floranın orta kulağa reflüsüne neden olur. Bu da steril orta kulak mukozasının kontaminasyonuna neden olur [39]. Ek olarak çocukluk yaşlarında ve kraniofasyal anomalisi olan hastalarda bu reflü ve kontaminasyon daha fazla ve uzun süreli olmaktadır. Yapılan çalışmalarda KOM olan kulaklarda kontrol grubuna göre ÖB disfonksiyonu

saptanmıştır [38]. Orta kulak mukozasında silia sayısında azalma, ÖB fonksiyon bozukluğuna bağlı sürekli reflü orta kulak mukozasının kontaminasyonu sonucunda AOM-KEOM ve KOM süreci başlamış olur. Bunun sonucunda orta kulak ve temporal bölgedeki enfeksiyon süregelen bir hal alır [40].

4.7.2)Gastro-Özefagial Reflü

Yapılan çalışmalarda KOM patogeneğinde gastro-özefagial reflününde (GÖR) etkin olabileceği gösterilmiştir [41].

4.7.3)Mikrobiyoloji

KOM olan kulaklarda daha öncede bahsedildiği üzere etken mikroorganizmalar aeroblar arasında; *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* ve *S. Epidermidis* iken anaeroblar ise *bacteroides* türleri, *fusobakterium* türleri idi. Bu bakteriler orta kulağa nazofarenks ve/veya perfore olan kulak zarından girmekte idiler. Bu bakteriler her enfeksiyonda sık görülen bakteriler olmadıkları için KOM olan kulaklarda gerçek enfeksiyon nedenleri mi? Yoksa zaten perfore olan kulaklarda sekonder enfeksiyona mı neden oldukları hala tartışmalıdır [42,43].

Son yıllarda bakteriyel biyofilmler kronik enfeksiyon kaynağı olarak dikkat çekmeye başlamışlardır. Biyofilm, bilindiği üzere bakterilerin bir yüzeye yapışarak etrafına polisakkarit matriks alarak ve bir araya gelerek bir oluşturduğu bir topluluktur. Bu şekilde eradike edilmelerinde zorluklar ortaya çıkmakta ve kronik enfeksiyonlar için gerçekçi birer kaynak olmaktadır [44,45]. Biyofilmler zedelenmiş dokulara (ekspoz olmuş kemik, ülser mukozaya) yerleşme eğilimleri mevcuttur. Ayrıca ventilasyon tüpleri, koklear implantlar gibi yabancı maddelere de yapışarak kronik enfeksiyon kaynağı olabilmektedirler [46].

4.7.4)İmmünoloji ve Genetik

KOM gibi mukozal enfeksiyonlara karşı savunma açısından IgA ve IgG en önemli immünolojik ajanlardır. Plazma hücreleri orta kulak ta IgA'yı sIgA haline çevirirler bu da bakterilerin orta kulak mukozasına tutunmasını engellerler. sIgA eksikliği olan çocuklarda KOM daha kolay ve sıklıkla gelişebilmektedir. IgG sınıfı antikorlar ise direkt olarak veya komplemanı aktive ederek fagositozu aktive etmektedirler[47]. Yapılan bazı çalışmalarda sık ÜS YE geçiren çocuklarda bu IgG alt gruplarında (en sık IgG2) eksiklikler saptanmıştır [48]. Antikorların bir diğer önemli özelliği de hem sIgA hem de IgG bakterilerin etrafını sararak bakteri etkisiz hale getirmesidir. Ancak P. Aeruginosa etken olduğu durumlarda bu sarılma olayı (coating) gerçekleşmemektedir. Bu da neden en sık etkenin P. Aeruginosa olduğunu açıklamaktadır [49]. Daha önceleri AOM ve KEOM için lokal sitokin üretiminin etyolojide önemli olduğu bildirilmiş olsa da KOM için bu konu tam aydınlatılabilmiş değildir. Genetik etki de keza aydınlatılabilmiş değildir. Ancak yapılan ikiz çalışmalarında dizigotik ikizlere göre monozigotik ikizlerde daha sık KOM görülmektedir [50].

Ayrıca serumda mannoz-bağlayıcı lektin (MBL) seviyelerinin düşük olması ve antikorların Fc kısmının poliforfizmleri rekürren ÜS YE ve ROM ilintili bulunmuştur [51]. Genetiğin birçok alanında olduğu gibi KOM'da ki genetik etkinin ortaya çıkarılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4.8)İlişkili Hastalıklar

4.8.1)Wegener Granüloatozis'i

Sistemik vaskülitler sıklıkla görülen hastalıklardır. Uygun tedavi ancak bu hastalıklardan şüphelenme ve tanısının doğru konması ile mümkündür. Sistemik vaskülitik hastalıklar fulminan seyir gösterip organ yetmezliği, end-organlarda gangren ve ölüme kadar varan ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Tedavi edilmeyen Wegener hastalarının mortalite oranları oldukça yüksektir. Wegener granüloatozisi; üst solunum yolunu, akciğerleri, renal sistemi ve temporal bölgeyi tutarak KSOM'a neden olan sistemik bir vaskülit tablosudur. Tedavisinde sistemik steroid ve siklofosfamid kullanılır [52].

4.8.2) Histioyozis-X

Nadir görülen sıklıkla çocukluk yaşlarında etkili olan bir hastalıktır. Vücudun çeşitli yerlerinde tek veya multipl Langerhans hücrelerinin hâkim olduğu granüloatoz kitleler ile karakterize bir hastalıktır. Soliter litik kemik lezyonu gibi olabileceği gibi (eozinofilik granülo) lösemiye benzer diseminasyon şeklinde ve bu iki uç klinik durumun ara formları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Temporal bölge ile ilgili olarak mastoidit görülmektedir. Hand-Schüller-Christian hastalığı, Letterer-Siwe hastalığı, eozinofilik granülo, histiositozis X, Hashimoto Pritzker sendromu, kendiliğinden iyileşen histiositozis, pür kutanoz histiositozis, Langerhans hücreli granüloatozis, tip 2 histiositozis ve non-lipid retikuloendotelioyozis hastalığın sinonimleridir [53].

4.8.3)Tüberküloz

M. tüberkülozis'in etkeni olduğu kronik bir enfeksiyon hastalığıdır. Orta kulak ve mastoid bölge nadir tutulur. Özellikle çocukluk yaşlarında tedaviye cevap vermeyen kronik uzun süreli akıntılı kulaklarda akla gelmesi gerekmektedir [54].

5) TANIM VE SINIFLAMA

Otitis media (OM), orta kulak ve temporal kemiğin havalı boşlukları ile ÖB'nu kaplayan mukozanın enfeksiyon ve enflamasyonudur. Orta kulak ve bununla irtibat halinde bulunan boşlukların enfeksiyon ve/veya enflamasyonu ile karakterize olan pek çok klinik tablo vardır ve bu tablolar zaman içinde birbirlerine dönüşebilirler [30]. Hastalığın başlangıç tarzına ve süresine göre OM' lar akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılabilir;

5.1) Otitis Medianın Zamana Göre Sınıflandırılması

5.1.1) Akut Otitis Media: Başlangıcı ve iyileşme süreci üç hafta içinde olan akut durumları kapsar.

5.1.2) Subakut Otitis Media: Üç hafta ile üç ay arasında devam eden OM'ler bu gruba dâhil edilmelidir. Bu grupta incelenen hastaların hemen tamamı üç hafta içinde iyileşmeyen AOM olgularıdır. Süpüre olan bir AOM'de kulaktaki bir akıntı ve perforasyon üç hafta içinde sona ermezse, bu olgu bir subakut OM olarak kabul edilir. Bir AOM atağı sonrasında devam eden ve üç hafta geçmesine rağmen düzelmeyen orta kulak effüzyonları da bu grupta değerlendirilmelidir.

5.1.3) Kronik Otitis Media: Orta kulak ve diğer boşlukların mukozasının üç aydan daha uzun süren enfeksiyon ve enflamasyonları kronik otitis media başlığı altında toplanır. Kronik karakterdeki OM'ler iki ana gruba ayrılırlar.

5.1.3.1) Kronik Süpüratif Otitis Media (KSOM, KOM): Bir AOM atağı sonrasında perforasyonun ve enfeksiyon-enflamasyon bulgularının üç aydan fazla devam etmesi kronik otitis media (KOM) olarak adlandırılır. KOM tablosuna kolesteatom eşlik ederse

kolesteatomlu KOM eğer kolesteatom yok ise kolesteatomsuz KOM olarak isimlendirilir.

5.1.3.2) Kronik Effüzyonlu Otitis Media (KEOM, SOM): Bir AOM atağının ardından ortaya çıkan effüzyon, eğer üç ay içerisinde ortadan kaybolmuyorsa bu olgular kronik effüzyonlu otitis media olarak adlandırılırlar. KEOM'lı kulaklara pratik hayatta sekretuar otitis media denmektedir (SOM).

Genelde akut orta kulak enfeksiyonlarının 6 hafta içinde düzelmesi beklenir. Bundan daha uzun süren enfeksiyon ve süpürasyonlarda, orta kulak mukozasında ve çevre kemik dokuda geri dönüşümsüz değişiklikler başlar. Bu nedenle bazı otörler, 6–9 haftadan uzun süren ve medikal tedaviye yanıt vermeyen süpüratif otitleri kronikleşmiş olarak da kabul etmektedir [55].

5.2) Otitis Medianın Histopatolojik Sınıflaması

Diğer taraftan OM'lar histopatolojik olarakta sınıflandırılabilir;

5.2.1) Akut: Orta kulak mukoperiostiumu polimorfonükleer (PMN) hücrelerce infiltre olduğu zaman histopatolojik olarak akut terimi kullanılır.

5.2.2) Kronik: Histopatolojik olarak kronik terimi ile orta kulak mukoperiosteumunun mononükleer (MN) hücrelerce infiltre edilmesi demektir.

5.2.3) Subakut: Histopatolojik olarak orta kulak mukozasında gözlenen iltihabi hücrelerin hem PMN hem de MN hücrelerden oluştuğunu ifade eder.

OM başlığı altında toplanan hastalıkların günümüzde kabul edilen sınıflandırması şu şekildedir:

Miringit: Orta kulakta effüzyon oluşmadan oluşan bir iltihaptır. Kulak zarında ve buna komsu dış kulak yolu (DKY) derisinde granülasyon dokusu ile karakterizedir.

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

Sekretuar: OM (kronik effüzyonlu OM): Sağlam kulak zarı arkasında lokal ya da genel enfeksiyon belirti ve bulguları olmadan sıvı toplanması haline sekretuar OM denir. Diğer bir deyişle OM'lerin süpüratif olmayan effüzyonla karakterize ve klinik olarak enfeksiyon bulgu ve belirtileri olmaksızın, 3 aydan daha uzun süre devam eden sıvı birikmesi olarak tanımlanır.

Kronik OM (kronik supüratif OM): Kulak zarı perforasyonu ve akıntısı ile karakterize otitis media tipidir. Bu tanının konabilmesi için orta kulaktaki enfeksiyon ve/veya enflamasyonun üç aydan uzun süredir devam ediyor olması gerekir. Bu klinik tabloda akıntı ile karakterize aktif devreler ve akıntının kesildiği inaktif devreler birbirini izler [9].

Sonuç olarak kronik süpüratif otitis media; kulak zarında perforasyon, kulak akıntısı ve çoğunlukla işitme kaybı ile karakterize en az 3 ay devam eden (bazı otörlöre göre 6 hafta) klinik bir durumdur [56].

5.3)Kronik Otitis Media'nın Sınıflandırılması

5.3.1)Kronik Basit Otitis Media

Kronik basit OM tubo-timpanik özellikler taşır ve daha selim seyirli bir klinik durumdur. Dış ortamdan veya ÖB aracılığı ile akıntılı enfekte dönemler gösterse de arada inaktif kuru dönemler bulunmaktadır. Hastalarda var olan işitme azlığının derecesi, kemikçik zincirin durumuna, perforasyonun yerine bağlı olarak değişse de genelde çok ileri seviyede bir işitme kaybı bulunmamaktadır.

5.3.2)Kronik Mukozal Otitis Media

Tubotimpanik özellikler taşımasına rağmen basit kronik otit kadar selim seyirli değildir daha agresif seyreder. Geniş veya totale yakın perforasyonu vardır. Orta kulak mukozası ödemli, hiperemiktir. Mukozanın hipertrofisine bağlı polip, granülasyon dokusu ve kemikçiklerde erozyonlar görülür. İşitme kaybı çok ileri seviyede değildir.

5.3.3) Kronik Kolestomatolu Otitis Media

Bu tip kronik otitler attiko-antral özellik taşımaktadır. Kolestomat oluşumu kabaca konjenital ve akkiz olarak ikiye ayrılır.

5.3.3.1) Konjenital Kolestomat: Herhangi bir cerrahi ve enfeksiyon hikayesi olmaksızın sağlam kulak zarı arkasında gelişen kolesteatom tipidir. Ektoderm kaynaklı hücrelerin embriyonik gelişim sırasında orta kulak ön-üst kısmında hapsolması neticesinde gelişirler.

5.3.3.2) Akkiz Kolestomat: Sıklıkla pars flaksidadaki perforasyon veya retraksiyon ceplerinden gelişmektedir. Sağlam kulak zarının retraksiyon oluşturup kolesteatom geliştirmesi primer kazanılmış kolesteatom olarak isimlendirilirken, perforasyon neticesinde oluşan kolesteatoma ise sekonder kazanılmış kolesteatom denilmektedir. Buradaki perforasyon veya retraksiyon cepleri orta kulak boşluğu içerisinde yassı epitel adacıkları oluşturup keratin debris biriktirmeye başlar. Bu şekilde biriken ve boyutu artan keratin, ön atığa, arka atığa supratubal resese, antruma, mastoid kaviteye hatta mezotimpanum ve hipotimpanuma ilerleyebilir. Sinsi ve yavaş ilerleyen bir hastalık olan kolesteatomun devamlı keratin debris üreten doğurgan bir tabaksı vardır (germinatif membran). Attikte yerleşmiş olan perforasyon ve retraksiyon ceplerinin ağzında ve etrafında yassı epitel kalıntıları bulunabilir bu epitel artıklarına muayene esnasında çok dikkat edilmelidir. Uzun süre sessiz ve sinsi seyreden bu yassı epitel

kitlesi, enfeksiyonun işe karışması ile süpüre ve kötü kokulu bir hal alır. Bu enfekte ve devamlı büyüyen doku; orta ve arka kafa çukuru durası, sigmoid sinüs, labirent sistemi, kohlea ve fasiyal kanal gibi önemli anatomik yapıların üzerindeki kemiği eriterek bu yapıların zarar görmesine neden olabilir.

Kolesteatom

1962 yılında Gray en kısa şekilde “Yanlış yerde gelişen deri” şeklinde tanımlamıştır. Nedeni ne olursa olsun olmaması gereken yerde deriye ait skuamöz epitel dokusuna verilen isimdir [57].

Normal cilt epidermis, dermis ve cilt altı doku olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Epidermis ise kendi içinde; str. Korneum, str. Lucidum, str. Granülozum, str. Spinozum ve str. Germinativum olmak üzere 5 ayrı tabakadan oluşur.

Kolesteatom dokusu ise cilde benzer şekilde tabakalardan oluşur ancak str. Lucidum tabakası yoktur ve str. Germinativum tabakası kolesteatom dokusunun matriksi olarak bilinir.

Ayrıca kolesteatom klinik olarak ve yerleşim yerine göre de sınıflandırılabilir.

Klinik olarak;

Konjenital, kazanılmış, petröz apeks kolesteatomu, dış kulak yolu kolesteatomu, iyatrojenik kolesteatom, rezidü kolesteatom ve nüks kolesteatom olarak sınıflandırılır.

Yerleşim yerine göre ise;

Dış kulak yolu kolesteatomu, kulak zarı kolesteatomu ve orta kulak kolestatomu olarak sınıflandırılabilir.

6) KRONİK OTİTİS MEDIA'LI HASTALARDA KLİNİK BELİRTİLER VE TANI

6.1)Anamnez

KOM olan hastalarda ağrı beklenen bir belirti değildir. Ağrı olması komplikasyon habercisidir. Komplikasyon dışında ağrı olması KOM olan hastada ek olarak eksternal otit tablosunu veya DM, yaşlılık gibi immün sistemi baskılayan bir durum var ise malign eksternal otit'i düşündürür.

Hastayı doktora getiren en önemli yakınmalardan bir diğeri de kulak akıntısıdır. Kulak akıntısı özellikle aktif evrede olur. Aralıklı özellik gösterir. Seromukoid yapıda olan akıntı enfekte olur ise pürülan özellik kazanır. Hastaların kulaklarında uzun süreli, koyu kıvamlı, pürülan ve kötü kokulu akıntı olması mutlaka osteiti düşündürmeli ve tedavi buna göre yönlendirilmelidir.

Akıntı kadar önemli bir başka belirtide işitme azlığıdır. Hastalar, işitme azlığı ciddi değil ve aynı zamanda akıntı az ise doktora gelmekte gecikebilirler. Perforasyonun yeri, boyutu, orta kulakta granülasyon ve polipoid dokuların var olması, kolesteatom varlığı, kemikçik zincirin devamlılığı, timpanoskleroz varlığı gibi durumlar işitme kaybının miktarını belirler. İşitme kaybı KOM'da çoğunlukla iletim tipindedir. Ancak SNİK'da olabilir. Tam olarak mekanizması bilinmese de kronik enfeksiyon ve enflamasyon sırasında açığa çıkan bir takım enflamatuvar medyatörler, toksinler ve kapsül antijenleri yuvarlak ve oval pencere vasıtası ile kohleayı etkilerler ve bu şekilde işitme kaybı sensöri nöral tipte karşımıza çıkar.

KOM olan hastalarda nadir olarak kanama veya kanlı akıntı da görülebilir. Bu genelde granülasyon dokusundan olan hemorajiler nedeni ile olmaktadır. Bilindiği üzere granülasyon dokusu oldukça vasküler ve frajil bir dokudur.

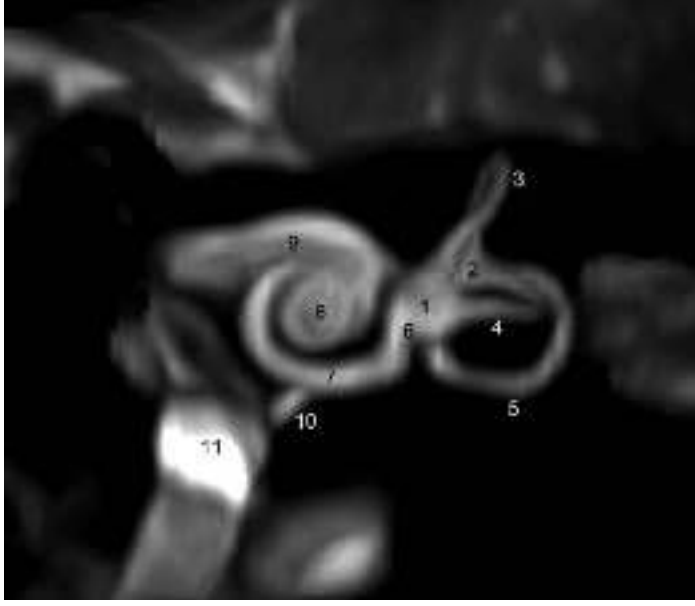
Otitin her aşamasında orta kulakta ortaya çıkan toksinler ve enflamatuar medyatörler yuvarlak ve oval pencere vasıtası ile iç kulağa geçer. Burada meydana getirdikleri sınırlı labirentit nedeni ile baş dönmesine neden olurlar.

6.2)Fizik Muayene

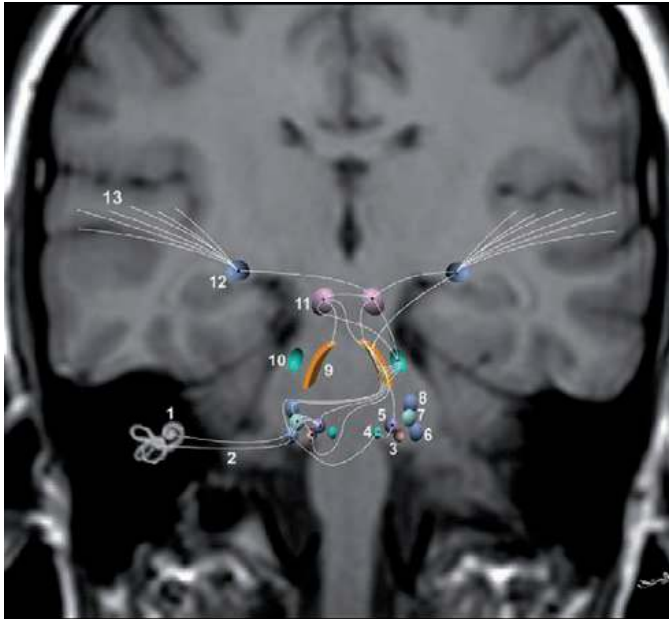
Tanı amacı ile en sık kullanılan yöntem otoskop veya mikroskop ile yapılan inspeksiyondur. Bu sayede dış kulak yolundaki olası darlıklar, polip, granülasyon dokusu, kolesteatom ve pürülan akıntı değerlendirilebilir. Ayrıca kulak zarında var olan bir perforasyon, retraksiyon poşu, orta kulak mukozasının durumu, görülebiliyor ise kemikçik zincirinin durumu, perforasyonun yeri ve genişliği yuvarlak pencereyi açıkta bırakıp bırakmadığı değerlendirilebilir. Kulak zarının pars flaksidasında yerleşen perforasyon ve retraksiyonlar kolesteatom gelişmesi için daha tehlikelidirler. Özellikle cerrahi tedavi öncesinde kulak zarı mikroskopik ve binoküler olarak değerlendirilmelidir. Bu sayede cerrahi tedavi daha akılcı bir biçimde yönlendirilmiş olur [9].

6.3)Görüntüleme Yöntemleri

KOM olan hastaların preoperatif radyolojik olarak görüntülenmesi amacı ile Schüller, Law, Stenvers gibi direkt röntgenogramlar kullanılmış olmakla birlikte günümüzde bu tetkiklerin yerini her üç planda ve daha ayrıntılı görüntü verme imkânı tanıyan Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) teknikleri almıştır. Her iki teknikle tümör, enfeksiyon, erozyon gibi patolojileri direkt filmlere göre daha ayrıntılı olarak saptamak mümkündür. Bu noktada BT kemik erozyonunu ve olası enfektif durumları MRG'e göre daha iyi göstermektedir. Bu sayede hastadaki enfektif durumun (kolesteatom veya granülasyon dokusunun) yapmış olduğu erozyonlar, kemikçik sisteminde ki defektler, fasiyal kanalda ki olası açıklıklar, labirentte var olan dehissanslar, mastoid hücrelerin havalanma durumu, sigmoid sinüsün yerleşimi, orta kafa çukuru ve arka kafa çukuru durasının yerleşimi değerlendirilebilir [58]. MRG ile daha çok yumuşak doku ayrıntıları değerlendirilmektedir. Serebellum, beyin sapı, orta kulakta ve mastoide yerleşmiş tümöral kitleler değerlendirildiği gibi son yıllarda teknolojisi yüksek cihazların gelişmesi ile zar labirent, internal akustik kanal gibi iç kulağa ait ayrıntılar da değerlendirilebilmektedir. Ayrıca her zaman görüntülenmesi ve anlaşılması güç olmuş olan santral işitme ve vestibüler yolların görüntülenmesi sağlanmıştır [59].



Resim 6- Membranöz labirentin MR ile elde edilen 3 boyutlu görüntüsü. (1)Vestibül; (2)Common Crus; (3)Superior Semisirküler Kanal; (4)Lateral Semisirküler Kanal; (5)Posterior Semisirküler Kanal; (6)Duktus Reuniens (7)Kokleanın Bazal Dönüşü; (8)Koklea; (9)Koklear Sinir; (10)Endolenfatik Kanal; (11)Juguler Bulbus [59]



Resim 7- Santral işitme yollarının şematik görünümü. (1)Membranöz Labirent; (2)Koklear Sinir; (3)İnferior Olivatuar Nükleus; (4)Trapezoid Cisim; (5)Superior Olivatuar Nükleus; (6)Anteroventral Koklear Nükleus; (7)Posterolateral Koklear Nükleus; (8)Dorsal Koklear Nükleus; (9)Lateral Lemniskus; (10)Lateral Lemniskus Nükleus; (11)İnferior Kollikulus; (12)Medial Genikulat Nükleus; (13)Superior Temporal Girus [59].

7) KRONİK OTİTİS MEDIA'DA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Tedavide amaç; orta kulakta ve/veya temporal kemiğin diğer parçalarına yerleşmiş olan enfeksiyonu eradike etmek, perfore olan kulak zarını onarmak, hastaya kabul edilebilir bir işitme sağlamak ve bu sayede ciddi yaşamı tehdit eden komplikasyonları önlemektir. Enfeksiyonun ve bazı kulaklarda kolesteatomun kontrolü öncelik taşımaktadır. Bu bağlamda tedavi kabaca medikal ve cerrahi olarak ikiye ayrılabilir.

7.1) Medikal Tedavi

Medikal tedavi, kulağın sudan korunması, DKY'daki sekresyonların aspirasyon ile temizlenmesi, topikal veya sistemik antibiyotik tedavisini içermektedir. Topikal tedavi olarak; alüminyum asetat, borik asit, iodyine tozu gibi ajanlar antisepsi amacı ile kullanılmaktadır [60,61].

Yapılan çalışmalarda akıntılı kulaklarda lokal tedavi ile akıntı giderilme başarıları %40 ile %100 arasında değişmektedir. Aynı şekilde antibiyotik veya antiseptik tedavi ile aspirasyonun kombine edilmesi sonucunda elde edilen tedavi başarıları tedavi edilmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca antibiyotik veya antiseptik ajan ile yapılan lokal tedavi sistemik tedaviye göre de anlamlı derecede etkin bulunmuştur. [62]. Bir başka yazarın belirttiği üzere kinolon türevi antibiyotikler diğer antibiyotiklere göre daha etkili bulunmuştur. Bunun nedeni daha önce mikrobiyoloji bölümünde bahsedildiği üzere etken ajanın *Pseudomonas* cinsi bakteri olmasından kaynaklanmaktadır [63]. KOM'da sistemik tedavi literatürde ilk basamakta veya lokal tedavi ile başarısızlık durumunda önerilmektedir [64,65] American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery adlı grubun bildirisine göre komplikasyon gelişmiş olan hastalara ve enfeksiyonun sistemik hale geldiği düşünülen hastalara

sistemik tedavi verilmesi gerektiğine karar verilmiş. Bu toplantı neticesinde tedavide kültüre dayalı veya ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verilebileceği sonucuna da varılmıştır [66,67].

7.2)Cerrahi Tedavi

KSOM cerrahi tedavisi öncesinde hastalığın belirti, bulguları ve evresi dikkatli bir biçimde değerlendirilmelidir. En sık belirti olan kulak akıntısının vasfı olası bir osteit veya kolesteatom varlığını düşündürmelidir. Akıntı şikâyeti ön planda olmayan nadir akıntı şikâyeti olanlarda ise bu akıntı tuba veya geçirilen ÜSYE kökenli olduğu düşünülmelidir. İşitme kaybı çok ileri seviyede olmayan hastalarda kabaca kemikçik zincirde herhangi bir problem olmadığı düşünülmekle beraber ortalama 30 desibel ve daha fazla işitme kaybı olan hastalarda olası bir kemikçik zincir problemi düşünülmeli ve cerrahi tedavi buna göre yönlendirilmelidir. Ancak hastalarda var olabilecek olan kolesteatom dokusunun da iletme katkıda bulunabileceği düşünülüp patolojik iletim açısından da dikkatli olunmalıdır. Hastalarda preoperatif periferik fasiyal paralizi olması durumunda ise daha erken dönemde cerrahi planlanmalıdır. Preoperatif olarak yapılacak olan bir otomikroskopi var olan perforasyonu, retraksiyonu ve attik bölgesine yerleşmiş olan keratin debris binoküler değerlendirme imkânı vermektedir. Pars tensa bölgesine yerleşmiş olan perforasyon ve retraksiyon cepleri genellikle kolesteatom gelişimine neden olmazken attik yerleşimli perforasyon ve retraksiyonlar otomikroskopik olarak dikkatli bir biçimde değerlendirilmelidir. Orta kulak mukozasının hipertrofik olması granülasyon dokularının olması gibi durumlarda postoperatif dönemde rekonstrüktif işlemlerden istenilen sonuç alınamayabilir. Cerrahi öncesinde kronik ÜSYE olan

hastalar, kraniofasyal anomalisi olan hastalara dikkat edilmeli post operatif değerlendirilmeleri daha özenle yapılmalıdır.

Preoperatif dönemde yapılan işitme testleri ile hastalarda var olan işitme kaybının derecesi ve niteliği saptanmalıdır.

Cerrahi müdahale öncesinde aktif dönemde olan hastaların orta kulakları topikal ve/veya sistemik tedaviler ile yatıştırılmalıdır. Cerrahi ile birlikte hastaların kulaklarında bulunan enfektif dokular tamamen ve uygun biçimde temizlenmelidir. Hastaların doğal anatomileri mümkün olduğunca korunmalı ve kabul edilebilir bir işitme sağlanmalıdır.

Cerrahiye aday olan hastalarda kulak ve başağrısı olması, baş dönmesi olması, fasiyal paralizi olması olası bir komplikasyonu düşündürmeli ve daha acil karar verilip cerrahi planlanmalıdır. Cerrahide östaki fonksiyonu, orta kulak ve mastoid hücreler bir bütün olarak düşünülmelidir. Orta kulağa ve mastoid hücrelere yerleşmiş olan tüm enflamatuvar dokular temizlenmelidir.

KOM Tedavisinde Uygulanan Cerrahi Prosedürler

7.2.1) Radikal Mastoidektomi

DKY arka duvarının kaldırıldığı (canal wall down) açık teknik yönteminin esasını oluşturan bir yaklaşımdır. Schwartze, Küster, Zaufal ve Stacke 1800'lü yıllarda bu tekniğin gelişmesine neden olan bilim adamlarıdır. Günümüzde modern antibiyotiklerin ve yeni cerrahi yöntemlerinin tanımlanması ve mortal ve morbit otojenik komplikasyonların sıklığının azalması ile daha nadir uygulanır hale gelmiştir. Buna rağmen işitmenin ileri derecede bozulduğu, sensöri nöral kaybın ön planda olduğu, yeygın osteit, osteomyelit ve kolesteatomun olduğu, temporal ve intrakranial komplikasyonların görüldüğü vakalarda hala tercih edilen bir yöntemdir. Tam bir mastoidektominin ardından DKY arka duvarı kaldırılır, orta kulak patolojileri

temizlenir, stapes var ise korunur diğer tüm kemikçikler dışarı alınır ve tuba ağzının kapanmasının ardından kavite sekonder iyileşmeye bırakılır. Dış kulak yolu plastiği de yapılır ve bu sayede büyükçe olan kavitenin rahatça kontrolü sağlanır. İşitme bu teknikte dikkate alınmaz enfeksiyonun kontrolü daha ön plandadır.

7.2.2) Modifiye Radikal Mastoidektomi

1900'li yılların başında Körner, Heath, Bryant ve Bondy'nin tanımladıkları bir yöntemdir. Radikal mastoidektomide yapıldığı gibi DKY arka duvarının indirildiği, tam bir mastoidektominin yapıldığı bir yöntemdir. Ek olarak orta kulak ta işitmenin düzelmesi amacı ile kemikçik rekonstrüksiyonunun yapıldığı, greftin konduğu ve bu sayede havalı bir orta kulak elde edilen bir yöntemdir. Kolestatom veya osteit halinin yaygın olduğu, ön attığe yayılan enfeksiyon durumunda ancak işitmenin çok kötü olmadığı kulaklarda tercih edilen bir yöntemdir.

7.2.3) Mastoidektomili Timpanoplasti

İntact canal wall teknik, intakt wall timpanomastoidektomi, kapalı teknik mastoidektomi, combine approach teknik, canal wall-up gibi isimlerle anılmaktadır. Mastoid hücreler attik, aditus ve antruma yerleşmiş olan enfeksiyonun eradike edilmesi, işitmenin rekonstrükte edilmesi basamaklarını içerir. DKY arka duvarı korunduğu ve mastoidektomi kavitesi ile bağlantı kurulmadığı için kavite problemi olmaz ve kapalı tekniğe bir örnektir.

7.2.4) Mastoidektomisiz Timpanoplasti

Orta kulakta var olan patolojileri gidererek işitme rekonstrüksiyonu yapılması basamaklarını içerir. 1950'li yılların başlarında Zöllner ve Wulstein tarafından geliştirilmiş ve arkasından sayısız teknik geliştirilmiştir.

Tip-1 Timpanoplasti: Kemikçik zincir sağlam sadece perforasyon mevcuttur. Perforasyon kapatılır.

Tip-2 Timpanoplasti: Kemikçiklerde az da olsa defekt mevcuttur. Stapes vardır stapes ile greft arasına kemikçik ile interpozisyon uygulanır.

Tip-3 Timpanoplasti: MRM yapılarak greft stapes üzerine serilir. Gerft ile stapes arasına protez konması da bu gruba girer.

Tip-4 Timpanoplasti: MRM sırasında greft zar yuvarlak pencere üzere konur oval pencere açıkta bırakılır. Bu sayede ses dalgaları aynı anda pencerelere gelmez.

Tip-5 Timpanoplasti: Eskiden uygulanan bir yöntemdir stapesin fiske olduğu durumlarda LSSK'a fenestrasyon yapılması ile uygulanır.

KOM tedavisinde uygulanan cerrahi prosedürler temel olarak açık ve kapalı teknikler olarak ikiye ayrılır.

Açık Teknik Avantajları:

- Fasiyal reses, sinüs timpani gibi görünmesi zor olan noktalar rahatlıkla görünür.
- Ameliyat daha güvenli bir şekilde yapılır
- Nüks ve rezidü oranları kapalı tekniğe oranla daha düşüktür.

Açık Teknik Dezavantajları:

- Ömür boyu kavite problemleri yaşanır.
- Kulak ömür boyu sudan korunmalıdır.
- Kalorik uyarılar ile baş dönmesi olabilir.
- İşitme sonuçları kapalı tekniğe göre daha düşüktür.

Kapalı Teknik Avantajları:

- Kavite bakımı sorunu yoktur.
- İyileşme daha iyidir.

-Fonksiyonel sonuçlar daha iyidir.

Kapalı Teknik Dezavantajları:

-Görüş alanı dardır.

-Deneyimli ellerde bile zor bir cerrahidir.

-Komplikasyon oranı yüksektir.

-Rezidü ve nüks hastalık oranları yüksektir.

8) BİYOFİLM

8.1)Giriş

İlk olarak 17.yy'da Van Leeuwenhoek, dışındaki plakları incelemiş ve bu plaklar üzerinde küçük yaratıklar olduğunu iddia etmiştir. Fakat 1978 yılına dek bu konuda yorum ve araştırma yapılmamıştır. 1978 yılında ise ilk defa bakterilerin, yeterli besin bulunmayan ortamlarda özellikle yüzeylere yapışarak ve bir matriks ile çevrili olarak bir topluluk içinde yaşadığı tezi ortaya atılmıştır [68].

Sonra ki yapılan çalışmalarda ise, derin yeraltı suları ve derin okyanus suları haricinde birçok ortamda, yüzeyde ve canlıda biyofilm oluştuğu gösterilmiştir [69]. Biyofilmler hayatın her aşamasında o kadar etkili oldukları anlaşılmış ki endüstriyel su sistemlerinde bile bulunduğu saptanmış ve bu biyofilmleri tespit edip etkisiz hale getiren sistemler geliştirilmiştir [70].

Bakterilerin bir topluluk olarak matriks içinde yaşadıkları savı hemen kabul görmemiş olsa da, biyofilm oluşumunu direkt gösteren sistemlerin gelişmesinden sonra, birçok tıbbi cihaz yüzeyinde ve kronik enfeksiyonda biyofilm oluşumu gösterilmiş ve yine birçok kronik enfeksiyon oluşumundan sorumlu tutulmuştur [71].

Bakteriler her ne kadar karmaşık bir organizma olmasa da çevresel etkenlere (antibiyotikler, lokal antibakteriyel maddeler, ısı, ışık vb.) dirençli hale gelebilmek için bazı yöntemler geliştirmişlerdir. Gerek in-vivo gerekse in-vitro ortamlarda bakteriler biyofilmler oluşturarak antibakteriyel ajanlardan, fagositik hücrelerden ve immün sistemin diğer elemanlarından korunmuşlardır [70].

Akut bakteriyel enfeksiyon hastalıkları yüzyıllardan beri insanlığın sağlığını tehdit etmişlerdir. Bu etkenlere karşı çeşitli aşılama sistemleri ve antibakteriyel ajanlar

geliştirilerek karşı konulmaya çalışılmış ve birçoğu da kontrol altına alınmıştır. Ancak özellikle *Pseudomonas* ve *Legionella* gibi biyofilm oluşturan etkenler hala insan sağlığını tehdit etmeye devam etmektedir [70].

8.2)Tarihçe ve Tanım

Biyofilmler ile ilgili çalışmalar, son 30 yıl içerisinde teknolojinin de gelişmesi ile hız kazanmıştır. Marshall 1976 yılında bakterilerin çeşitli yüzeylere yapışmasını sağlayan ince ekstrasellüler polimer fibrillerden bahsetmiştir. Costerton ve arkadaşları bakterilerin polisakkarit yapıda bir glikokaliks matriks içerisinde yaşadığını ve bu yapının bakterinin yüzeylere yapışmasını kolaylaştırdığını gözlemlemiştir.

Costerton 1987’de biyofilmlerin yüksek oranda hidrate anyonik eksopolimer matriks içinde bulunan mikrokoloniler olduğunu tanımlamıştır. Costerton ve Lappin-Scott, 1995’de bakterilerin biyofilm oluşturmalarının ve adezyonunun spesifik genler tarafından kontrol edildiğini bildirmişlerdir [72]. *Pseudomonas aeruginosa* herhangi bir yüzeye tutunmak için bir tür eksopolisakkarit olan aljinat’a ihtiyaç duyar. Aljinat sentezini kontrol eden fosfomannomutaz enziminin sentezini sağlayan algC geni’nin miktarı, bakterinin bir yüzeye tutunmasından sonra ortamda oldukça artmaktadır [73].

Sonuç olarak biyofilm; birbirlerine ve bulunduğu ortama geri dönüşümsüz olarak bağlanan, ekstrasellüler polimerik bir matriks içine gömülü, büyüme hızı ve gen transkripsiyonu değişikliklerine bağlı olarak farklı bir fenotipte görülen, çevre etkenlerine daha dirençli hale gelmiş, mikroorganizmalar tarafından oluşturulan bir topluluktur.

8.3)Biyofilm Oluşumu

Tıbbi literatürde biyofilm ile ilgili çalışmalar yaygınlaşmadan önce, çevresel ve endüstriyel mikrobiyoloji alanında bu konuyla ilgili kapsamlı çalışmalar yapılmış ve yayınlanmıştır. Biyofilm oluşumuyla ilgili ayrıntıların bu çalışmalarda incelenmiş olması tıbbi araştırmalar için büyük avantaj sağlamıştır.

Planktonik bakteriler yüksek akım hızı olan ortamlarda (deforme kalp kapakçıkları) biyofilm oluşturmaktadır. Mühendisler türbülant akımın planktonik bakterilerin yüzeylere çarpmasına neden olduğunu, bunun da bakteriyel tutunmayı arttırdığı tezini ortaya atmışlardır.

Bakterilerin düzgün olmayan yüzeylere olduğu gibi düz olan yüzeylere de yapıştığı ve biyofilm oluşturduğu gözlenmiştir. Bu bağlamda biyofilm oluşumunda bakterilerin yapıştığı yüzeyin etkisi çok fazla değildir [69].

Planktonik bakteriler biyofilm oluşturduktan sonra eksopolisakkarit matriks salgılar ve bu şekilde oluşan yapı çok elastik bir özellik kazanır. Elastik yapı biyofilm'in mekanik travmalara karşı dirençli olmasına neden olur [74]

Kateter enfeksiyonları hastanelerde önemli ve tedavisi güç olan enfeksiyonlardandır. Mikroorganizmaların kateterlere tutunma ve kolonizasyonu sonucunda oluşmaktadır. Bu tutunma ve kolonizasyon için slaym faktörün gerekli olduğu bildirilmiştir. Bilindiği gibi kateterlerde ortaya çıkan biyofilmlerde hem mikrobiyal hem de konak faktörleri görev almaktadır. Mikrobiyal faktör olarak slaym, konak faktörü olarak ise fibrin ve fibronektin rol oynamaktadır. Bakterilerin düz yüzeylere yapışmasında, bu bakterilerin slaym üretiminin etkili olduğu bildirilmiştir [75]. Özellikle *Staphylococcus Epidermidis* tarafından üretilen bu ekstrasellüler madde, birçok polisakkaritten oluşmakta ve özellikle yabancı cisim enfeksiyonlarının oluşmasında önemli rol oynamaktadır [76].

Slaym faktör üretiminin Kandida ile ilişkili hastane enfeksiyonlarında da etkili bir virölans faktörü olabileceği bildirilmiştir [77].

Biyofilm bakterilerin rastgele bir araya gelip oluşturdukları hücre yığını değildir. CLSM ile yapılan incelemelerde biyofilmlerin çok düzenli 3 boyutlu yapılar oldukları anlaşılmıştır. *Pseudomonas aeruginosa*'nın oluşturduğu biyofilm yapıları incelendiğinde; biyofilm tabakasının etrafını kaplayan ekstrasellüler matriksin bir takım kanallar tarafından bölündüğü ve bu kanallar ile bakterilere besin taşınıp, atık maddelerin de yine bu kanallar vasıtası ile dışarı atıldığı saptanmıştır. Bu kompleks yapıların oluşumu bakterinin yüzeye tutunması ile başlar ve giderek daha kompleks bir hal alması ile sonlanır [78].

8.4)Biyofilm İncelenmesi ve Ölçümü

Biyofilm hakkındaki bilgiler, biyofilm inceleme yöntemlerinin geliştirilmesi ile artmıştır. Biyofilmle ilgili ilk çalışmalarda Scanning Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılmıştır. Bu yöntemde spesimen, inceleme öncesinde alkol, aseton ve ksilen gibi solventler kullanılarak dehidrate edilmektedir. Bu dehidratasyon işlemi de bir kısım artefaktların oluşmasına neden olabilmektedir.

Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve ruthenyum kırmızısı gibi bazı polisakkarit boyaların kullanılmasından sonra biyofilm içerisindeki ekstrasellüler matriks yapısı ve bunun hücrelerle olan ilişkisi daha iyi anlaşılmıştır. Daha sonra TEM ve SEM kullanılarak tıbbi cihazlar ve bazı insan enfeksiyonlarında biyofilm oluşumu incelenmiştir [79,80].

1980'lerde Confokal Lazer Scanning Mikroskobun (CLSM) keşfinden sonra biyofilm araştırmalarında büyük ilerlemeler olmuştur. CLSM ve epiflorasan mikroskopinin

kullanılmasından sonra biyofilm içindeki mikroorganizmalar bazı florasan boyalarla boyanmaya başlanmış; spesifik hücre fonksiyonları için spesifik dalga boyunda florasan boyalar dizayn edilmiş, böylelikle bazı hücre fonksiyonlarının da değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Örn. DAPI (4',6'-diamidino-2-phenylindole), acridine orange, ve Syto 9 gibi nükleik asit boyaları hücre canlı olsun veya olmasın hücrenin RNA ve DNA'sını boyamaktadır. Bunların ardından hücre canlılığını göstermeye yarayan boyalar geliştirilmiştir. Bu sayede biyofilm içindeki bakterilerin hangisinin canlı hangisinin ölü oldukları anlaşılmıştır [70].

Bununla birlikte, biyofilm oluşturan bakterilere karşı kullanılacak olan antibakteriyel tedavinin etkinliğinin ölçülmesi de önemli bir konudur. Klasik MIC ölçüm yöntemleriyle biyofilm oluşturan bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının analiz edilmesi doğru sonuçlar vermeyecektir. Bilindiği üzere biyofilm oluşturan bakteriler planktonik bakterilere göre daha dirençlidirler. Biyofilm oluşturan bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını tespit etmek amacı ile Modifiye Robbins cihazı ve Calgary biyofilm cihazı gibi cihazlar geliştirilmiştir [81,82].

8.5)Antimikrobial Ajanlara Rezistans

Eski bilgilerin aksine bakterilerin % 99'unun biyofilm içinde bulunduğu ve insandaki bakteriyel enfeksiyonların en az % 65'inde biyofilm oluştuğu düşünülmektedir [83]. Bilindiği üzere biyofilm oluşturan bakteriler antimikrobiyal ajanlara karşı ciddi bir direnç göstermektedirler. Antimikrobiyal ajanların biyofilm matriksinden geç penetrasyonu, biyofilm oluşturan organizmaların büyüme hızlarını değiştirmesi, biyofilm oluşmasına bağlı olarak gelişen fizyolojik değişiklikler bu dirençten sorumlu başlıca faktörlerdir.

8.5.1)Antimikrobia Ajanların Geç Penetrasyonu

Antimikrobia ajanların hedef mikroorganizmaya etki edebilmesi için öncelikle biyofilm matriksinden geçebilmesi gerekmektedir. Biyofilm matriksini oluşturan ekstrasellüler maddeler diffüzyon için güçlü bir bariyer oluşturlar. Suci ve arkadaşları, siprofloksasinin *Pseudomonas Aeruginosa* biyofilmlerine penetrasyon süresini 21 dakika olarak bulmuşlardır; hâlbuki normalde bu süre 40 saniyedir [84]. DuGuid ve arkadaşları *Staphylococcus Epidermidis*'e karşı tobramisin'in etkisini incelemişler ve antibiyotiğe dirençten biyofilm oluşumunu sorumlu tutmuşlardır [85].

Antibiyotik tedavisi uygulandığı zaman antibiyotik, biyofilmin periferindeki bakteriyi etkisiz hale getirmektedir. Ancak biyofilm kitlesinin daha derinlerinde var olan bakteriler ise bu antibiyoterapiden etkilenmezler ve ortamdaki antibiyotik konsantrasyonu azaldığı zaman derinlerde yaşayan bir nevi uyuyan bakteriler tekrar çoğalmaya başlayıp metabolik aktivitelerine devam ederler [86].

Hatch ve Schiller *P. Aeruginosa*'dan izole edilen %2'lik aljinatın, gentamisin ve tobramisin difüzyonunu engellediğini ve bu etkinin aljinat liyaz ile ortadan kalktığını göstermişlerdir [87]. Diğer bir çalışmada seftazidim, cefsulodin, piperasillin, gentamisin ve tobramisin gibi antibiyotiklerin sentetik veya doğal yollardan üretilmiş aljinat jelinden penetrasyonu incelenmiş ve beta laktam antibiyotiklerin aminoglikozitlere göre matriksden daha hızlı diffüze olduğu bulunmuştur [88].

8.5.2)Biyofilm Oluşturan Organizmaların Büyüme Hızlarının Değişmesi

Biyofilm oluşturan mikroorganizmaların büyüme hızlarının azalması bunun sonucunda da bu ajanların bu mikroorganizmalara alımının yavaşlaması biyofilm oluşturan bakterilerin antibiyotiklere karşı olan bir diğer direnç mekanizmasıdır. Evans ve arkadaşları biyofilm oluşturan ve en yavaş büyüyen *Escherichia Coli* kolonilerinin en

dirençli koloniler olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise büyüme hızlarının yüksek olduğu *S. Epidermidis* kolonilerinde siprofloksasinin daha çabuk ve daha etkin olduğu gözlenmiştir [89]. Anwar ve arkadaşları *P. aeruginosa* biyofilmlerinin yaşı büyüdükçe tobramisin ve piperasiline, yeni yapılananlara göre daha dirençli olduğunu göstermişlerdir [90].

8.5.3)Biyofilm Oluşumuna Bağlı Meydana Gelen Fizyolojik Değişimler

Gram negatif bakteriler besin azlığı veya diğer çevresel stres etkenlerine karşı sigma faktörleri salgılayarak cevap verirler. Bu sigma faktörleri *rpoS* geninin kontrolünde salgılanır. Adams ve McLean *rpoS* geni bulunan ve bulunmayan *E. Coli* suşlarını incelemişler, *rpoS*⁺ *E. coli* biyofilmlerinin daha uzun hayatta kaldıklarını tespit etmişlerdir [91]. Bakterilerin hayatlarını tehdit eden dış ortam değişikliklerine, bir kısım genlerin transkripsiyonunu başlatarak daha dirençli hale geldiklerini belirtmişlerdir.

8.6)Biyofilmle İlişkili İnsan Enfeksiyonları

Kulak burun boğaz alanında olduğu kadar diğer bölümlerle ilgili enfeksiyonlara da rastlanmaktadır. Otitis media, KEOM, kronik rinosinuzit, adenoidit bildirilen diğer enfeksiyon hastalıklarıdır [92]. Koklear implant, timpanostomi tüpü, Provox® konuşma protezi gibi bir takım tıbbi cihazlar üzerinde de bildirilmişlerdir [93].

8.6.1)Enfektif Endokardit

Mitral, aortik, triküspid ve pulmoner kapakçıkların vasküler endotelin dolaşımında bulunan bakteri veya mantarların yerleşmesi sonucu oluşan bir durumdur. Normalde intakt endotelde kan akımı laminar olduğu için bakterilerin yapışma olasılığı düşüktür. Ancak hasarlı endotelde türbülant akım oluşur ve bu nedenle bakterilerin endotele tutunması kolaylaşır. Endotel hasarı olan yerde trombüs oluşumu meydana gelir ve bu

duruma non-bakteriyel trombotik endokardit (NBTE) adı verilir. Kapakçık endotelinde hasar olan ve türbülant akım olan hastalarda cerrahi işlemler neticesinde geçici bakteriyemiler oluşur. Bu bakteriyemiler sırasında bakteri hasarlı endotele tutunur ve burada mikroorganizma ve pıhtıdan oluşan bir kitle oluşumuna neden olur. Bu kitle içindeki bakteriler hızla çoğalıp etraflarındaki fibrin matriks sayesinde konakçı savunma mekanizmalarından etkilenmeden üremeye devam ederler. Vejetasyon olarak adlandırılan bu yapı esasında bir biyofilm oluşumudur [70].

8.6.2-Otitis Media

Otitis mediaya neden olabilecek pek çok bakteri vardır. Bunlar arasında *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, grup A beta-hemolitik streptococci, enterik bakteriler, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* sayılabilir.

Timpanostomi tüplerinde biyofilm oluşumu gösterilmiştir [94]. Yapılan bir çalışmada 24 adet KEOM olan çocuğa tüp takılması sırasında alınan biopsilerin hepsinde PCR ile etken mikroorganizmalar saptanmıştır [95]. Ancak bu çocuklardan yapılan kültürlerin ise yalnızca 6 tanesinde üreme saptanmıştır (biyofilmlerdeki bakteriler normal kültürde üretilemez). Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda CLSM ile inceleme neticesinde hem KEOM hem de AOM li kulaklarda biyofilm oluşumu saptanmıştır. 8 adet koklear implant takılan hastadan alınan spesmenlerde ise hiç biyofilm oluşumuna rastlanmamıştır.

8.6.3-Kronik Bakteriyel Prostatit

Kronik bakteriyel prostatitte (KBP) biyofilm oluşumunu gösteren pek çok yayın bulunmaktadır. Domingue ve Hellstrom KBP’de tedavide başarısızlığın en büyük nedeni olarak KBP ile ilişkili mikroorganizmaların biyofilm oluşturmalarını

göstermişlerdir [96] KBP’de biyofilm oluşumunun etkisi çok açıktır ve uygulanacak tedavide, bu durum mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır [97].

8.6.4-Kistik Fibrozis

Yapılan çalışmalarda *P. Aeruginosa* kolonizasyonu saptanan KF’li hastalarda 2-3 katı mortalite riski bildirilmektedir [98]. *P. Aeruginosa* CFTR(-) olan akciğerlerde daha rahatlıkla kolonize olmaktadır. *P. Aeruginosa*’nın salgılamış olduğu pikosiyanin adlı maddenin CFTR ekspresyonunu azalttığı ve kolonizasyona, dolayısı ile biyofilm oluşumuna yardım ettiği bildirilmiştir [99,100]. KF’li hastaların visköz mukuslarının içinde *P. Aeruginosa* mukoid forma dönüşerek biyofilm formuna döner. Bakteriler biyofilm oluşumunu “Quorum Sensing” denen bir mekanizma ile birbirleri ile haberleşerek yaparlar [101].

Yapılan çalışmalarda KF’li hastalarda biyofilm oluşturan *P. Aeruginosa* suşlarının PMN lökositlerin açığa çıkarmış oldukları oksidatif patlama reaksiyonunu inhibe ettiklerini saptamışlardır. Aynı reaksiyon planktonik bakterilerde daha güçlü olarak bulunmuştur [102].

8.6.5-Periodontit

Oral kavitede biofilm oluşturan bakteriler polimikrobiyaldir. *S. Mutans*, *S. Gordonii*, *P. Gingivalis*, *Streptococcus Cristatus*, *Fusobacterium Nucleatum*, *Peptostreptococcus Micros*, *Eubacterium Timidum*, *Eubacterium Brachy*, *Lactobacillus*, *Actinomyces Naeslundii*, *Pseudomonas anaerobius*, *Bacteroides intermedius*, *Fusobacterium*, *Selenomonas Sputigena*, *Eubacterium*, *Bacteroides Pneumosintes* ve *Haemophilus Aphrophilus* bu bakteriler arasındadır[103]. Bazı yayınlarda da periodontitiden sorumlu primer ajanın *Porphyromonas gingivalis* olduğu bildirilmiştir. Amerikan toplumunun %15’i dental biofilm oluşumundan etkilenmektedir ve tedavi edilmediği takdirde diş

kaybı ve sistemik problemlere neden olabilmektedir [104]. Bu mikroorganizmalar diş çevresinde uygun vasatı bulduklarında birbirlerine ve diş yüzeyine yapışmakta ve biyofilm oluşumu başlamaktadır. Ortalama 2-3 haftada gelişen bu biyofilm yapısına dental plak ismi verilmektedir. Kalsiyum ve fosfat ile mineralize olan bu plak yapısı, tartar ismini alır. Bu plağın dişin iç katmanlarına doğru ilerlemesiyle, plak içindeki mikroorganizmalar tükürük salgısının koruyucu etkilerinden kolaylıkla korunur ve sonuçta diş çürükleri ve gingival enfeksiyonlar kolaylıkla meydana gelir.

Periodontitin kontrolü için bu subgingival alana yerleşmiş biyofilm oluşumunun yani plakların temizlenmesi ve buna ek olarak antibiyotik tedavisinin uygulanması gerekmektedir. Yapılan laboratuvar çalışmalarında klorheksidinin biyofilm içindeki patojen bakterilere karşı etkili olduğu bulunmuştur [105].

8.7)Tıbbi Cihazlarda Biyofilm Oluşumu

Tıbbi cihazlarda biyofilm oluşumu son 20 yıldır üzerinde çalışılan bir konu olup, birçok cihaz üzerinde biyofilm oluşumu gösterilmiştir. En sık biyofilm oluşumu gözlenen cihazlar arasında prostetik kalp kapakçıkları, kontakt lensler, intrauterin cihazlar, üriner kateterler ve santral venöz kateterler bulunmaktadır.

8.7.1) Prostetik Kalp Kapakçıkları

Prostetik kalp kapakçıklarının cerrahi olarak implantasyonundan sonra, doku hasarı meydana gelmekte, suture hattında ve prostetik kalp kapakçığı üzerinde fibrin ve platelet birikimi olmaktadır. Bu pıhtı üzerine mikroorganizmaların gelip yerleşmesi ile biyofilm oluşumu başlamaktadır.

Erken dönemde kogülaz negatif stafilokoklar etken olarak izlenirken geç dönemde (replasmandan 12 ay sonra) ,biyofilm oluşturan etkenlerin streptococcus, kogülaz

negatif stafilokoklar, enterococci, *S. aureus*, gram-negatif coccobacilli, veya funguslar olduğu görülmektedir [106].

8.7.2) Santral Venöz Kateterler

Santral venöz kateterle (SVK) ilişkili enfeksiyon oldukça yüksektir ve oranı %3–5 olarak bildirilmiştir. SVK'in gerek üzerinde gerekse lümen içerisinde biyofilm varlığı gösterilmiştir [107]. Kateter, kan akımıyla temas halinde olduğundan, yüzeyi plateletler, plazma ve albümin, fibrinojen, fibronektin ve laminin gibi doku proteinleriyle kaplanmaktadır. Sonrasında mikroorganizmalar bu doku proteinleri ve plateletlere yapışmakta ve biyofilm oluşumu başlamaktadır [108].

Kolonizasyon ve biyofilm oluşumu kateterizasyondan sonraki 3 gün içerisinde başlar. SVK enfeksiyonlarında en sık izole edilen ajanlar, *S. aureus*, kogülaz negatif stafilokoklar *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, ve *Candida albicans* olarak sıralanabilir [109].

8.7.3) Üriner Kateterler

Üriner kateterizasyon yapılan hastaların incelenmesinde her geçen gün için üriner sistem enfeksiyon riski % 5 olarak bildirilmiştir. Uzun dönem (28 gün) kateterizasyon yapılan hastaların hepsinde enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir [110]. Üriner kateterlerde in vivo ve invitro olarak biyofilm oluştuğunu gösteren birçok yayın mevcuttur [111,112].

8.7.4) Kontakt Lensler

Bakteriler hem rijit hem de yumuşak kontakt lenslere kolaylıkla yapışabilmektedir [113]. Miller ve Ahearn kontakt lenslere ilk olarak *P. Aeruginosa* bakterisinin yapıştığını bildirmişlerdir [114]. Kontakt lenslerle ilişkili enfeksiyonlarda saptanan mikroorganizmalar arasında *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Serratia s*, *E. coli*,

Proteus, ve *Candida* ilk akla gelenlerdir. McLaughlin-Borlace ve arkadaşları keratit geçiren 20 hastanın lenslerini incelemişler ve bunlarda biyofilm oluştuğunu göstermişlerdir [115].

8.7.5) İntrauterin Cihazlar

İntrauterin cihazlar, pelvik enflamatuvar hastalık oluşumunda önemli etkenlerdendir [116,117]. Birçok mikroorganizma tarafından kontamine olabilen bu cihazlarda biyofilm oluşumu pek çok yayında gösterilmiştir [118,119].

9)HASTALIK VE BİYOFİLM İLİŞKİSİ

Birçok enfeksiyöz hastalıkta biyofilm oluşumunun rolü vardır. Özellikle bağışıklık sistemi kötü olan hastalarda, biyofilm oluşumunun hastalık gelişiminde daha etkin bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte biyofilm oluşturan mikroorganizmaların hastalık oluşumunda nasıl rol aldığı tam olarak bilinmemektedir. Hastalık oluşturduğu düşünülen mekanizmalar şunlardır: Tıbbi cihazlardan (SVK veya üriner kateterler gibi) mikroorganizmaların kopup dolaşıma katılması, endotoksin üretimi, konakçı immün sistemine rezistans oluşması, dirençli mikroorganizma nesillerinin meydana gelmesi (plazmid aracılı).

9.1)Mikroorganizmaların Kopup Dolaşıma Katılması

Hücreler büyüdükçe teker teker veya kümeler halinde biyofilmden ayrılabilirler. Özellikle akım hızının yüksek olduğu ortamlarda biyofilm üzerindeki erozyon daha bariz hale gelmektedir [120]. Sebep her ne olursa olsun, biyofilm'den kopan ve ayrılan hücreler çok kolay bir şekilde hastalık oluşturabilirler [121].

9.2)Endotoksin Üretimi

Bazı medikal cihazlarda biyofilm oluşturan gram(-) bakteriler, konakçıda immün sistemi uyaracak endotoksin üretimi gerçekleştirebilirler. Biyofilmlerdeki endotoksin seviyelerini ölçen pek çok çalışma yapılmıştır [122,123]. Vincent ve arkadaşları, hemodiyaliz tüplerindeki bakteri sayısının, endotoksin seviyeleriyle korele olduğunu göstermişlerdir [124].

9.3)Konakçı İmmün Sistemine Rezistans

Shiau ve Wu, makrofaj fagositik aktivitesinin, *S. Epidermidisin* slaym üretimini engellediğini gösterdiler [125]. Meluleni ve arkadaşları ise KF'li hastalarda immün sistem tarafından üretilen antikorların, biyofilm içindeki bakterileri yok edemediğini gösterdiler [126]. Ward ve arkadaşları, aşılanmış tavşanlara biyofilm barındıran peritoneal bir cihaz implante etmişler ve tavşanlardaki antikor titresinin normalden 1000 kat fazla olmasına rağmen, biyofilm içindeki bakterilerin büyümelerinin etkilenmediğini bulmuşlardır [127].

9.4)Dirençli Mikroorganizma Nesillerinin Geliştirilmesi

Biyofilm içindeki bakterilerin konjugasyon ile plazmid transferi yapabildiği ve böylece plazmidler vasıtasıyla direnç faktörlerini bakteriler arasında birbirlerine geçirdikleri gösterilmiştir. Hausner ve Wuertz laboratuarda oluşturulan biyofilm içerisinde *E. coli* ve *Alcaligenes eutrophus* arasında plazmid transferi olduğunu gösterdiler [128]. Bathe, biyofilm içindeki bakterilerin fiziksel olarak birbirlerine çok yakın bir konumda olmasının konjugasyonu kolaylaştıran bir faktör olduğu fikrini ortaya atmış, biyofilm oluşturan bakterilerin, planktonik bakterilerden daha fazla konjugasyon yaptığını göstermişlerdir [129].

10) BİYOFİLM OLUŞUMUNU ENGELLEME STRATEJİLERİ

Biyofilm, basitçe yıkamakla dağıtılamayacak şekilde geri dönüşsüz (irreversible) olarak inert veya yaşayan bir yüzeye yapışmış olan ve mikroorganizmaların kendi ürettikleri polimerik polisakkarit matriks içinde oluşturdukları karmaşık bir düzendir. Bu oluşumda oksijen ve besin ihtiyacı azalmakta, atıklar su kanallarıyla atılmakta ve antibiyotiklere direnç sağlanmaktadır [83]. Biyofilm oluşturan bakterilerin, antimikrobiyal ajanlara direnç göstermesinde en önemli faktör, bu ajanların içeriye invazyonuna engel olan polisakkarit matrikstir. Bu matriksin sadece kendisiyle reaksiyona giren antimikrobiyal moleküllerin geçişini engellediği anlaşılmıştır [130].

Biyofilm oluşumunu engellemeye yönelik endüstri alanında yapılan birçok çalışma sonuçsuz kalmıştır. Tıbbi cihazlarda da, şu an ki teknik olanaklarla biyofilm oluşumunu engelleyecek çok fazla seçenek bulunmamaktadır. Endüstri sahasında biyofilmle mücadelede, mekanik temizlik ve oksidatif biyosidler kullanılmıştır. Mekanik temizlik biyofilmi ortamdan temizlemeye, oksidatif biyosidler ise biyofilm matriksi eritip içindeki sesil mikroorganizmaları öldürmeye yöneliktir. Tıbbi cihazlardaki biyofilmle mücadelede uygulanabilecek bazı stratejiler arasında, tıbbi cihazların kontaminasyonunun engellenmesi, mikroorganizmaların bu cihazlara yapışmasının önlenmesi, biyofilm matriksinden penetre olabilecek antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi sayılabilir.

Illingworth ve arkadaşları, gümüş ile kaplı prostetik kalp kapakçıkları kullanarak bakteri yapışması ve kolonizasyonunun engellenebileceğini hayvan modeli kullanarak göstermişlerdir [131]. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise bu yöntemin invitro başarılı olabileceği fakat klinik olarak çok faydasının olmadığı gösterilmiştir [132,133].

SVK'ler üzerinde biyofilm oluşumunu engellemek için bazı yöntemler önerilmiştir. Bunlar arasında topikal antimikrobiyal ajanların kullanılması, kateter uzunluğunun azaltılması, lümen içinin antimikrobiyal ajanlarla kaplanması sayılabilir. Maki ve Band topikal antimikrobiyal ajanların sınırlı bir koruyucu etkisinin olduğunu ve etkisinin en çok 4 gün sürdüğünü bildirmişler [134].

Veenstra, klorheksidin ve gümüş sülfadiazin kaplı kateterlerin bakteri kolonizasyonunu ve bununla ilişkili kateter enfeksiyonlarını anlamlı bir şekilde azalttığını bildirmişlerdir [135].

Huang ise ultrasonun *P. Aeruginosa* biyofilmleri üzerine etkili olduğunu, aynı zamanda gentamisin biyofilm üzerindeki etkisini arttırdığını göstermiştir [136].

Blenkinsopp ve arkadaşları düşük elektrik alanlarının antimikrobiyal ajanların etkilerini arttırdığını saptamışlar [137].

Biyofilmler, hücreler ve bunları çevreleyen ekstrasellüler polimerik bir matriksden oluştuğundan, tedavide bu matriksi eriten veya penetre eden moleküllerin etkili olabileceği düşünülmüştür. Johansen ve arkadaşları, laboratuarda oluşturulan biyofilmlere, çeşitli enzimlerden oluşan bir karışımının etkili olduğunu bulmuşlardır [138]. Hatch ve Schiller, aljinat liyazın tobramisin ve gentamisinin, *P. aeruginosa* 'nın ürettiği bir biyofilm polisakkariti olan aljinattan daha kolay geçmesine olanak sağladığını göstermişlerdir [87]. Davies ve arkadaşları acyl-homoserine lactones gibi sinyal moleküllerinin biyofilm oluşumunda ve ortama yapışmasında etkili olduğunu ve yeni tedavi yöntemlerinin bu molekülleri engellemeye yönelik olması gerektiğini bildirmişlerdir. Genç biyofilmler, yaşlılara göre antibiyotiklere daha duyarlıdır. Bu nedenle erken biyofilm oluşumunu saptayacak non-invaziv yöntemlerin geliştirilmesi, biyofilmle ilişkili hastalıklarla mücadelede tedavinin etkinliğini arttıracaktır [121].

11) GEREÇ VE YÖNTEM

11.1) Hastaların Seçimi ve Hazırlanması

Mart 2007 - Şubat 2008 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD polikliniğine, işitme azlığı ve kulak akıntısı şikâyetleri ile başvuran ve otomikroskopik muayenede kulak zarında perforasyon saptanıp KOM tanısı konan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmanın kontrol grubu da aynı zaman diliminde kliniğimize başvuran total SNİK olan ve koklear implantasyon yapılan hastalardan oluşturulmuştur.

KOM tanısı konan hastaların otomikroskopilerinin yanı sıra rutin Kulak Burun ve Boğaz muayeneleri yapılmıştır. Bu hastalara operasyon planlanması nedeni ile genel anestezi alabilmeleri için tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri, viral markerları, akciğer grafisi, EKG tetkikleri yapılmıştır. Ayrıca hastaların var olan işitme kaybı şikâyetlerinin derecesi ve niteliğinin saptanması amacı ile odyolojik incelemeleri de yapılmıştır. Bu sayede hava ve kemik saf ses eşikleri (HSSE-KSSE), konuşmayı alma eşikleri, konuşmayı ayırtetme skorları saptanmıştır. Hastaların bundan sonra ki takipleri, operasyon ayrıntıları kaydedilmiştir. KOM nedeni ile opere edilen hastaların operasyon sırasında dışarı alınan patolojik orta kulak mukozaları atılmayarak EM ile incelenmek üzere gluteraldehit solusyonunda saklanmıştır.

KOM olan hastalar akıntı şikâyetlerinin süresi göz önüne alınarak akıntılı kulaklar ve akıntı olmayan kulaklar olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Akıntılı Kulak Grubu (AKG); son 6 ay içinde kulak akıntısı olan hastalardan oluşturulmuştur. Akıntı Olmayan Kulak Grubu (AOKG) ise son 6 ay içinde akıntı şikâyeti olmayan daha çok işitme azlığı şikâyeti ön planda olan hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubu ise total SNİK olan

koklear implant adaylarından oluşmuş olup sağlıklı görünen orta kulak mukozalarından alınan biopsilerin incelenmesi ile oluşturulmuştur.

11.2) Spesmenlerin Işık Mikroskopi ve Elektron Mikroskopi ile İncelenmesi

1 mm³'lük parçalara bölünen doku örnekleri 0.1M fosfat tamponlu %2,5'lik gluteraldehitte (pH 7,4) 2 saat tespit edildi. Tespit süresi bitiminde tampon ile 3 kez yıkanan dokular 1 saat %1'lik osmium tetraoxide ile etkin bırakılarak post fiksasyonları yapıldı. Süre bitiminde dereceli alkol serilerinden geçirilen dokuların dehidrate olmaları sağlandı. Son olarak propilen oksite etkin bırakılan dokular Araldit CY212 kit ile hazırlanan gömme materyaline gömülerek bloklar hazırlandı. 56⁰ C'lık etüvde 48 saat süreyle polimerize edilen bloklardan yarı-ince kesitler alınarak toluidin blue ile boyandı ve ışık mikroskopta incelendi. İşaretlenen bölgelerden alınan yaklaşık 0,5µ'luk ince kesitler uranil asetat – kurşun sitrat ile boyanarak Carl Zeiss 900 transmission elektron mikroskopta (TEM) değerlendirildi.

11.3) İstatistik

Çalışma ve kontrol grubundaki biyofilm saptanma oranları Fisher'in kesin χ^2 testi ile değerlendirildi. P değeri 0,05'den küçük ise anlamlı kabul edildi. Biyofilm saptanan hastaların kemik saf ses eşikleri ile biyofilm saptanmayan hastaların kemik saf ses eşikleri ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi ve p değeri 0,05'den küçük ise anlamlı olarak kabul edildi.

12) BULGULAR

AKG son 6 ay içerisinde kulak akıntısı şikâyeti olan hastalardan oluşmaktadır. AOKG ise son 6 ay içerisinde kulak akıntısı olmayan hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise aynı zaman diliminde SNİK tanısı ile koklear implant takılan hastalardan oluşmaktadır.

AKG hastalarının 6 tanesi bayan (%60), 4 tanesi ise erkekti (%40). AOKG hastalarının ise; 4 tanesi bayan (% 44,5), 5 tanesi ise erkekti (% 55,5). Kontrol grubunun 4 tanesi bayan (%44,5), 5 tanesi ise erkekti (%55,5) [Bkz Çizelge-2].

Çizelge 2- Hasta gruplarının kadın erkek dağılımı

	KADIN	ERKEK	TOPLAM
AKG	6 (%60)	4 (%40)	10 (%100)
AOKG	4 (%44,5)	5 (%55,5)	9 (%100)
KG	4 (%44,5)	5 (%55,5)	9 (%100)

AKG hastalarının yaşları 35–67 arasında değişiyordu ve ortalaması 44,8 idi. AOKG hastalarının yaşları 12–58 arasında değişiyordu ve ortalaması 32,3 idi. KG hastalarının yaşları ise 3–60 arasında değişiyordu ortalaması ise 12,8 idi [Bkz Çizelge-3].

Çizelge 3- Hasta gruplarının yaş bilgileri

	ORTALAMA YAŞ	MEDİAN YAŞ
AKG	44.8	43
AOKG	32.3	32
KG	12.8	5

AKG hastalarının 7 tanesi sol (%70), 3 tanesi ise sağ taraflı idi (%30). AOKG hastalarının ise 5 tanesi sağ (%55,5), 4 tanesi sol taraflı idi (%44,5). KG hastalarının ise 6 tanesi sağ (%66,6), 3 tanesi sol taraflı idi (%33,4).

Çizelge 4-Hasta gruplarının taraflara göre dağılımı

	SAĞ TARAF	SOL TARAF	TOPLAM
AKG	3 (%30)	7 (%70)	10 (%100)
AOKG	5 (%55,5)	4 (%44,5)	9 (%100)
KG	6 (%66,6)	3 (%33,4)	9 (%100)

Çizelge 5-Semptomların gruplara göre dağılımı

	AKG	AOKG	KG
KULAK AKINTISI	10 (%100)	7 (%77,7)	0 (%0)
İŞİTME AZLIĞI	10 (%100)	9 (%100)	8(%88,8)
BAŞ DÖNMESİ	1 (%10)	0 (%0)	0 (%0)
KULAK AĞRISI	1 (%10)	0 (%0)	1 (%11,1)
BAŞ AĞRISI	1 (%10)	0 (%0)	0 (%0)
PFP	1 (%10)	0 (%0)	1 (%11,1)
SON 6 AY İÇİNDE AKINTI	10 (%100)	0 (%0)	0 (%0)

AKG hastalarından 1 hastada total periferik fasiyal paralizi ve total işitme kaybı mevcut idi.

Kontrol grubunu oluşturan hastalardan 1 tanesi de travmatik periferik fasiyal paralizi nedeni ile fasiyal dekompresyon yapılan hastadan oluşmakta idi.

Çizelge 6- Gruplara göre KSSE ve HSSE

	KSSE	HSSE
AKG	21,8 Db	51,5 Db
AOKG	9,3 Db	42,3 dB
KG	90,5 Db	90,5 dB

AKG grubu hastaların 1 tanesinde MM, 1 tanesinde Parkinson ve Glokom, 1 tanesinde de geçirilmiş Tbc hikâyesi mevcuttu. AOKG grubu hastaların 1 tanesinde HT mevcuttu. KG hastalarının 1 tanesinde HT ve depresyon, 1 tanesinde de glokom mevcuttu.

Çizelge 7- Hasta gruplarına yapılan operasyonlar

	RM	MRM	MAST+TİMP	ANT+TİMP	Kİ	TEM. KEMİK REZEKSİYONU	FASİYAL DEKOMPRESYON
AKG	1(%10)	3(%30)	5 (%50)	--	--	1(%10)	--
AOKG	--	2(%22,3)	5(%55,5)	2(%22,2)	--	--	--
KG	--	--	--	--	8(%88,8)	--	1(%11,2)

Çizelge 8- Gruplarda ki inkus erozyonu oranları

	İNKUS EROZYONU OLAN HASTA SAYISI
AKG	7/10 (%70)
AOKG	4/9 (%44,4)
KG	0/9 (%0)

Çizelge 9- Gruplarda ki kolesteatom görülme oranları

	KOLESTEATOM SAPTANANLAR VAKALAR
AKG	7 (%70)
AOKG	2 (%22,2)
KG	0 (%0)

Hastaların orta kulaklarından alınan spesmenlerin ışık mikroskopi ve elektron mikroskopi ile incelenmesi neticesinde saptanan bulgular çizelge 10,11 ve 12’de özetlenmiştir.

Çizelge 10- AKG grubunun ışık ve elektron mikroskopi ile inceleme sonucunda biyofilm saptanma durumları

AKG	IŞIK MİKROSKOPU İLE İNCELEME	ELEKTRON MİKROSKOPU İLE İNCELEME
A1-HK	Pozitif	Pozitif
A2-YÖ	Pozitif	Pozitif
A3-ÖY	Pozitif	Pozitif
A5-AG	Pozitif	Pozitif
A6-LC	Pozitif	Pozitif
A7-BÇ	Pozitif	Pozitif
A8-MK	Pozitif	Pozitif
A9-RG	Pozitif	Pozitif
A10-GP	Pozitif	Pozitif
A11-EÜ	Pozitif	Pozitif

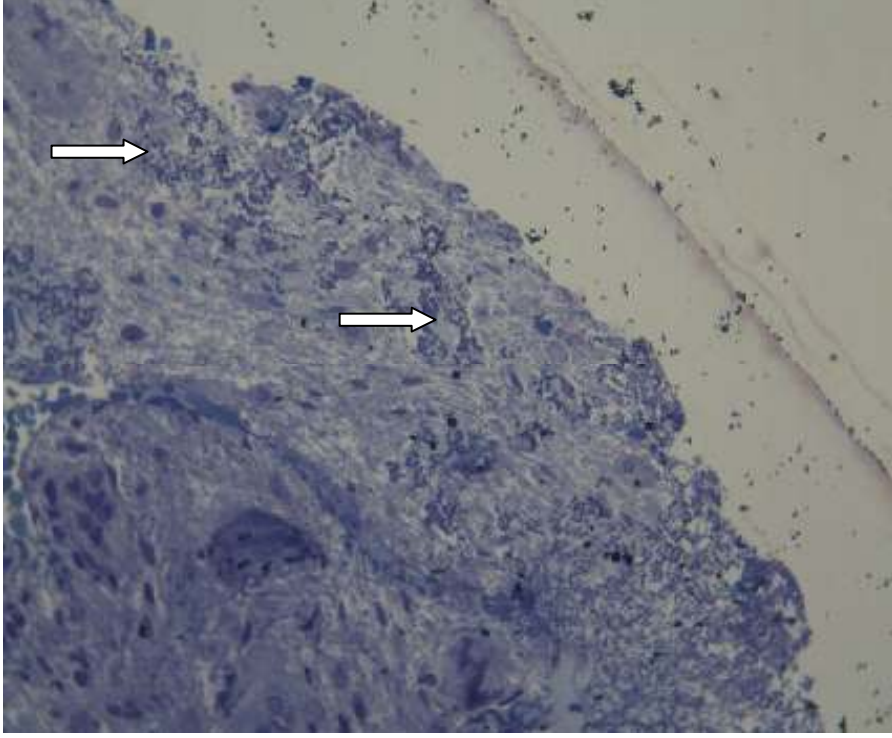
Çizelge 11- AOKG grubunun ışık ve elektron mikroskopi ile inceleme sonuçları

AOKG	İŞIK MİKROSKOPU İLE İNCELEME	ELEKTRON MİKROSKOPU İLE İNCELEME
B1-ŞU	Pozitif	Pozitif
B2-BB	Pozitif	Pozitif
B3-LP	Negatif	Negatif
B4-ZD	Negatif	Negatif
B5-BB	Negatif	Negatif
B6-ÜT	Negatif	Negatif
B7-ÇB	Negatif	Negatif
B8-AİZ	Negatif	Negatif
B9-ÖK	Negatif	Negatif

Çizelge 12- KG grubunun ışık ve elektron mikroskopi ile inceleme sonuçları

KG	İŞIK MİKROSKOPU İLE İNCELEME	ELEKTRON MİKROSKOPU İLE İNCELEME
C1-ZHÖ	Negatif	Negatif
C2-YHD	Negatif	Negatif
C3-HA	Negatif	Negatif
C4-FK	Negatif	Negatif
C5-BG	Negatif	Negatif
C6-MÇ	Negatif	Negatif
C7-NŞ	Negatif	Negatif
C8-RA	Negatif	Negatif
A4-YS	Negatif	Negatif

Işık mikroskobu sonuçları



Resim 8- Akıntılı kulak grubunda mukoza üzerinde biyofilm formasyonu



Resim 9- Kontrol grubunda sağlıklı mukoza görünümü

Elektron mikroskopi sonuçları

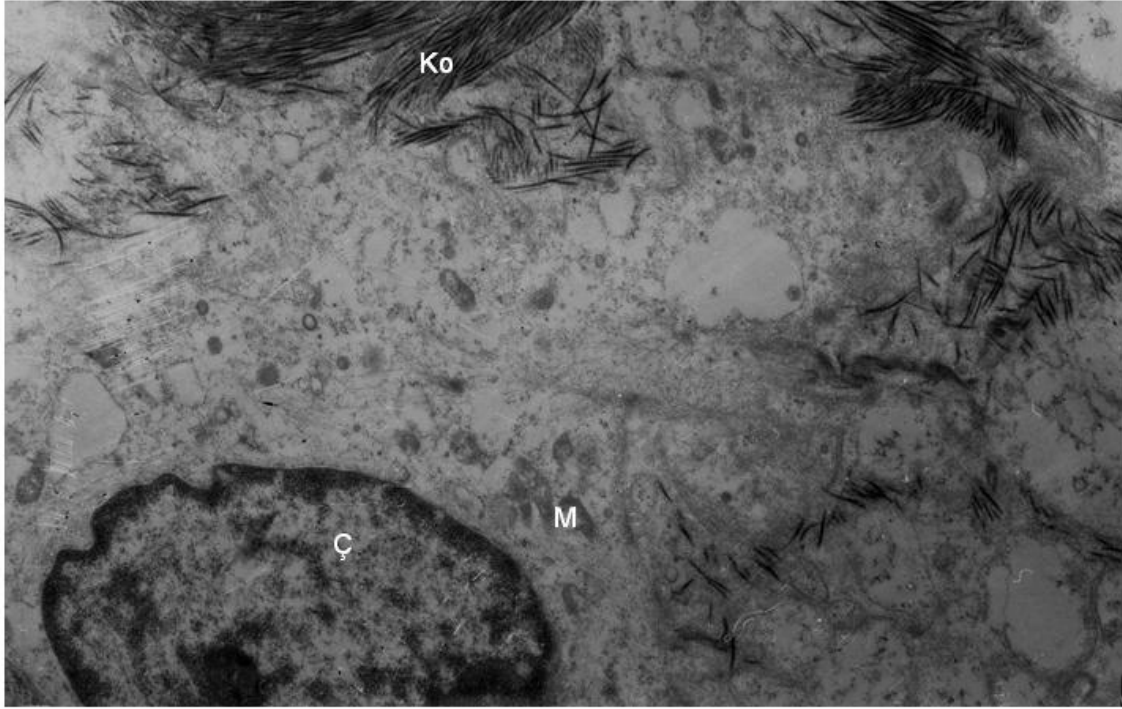
Yapılan elektron mikroskopik incelemelerde kontrol grubunda normal yapıda mukoza izlendi. Hücreler ökromatik çekirdeğe sahip ve organelleri normal yapıdaydı. Kollagen lifler enine, boyuna ve oblik dağılım gösteriyordu (Resim–10).

Akıntılı olmayan kulak grubu incelendiğinde, mukozada biyofilm yapısı gözlenmezken, inflamasyona bağlı olduğu düşünülen dejeneratif değişiklikler ilgiyi çekti. Hücrelerin bir grubunda intrasitoplazmik ödem gözlenirken, bir grubunda ise nekrotik değişiklikler saptandı. Nekrotik olarak değerlendirilen hücrelerde büzülme, çekirdek ve sitoplazmalarında elektron yoğun görünüm belirlendi. Artan hücre sayısı ve lenfatik infiltrasyona bağlı kollagen liflerde azalma izlendi. Lenfosit birikimi belirgindi (Resim-11).

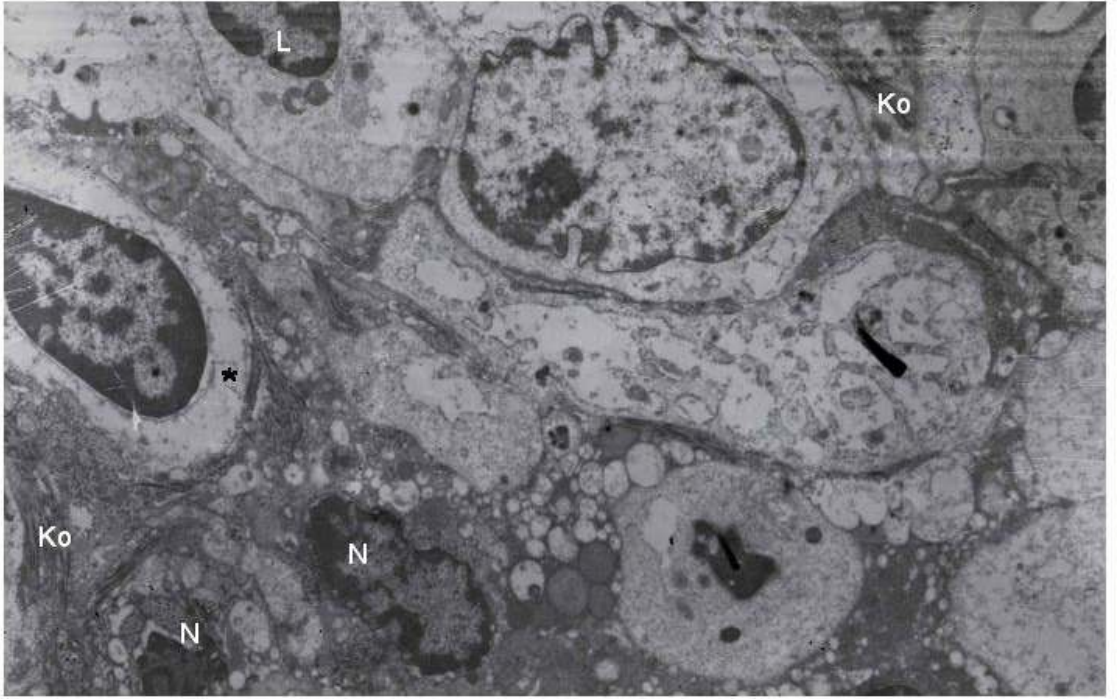
Akıntılı kulak grubu incelendiğinde ise mukoza genelinde dejeneratif hücrelerin varlığı dikkati çekti. Hücrelerin bir grubu, AOKG benzer görünümde nekrotik olarak izlenirken, bir grup hücrenin hacmini arttırdığı, yer yer blebler oluşturdukları, intrasitoplazmik ödemin varlığı ve belirgin organel dejenerasyonlarına sahip oldukları izlendi. Hücrelerde yoğun vakuolizasyon belirgindi. Vakuoller içerisinde yer yer organellerin ayırılması mümkün olmadı. Bir grup hücrede ise en belirgin organel dejenerasyonu miyelin figürlerin varlığıydı. Bu bulgu hücrenin protein sentezindeki bozunmanın bir işareti olarak kabul edildi. Akıntılı kulak grubunda kollagen liflerin seyrinde de düzensizlikler ilgiyi çekti; kollagen liflerin yer yer demetler oluşturdukları saptandı. Akıntılı olmayan kulak grubundan ayrıcalı olarak bu grupta tüm örneklerde biyofilm saptandı. Biyofilm yapısının genel olarak mukozaya dağıldığı gözlemlendi. Büyük büyültmeli incelemelerde hücre-biyofilm ilişkisi incelendiğinde, zar füzyonunun başladığı dikkati çekti. Az sayıda hücrede ise biyofilm yapısının hücre içine, özellikle

bleblere invaze olduğu saptandı. Ancak biyofilm içeren hücrelerde zar ve çekirdek bütünlüğü bozulmamıştı (Resim 12-13).

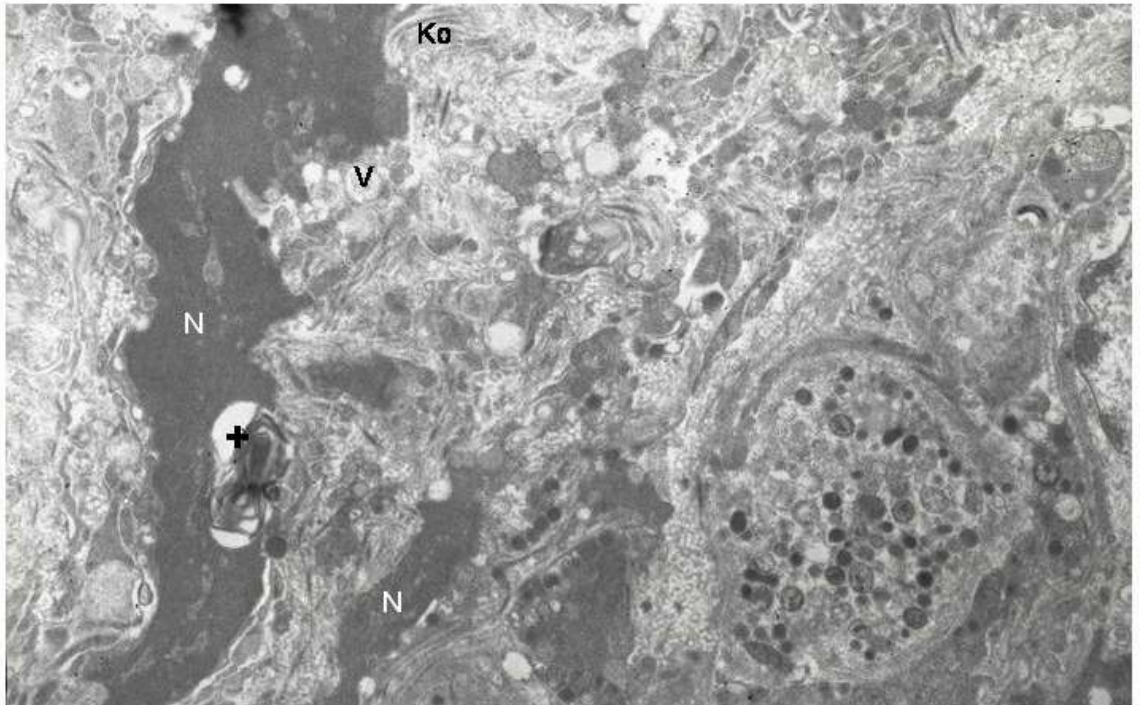
Sonuç olarak elektron mikroskopik incelemelerde AKG’da biyofilm yapısı tüm örneklerde gözlenmiştir. Biyofilm dağılımı genellikle ekstrasellüler düzeyde belirlenirken, az sayıdaki hücrede intrasitoplazmik olarak saptanmıştır. Ancak inflamasyona bağlı gözlenen mukozal dejenerasyona biyofilm yapısının ekstra bir etkisinin olmadığı kanısına varılmıştır.



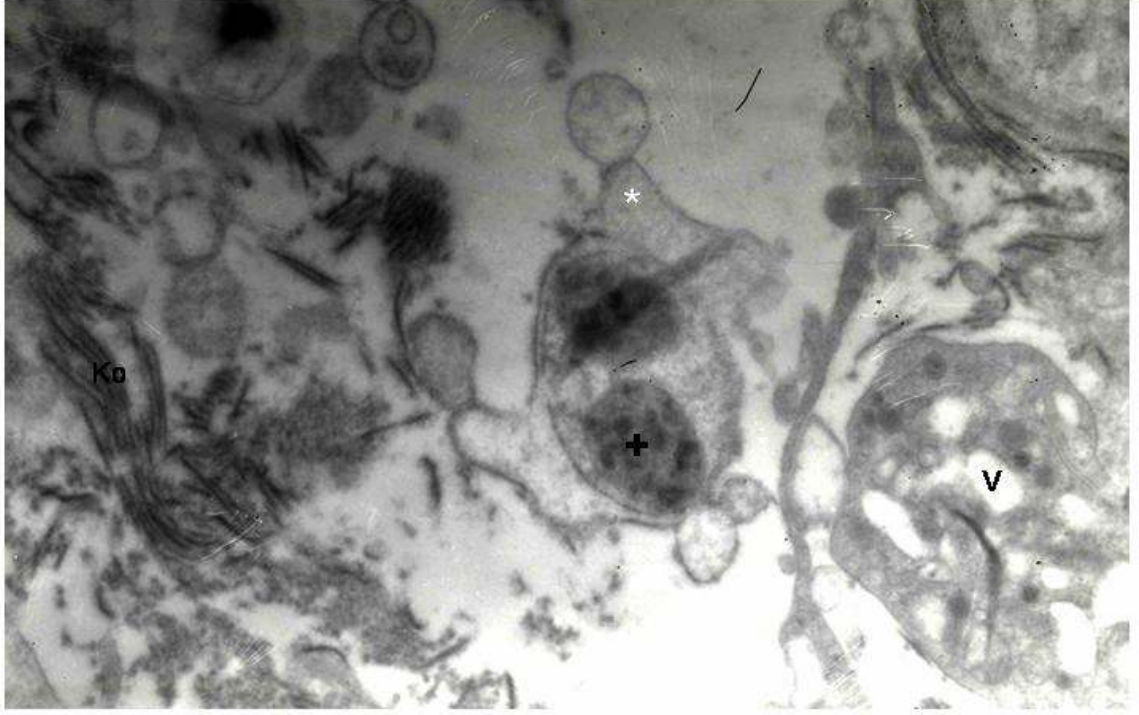
Resim 10- Normal mukoza (kontrol grubu). Ç: hücre çekirdeği, Ko: kollagen lifler, M: mitokondriyon (Uranil asetat – Kurşun sitrat X 10000)



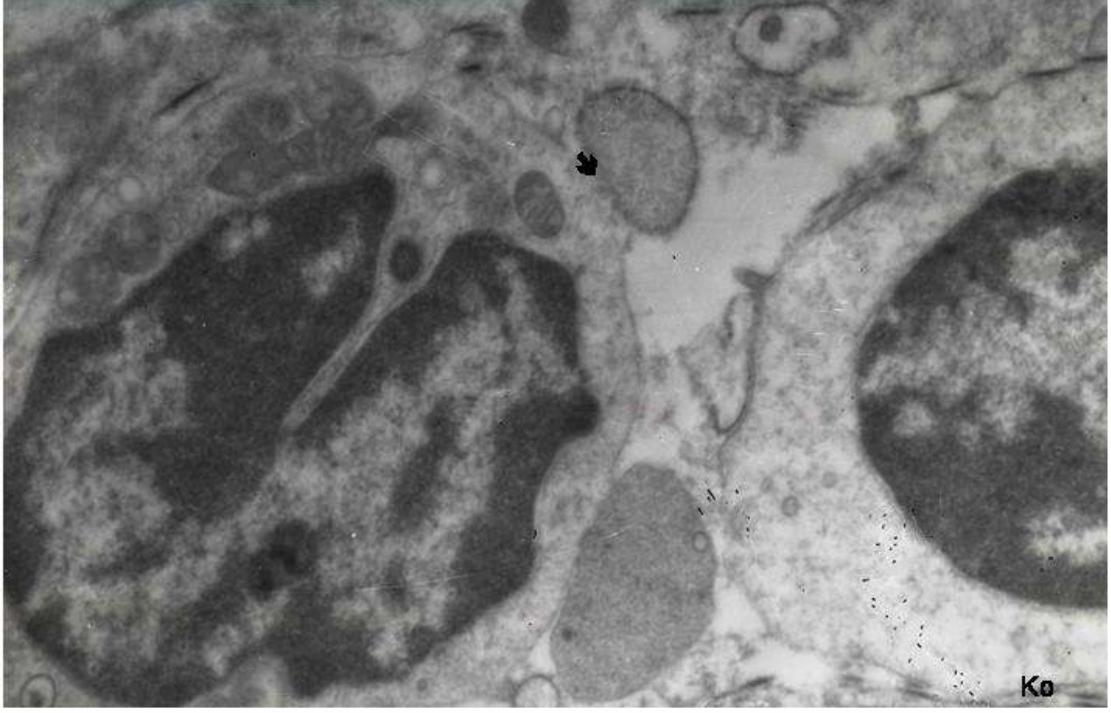
Resim 11- Akıntılı kulak grubu. *: hücrelerin bir grubunda intrasitoplazmik ödem, L: lenfatik infiltrasyon, N: elektron yoğun görünümdeki nekrotik hücreler, Ko: az sayıdaki kollagen lif (Uranil asetat – Kurşun sitrat X 10000)



Resim 12- Akıntılı kulak grubu, N: elektron yoğun görünümdeki nekrotik hücreler, +: hücrelerin bir grubunda miyelin figür, Ko: az sayıdaki kollagen lif, V: vakuol (Uranil asetat – Kurşun sitrat X 10000)



Resim 13- Akıntılı kulak grubu, *; hücresel bleb, +: biyofilm, Ko: az sayıdaki kollagen lif, V: hücrelerdeki vakuoler oluşumlar (Uranil asetat – Kurşun sitrat X 10000)



Şekil 14- Akıntılı kulak grubu, ➔: biyofilm-hücre zar füzyonu, Ko: az sayıdaki kollagen lif (Uranil asetat – Kurşun sitrat X 10000)

Işık mikroskobu ve elektron mikroskobu ile yapılan incelemeler neticesinde AKG hastalarının hepsinde biyofilm oluşumu saptandı (%100). AOKG hastalarında ise sadece 2 hastada biyofilm oluşumuna rastlanırken kontrol grubunda hiç biyofilme rastlanmadı. Yapılan istatiski inceleme neticesinde akıntılı kulak grubundaki biyofilm oluşumu kontrol grubuna göre anlamlı olduğu saptandı ($p=0,00006$). Akıntılı olmayan kulak grubunda ki biyofilm oluşumu ise kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı değildi

($p=0,470$). Akıntılı kulak grubu ile akıntılı olmayan kulak grubunda biyofilm görülme oranları ise birbirine göre anlamlı bulundu ($p=0,00046$).

Biyofilm saptanan 12 hastadaki inkus erozyon oranı, biyofilm saptanmayan 7 hastadaki inkus erozyon oranına göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,326$). Buna karşılık biyofilm saptanan 12 hastada kolesteatoma rastlanma oranı, biyofilm saptanmayan 7 hastada ki kolesteatom rastlanma oranına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,057$).

Biyofilm saptanan 12 hastanın kemik saf ses eşikleri, biyofilm saptanmayan hastaların kemik saf ses eşikleri, Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğinde ise p değerinin 0,931 olarak hesaplanması nedeni ile birbirine göre anlamlı bulunmadı.

13) TARTIŞMA VE SONUÇ

KSOM özellikle düşük sosyoekonomik toplumlarda sık görülen, işitme kaybı, dil ve konuşma gelişim bozuklukları, hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilen klinik bir durumdur.

Etyolojisinde; çocuklukta geçirilen enfeksiyonlar, östaki borusu disfonksiyonu, enfeksiyon ajanının virulansı, konağın immün sistemi, atopi hikayesi, erkek cinsiyet, evde sigara içilmesi gibi birçok faktör etkili olmaktadır [30].

KSOM hastaları kliniklere işitme azlığı ve kulak akıntısı şikâyetleri ile başvurmaktadır. Bizim çalışmamızda toplam 19 adet KSOM hastasının 17 tanesinde hayatının herhangi bir döneminde kulak akıntısı şikâyeti bulunmakta idi (% 89,47). KSOM hastalarının tümünde değişen seviyelerde işitme azlığı şikâyeti bulunmakta idi (%100). Literatürde erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak bildirilirken bizim çalışmamızda 10/9 gibi bir kadın üstünlüğü bulunmaktaydı.

Biyofilmler özellikle teknolojinin gelişmesi ile son yıllarda daha iyi tanımlanmış bakteri topluluklarıdır. Elektron mikroskopunun rutin kullanıma girmesi ile bu bakteri topluluklarının amorf ve anlamsız bir araya toplanmalar olmadıkları daha iyi anlaşılmıştır. Konak immün sistemine ve çevresel etkenlere daha dirençli olmak amacı ile bakteriler tek tek yaşamak yerine salgıladıkları ekstrasellüler bir matriks içinde yaşamaktadırlar. Kendilerine ait kanallar oluşturarak besinleri kolayca biyofilmin iç kısımlarında yaşayan bakterilere iletirler. Yine aynı şekilde bakterilerin ortaya çıkardığı atıklar yine bu kanallar yardımı ile dışarı atılmaktadır [70]. Biyofilm oluşumu birbiri ardına gelişen beş basamaklı bir işlemdir. İlk olarak bakteriler biyofilm oluşturacakları ortamda aggregasyon ve adezyon yaparak tutunurlar. Bakteriler özellikle hidrofobik non-polar yüzeylere daha rahat yapışmaktadırlar. Bakterilerin yüzeylere adezyonu

neticesinde biyofilm fenotipi oluşmasında sorumlu olan birtakım genlerin ekspresyonu tetiklenmektedir. Bu genlerin sentezlemiş olduğu bir takım aminoasit yapıları (örn: N-asetil homoserin) bakterilerin mikroçevrelerine salgılanmaktadır. Bu yapılar sayesinde biyofilm oluşturacak olan bakteriler birbirleri ile bir çeşit iletişime geçmektedirler. Bu iletişim “Quorum Sensing” olarak bilinmektedir. Planktonik bakterilerde bu iletişim moleküllerinin sentezinden sorumlu olan genlerin ekspresyonu, biyofilm içindeki bakterilerin ekspresyonuna göre çok daha az olarak saptanmıştır [139,140]. Biyofilm oluşturacak olan bakteriler yapıştığı yüzeylere geri dönüşümsüz olarak yapışması biyofilm oluşumunun ikinci aşamasını oluşturur. Biraraya gelen ve biyofilm oluşturan bakteriler, proteinler, nükleik asitler ve polisakkaritlerden oluşan bir ekstrasellüler matriks salgılamaya başlarlar. Bu ekstrasellüler matriks biyofilm yapısının dış yüzünü kaplar ve slaym faktörü olarak bilinir. Slaym faktörü biyofilm yapılarının çevresel etkenlere, antibiyotiklere ve antiseptik solusyonlara dirençli olmasından sorumlu olan yapıdır. Biyofilm içindeki bakterilerin büyümesi, gelişmesi ve boşaltım kanallarının oluşması ile 4. evreye geçilmiş olur. Bu evrede biyofilm yapısının %90 kadarı ekstrasellüler matriksten oluşurken, %5-10 kadarı bakterilerden oluşmaktadır. Biyofilmi oluşturan bakterilerin bu yapıdan kopup dolaşıma ve etraf dokulara yayılması ise son evreyi oluşturmaktadır [141].

Planktonik bakteriler daha çok akut ortaya çıkan enfeksiyonlardan sorumlu iken biyofilm oluşturan bakteriler karmaşık yapıları nedeni ile çevresel etkenlere karşı oldukça dirençli olmaktadır. Bu nedenle biyofilm özellikle kronik, medikal tedavi ile iyileştirilmesi güç olan enfeksiyonların etyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Bilindiği üzere biyofilm oluşumu ile ilişkilendirilmiş literatürde birçok klinik durum bulunmaktadır. Kateter enfeksiyonları, kistik fibrozisli hastalardaki akciğer

enfeksiyonları, üriner kateter enfeksiyonları, endoskopik sistemlerin üzerinde yerleşen enfeksiyonlar, rahim içi araç enfeksiyonları, her türlü ortopedik protez enfeksiyonları, dental plaklar, kronik kontakt lens enfeksiyonları, gibi.

Biyofilmler bu enfeksiyonlarda etken olarak saptandıkları gibi özellikle kulak-burun ve boğaz alanında da oldukça büyük öneme sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda birçok kulak-burun ve boğaz enfeksiyonları biyofilmler ile ilişkilendirilmişlerdir. Kronik rinosinüzit nedeni ile ESC yapılan hastalardan alınan nazal kavite mukozalarının EM ile incelenmesi neticesinde biyofilm oluşumuna rastlanmıştır [83]. Deneysel olarak rinosinüzit oluşturulmuş olan hayvanların sinüslerinde de aynı şekilde biyofilm oluşumuna rastlanmıştır [92]. Kronik rinosinüzit nedeni ile frontal sinüs stenti konmuş olan hastaların bu stentlerinin biyofilm rezervi oldukları saptanmıştır [142] Uyku apnesi nedeni ile adenoidektomi yapılmış olan hastaların adenoidektomi materyallerinin yüzeyinde biyofilm oluşumu gösterilmiştir [143]. Aynı şekilde kronik ve rekürren tonsillit etyolojisinde de biyofilmin etken olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır [144].

SNİK nedeni ile koklear implant takılmış ve cihaz çalışma problemi olan hastaların çıkarılan implantların EM ile incelenmesi neticesinde, ortaya çıkan problemlerin kronik biyofilm enfeksiyonlarının neticesinde ortaya çıktıkları belirlenmiştir [93]. Retraksiyon poşu veya KEOM tanısı ile ventilasyon tüpü takılan hastalarda ortaya çıkan medikal tedaviye dirençli posttimpanostomi tüp otoresinde de biyofilm oluşumunun etkili olduğu gösterilmiştir [145].

Bu bahsedilen enfeksiyon hastalıklarının dışında KSOM olan hastaların orta kulak mukozalarından alınan spesmenlerin EM ile incelenmesi neticesinde orta kulak mukozasında küçük mikrokolonilerden geniş bakteri kitleleri haline ulaşabilen biyofilm

yapıları gösterilmiştir. Son yıllarda TEM ve SEM'dan sonra CSLM gelişmesi ile bu biyofilm oluşturan bakterilerin hangi bakteri türüne mensup olduğu da saptanır hale gelmiştir. Çeşitli boyama yöntemleri kullanılarak biyofilm içindeki bakterilerin canlı mı yoksa ölü mü oldukları da belirlenir olmuştur [95]. Bizim çalışmamızda KSOM tanısı almış ve operasyon sırasında alınan biopsilerin TEM ile incelenmesi neticesinde 19 adet KOM hastasının 12'sinde biyofilm oluşumu saptanmıştır (%63,15). Total SNİK nedeni ile koklear implantasyon yapılmış olan 9 hastanın ise hiçbirisinde biyofilm oluşumuna rastlanmamıştır (%0). Çalışma grubunda saptanan biyofilm oranı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Kulak akıntısı, KOM olan hastalarda işitme kaybı ile birlikte en sık rastlanan şikâyetidir. Kulak akıntısı hastaların mastoid hücrelerindeki olası bir osteit halini göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda KOM tanısı alan ve mastoidektomi ile ve mastoidektomisiz tedavi edilen hastaların post op sonuçları arasında fark olmadığı saptanmıştır [146]. Buna karşılık yapılan diğer çalışmalarda ise medikal tedaviye cevap vermeyen her türlü KOM hastasında mastoidektominin endike olduğu vurgulanmıştır [147,148]. Bizim çalışmamızda KOM hastaları kulak akıntı şikâyetlerine göre iki alt gruba ayrılmıştı; AKG ve AOKG. On hasta içeren AKG incelenmesi neticesinde bu grubun tamamında (%100) biyofilm oluşumuna rastlanırken, AOKG hastalarının ise sadece 2 tanesinde (%22,2) biyofilm oluşumuna rastlandı. Buna göre biyofilm oluşumu, hastalarda kulak akıntısına neden olan osteit ve/veya granülasyon dokusu oluşumunu tetiklemektedir. Hem literatür bilgisi doğrultusunda hem de bizim sonuçlarımıza göre biyofilm oluşumu OM (hem kronik otit hem de kronik effüzyonlu otit) patogenezinde ve kronikleşmesinde önemli etkilere sahiptir ve bu nedenle biyofilmlerin etkili olduğu bu tarz hastalıkların

tedavisi yürütülürken biyofilmleri de tedavi edecek modaliteler göz önünde bulundurulmalıdır.

Kronik otit hastalarının orta kulaklarında yer alan kemikçiklerde ortaya çıkan erozyonlar KOM hastalarındaki iletim tipi işitme kaybının en önemli nedenidir. Kemikçik erozyonunun yanı sıra orta kulak mukozasına yerleşmiş olan bakterilerin salgılamış oldukları toksinler neticesinde sensörinöral karakterde de işitme kayıpları ortaya çıkmaktadır [149]. Bizim çalışmamızda biyofilm oluşumu saptanan hastaların tümü dikkate alındığında kemikçik erozyon oranı %75 olarak saptandı. Biyofilm saptanmayan hastalardaki kemikçik erozyon oranı ise %42 olarak saptandı bu iki oran arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,326$). Bu nedenle kemikçik erozyon oranı ile biyofilm oluşumu arasında bir bağlantı olmadığını düşünmekteyiz. Ancak biyofilm saptanan grupta kolesteatom'a rastlanma oranı %66,6 saptanırken biyofilm saptanmayan grupta ise kolesteatom rastlanma oranı %14,2 saptandı. Bu iki oran arasındaki farkın anlamlı olması nedeni ile biyofilm oluşumu ile kolesteatom arasında kemikçik erozyonu ilişkisinin aksine bir ilişki olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak KOM'da biyofilm oluşumu kolesteatom gelişimi için başlı başına bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu da dolaylı olarak kemikçik erozyonuna neden olacaktır.

Biyofilm oluşumu saptanan grubun kemik saf ses ortalaması 20 db olarak saptanırken, biyofilm saptanmayan grubun kemik saf ses ortalaması ise 11,5 db olarak saptandı. İki oran arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile değerlendirildiğine istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,931$). KOM'da bakterilerin salgılamış oldukları toksinler neticesinde sensöri-nöral karakterde işitme azlığı ortaya çıkmaktadır ancak bu

SNİK, biyofilm saptanan grup ile saptanmayan grup arasında istatistiksel bir farka yol açmamaktadır.

Akut bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan klasik antibakteriyel etkili ilaçlar biyofilmlerin tedavisinde aynı başarıyı yakalayamamaktadır. Bu nedenle biyofilmlerin etken olduğu hastalıklarda daha farklı tedavi yöntemleri gündeme gelmektedir [150].

Biyofilm oluşumu esnasında bakterilerin birbirleri ile iletişime geçme anlamına gelen “Quorum Sensing” olayı bir takım genlerin kontrolünde gerçekleşmekte idi. Bu amaçla bu genlerin ekspresyonun ve dolayısı ile biyofilm oluşumunun inhibisyonu son yıllarda gündeme gelen bir tedavi yöntemidir. Biyofilm yapısının etrafını kaplayan ekstrasellüler matriksin sentezlenmesinin inhibisyonu da bir diğer yöntem olabilmektedir. Bunun dışında biyofilm oluşturan bakterilerin adezyonunu ve kolonizasyonunu engelleyen probiyotik etkili bakterilerin aynı ortama bırakılmaları da gelecekte olabilecek tedavi yöntemlerindendir [151,46]. Bu tedavi yöntemlerinin dışında kinolon türevi ve makrolid grubu antibiyotiklerin biyofilm formasyonu üzerine inhibe edici etkisinin olduğu gösterilmiştir [152,153].

Bu konuda yapılmış olan ilginç çalışmalardan bir tanesinde de biyofilm yapıları elektrik alana veya ultrasonik radyasyona maruz bırakıldığı takdirde klasik antibiyotiklere daha duyarlı hale geldikleri saptanmıştır [154,155]. Otoloji pratiğinde sıkça kullanılan ventilasyon tüpleri, PORP ve TORP’ların yüzeylerinin iyonize edilmesi, albumin ile kaplanması biyofilm gelişimini engellemektedir. Ayrıca koklear implant gibi cihazların yüzeylerinde girinti ve çıkıntıların bulunması biyofilmlerin yerleşmesini hızlandırmaktadır bu amaçla implant yüzeylerinin dizaynı biyofilm yerleşmesini engelleyecek şekilde düz olmalıdır.

Sonuç olarak kronik otitis media etyopatogenezinde biyofilmler önemli bir rol oynamaktadır. Klasik bakteriyel hastalıkların tedavisinde kullanılan yöntemler biyofilmlerin etken olduğu hastalıkların tedavisinde etkin değildir. Bu amaçla bu tarz hastalıkların tedavisi yürütülürken cerrahi tedavi daha ön planda düşünülmeli ve gerekli olduğu yerlerde yeni ortaya çıkan tedavi modaliteleri göz ardı edilmemelidir.

14) ÖZET

Kronik otitis media (KOM) düşük sosyoekonomik statü ile orantılı olarak özellikle gelişmekte olan toplumlarda sık görülen bir hastalıktır. Etyopatogenezi ve epidemiyolojisi hakkında ayrıntılı çalışmalar yapılmış olmasına rağmen gelişmiş ülkelerde bile tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın görüldüğü bireylerde daha önceki yıllarda ciddi komplikasyonlara yol açıp mortaliteye neden olurken, günümüzde güçlü antibiyotiklerin ve yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte mortalite oranları azalmasına rağmen işitme azlığı, dil ve konuşma geriliğine neden olarak yaşam kalitesini düşürmeye devam etmektedir. Östaki disfonksiyonu, akut otitis media atakları ve biyofilm oluşumu etyolojideki bazı faktörlerdir.

Biyofilmler bakterilerin su, besin ve atık kanalları oluşturmak için biraya gelerek oluşturmuş oldukları organizmalar olarak tanımlanabilir. Biyofilm içinde yaşayan bakteriler çevresel etkenlere, antibiyotiklere ve konak immün sistemine daha dirençli hale gelmektedirler. Bakteriler bu dirençli halleri ile özellikle kronik ve medikal olarak tedavi edilmesi güç olan enfeksiyonların etyolojisinde etkili olmaktadır. Kronik otitis media medikal olarak tedavi edilmesi güç bir hastalıktır. Zor tedavi edilmesi ve kronik seyretmesi nedeni ile hayatı tehdit eden komplikasyonlara ve işitme kayıplarına neden olmaktadır.

Bizim çalışmamızda KOM’da biyofilmlerin etkin olup olmadığını araştırmak amacı ile KOM olan hastaların orta kulak mukozaları TEM ile incelendi. İnceleme neticesinde 19 hastanın 12’sinde (%63,15) biyofilm oluşumu saptandı.

Koklear implant adayı olan ve sağlıklı olduğu düşünülen 9 hastanın mukozalarından alınan biopsiler kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubunun incelenmesi neticesinde

spesmenlerin hiçbirinde biyofilm oluşumuna rastlanmadı. Saptanan bu bilgiler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç olarak KOM, etyolojisinde biyofilmlerin önemli bir rol oynadığı mortalite ve morbiditeye neden olabilen klinik bir durumdur dolayısı ile bu hastalığın tedavisinde cerrahi tedavi ve biyofilmler için önerilen yeni tedavi yöntemleri öncelikli olarak düşünölmelidir.

15) SUMMARY

Chronic suppurative otitis media (CSOM) is a disease which is seen especially in low socioeconomical and developing countries. Although detailed researches have been done, etiopathogenesis and epidemiology has not been revealed even in developed countries. In spite of reduced mortality rates due to new antibiotics and treatment modalities, hearing loss, language and speaking retardation is still a problem and this causes decrease of life quality. Eustachian dysfunction, acute otitis media episodes and biofilm formation are some of the etiologic factors.

Biofilms can be defined as the organisms that they become together to form water, nutrient and waste channels. Bacteria which lives in biofilms are more resistant to antibiotics, environmental effects and to the host immune system. Thus biofilm plays an important role in the etiology of chronic and difficult treating diseases. Medical treatment of CSOM is very difficult. Because of this difficult treatment and chronicity it causes functional losses and mortal complications.

In our study, CSOM patient's middle ear mucosa were investigated with transmission electron microscope to reveal whether biofilm plays a role or not. 12 of 19 (%63,15) mucosa were found biofilm positive. The control group consisted of cochlear implantation candidates. The healthy middle ear mucosa of the control group was investigated with TEM. In the control group none of the patients have biofilm in their middle ear mucosa. These findings were statistically significant ($p < 0,05$).

As a result CSOM is a mortal and morbid disease which biofilm formation plays an important role in the etiology. Because of this, surgical therapy and new treatment modalities which are described to treat biofilms have to be considered in the management of this chronic disease.

16) KAYNAKLAR

- 1- Kenna M.A, Hirose K.: Embryology and developmental anatomy of the ear. In: C.D.Bluestone, S.E. Stool, C.M. Alper, et al ed. Pediatric otolaryngology, 4th. edition Saunders Philadelphia 2003: S.129-145.
- 2- Sadler T.W.: Langman's medical embryology. 7th. edition Williams & Wilkins Baltimore (MD) 1995.
- 3- Wareing M.J, A.K. Lalwani, R.K. Jackler: Development of the ear. In: B. Bailey, J.T. Johnson, S.D. Newlands, et al ed. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, 4th edition Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2006: Chapter 128
- 4- Pearson A.A: Developmental anatomy of the ear. In: English G.M, ed. Otolaryngology, Revised edition Harper Medical New York 1988: 1-68.
- 5- Reilly G.P., Lalwani A.K., Jackler R.K.: Congenital anomalies of the inner ear. In: A.K. Lalwani, K.M. Grundfast, ed. Pediatric otology and neurotology, Lippincott-Raven Philadelphia 1998: S.201-210.
- 6- Gulya A.J.: Developmental anatomy of the temporal bone and skull base. In: Glasscock M.E., Gulya A.J., ed. Surgery of the ear, 5th edition BC Decker Hamilton (Ontario) 2002: S.3-33.
- 7- Edward A.M., Duckworth MD, Fernando E., Silva MD, James P. Chandler MD, Hunt H., Batjer MD and Jin-cheng Zhao MD: Temporal bone dissection for neurosurgery residents: Identifying the essential concepts and fundamental techniques for success. Surgical Neurology Volume 69, Issue 1, January 2008: S.93-98.
- 8- Cummings: Otolaryngology: Head-Neck surgery Elsevier 4 th edition 2004.
- 9- Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi bilimsel tıp yayınları 1998.
- 10- Sennaroglu L, Slaterry W.H.: Petrous Anatomy for Middle Fossa Approach III, Laryngoscope 113: 332–342, 2003.
- 11-Ebner F.H., Koerbel A, Kirschniak A., Roser F., Kaminsky J, Tatagiba M.: Endoscope-assisted retrosigmoid intradural suprameatal approach to the middle fossa: Anatomical and surgical considerations. EJSO: 33 109-113, 2007.
- 12-Liu J.K., Sameshima T., Gottfried O.N., Couldwell W.T., Fukushima T. The combined ne transjugular transcondylar transtubercular high cervical approach for resection of glomus jugulare tumors. Neurosurgery Jul;59(1 Suppl 1):115-25, 2006.
- 13-Duckert LG: Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear, and middle ear. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, ed. Otolaryngology—Head and Neck Surgery, vol 4, ed 3 St Louis: Mosby; 1998: S.2537-2547.

-
- 14-Katsuta T, Rhoton Jr AL, Matsushima T: The jugular foramen: microsurgical anatomy and operative approaches. *Neurosurgery*; 41:149-202, 1997.
 - 15-Zorzetto NL: Anatomia do ouvido. In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JA, ed. *Otorrinolaringologia: princípios e prática*, Porto Alegre, Brazil: Artes Médicas; :15-50, 1994.
 - 16-Shampo MA, Kyle RA. Bartolomeo eustachi. *JAMA* ;246(22):2596, 1981.
 - 17-Antonio Maria Valsalva. (1666–1723), Valsalva maneuver. *JAMA* ;211(4):655, 1970.
 - 18-John W. Seibert, MDa, Christopher J. Danner, MD, Eustachian Tube Function and the Middle Ear *Otolaryngol Clin N Am* 39: 1221–1235, 2006.
 - 19-Bylander A. Function and dysfunction of the eustachian tube in children. *Acta Otorhinolaryngol Belg* ;38(3):238–45, 1984.
 - 20-Bylander A, Tjernstrom O. Changes in Eustachian tube function with age in children with normal ears. A longitudinal study. *Acta Otolaryngol*;96(5–6):467–77, 1983.
 - 21-Sade J, Cinamon U, Ar A, et al. Gas flow into and within the middle ear. *Otol Neurotol* 25(5):649–52, 2004.
 - 22-Graves GO, Edwards LF. The eustachian tube: a review of descriptive, microscopic, topographic and clinical anatomy. *Arch Otolaryngol* 39:359–79, 1944.
 - 23-Prades JM, Dumollard JM, Calloc'h F, et al. Descriptive anatomy of the human auditory tube. *Surg Radiol Anat* 20(5):335–40, 1998.
 - 24-Netter FH. *Atlas of human anatomy*. 2nd edition. Summit, NJ: Ciba-Geigy; 1989.
 - 25-Cummings BJ, Fredrickson JM, Harker LA, et al. *Anatomy and physiology of the eustachian tube*. Vol 4. 3rd edition. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc; 1998.
 - 26-Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi bilimsel tıp yayınevi 1998: S.288-291.
 - 27-Harker LA, Koontz FP: The bacteriology of cholesteatomas. In McCabe BF, Sadé J, Abramson M, editors: *Cholesteatoma: first international conference*, New York, 1977.(in cummings otolaryngology head and neck surg.)
 - 28-Wintermeyer S.M., Nahata M.C., Chronic suppurative otitis media, *Ann. Pharmacother.* 28 (9): 1089—1099, 1994.
 - 29-Nelson J.D., Chronic suppurative otitis media, *Pediatr. Infect Dis. J.* 7 (6): 446—448, 1998.
 - 30-Bluestone C.D., Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 42 (3): 207—223, 1998.
 - 31-Fliss D.M., Shoham I., Leiberman A., Dagan R, Chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children in southern Israel: incidence and risk factors, *Pediatr. Infect Dis. J.* 10 (12): 895—899, 1991.

-
- 32-Schaefer O, Otitis media and bottle-feeding. An epidemiological study of infant feeding habits and incidence of recurrent and chronic middle ear disease in Canadian Eskimos, *Can. J. Public Health* 62 (6): 478—489, 1971.
 - 33-Coates H., Chronic suppurative otitis media in indigenous populations: the Australian Aborigine, *Ear Nose Throat J.* 81 (8 Suppl. 1): 11—12, 2002.
 - 34-van Hasselt P, van Kregten E, Treatment of chronic suppurative otitis media with ofloxacin in hydroxypropyl methylcellulose ear drops: a clinical/bacteriological study in arural area of Malawi, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 63 (1): 49—56, 2002.
 - 35-Akeem O. Lasisi Oladapo Olayemi Achiaka E. Irabor Early onset otitis media: risk factors and effects on the outcome of chronic suppurative otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol* Jul; 265(7): 765-8, 2008.
 - 36-Erwin L. van der Veen, MD; Anne G. M. Schilder, MD, PhD; Niels van Heerbeek, MD, PhD; Monique Verhoeff, MD; Gerhard A. Zielhuis, PhD; Maroeska M. Rovers, PhD Predictors of Chronic Suppurative Otitis Media in Children *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 132:1115-1118, 2006.
 - 37-Bluestone C.D., Studies in otitis media: children's Hospital of Pittsburgh-University of Pittsburgh progress report-2004, *Laryngoscope* 114 (11 Pt 3 Suppl. 105): 1—26, 2004.
 - 38-Yuceturk A.V., Unlu H.H., Okumus M., Yildiz T., Filiz U., The evaluation of eustachian tube function in patients with chronic otitis media, *Clin. Otolaryngol.* 22 (5): 449—452, 1997.
 - 39-Roland P.S., Chronic suppurative otitis media: a clinical overview, *Ear Nose Throat J.* 81 (8 Suppl. 1): 8—10, 2002.
 - 40-Agius A.M., Wake M., Pahor A.L., Smallman L.A., Nasal and middle ear ciliary beat frequency in chronic suppurative otitis media, *Clin. Otolaryngol.* 20 (5): 470—474, 1995.
 - 41-Velepik M., Rozmanic V., Velepik M., Bonifacic M., Gastroesophageal reflux, allergy and chronic tubotympanic disorders in children, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 55 (3): 187—190, 2000.
 - 42-Brook I., Role of anaerobic bacteria in chronic otitis media and cholesteatoma, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 31 (2—3): 153—157, 1995.
 - 43-Bluestone C.D., Stool S.E., Kenna M.A. (Eds.), *Pediatric Otolaryngology*, third ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, United States of America, 1996.
 - 44-Lewis K., Riddle of biofilm resistance, *Antimicrob. Agents Chemother.* 45 (4): 999—1007, 2001.
 - 45-Stewart P.S., Costerton J.W., Antibiotic resistance of bacteria in biofilms, *Lancet* 358 (9276): 135—138, 2001.

-
- 46-Post J.C, P. Stoodley P, Hall-Stoodley L., Ehrlich G.D., The role of biofilms in otolaryngologic infections, *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12 (3): 185—190, 2004.
- 47-Stenfors L.E., Raisanen S., Immunoglobulin-coated bacteria in effusions from secretory and chronic suppurative otitis media, *Am. J. Otolaryngol.* 12 (3): 161—164, 1991.
- 48-Gross S, Blaiss M.S., Herrod H.G., Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children, *J. Pediatr.* 121 (4): 516—522, 1992.
- 49-Stenfors L.E., Raisanen S., Secretory IgA- and IgG-coated bacteria in chronically discharging ears, *J. Laryngol. Otol.* 105 (7): 515—517, 1991.
- 50-Casselbrant M.L., Mandel E.M., Genetic susceptibility to otitis media *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 5 (1): 1—4, 2005.
- 51-Straetemans M., Wiertsema S.P., Sanders E.A., Rijkers G.T, Graamans K., van der Baan B., et al. Immunological status in the aetiology of recurrent otitis media with effusion: serum immunoglobulin levels, functional mannose-binding lectin and fc receptor polymorphisms for IgG, *J. Clin. Immunol.* 25 (1): 78—86, 2005.
- 52-Ridley M.G., Wolfe C.S., Asherson R.A., Hughes G.R.V. Recurrent otitis media and pulmonary features in Wegener's granulomatosis *BMJ VOLUME* 297: 352-353, 1988.
- 53-Scolozzi P.T., Lombardi P. Monnier B. Jaques Multisystem Langerhans' cell histiocytosis (Hand-Schuller-Christian disease) in an adult: a case report and review of the literature *Eur Arch Otorhinolaryngol* 261: 326—330, 2004.
- 54-Mongkolrattanothai K., Oram R, Redleaf M., Judy B. Tuberculous otitis media with mastoiditis and central nervous system involvement *Pediatr Infect Dis J* 22: 453—6, 2003.
- 55-Goycoolea M.V, Hueb M.M., Ruah C.: Otitis media: The pathogenesis approach. Definitions and terminology, *Otolaryngol Clin North Am* 24(4): 757-761, 1991.
- 56-Proctor B. Chronic otitis media and mastoiditis. In: paparella MM, shumrick DA, gluckman JL, meyerhoff WL. *Otolaryngology*, 3 rd. Ed. : S.1349-76, 1991.
- 57-Paparella ve shumrick. *Otolaryngology*. WB Saunders Co. 1991 vol 2:2629-2637.
- 58-Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Baş ve Boyun Cerrahisi Turgut Yayıncılık 2002; S.164-165.
- 59-Bulakbaşı N, Pabuşçu Y. Neuro-otologic applications of MRI. *Diagn Interv Radiol.* Sep;13(3):109-20, 2007.
- 60-Thorp M.A., Gardiner I.B., Prescott C.A., Burow's solution in the treatment of active mucosal chronic suppurative otitis media: determining an effective dilution, *J. Laryngol. Otol.* : 114 (6); 432—436 2000.

-
- 61-Jaya C., Job A., Mathai E., Antonisamy B., Evaluation of topical povidone-iodine in chronic suppurative otitis media, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* : 129 (10); 1098—1100 2003.
 - 62-Acuin J., Smith A., Mackenzie I., Interventions for chronic suppurative otitis media, *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998 (2), Art. No.: CD000473.
 - 63-Abes G., Espallardo N., Tong M., Subramaniam K.N., Hermani B., Lasiminigrum L. A systematic review of the effectiveness of ofloxacin otic solution for the treatment of suppurative otitis media, *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 65 (2) 106—116 2003.
 - 64-Khanna V., Chander J., Nagarkar N.M., Dass A., Clinicomicrobiologic evaluation of active tubotympanic type chronic suppurative otitis media, *J. Otolaryngol.* 29 (3) 148— 153 2000.
 - 65-Deitmer T., Topical and systemic treatment for chronic suppurative otitis media, *Ear Nose Throat J.* 81 (8 Suppl. 1) 16-17 2002.
 - 66-Hannley M.T., Denny J.C., Holzer S.S., Use of ototopical antibiotics in treating 3 common ear diseases, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* : 122 (6); 934-940 2000.
 - 67-Deitmer T., Topical and systemic treatment for chronic suppurative otitis media, *Ear Nose Throat J.*: 81 (8 Suppl.1); 16-17 2002.
 - 68-Costerton J.W, Geesey G.G, Cheng G.K. How bacteria stick. *Sci. Am.* 238: ; 86-93 1978.
 - 69-Costerton J.W, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber D.R., Lappin-Scott H.M. Microbial biofilms. *Annu. Rev. Microbiol.* 49: ; 711-745 1995
 - 70-Donlan R.M., Costerton J.W.. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews.* ; 15: 167-193 2002
 - 71-Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P., Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284: ; 1318-1322 1999
 - 72-Costerton J.W., Lappin-Scott H.M.. Introduction to microbial biofilms, p. 1-11. In H. Lappin-Scott H.M and Costerton J.W. (ed.), *Microbial biofilms*. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom, 1995
 - 73-Davies DG, Geesey GG. Regulation of the alginate biosynthesis gene *algC* in *Pseudomonas aeruginosa* during biofilm development in continuous culture. *Appl. Environ. Microbiol.* 61:860-867,1995
 - 74-Stoodley P, Lewandowski Z, Boyle JD, Lappin-Scott HM. Oscillation characteristics of biofilm streamers in turbulent flowing water as related to drag and pressure drop. *Biotechnol. Bioeng.* 57: ; 536-544 1998
 - 75-Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Immun* 37: 318-326, 1982
 - 76-Baldassari L, Doneli G, Gelosia A, Voglino MC, Simpson AW, Christensen GD. Purification and characterization of the staphylococcal slime associated antigen and its

-
- occurrence among staphylococcus epidermidis clinical isolates. *Infect Immun* 64: 3410-3415, 1996
- 77-Kalkancı A, Mansuroğlu, H., ve Kuştimur S., “Candida Türlerinde Slaym Faktör Belirlenmesi,” *Türk Mikrobiyoloji Cemiyet Dergisi* 29: 183-185, 1999
- 78-Post JC, Stoodley P, Hall Stoodley L, Ehrlich GD. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*: 12:185–190, 2004.
- 79-Nickel JC, Costerton JW. Coagulase-negative staphylococcus in chronic prostatitis. *J. Urol.* 147: 398-401, 1992
- 80-Stickler D, Morris N, Moreno MC, Sabbuba N. Studies on the formation of crystalline bacterial biofilms on urethral catheters. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 17: 649-652, 1998.
- 81-Vorachit M, Lam K, Jayanetra, Costerton JW. Resistance of *Pseudomonas pseudomallei* growing as a biofilm on silastic disks to ceftazidime and cotrimoxazole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2000-2002, 1993
- 82-Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J. Clin. Microbiol.* 37: 771-776, 1999
- 83-Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 414-417, 2005
- 84-Suci PA, Mittelman MW, Yu FP, Geesey GG. Investigation of ciprofloxacin penetration into *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 2125-2133, 1994
- 85-DuGuid IG, Evans E, Brown RW, Gilbert P. Effect of biofilm culture on the susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* to tobramycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 30: 803-810, 1992
- 86-Borriello G, Werner E, Roe F, et al. Oxygen limitation contributes to antibiotic tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 48:2659–2664, 2004
- 87-Hatch RA, Schiller NL. Alginate lyase promotes diffusion of aminoglycosides through the extracellular polysaccharide of mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 974-977, 1998
- 88-Gordon CA, Hodges NA, Marriot C. Antibiotic interaction and diffusion through alginate and exopolysaccharide of cystic fibrosis-derived *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* 22: 667-674, 1988
- 89-DuGuid IG, Evans E, Brown RW, Gilbert P. Growth-rate-dependent killing by ciprofloxacin of biofilm-derived *Staphylococcus epidermidis*; evidence for cell-cycle dependency. *J. Antimicrob. Chemother.* 30: 791-802, 1990

-
- 90-Anwar H, Strap JL, Chen K, Costerton JW. Dynamic interactions of biofilms of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* with tobramycin and piperacillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 1208-1214, 1992
- 91-Adams JL, McLean RJC. Impact of *rpoS* deletion on *Escherichia coli* biofilms. *Appl. Environ. Microbiol.* 65: 4285-4287, 1999
- 92-Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Am J Rhinol* 19: 1–6, 2005
- 93-Patrick J. Antonelli, James C. Lee, and Robert A. Burne Bacterial Biofilms May Contribute to Persistent Cochlear Implant Infection *Otol Neurotol* 25: 953–957, 2004
- 94-Berry JA, Biedlingmaier J, Whelan P. In vitro resistance to bacterial biofilm formation on coated fluoroplastic tympanostomy tubes. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123: 246-251, 2000
- 95-Hall-Stoodley L, Hu FZ, Gieseke A, et al. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 296:202–211, 2006
- 96-Domingue GJ, Hellstrom WJG. Prostatitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 11: 604-613, 1998
- 97-Nickel JC, Costerton JW, McLean RJC, Olson M. Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of urinary tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 33 (Suppl. A) :31-41, 1994
- 98-Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 34:91–100, 2002
- 99-Lisa I., Jonathan B., Princen A.. Cystic fibrosis epithelial cells have a receptor for pathogenic bacteria on their apical surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* March Vol. 92: 3019-3023, 1995
- 100-Kong F, Young L, Chen Y, Ran H, Meyers M, Joseph P, Cho YH, Hassett DJ, Lau GW. *Pseudomonas aeruginosa* pyocyanin inactivates lung epithelial vacuolar ATPase-dependent cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression and localization *Cellular Microbiology* July Volume 8 Issue 7: 1121-1133, 2006.
- 101-Thomas S. Murray B., Egana M., Barbara I, *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Curr Opin Pediatr* 19: 83–88, 2007.
- 102-Jensen ET, Kharazmi A, Hoiby N, Costerton JW. Some bacterial parameters influencing the neutrophil oxidative burst response to *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *APMIS.* Aug; 100(8): 727-33, 1992

-
- 103-Howard F. Jenkinson and Richard J. Lamont Moore WEC, Holdeman LV, Cato EP, Smibert RM, Burmeister JA, Ranney RR. Bacteriology of moderate (chronic) periodontitis in mature adult humans. *Infect. Immun.* 42: 510-515, 1983
 - 104-Andrian E., Grenier D., Rouabhia M., Porphyromonas gingivalis-Epithelial Cell Interactions in Periodontitis *J Dent Res* 85(5):392-403, 2006
 - 105-Rold D.S., Herrera M.. Sanz Biofilms and the tongue: therapeutical approaches for the control of halitosis *Clin Oral Invest* 7:189–197, 2003
 - 106-Rodney M. Donlan Biofilms and Device-Associated Infections *Emerging Infectious Diseases* Vol. 7, No. 2, March–April: 277-281, 2001
 - 107-Jean-Francois Timsit Diagnosis and prevention of catheter-related infections *Curr Opin Crit Care.* Oct;13(5):563-71, 2007
 - 108-Mehall J.R., Saltzman D.A., Jackson R.J., Smith S.D. Fibrin sheath enhances central venous catheter infection. *Crit Care Med* 30:908–912, 2002
 - 109-Morales M, Méndez-Alvarez S, Martín-López JV, Marrero C, Freytes CO. Biofilm: the microbial "bunker" for intravascular catheter-related infection. *Support Care Cancer.* Oct;12(10): 701-7, 2004.
 - 110-Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging.* 22(8): 627-39, 2005.
 - 111-Nickel JC, Downey JA, Costerton JW. Ultrastructural study of microbiologic colonization of urinary catheters. *Urology* 34: 284-291, 1989.
 - 112-Nickel JC, Gristina AG, Costerton JW. Electron microscopic study of an infected Foley catheter. *Can J Surg.* Jan;28(1): 50-1, 54, 1985.
 - 113-Stapleton F, Dart J. Pseudomonas keratitis associated with biofilm formation on a disposable soft contact lens. *Br. J. Ophthalmol.* 79: 864-865, 1995.
 - 114-Miller M.J., Ahearn D.G. Adherence of Pseudomonas aeruginosa to hydrophilic contact lenses and other substrata. *J. Clin. Microbiol.* 25: 1392-1397, 1987.
 - 115-McLaughlin-Borlace L., Stapleton F., Matheson M., Dart J.K.G. Bacterial biofilm on contact lenses and lens storage cases in wearers with microbial keratitis. *J. Appl. Microbiol.* 84: 827-838, 1998
 - 116-Chesney P.J. Infections of the female genital tract, p. 347-374. In A. L. Bisno and F. A. Waldvogel (ed.), *Infections associated with indwelling medical devices*, 2nd ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1994
 - 117-Lewis RA. review of bacteriological culture of removed intrauterine contraceptive devices. *Br. J. Fam. Plan.* 24: 95-97, 1998
 - 118-Bank HL, Williamson HO. Scanning electron microscopy of Dalkon Shield tails. *Fertil. Steril.* 40: 334-339, 1983

-
- 119-Jaques M, Olson ME, Costerton JW. Microbial colonization of tailed and tailless intrauterine contraceptive devices: influence of the mode of insertion in the rabbit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 154: 648-655, 1986
- 120-Characklis WG, McFeters GA, Marshall KC. Physiological ecology in biofilm systems, p. 341-394. In W. G. Characklis and K. C. Marshall (ed.), *Biofilms*. John Wiley and Sons, New York, N.Y. 1990
- 121-Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 280: 295-298, 1998
- 122-Holland SP, Mathias RG, Morck DW, Chiu J, Slade SG. Diffuse lamellar keratitis related to endotoxins released from sterilizer reservoir biofilms. *Ophthalmology* 107: 1227-1234, 2000
- 123-Rioufol C, Devys C, Meunier G, Perraud M, Goullet D. Quantitative determination of endotoxins released by bacterial biofilms. *J. Hosp. Infect.* 43: 203-209, 1999
- 124-Vincent FC, Tibi AR, Darbord JC. A bacterial biofilm in a hemodialysis system. Assessment of disinfection and crossing of endotoxin. *ASAIO Trans.* 35: 310-313, 1989
- 125-Shiau AL, Wu CL. The inhibitory effect of *Staphylococcus epidermidis* slime on the phagocytosis of murine peritoneal macrophages is interferon-independent. *Microbiol. Immunol.* 42: 33-40, 1998
- 126-Meluleni GJ, Grout M, Evans DJ, Pier GB. Mucooid *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm in vitro are killed by opsonic antibodies to the mucooid exopolysaccharide capsule but not by antibodies produced during chronic lung infection in cystic fibrosis patients. *J. Immunol.* 155: 2029-2038, 1995
- 127-Ward KH, Olson ME, Lam K, Costerton JW. Mechanism of persistent infection associated with peritoneal implants. *J. Med. Microbiol.* 36: 406-413, 1992
- 128-Hausner M, Wuertz S. High rates of conjugation in bacterial biofilms as determined by quantitative in situ analysis. *Appl. Environ. Microbiol.* 65: 3710-3713, 1999
- 129-Bathe1 S, Schwarzenbeck1 N, and Hausner M, Plasmid-mediated bioaugmentation of activated sludge bacteria in a sequencing batch moving bed reactor using pNB2 *Lett Appl Microbiol.* 41(3): 242-7, 2005
- 130-Stewart PS. Theoretical aspects of antibiotic diffusion into microbial biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 2517-2522, 1996
- 131-Illingworth BL, Tweden K, Schroeder RF, Cameron JD. In vivo efficacy of silver-coated (silzone) infection-resistant polyester fabric against a biofilm-producing bacteria, *Staphylococcus epidermidis*. *J. Heart Valve Dis.* 7: 524-530, 1998

-
- 132-Cook G, Costerton JW, Darouiche RO. Direct confocal microscopy studies of the bacterial colonization in vitro of a silver-coated heart valve sewing cuff. *Int. J. Antimicrob. Agents* 13: 169-173, 2000
- 133-Kjaergard HK, Tingleff J, Abildgaard U, Pettersson G. Recurrent endocarditis in silver-coated heart valve prosthesis. *J. Heart Valve Dis.* 8: 140-142, 1999
- 134-Maki DG, Band JD. A comparative study of polyan antibiotic and iodophor ointments in prevention of vascular catheter-related infection. *Am. J. Med.* 70: 739-744, 1981
- 135-Veenstra DL, Saint S, Saha S, Lumley T, Sullivan SD. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 281: 261-267, 1999
- 136-Huang CT, James G, Pitt WG, Stewart PS. Effects of ultrasonic treatment on the efficacy of gentamicin against established *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 6: 235-242, 1996
- 137-Blenkinsopp SA, Khoury AE, Costerton JW. Electrical enhancement of biocide efficacy against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Appl. Environ. Microbiol.* 58: 3770-3773, 1992.
- 138-Johansen C, Falholt P, Gram L. Enzymatic removal and disinfection of bacterial biofilm. *Appl. Environ. Microbiol.* 63: 3724-3728, 1997
- 139-Whitely M, Bangera MG, Bumgarner RE, et al. Gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Nature* 413:860–864, 2001.
- 140-Davies DG. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nature* 2:114 22, 2003
- 141-Jackson DW, Suzuki K, Oakford L, et al. Biofilm formation and dispersal under the influence of the global regulator CsrA of *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 184:290–301, 2002
- 142-Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms on frontal recess stents in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 18: 377–380, 2004
- 143-Zuliani G, Carron M, Gurrola J, et al. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* Jun 15, 2006
- 144-Chole RA, Faddis BT. Anatomical evidence of microbial biofilms in tonsillar tissues: a possible mechanism to explain chronicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129:634–636, 2003
- 145-Karlan MS, Mufson RA, Grizzard MB, et al. Potentiation of infections by biomaterials: a comparison of three materials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89: 528-34, 1981
- 146-Balyan FR, Celikkanat S, Aslan A, Taibah A, Russo A, Sana M, Mastoidectomy in noncholesteatomatous chronic suppurative otitis media: is it necessary? *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 117 (6): 592—595, 1997

-
- 147-Vartiainen E, Results of surgical treatment for chronic noncholesteatomatous otitis media in the pediatric population, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 24: 209—216, 1992
- 148-Vartiainen E, Kansanen M, Tympanomastoidectomy for chronic otitis media without cholesteatoma, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 106 (3): 230—234, 1992
- 149-Cureoglu S, Schachern PA, Paparella MM, Lindgren BR, Cochlear changes in chronic otitis media, *Laryngoscope* 114 (4): 622—626, 2004
- 150-Costerton JW, Veeh R, Shirtliff M, et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 112:1466–1477, 2003
- 151-Davies DG. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nature* 2: 114–122, 2003
- 152-Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides an underappreciated benefit in the treatment of communityacquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions. *J Antimicrob Chemother* 55:10–21, 2005
- 153-Swords WE, Rubin BK. Macrolide antibiotics, bacterial populations and inflammatory airway disease. *Neth J Med* 61: 242–248, 2003
- 154-Costerton JW, Ellis B, Lam K, et al. Mechanism of electrical enhancement of efficacy of antibiotics in killing biofilm bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 2803–2809, 1994
- 155-Rediske AM, Hymas WC, Wilkinson R, Pitt WG. Ultrasonic enhancement of antibiotic action on several species of bacteria. *J Gen Appl Microbiol* 44: 283–288, 1998