



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KRONİK SÜPÜRATİF OTİTİS MEDİADA
OSTEONEKROZUN ELEKTRON MİKROSKOPİK
GÖRÜNTÜLENMESİ**

DR. ÖZGÜR SÜRMELİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÜLKÜ TUNCER**

ADANA-2010



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**KRONİK SÜPÜRATİF OTİTİS MEDİADA
OSTEONEKROZUN ELEKTRON MİKROSKOPİK
GÖRÜNTÜLENMESİ**

DR. ÖZGÜR SÜRMELİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÜLKÜ TUNCER**

**TS2007LTP28 proje numaralı bu çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.**

ADANA-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik becerilerimi kazanmamda tüm bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Can Özşahinoğlu'na, Prof. Dr. Çağatay Akçalı'ya, Prof. Dr. Fikret Çetik'e, Prof. Dr. Levent Soylu'ya, Prof. Dr. Barlas Aydoğan'a, Prof. Dr. Mete Kıroğlu'na şükranlarımı ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim. Tezimim hazırlanmasında her zaman bana destek olan ve sabrını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ülkü Tuncer'e teşekkür ederim. Ayrıca çalışma esnasında elektron mikroskopik incelemeleri yapan Prof. Dr. Sait Polat'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim esnasında bilgi ve tecrübelerini benle paylaşan ağabeylerim Uzm. Dr. Özgür Tarkan ve Uzm. Dr. Süleyman Özdemir'e teşekkür ederim.

Asistanlık dönemim boyunca dostluklarını, desteklerini daima yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, her anlamda desteğini esirgemeyen Sayın Nebahat Salman'a, Cennet Çimen'e, Nazmiye Avşaroğlu'na ve tüm Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı personeline teşekkür ederim.

Tüm eğitim dönemimde her türlü desteği bana sınırsız sağlayan aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Temporal Kemik Anatomisi	3
2.1.1 Squamöz Parça	3
2.1.2 Mastoid Parça	3
2.1.3 Petröz Parça	4
2.1.4 Timpanik Parça	5
2.2 Kulak Anatomisi	5
2.2.1 Dış Kulak	5
2.2.2 Orta Kulak	6
2.2.3 İç Kulak	9
2.3 Kronik Otitis Media	11
2.3.1 Kronik Otitis Media Tanımı	11
2.3.2 Prevalansı ve Risk Faktörleri	11
2.3.3 Kronik Otitis Medianın Klinik Devreleri	12
2.3.4 Kronik Otitis Media Tipleri	13
2.3.5 Kronik Otitis Medianın Histopatolojisi	13
2.3.6 Kolesteatomsuz Kronik Otitis Media	14
2.3.6.1 Tanı	14
2.3.6.2 Patogenez	14
2.3.7 Kolesteatomlu Kronik Otitis Media	15
2.3.7.1 Kolesteatomlarda Sınıflama	16
2.3.7.2 Patogenez	17
2.3.7.3 Kolesteatomun Histopatolojisi	20
2.3.7.4 Kolesteatomda Kemik Erozyonu	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	60
ÖZGEÇMİŞ	65

TABLO LİSTESİ

Tablo no

Sayfa no

Tablo 1. Hastaların verileri

31

Tablo 2. Hastaların işitme seviyeleri

32

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Kolesteatom. Dokuda çok katlı yassı epitelyum izlenmektedir. Epitel hücrelerinin, çekirdek ve sitoplazmik özellikleri ile normal yapıda oldukları gözlenmektedir. Bar=1 µm	34
Şekil 2. Kolesteatom. Epitel altında yer alan bağ dokusu içerisinde sitoplazmasında çok sayıda lizozom ve lipid damlacığı içeren makrofaj izlenmektedir. Bar= 0,5 µm	34
Şekil 3. Kolesteatom. Epitel altında bağ dokusu içerisinde yer alan makrofajlarda sitoplazmasında geniş vakuoller, lipid damlacıkları ve lizozomal yapılar dikkati çekmektedir. Bar= 1 µm	35
Şekil 4. Kolesteatom. Makrofaj sitoplazmasında sekonder lizozomlar ve membranöz yapılar içeren vakuoller izlenmektedir. Bar= 0,5 µm	35
Şekil 5. Kolesteatom. Çok katlı yassı epitelin yüzeyel tabakalarında keratinositlerin birbirlerinden kısmen ayrıldıkları dikkati çekmektedir. Bar= 1 µm	36
Şekil 6. Kolesteatom+İnkus. Orta kulak boşluğunu döşeyen tek sıralı kübik epitel ile altında yer alan bağ dokusu izlenmektedir.	38
Şekil 7. Kolesteatom+ inkus. Yüzey epitelinin çoğunlukla çok katlı yassı epitele dönüştüğü, epitel hücrelerinin desmozomlar ile birbirlerine bağlı oldukları izlenmektedir.	38
Şekil 8. Koesteatom+inkus. Epitel altında fibröz bağ dokusu içerisinde fibroblast ve mast hücreleri izlenmektedir. Hücreler arası aralıkların çoğunlukla kollajen lifler içerdiği izlenmektedir.	39
Şekil 9. Kolesteatom+inkus. Kemik dokusunda osteosit ve etrafında yer alan kemik matriksi izlenmektedir. Kemik matriksin çoğunlukla kollajen liflerden oluştuğu izlenmektedir.	39
Şekil 10. Kolesteatom+inkus. Kemik matriksi içerisinde yer alan çekirdekte heterokromatin artışı, sitoplazmada hafif vakuolizasyon izlenmektedir. Matrikste yoğun kollajen lif demetleri gözlenmektedir.	40
Şekil 11. Kolesteatom+inkus. Kemik matriksi içerisinde kollajen lif demetlerinin aşırı şekilde yoğunlaştığı ve laküna içerisinde yer alan osteositlerin kısmen bütüştükleri ve elektron dens bir görünüm aldıkları izlenmektedir.	40
Şekil 12. Kolesteatom+inkus. Kemik ve fibröz doku birleşim alanlarında kollajen lifler, amorf temel madde, kapiller damarlar ve ortamda serbest halde elektron dens yapılar dikkati çekmektedir.	41
Şekil 13. Kolesteatom+inkus. Kemik matriksin periferik kısımlarında osteoblastlar ve kapiller damarlar dikkati çekmektedir.	41
Şekil 14. Kolesteatom+mastoid. Kolesteatom dokusunda mononükleer hücreler, eritrositler, nötrofiller ve amorf hücreler arası maddelerin varlığı dikkati çekmektedir. Ayrıca ödem alanlarını temsil eden geniş boşluklar izlenmektedir.	43

Şekil 15. Kolesteatom+mastoid. Kemik matriksinde yer alan osteositlerin çoğunlukla dejeneratif değişiklikler gösterdiği dikkati çekmektedir.	43
Şekil 16. Kolesteatom+mastoid. Matriks içerisinde çekirdek ve sitoplazmik özellikleri ileri derecede dejenere olmuş osteositler izlenmektedir.	44
Şekil 17. Kolesteatom+mastoid. Kemik yüzeyine yakın alanlarda osteoblastlarda çekirdekte hiperkromatin artışı ve sitoplazmada vakuolizasyon dikkati çekmektedir.	44
Şekil 18. Kolesteatom+mastoid. Kemik matriksinde yoğun kolljen lif artışının varlığı izlenmektedir.	45
Şekil 19. Granülasyon. Granülasyon dokusu içerisinde fibröz bağ dokusu ile birlikte yer yer ödem alanlarını temsil eden interselüler genişlemeler izlenmektedir.	46
Şekil 20. Kolesteatom+inkus. Fibröz bağ dokusu içerisinde sitoplazmik uzantılara sahip fibroblastlar ile hücreler arası maddeler dikkati çekmektedir.	47
Şekil 21. Granülasyon+inkus. Kemik matriksi içerisinde yoğun kollajen lif demetleri ve kemik kanalı içerisinde kapiller damarlar ve etrafında yer alan bağ dokusu izlenmektedir.	48
Şekil 22. Granülasyon+inkus. Granülasyon dokusu içerisinde çok sayıda mononükleer hücreler ve eritrositlerin varlığı dikkati çekmektedir.	48
Şekil 23. Granülasyon+inkus. Kemik matriksi içerisinde uzun mekik şekilli osteoblast ve etrafında yer alan gevşekçe örülmüş kollajen liflerin varlığı gözlenmektedir.	49
Şekil 24. Granülasyon+inkus. Matrikste nispeten normal yapısını koruyan osteositler ve kemik matriksinde yer alan kollajen lifler izlenmektedir.	49
Şekil 25. Granülasyon+inkus. Kemik matriksi içerisinde yer alan osteositlerden bazılarında çekirdekte heterokromatin artışı ve sitoplazmada vakuoller gözlenmektedir.	50
Şekil 26. Granülasyon+mastoid. Doku içerisinde mononükleer hücreler, nötrofiller ve eritrositler içeren infiltrasyon alanları dikkati çekmektedir. Ortamda geniş ödem alanlarını temsil eden boşluklar görülmektedir.	51
Şekil 27. Granülasyon+mastoid. Kemik matriksi içerisinde yer alan osteositlerin sitoplazmasında litik alanlar ve organel harabiyeti izlenmektedir. Ayrıca matrikste yoğun kollajen lif demetleri dikkati çekmektedir.	51

KISALTMA LİSTESİ

AOM	Akut otitis media
CK	Sitokeratin
CSF	Koloni stimüle edici faktör
ÇKYE	Çok katlı yassı epitel
EGF	Epidermal growth faktör
EOM	Efüzyonlu otitis media
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
İL	İnterlökin
KOM	Kronik otitis media
KSOM	Kronik süpüratif otitis media
OPF	Osteoklastopoetik faktör
PDGF	Platelet-derived growth faktörü
PG	Prostaglandin
TNF	Tümör nekrozis faktör
TGF	Transforming growth faktör
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu

ÖZET

Kronik Süpüratif Otitis Mediada Osteonekrozun Elektron Mikroskopik Görüntülenmesi

Amaç: Kronik otitis mediada kemik hasarı ile ilgili olarak birçok teori öne sürülmekle birlikte kemik erozyonundaki süreç günümüzde halen net olarak açıklanabilmiş değildir. Bu çalışmada, kronik otitis mediaya bağlı olarak gelişen kemik nekrozunda hücresel değişikliklerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Ocak-2007 ile Kasım-2007 tarihleri arasında kronik süpüratif otitis media nedeni ile opere edilen 20 olgunun patolojik doku örnekleri elektron mikroskopik incelemeye alındı. Alınan kolesteatom doku parçaları, granülasyon doku örnekleri, inkus ve mastoid kemik örnekleri boyama sonrasında JEOL-JEM 1400 transmisyon elektron mikroskobu ile incelendi.

Bulgular: Opere edilen hastaların 16'sında inkus ile birlikte mastoid kemik, 4'ünde kemikçikler olmadığı için sadece mastoid kemik örneklemesi yapıldı. Hastaların 14'ünde orta kulak ve/veya mastoid hücrelerde kolesteatom saptanırken, 6'sında granülasyon dokusu saptandı. Kolesteatomlu kronik otitis mediada 14 hastanın 13'ünde (% 92,8), kolesteatomsuz kronik otitis mediada 6 hastanın 3'ünde (% 50) orta kulak kemikçiklerinde yeniklik saptandı. Kolesteatomlu kronik otitis medialı hastalardan alınan örneklerde kemiklerde düzensizleşme, erozyonun yanı sıra vaskülarite artışı ve yoğun hücresel infiltrasyon gözlenmiştir. Ortamdaki hücrelerde gözlenen genişlemiş endoplazmik retikulum, sitoplazma içerisinde vakuollerin bulunması enzimatik teoriyi destekleyen bulgulardır. İncelemeye alınan inkus örneklerinde hücrelerde dejeneratif değişiklikler, hücre içinde geniş vakuoller izlenmiştir.

Sonuç: Bu bulgular ışığında özellikle kolesteatomlu olgularda inkusun greft olarak kullanılmasının uygun olmadığı düşünülmüştür. Yapılan bu çalışma enzimatik teoriyi net olarak göstermese de ilerde yapılacak olan ve osteonekrozun araştırılmasına yönelik çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

Anahtar sözcükler: kolesteatom, kemik erozyonu, enzimatik teori, elektron mikroskobu

ABSTRACT

Evaluation of the osteonecrosis in chronic suppurative otitis media with electron microscopy

Aim: There are many theories about bone destruction in chronic otitis media, by the way bone erosion could not be defined clearly yet. In this study, we aimed to evaluate the osteonecrosis in chronic otitis media with electron microscopy.

Material and method: In this study, pathological tissue samples of 20 patients who are operated between january 2007 and november 2007 in Çukurova University ENT Department; were examined with electron microscopy. The samples of cholesteatoma, granulation tissue, incus and mastoid tissue were examined under JEOL-JEM 1400 transmission electron microscopy.

Results: In 16 of these patients both incus and mastoid bone; and rest of 4 patients only mastoid bone due to lack of ossicles were used as tissue samples for electron microscopic examination.. In 14 of patients; cholesteatoma, and in 6 of patients granulation tissue was observed in middle ear and/or mastoid cells. Bone destruction was observed in middle ear ossicles in 13 of 14 (%92,8) patients who have chronic otitis media with cholesteatoma, and 3 of 6 (%50) patients who have chronic otitis media without cholesteatoma. On samples obtaining from patients who have chronic otitis media with cholesteatoma, bone irregularity, erosion and also hypervascularity and dense cellular infiltrations were observed. Also enlarged endoplasmic reticulum, vacuoles in cytoplasms in these media cells are the findings that are supporting enzymatic theory. On the incus spescimens; degenerative changes in the ossicle cells and wide vacuoles in cytoplasms were observed.

Conclusion: In the light of these findings incus should not be used as a graft material in patients with cholesteatoma. Whether this study is not accurately explaining the enzymatic theory, but this may shed the light to studies on future and investigating the osteonecrosis.

Key Words: cholesteatoma, bone erosion, enzymatic theory ,electron microscopy

1. GİRİŞ

Viral üst solunum enfeksiyonlarından sonra çocuklarda en sık görülen hastalık otitis mediadır. Otitis media, akut veya kronik perforasyon, orta kulak ateletazisi, adeziv otitis media, timpanoskleroz, kemikçik zincir erozyonu veya fiksasyonu, petröz apisit, kolesteatoma, kronik otomastoidit, labirentit, fasiyal paralizi ve intrakraniyal komplikasyonlar gibi bir çok komplikasyonlarla sonuçlanabilir.

Kronik süpüratif otitis media; orta kulak boşluğu ve mastoid hücrelerin kronik enflamasyonu ile beraber sürekli veya rekürren otore ve kulak zarının perforasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Otore olmaksızın görülen otitis media “inaktif” veya “nonsüpüratif” kronik otitis media olarak tanımlanmaktadır.¹ Günümüzde antibiyotiklerin yaygın kullanılması ve sosyoekonomik şartların düzelmesi ile birlikte koruyucu önlemlerin artması kronik süpüratif otitis medianın sıklığını ve komplikasyonlarını azaltsa da kronik süpüratif otitis media halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Kronik otitis media klinik olarak kemik yıkımı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Kolesteatomlu olgularda kemik hasarı kolesteatomsuz hastalara göre daha fazladır. Kolesteatomlu kronik otitis mediarının % 80’inde kemikçiklerde erime gözlenirken, kolesteatomsuz kronik otitlerde bu oran yaklaşık olarak % 10-20’dir.²

Kronik otitis mediada görülen kemik hasarı ile ilgili olarak bir çok mekanizma bildirilmiştir. Bunlar basınç nekrozu, osteomyelit, osteolizis, monosit aracılı ile nekroz, enzim aracılığı ile nekroz, lokal pH değişiklikleri ve vasküler proliferasyonlardır.^{2,3} Bu faktörler tek başına ya da kombine olarak kemik nekrozunda etkili olabilirler.

Kemik nekrozu, kolesteatomun en önemli klinik özelliğidir. Eğer kolesteatomlu kronik otitlerde yeterli tedavi yapılmazsa işitme kaybı, fasiyal paralizi, labirent fistülü, beyin absesi ve menenjit gibi sonuçlar ortaya çıkabilir. Kolesteatomadaki kemik yıkımının kesin mekanizması tam olarak anlaşılamadığı için cerrahi tedavi şu an için tek etkili tedavi yöntemidir. Kronik otitis mediadaki kemik erozyonunun mekanizmasının tam olarak anlaşılması cerrahi tedaviye alternatif tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasına neden olacaktır.

Bu çalışmada kronik süpüratif otitis media tanısı ile opere edilen 20 hastanın mastoid kemikten ve orta kulak kemikçiğinden alınan örneklerdeki kemik nekrozu elektron mikroskopik olarak incelendi. Kronik otitis mediaya bağlı gelişen kemik nekrozunda

hücresel değışikliklerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Temporal Kemik Anatomisi

İşitme ve kemiğin periferik organı olan kulak, temporal kemik içerisine yerleşmiştir. Temporal kemik; parietal, sfenoid, oksipital ve zigomatik kemik arasına yerleşmiş olup, kafatasının yan ve alt duvarının oluşumuna katılır. Bu nedenle aynı zamanda kafa tabanının da bir parçasıdır. Temporal kemik, squamöz, mastoid, timpanik ve petröz olmak üzere 4 ana parçadan oluşmaktadır.

2.1.1 Squamöz Parça

Vertikal bir yaprak şeklindedir. Parietal kemik, frontal kemik ve sfenoid kemiğin büyük kanadı ile eklem yapar. Dış yüzeyi temporal adele için tutunma yeri olan linea temporalis ile sınırlıdır. Dış yüzünün arka üst kısmında A. temporalis media'nın geçtiği bir oluk bulunur. İç yüzü ise orta kafa çukuru ile ilişkilidir. İç yüzünde A. meningeal media'nın oturduğu derin bir oluk bulunur. Dış yüzünün alt kısmında öne doğru uzanan, masseter kasının yapıştığı zigomatik çıkıntı bulunur. Bu çıkıntının ortasında enine olarak bulunan petrotimpanik yarık (*Glasser yarığı*) bulunur ve çıkıntının altındaki fossa mandibularis'i ikiye ayırır.^{4,5}

2.1.2 Mastoid Parça

Temporal kemiğin en büyük kısmını oluşturur. Petröz ve squamöz parçaların oksipital ve parietal kemiklerle birleşmesinden meydana gelir. İki yüzü vardır. Dış yüzü squamöz parça ile birleşmesinden oluşan petrosquamöz suture, zigomatik kökten ortaya doğru uzanarak orta kafa çukurunun alt sınırını yapar. Buna linea temporalis denir. Dış kulak yolunun arka üst kısmındaki küçük kemik çıkıntıya henle dikenini denir. Bu oluşumun arasında çukur ve delikli bir görünüme sahip alana da area kribrosa adı verilir. Mastoid parçanın alt dış yüzüne M. sternokleidomastoideus kası yapışır. Kemiğin iç yüzüne sigmoid sinüs'ün yerleştiği sulcus sinüs sigmoidea adı verilen derin bir sulcus bulunur. Mastoid kemiğin iç ve dış yüzeyleri arasında içi hava dolu hücreler bulunmaktadır. Bunlara mastoid hava hücreleri denir. Bunlardan en büyüğüne antrum adı verilir. Mastoid kemiğin iki

yaşından sonraki gelişimi ile lateral kısmı öne ve aşağıya doğru büyüyüp mastoid çıkıntısını oluşturur.⁶

Mastoid kemik pnömatize bir kemiktir. Bu bölgenin pnömatizasyonu hayat boyu devam eder. Doğumda pnömatizasyon antrum ve hemen bitişiğindeki mastoid ile sınırlı iken kemik iliğinin yerini alarak devam eder. Ancak postnatal dönemdeki enfeksiyonlar pnömatize boşluğu çevreleyen sklerotik yeni kemik oluşumuna neden olarak pnömatizasyonu engelleyebilirler. Mastoid kemik içerisinde petrosquamöz septum (Körner septumu) bazen olabilir. Bu septum normal sağlıklı bireylerde gözlenebileceği gibi kronik otitis mediası olan olgularda sıklığı daha fazladır.

Mastoid kemikte üç çeşit pnömatizasyon tipi bulunmaktadır. Bunlar;

- Sellüler: Hava hücreleri geniş ve çok sayıdadır.
- Diploik: Hava hücreleri küçük ve az sayıdadır.
- Sklerotik: Hücre ve ilik mesafesinden yoksundur.

Mastoid kemiklerin % 20'si diploik ve sklerotiktir. Pnömatizasyon, çocuğun ilk solunumunda havanın orta kulağa geçmesi ile başlar ve 5-6 yaşlarına kadar tamamlanır.

2.1.3 Petröz Parça

Üç yüzlü pramide benzer. Kafa tabanı, sfenoid ve oksipital kemikler arasındaki açığa yerleşmiştir. Sfenoid ile birleştiği noktadan foramen laserum adı verilen bir açıklık oluşur. A. meningeal media bu açıklıktan geçerek kafa içine girer. Petröz parça orta kafa çukuru ile komşudur. Ön taraf sfenoidin büyük kanadı ile M. tensör timpani'nin yarım kanalı ile sınırlıdır. İnternal karotid arter, foramen laserum'un arka yarısını kaplar ancak içerisinden geçmez. Ön kenarının tam ortasında bir tümsek bulunan eminentia arkuata denen tümsek bulunur. Burası süperior semisirküler kanala tekabül eder. Bu tümseğin ön ve dış tarafında küçük bir düzlük bulunur. Burası tegmen timpaniye uyan yer olup malleusun başı ile komşudur. Bu oluşumun önünde apekse doğru yayılan iki delik ve devamlarında olukları vardır. Bunlar sırası ile içteki hiatus kanalis nervi fasialis ve dıştaki N. petrosus superfisiyalis ve A. meningeal media'nın petrozal dalının geçtiği kanaldır. Petröz kemiğin arka yüzü vertikaldir ve arka kafa çukuru ile komşudur. Ön ve arka yüzlerinin birleşme noktasında bir oluk bulunur. Buraya sinüs petrosus süperior yerleşir. Dura bu noktada kemiğe sıkıca yapışmıştır. Piramidin alt ve arka yüzlerinin birleşme noktasına ise inferior petrozal sinüs yerleşmiştir. Arkada oksipital kemik ile birleştiği noktada sigmoid sinüse katılır. Arka yüzde meatus akustikus internus'un iç ağzı vardır. Dura bu alanda kemiğe

sıkıca yapışıktır. Yedinci ve sekizinci kraniyal sinirler ile koklear damarlar buradan temporal kemiğe girerler. Tabanın alt yüzü yatay planda olup oksipital kemik ile beraber foramen jugulare'yi oluşturur. Bu bölgenin dışından sigmoid sinüs geçer ve inferior petrozal sinüs ile birleşir. Deliğin iç yanında ise IX. kraniyal sinir ve ganglionu, X. kraniyal sinir ve arnold ganglionu ile XI. kraniyal sinir bulunur. Deliğin dış tarafında hemen önünden juguler ven bulbusunun yerleştiği geniş bir fossa vardır. Foramen jugulare'nin hemen önünden kanalis karotikus'un eksternal aperturu bulunur. A. karotis interna buradan kafa içerisine girer. Karotis kanalının arka kenarında juguler fossadan kendisini ayıran kemik levhadaki küçük çukura fossula petroza denir. İçerisine XI. sinirin ganglionu yerleşmiştir. Bunun altındaki delik kanalikulus timpanikus adını alır ve jacopson siniri ile A. faringea assendens'in bir dalı buradan orta kulağa girer. Juguler fossa'nın arka ve dışında stiloid çıkıntı bulunur. Stiloid çıkıntının arkasında foramen stilomastoideus bulunur. Burası VII. kraniyal sinirin kafa dışına çıktığı yerdir.^{7,8,9}

2.1.4 Timpanik Parça

Dış kulak yolunun ön, arka ve kısmen alt kısmını yapar. Ön alt kısmının ortası çok ince olup küçük delikler (Foramen Huschke) içerir. Timpanik kemik üst kısmı açık kalmış bir bilezik gibidir. Bu açıklığa rivinus çentiği denir. Timpanik kemiğin iç kısmı dar bir oluk şeklinde olup sulkus timpanikus adını alır. Kulak zarının pars tensa kısmı buraya yerleşir. Pars flaksida ise bileziği açık kalan kısmına yerleşir.^{10,11}

2.2 Kulak Anatomisi

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

2.2.1 Dış Kulak

Aurikula: Perikondrium ve deri ile örtülü ince elastik kartilajdan oluşan ses toplayıcı bir organdır. Dış kulak yolunun başlangıç kısmı (Meatus Akustikus Eksternus) kulak kepçesi kıkırdağının bağ dokusu ile kaplı bir kanalı tamamlayan oluk tarzındaki uzantısından oluşmuştur. Dış kulak yolu yaklaşık 2.5 cm uzunluğunda olup, dış 1/3 kısmı kıkırdak, iç 2/3 kısmı kemikten oluşmuştur. Kıkırdak bölümün ön duvarında santorini incisura'ları adı verilen iki adet fissür vardır. Bunlar dış kulak yolunun fleksibilitesini arttırırlar. Ancak enfeksiyonların yayılmasına da olanak sağlarlar. Dış kulak yolunu örten deri kıkırdak

kısımında sebase glandlar ve kılları içerdiğinden kalındır. Terminal parçayı ise timpanik membran oluşturur. Oblik yerleşimlidir. Dış kulak yolunu orta kulak boşluğundan ayıran bir perdedir. Kalınlığı 0.1 mm, uzunluğu 10-11 mm, genişliği 8-9 mm'dir. Dış yüzü hafifçe konkavdır ve konkavlığın merkezi umbo olarak bilinir. Bu manibrium mallei'nin timpanik membrana tutunma yerini işaret eder. Manibrium mallei'nin zarda yaptığı kabartıya stria mallearis adı verilir. Strianın üst ucundan öne ve arkaya doğru ilerleyen plikalara plika mallearis anterior ve posterior denir. Bu plikaların üst kısmında kalan zar parçasına pars flaksida alt kısmında kalan zar parçasına pars tensa denir.

Timpanik membran dıştan içe doğru 3 tabakadan oluşur.

Kutanöz tabaka: Dış kulak yolunu örten derinin devamıdır.

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

Mukoza tabakası: Orta kulağı örten mukozanın devamıdır.¹²

Pars tensanın çevresi anulus fibrokartilajinosus adı verilen halka ile çevrilidir. Bu halka dış kulak yolunun medial ucunda anulus timpanikus (Gerlach halkası) adlı kemik halka üzerinde bulunan sulkus timpanikusa tutunur. Bu sulkus üstte rivinus çentiği adında bir açıklık bırakır.

Pars flaksida'da orta tabaka fibröz dokudan fakir olup, çok ince gevşek yapıdadır, pars tensa kalındır. Topografik olarak kulak zarı dört bölgeye ayrılır. Manibrium mallei'den geçen bir çizgi ve buna dik umbo'dan geçen bir çizgi ile ön-üst, ön-alt, arka-üst, arka-alt diye kadranslara ayrılır.

Ön-üst kadrans arkasında östaki tüpünün ağzı ve tensor timpani kası bulunur.

Ön-alt kadrans arkasında karotis internanın kanalı bulunur.

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

Arka-alt kadrans arkasında promontorium ve yuvarlak pencere bulunur.

2.2.2 Orta Kulak

Temporal kemikte lokalize, yüzeyi mukoza ile örtülü, hava içeren, düzensiz, timpanik membran ile kemik labirent arasındaki boşluktur. Nazofarenks ile ilişkiyi östaki borusu, aditus ile ilişkiyi ise oval ve yuvarlak pencereler aracılığı ile sağlar. Hareketli kemik zinciri sayesinde vibrasyonu timpanik membrandan iç kulağa iletir. Doğumda orta kulak gelişmesi tamamlanmıştır. Hacı olarak hemen hemen erişkindeki haline eşittir.

Orta kulak boşluğu pratikte 6 anatomik bölgeye ayrılarak incelenir.^{13,14}

1. Epitimpanum (Attik): Fasiyal sinir timpanik parçası ve timpanik membran üzerine kalan kısmıdır.
2. Mezotimpanum: Timpan membranın hemen medialinde tekabül eden kısmıdır.
3. Hipotimpanum: Sulkus timpanikus ve timpan membran altında kalan kısmıdır.
4. Antrum: Attığın hemen arkasına tekabül eder.
5. Aditus Ad Antrum: Epitimpanumdan antruma doğru uzanan açıklıktır.
6. Mastoid sellüler yapı: Orta kulak mukoperiostiumunun devamı olması nedeni ile timpan boşluğu yapıları arasında sayılır.

Epitimpanumda malleus başı, inkus boynu ve korda timpani bulunur. Hipotimpanum önemli bir yapı içermez.

Ortak kulak prizma gibi altı yüzey gösterir.

Tavan: Tegmen timpani oluşturur.

Taban: Bulbus vena jugularis ile komşudur. Arkada stiloid çıkıntı ile komşudur.

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

İç duvar: Promontoryumun yaptığı çıkıntı ile iç kulak ile komşuluk gösterir. Kokleanın bazal kıvrımının yan duvarının yaptığı kabarıklık promontoryum adını alır. Bunun arka-üst tarafında mevcut çukurluğa fossula fenestra vestibuli (oval pencere) denir. Arka-üst kısmında ise processus kokleoformis vardır, buradan tensör timpani kası 90 derece dönerek malleusun boynuna yapışır. Çıkıntının özelliği fallop kanala çok yakın olup fasiyal sinirin 1. ve 2. parçalarının birleşme noktasıdır.

Arka duvar: Mastoid ile ilişkilidir. Stapes kası ve tendonunun yerleştiği eminentia piramidorum bulunur. Orta kulağın gizli köşesi adı verilir. Üstte; aditus ad antrum, ortada; fallop kanalının inen parçası, arka dış ve altta promontoriuma doğru uzanan küçük bir kemik çıkıntı vardır. Buna eminentia pyramidalis denir. Buraya stapes tendonu yapışır. Bu çıkıntıdan kulak zarına paralel giden dik bir düzlemde orta kulağı ikiye ayırdığımızda içteki bölümde 3 önemli yapı bulunur. Bunlar oval pencere, yuvarlak pencere ve sinüs timpanidir. Piramidal çıkıntı sinüs timpaninin dış tarafını yapar. Sinüs timpaninin alt tarafını yuvarlak pencere, üstünü subikulum, iç duvarını pontikulus yapar. Eminentianın dışında fasiyal reses denilen çukurluk vardır. Bu çukurun dış tarafını dış kulak yolu ve korda timpani, arka-üstünü ise fossa inkudis sınırlar.^{4,8}

Dış duvar: Yukarıdan aşağıya doğru skutum, kulak zarı ve hipotimpanum diye üç kısma ayrılır.

Timpan zar ile iç kulak arasında yer alan üç tane hareketli kemikçik vardır: Malleus, inkus, stapes.

Malleus: Kemikçikler içerisinde en büyük olanıdır. Dışta yer alır. Timpan zar ile ilişkide olup baş, boyun, manibrium, anterior ve lateral proçesten oluşur. Fetal hayatın 4. ayında gelişmeye başlar ve 6. ayda kemikleşmeyi tamamlar. Malleusun başı inkusun korpusu ile sinovyal eklem yapar. Tensor timpani kası tendonu malleusun boynuna yapışır ve manibriuma yapışır. Bu kas manibriumu mediale çekerek timpanik membranı içe doğru çeker.

İnkus: Malleus ile stapes arasında lokalizedir. Fetal hayatın 4. ayında gelişmeye başlar ve 6. ayında kemikleşme tamamlanır. İnkus posterior ligament ile fossa inkudise, süperior ligament ile epitimpanik resese tespit edilir. İnkus; korpus, kısa ve uzun proçeslerden oluşur. İnkus korpusu, malleus başı ile eklem yapar. Uzun proçesin ucunda processus lentikularis denen ve stapes başı ile sinovyal eklem yapan bir kısım bulunur. Kısa kolu fossa inkudis'e yerleşir.

Stapes: Baş, iki krus ve tabandan oluşur. Tabanın alanı 3.2 mm'dir. Yüzeyi düz veya hafifçe konkav olup ligamentum annulare ile fenestra vestibüliye tespit edilir. Fetal hayatın 4. ayında kemikleşmeye başlar, 6. ayında kemikleşmesi tamamlanır. Arka krusun üstüne stapes tendonu yapışır. Stapediovestibüler eklem basit fibröz bir eklemdir.

Tuba östaki: Nazofarinks ile kavum timpaniyi birleştiren 3-4 cm uzunluğunda bir tüptür. Uzunluğu yenidoğanda 17-18 mm, yetişkinde 31-38 mm kadardır. Üst 1/3 kısmı kemik, alt 2/3 kısmı kıkırdak yapıdan oluşmuştur. Östaki tüpü hafif "S" şeklindedir. Kartilaj kısmındaki mukoza yüksek yalancı çok katlı silindirik epitelyum ile döşelidir. Kemik kısmındaki mukoza kartilaj kısmındakine benzer ancak biraz daha kısa görünümündedir. Bebeklerde tuba erişkinlerdekine göre daha kısa ve geniştir, aynı zamanda daha horizontal seyir gösterir. Tubanın kemik kanalının üstünde semikanalis tensör timpani, iç tarafa karotis kanalının lateral yüzü, altta jugüler fossa ile komşuluk gösterir. Kemik kanal timpanik ağzında en geniştir. Gittikçe daralır ve en dar yeri istmus bölgesidir. İstmustan sonra kıkırdak bölümü nazofarenkse kadar genişleyerek ilerler. Tuba östaki normalde kapalı durur. Ancak çiğneme, yutma veya hapşıрма sırasında açılır. Nazofarenksteki ağzının açılmasında en fazla rolü tensör timpani kası oynar. Tuba östaki ağzının kapanması pasif olarak gerçekleşir.

Tuba östakinin innervasyonu IX. kraniyal sinirden kaynaklanan timpanik pleksustan olur. Korda timpani, lateral duvarı innerve eder. Tensör veli palatini kası X. kraniyal sinirden motor lifler alır.

Damak yarığı olan çocuklarda tensör veli palatini kas fonksiyonu zayıf olduğundan tubaya ait sorunlar olması beklenir. Tuba östaki 6 bölümde incelenmektedir.

- Farengeal bölüm
- Orta bölüm
- İstmus yanı
- İstmus
- Post-istmus
- Pre-timpanum

İnternal karotid arter tubanın değişik segmentleri ile ilişki gösterir. Arterin en yakın olduğu bölge pre-timpanum bölgesidir ve tubaya yakınlığı sadece 1 mm'dir. Tuba östakinin başlıca 3 fonksiyonu vardır. Bunlardan biri nazofarenkstekki havanın orta kulağa geçişine izin vererek orta kulağın ventilasyonu ve timpan membranının iki tarafındaki basıncın eşit olmasını sağlamaktır. Bir diğer fonksiyonu, orta kulaktaki sekresyonların mukosilier aktivite ile nazofarenkse aktarımını sağlamaktır. Son olarak bir de koruma fonksiyonu vardır. Nazafarenkstekki bakterilerin orta kulağa geçişine engel olur.⁸

2.2.3 İç Kulak

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

Osseöz labirent (Kemik labirent): Koklea, vestibül, semisirküler kanalları içerir.

Membranöz labirent (Zar): Kemik labirenti aynen taklit eder. Fakat kemik labirenti tamamen doldurmaz. Ancak 1/3 kısmını işgal eder. Zar ve kemik labirent arasında perilenf, zar labirent içinde ise endolenf bulunur. Zar labirent ise koklea, vestibülde yer alan iki otolit organ (Utrikulus ve sakkulus) ve semisirküler kanalları içerir.

Koklea: 1-2 mm çapında, 30 mm uzunluğunda kemik tüptür. Modiolus denenen eksen etrafına sarılmıştır.

Korti organı: Kokleanın duyusal ve en önemli kısmıdır. Basiler membran üzerine yerleşmiştir. Vestibülokoklear sinir ile innerve olur. Vaskülarizasyonu vertebrobasiler sistem ile gerçekleşir.

2.3 Kronik Otitis Media

2.3.1 Kronik Otitis Media Tanımı

Otitis media viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının haricinde çocukluk çağının en sık görülen hastalıklarındandır. Akut bakteriyel enfeksiyonlar 1-6 yaş arası çocukların % 80'inde görülür ve bunlar içinde otitis medianın enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz komplikasyonları ciddi morbidite ile sonuçlanabilir. Akut başlayan bir enfeksiyon kronikleşebilir, mastoidit, petrozit şeklinde komplikasyonlara sonuç doğurabilir. Timpanik membranın kronik perforasyonları, ossiküler erozyon, labirentin hasar ve timpanoskleroz gibi nonenfeksiyöz sekeller işitme kaybına yol açan en önemli sebeplerdir.¹⁵

Kronik otitis media, kulak zarı perforasyonu ve dış kulak yolundan süpüratif akıntı ile karakterize olan orta kulağın uzun süreli enfeksiyonudur. Genellikle üç aydır süren ve tıbbi tedaviye cevap vermeyen otitis media tipleri olarak da tanımlanabilir. Buna ilaveten bir akut otitis media atağının arkasından altı haftadan beri medikal tedaviye yanıt vermeden devam eden süpüratif akıntılı otitis medialis da kronik otitis media olarak kabul edilirler. Kronik otitis medialisin belli başlı üç karakterleri vardır. Bunlar;

- Kulak zarında perforasyon
- Dış kulak yolundan zaman zaman kesilen süpüratif karakterde bir akıntı
- Çoğunlukla iletim tipi işitme kaybı.¹⁶

2.3.2 Prevalansı ve Risk Faktörleri

Kronik otitis media tarih öncesi devirden beri var olan eski bir hastalıktır. Hastalığın günümüzdeki sıklığı üstüne güvenilir veriler yoktur. Bazı ülkelerde yapılan çalışmaların bütün ülkeler için geçerli olduğunu kabul etmek yanlış olur. Çünkü KOM sıklığının sadece genetik faktörlerle değil sosyoekonomik faktörlerle de ilişkili olduğu bilinmektedir.¹⁶

Flisber'in İsrail'de yaptığı prevalans çalışmasında 15 yaşına kadar olan çocuklarda KSOM sıklığını 39/100000 olarak saptamışlardır.¹⁷ Ancak bu sonucun ülkelere göre ve sosyoekonomik duruma göre farklılık göstereceği göz önünde bulundurulmalıdır. En sık Eskimolarda, Kuzey Amerika yerlilerinde, Avustralya yerlilerinde görülürken beyaz Kafkas ırkında daha az görülmekte ve erkeklerde daha sık olarak gözlenmektedir.¹⁸ Ülkemizde özellikle erişkinler üzerinde yapılmış KOM sıklığını gösteren insidans çalışmaları yoktur. Değişik şehirlerde çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar mevcuttur. 1979 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada sosyoekonomik durumu iyi olan 1391 ilkokul çocuğunda KOM sıklığını % 0,006 olarak bildirmişlerdir.¹⁹ Yine 1983 yılında ülkemizde

yapılan bir araştırmada sosyoekonomik durumu nispeten kötü olan 698 ilkokul çoğunda KOM sıklığı % 0,1 olarak tespit etmişlerdir.²⁰ 1987 yılında Kaya ve arkadaşlarının Ankara bölgesinde 1628 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada KOM sıklığını % 0,78 olarak saptanmıştır.²¹

KSOM'daki risk faktörleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- İrk ve genetik faktörler
- Kraniofasiyal anormaller
- Kötü sosyoekonomik faktörler
- Yetersiz ve düzensiz sağlık hizmeti
- Rekürren ve seröz otitis media
- Sık üst solunum yolu enfeksiyonu(ÜSYE)
- Bağışıklık sistemi bozuklukları
- Lenfoid hiperplazi.²²

2.3.3 Kronik Otitis Medianın Klinik Devreleri

Bütün KOM tipleri klinik bulgu ve belirtilere göre dört devreye ayrılır.^{22,23}

Aktif devre: Sürekli akıntı ile karakterizedir. Bu devrede otoskopide perforasyon ve akıntı izlenir. Orta kulak mukozası ödemli ve hiperplastik görünümündedir. KOM'nın tipine göre granülasyon dokusu, epitelyal döküntüler ve polipler izlenebilir.

İntermittan devre: Bu devredeki KOM'lardaki akıntı ÜSYE ve alerji ataklarını takiben ortaya çıkar. ÜSYE düzelince akıntı durur. Orta kulak mukozası akıntı olduğu zaman ödemlidir. Daha sonra ödem kaybolur.

İnaktif devre: Bu devrede akıntı yoktur. Hasta yıllar önce kulağının aktığını ancak uzun yıllardan beri akıntı olmadığını ifade eder. Santral bir perforasyon ve kuru bir kulak vardır. Perforasyon kenarları incelmış ve yer yer epitelle kaplanmıştır. Kulak zarı içerisinde kalsiyum plakları bulunur. Östaki borusu bu hastalarda genellikle açıktır ve bazen hafif bir iletim tipi işitme kaybı mevcuttur.

Skatrisyel devre: KOM'ın şifa bulmasına skatrisyel otit denir. Kronik enfeksiyon tamamen iyileşmiş ve yerinde yer yer fibrotik dokular bırakmıştır. Kulak zarındaki perforasyon kapanabilir ve zarda timpanoskleroz veya adezyon izlenebilir. Ancak bu olgularda ileri derecede iletim tipi işitme kaybı vardır. Bunun nedeni kemikçiklerdeki erime, orta kulaktaki yapışıklıklar ve timpanosklerozdur.

Kolesteatomlu KOM'larda hastalığın inaktif ya da skatrisyel devreye geçme şansı yoktur. Kısa sürede aktif devreye geçer. Cerrahi olarak tedavi edilmediği takdirde intratemporal veya intrakraniyal komplikasyonlar ile sonuçlanabilir.

2.3.4 KOM Tipleri

- 1) Kronik basit otitis media: Benignidir, tubotimpanik olarak da isimlendirilir. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının orta kulağa yayılması sonrası orta kulak mukozasında ödem ve zarda perforasyon oluşması ile karakterizedir. Ara ara akıntılı dönemler arasında kuru akıntısız dönemlerde görülür. Perforasyonun yeri ve büyüklüğüne göre işitme kaybı değişir.
- 2) Kronik mukozal otitis media: Tubotimpanik özellikleriyle beraber daha agresiftir. Zar perforasyonu daha geniştir, orta kulak mukozası daha ödemli ve hipertroftiktir, bazen granülasyon dokusu polipoid yapılar bulunabilir. Kemikçiklerde bazen nekroz görülebilir, işitme kaybı fazla değildir.
- 3) Kronik kolesteatomlu otitis media: Attikoantral özelliktedir. Kolesteatom konjenital veya akkiz olarak gözlenebilir.

2.3.5 KOM'nın Histopatolojisi

Histopatolojik olarak KOM'larda geri dönüşü olmayan doku patolojisi vardır. İlk olarak mukozada yer yer ülserasyonlar ortaya çıkar. Bunu granülasyon dokusu izler. Mukoza yuvarlak hücre infiltrasyonu sonucu ödemlenir. Bazal membrandaki ödeme bağlı olarak polipler oluşur.²³

Granülasyon dokusu iltihabi mediatörler ve tahrip edici enzimler yapmaya başlar ve mekanik olarak mastoid ile orta kulak arasındaki geçişi engeller. Östaki tüpünde de daralmalara neden olabilir.²³

KOM'da olay mukoperiosteumda sınırlıdır. Bunun dışına taşması osteit, osteogenesis, kemik erimesi gibi komplikasyonlarla karşımıza çıkar.²³

KOM'nın tipi, devresi ve enfeksiyonun şiddetine göre orta kulakta karşılaşılan patolojik reaksiyonun derecesi değişiklik gösterir. Eğer mukozası, damarlardan sızan serum ile şişmiş ise hiperplaziden söz edilir. Orta kulak mukozası düz sarımsı ve saydamdır. Bazen ödematöz polipler görülebilir. Hipertrofi fazında ise damar dokusu ve hücre infiltrasyonu artmıştır. Mukoza kırmızı, düz veya polipoid bir görünüş alır. Daha sonraki devirlerde mukozası gittikçe kalın ve sert doku haline geçer ve yer yer skatrisyel dokusu tabloya

karışır. İltihabın yerleştiği yerler özellikle hipotimpanum ve orta kulağın arka duvarıdır. Attik ve mastoid hücreler de inflamasyona katılır. Hücre aralıkları kalınlaşır ve içlerinde yer yer kalın, hipertrofik mukoza ve granülasyon dokusu oluşur.²³

2.3.6 Kolestatomsuz KOM

Orta kulağın akut ve rekürren enfeksiyonu kulak zarının kalıcı perforasyonu ile sonuçlanır. Kolestatomsuz kronik perforasyonlu kulaklar, kronik veya aralıklı olarak enfekte olabilirler.

2.3.6.1 Tanı

Kulak zarı perforasyonları AOM, KOM ya da travma sonucu olabilirler. Bazı durumlarda, nekrotizan otitis mediada oluşu gibi AOM'nın tek bir atağından sonra perforasyon kalıcı olabilir. Kulak zarı perforasyonu, özellikle timpanik anulusu tutanlar, kulak kanalı ya da kulak zarı keratinize epitelinin içeri doğru büyümesine izin vererek kolesteatom gelişmesine neden olurlar. Basit perforasyonlu bir kulak dış kulak kanalından ya da mastoidte gizli kalmış bir enfeksiyon nedeni ile enfekte hale gelebilir. Basit bir perforasyon klinik olarak alçak frekansları tutan iletim tipi işitme kaybına neden olur.²⁴

2.3.6.2 Patogenez

Kolestatomsuz kronik otomastoidit orta kulak ve mastoitte geri dönüşümü olmayan inflamatuvar değişikliklerle karakterizedir. Ancak akut enfeksiyonların orta kulak ve mastoitte kronik enfeksiyonların gelişmesine yol açması konusu açık değildir.

Da Costa ve ark. , perfore kulak zarı bulunan kronik otitis medialı hastaların temporal kemiklerinin % 96'sında granülasyon dokusu, % 96'sında ossiküler değişiklikler, % 43'ünde timpanoskleroz, % 36'sında kolesteatom ve % 21'inde ise kolesterol granulumu tespit etmişlerdir.²⁴

Orta kulak, antrum ve mastoidin havalanması östaki tüpünden mastoid hava hücrelerine havanın serbest hareketine bağlıdır. İnsan temporal kemiğinde, hava antruma geçmek için epitimpanik alanda kemikçikler etrafında dolanmaktadır. Proctor ve ark. orta kulağın antrumdan sadece kemikçikler tarafından değil mukozal katlantılar tarafından da ayrıldığını göstermiştir. Bunlardan birincisi tensör timpani kasının tendonu ile stapes arasında, ikincisi ise inkusun kısa kolu ile stapes tendonu arasındadır. Bundan dolayı, granülasyon dokusu ile birlikte ödem ve inflamasyon bu birbiri ile iştirakli olan açıklıkları

bloke eder. Böylece antrum ve mastoidin drenajı engellenmiş olur. Attik ve antrumun enfeksiyonla kronik obstruksiyonu antrum ve mastoid kemiğin mukozasında geri dönüşümsüz değişikliklere yol açar.²⁴ Thomsen ve ark., KOM'lı hastalardaki kemik erozyonun kolesteatom varlığında daha fazla olduğunu fakat kolesteatomsuz olgularda da oluşabileceğini tespit etmişlerdir. Moriyama ve ark. KOM'lu ratlarda osteoklastik kemik erimesini bulmuşlardır.^{24,25}

KOM, timpanostomi tüpü yerleştirilen hastalarda da oluşabilir. Kulak akıntısı, timpanostomi tüpü yerleştirilmesinin komplikasyonu olarak gelişebilir. Bunun tüp yerleştirilen çocukların % 9-34'ünde oluşabileceği bildirilmiştir. Tedaviye dirençli kronik otore ise tüplü çocukların % 5,5'inde ortaya çıkabilir.²⁴

Giebink ve ark., postoperatif ikinci günde kulak kanalı ve orta kulak efüzyonundaki bakterilerin varlığı nedeni ile ve inflame orta kulak mukozasından dolayı otore riskinin anlamlı olarak artmış olduğunu buldular.²⁶ Kronik otitis media da genel olarak bulunan bakteriler; *Psodömonas Auriginosa* ve *Staphylococcus Aureus*'tur. Erkan ve ark., kronik otitis medialı 183 hastadan alınan aspirasyon sıvılarının kültür sonuçlarını bildirmişlerdir. Örneklerin % 39'unda *aeroblar*, % 11'inde *anaeroplara* ve % 50'sinde ise hem *aeroplara* hemde *anaeroplara* saptandı. *Aeroplara* arasında yaygın olarak izole edilenler *P. Auriginosa*, *S. Aureus* ve *Klebsiella Pneumonia*; *anaeroplardan* en çok izole edilen *Bacteriodes sp.* dir.²⁷

2.3.7 Kolesteatomlu KOM

Kolestatomlar, orta kulak ve mastoidin epidermal inklüzyon kistleridir. Retraksiyon cepli kolestatomlu vakalarda, kist dış kulak kanalına açılır. Retraksiyon cepleri keratinize çok katlı yassı epitelyum ile döşeli olduğundan içinde desquame olmuş epitelyum ihtiva ederler. Kolesteatom ilk kez Cruveilhier tarafından temporal kemiğin “inci tümörü” olarak tanımlanmıştır.²⁸ Kolesteatom terimi ilk kez Alman biyokimyacı Johannes Müller tarafından 1983'de kullanılmıştır. Müller, kolesteatomu kendi uzmanlık alanına uygun olarak biyokimyasal bir analiz yapmış ve safra tuzları ve yağ asitleri içerdiğini saptamıştır. Bu nedenle de KOM'larda karşılaşılan bu kitleyi, Chole=safra, stearin=yağ ve oma=tümör kelimelerinden kolesteatoma terimini türeterek isimlendirmiştir. Ancak bu terimin kolesteatomun histolojik yapısı ve patogenezi çağrıştıran bir yanı yoktur. Bu terimin yanlış çağrışımlar uyandırdığı herkes tarafından kabul edilmesine rağmen bütün dünyada bu lezyonun ve belli bir hastalığın ortak ismi olarak kullanılmaktadır.²³

Kolesteatomun prevalansı bilinmemektedir. KOM'lı temporal kemiklerde, kolesteatom perforasyonlu kulakların % 36 'sında, perforasyonsuz kulakların % 4'ünde gözlenmiştir.²⁴ Kemppainen ve arkadaşlarının Finlandiyada 1982-91 yılları arasında kolesteatom tanısı alan ve opere edilen 500 hastanın retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında yıllık insidansı ortalama % 0,92 olarak tespit etmişlerdir. Çalışma periyodu boyunca insidansın önemli ölçüde azalma gösterdiğini kaydetmişlerdir. 50 yaşın altındaki erkeklerde daha sık görüldüğünü fakat düşük sosyoekonomik gruplarda sıklığın diğer popülasyona göre daha fazla olmadığını gözlemlemiş ve genel olarak hastaların % 72,4'ünde otitis media atakları saptamışlardır. Kolesteatom nedeni ile opere edilen hastaların daha önce % 10,2'si timpanostomi, % 15,9'u adenoidektomi ya da adenotonsillektomi operasyonu geçirmiş olup otitis media anamnezi bulunmayan hastaların % 0,6'sında sağlıklı kulak zarı arkasında kolesteatom tespit etmişlerdir.²⁹

Kolesteatomun semptomları çeşitlidir. Bazı kolesteatomalar asemptomatiktir. Oysa diğerleri enfekte olur ve hızlı kemik erimesine sebep olurlar. Hastaların çoğu doktora pürülan akıntılı kronik otit nedeni ile başvurmalarına rağmen bazıları da yavaş ilerleyen iletim tipi işitme kaybıyla müracaat ederler. Kolesteatom akıntısı anaerob bakteri enfeksiyonundan dolayı kötü kokuludur. Enfekte kolesteatomu bulunan hastalar yanlış olarak da eksternal otit tanısı alabilirler. Bazı hastalar da kolesteatom sekeli olabilecek semptom ve bulgular ile karşımıza çıkabilirler. Bunlar labirentin fistülün sebep olduğu vertigo ve işitme kaybı, fasiyal paralizi veya intrakraniyal bir enfeksiyondur.²⁴

2.3.7.1 Kolesteatomlarda Sınıflama

Kolesteatomlar çeşitli özellikleri bakımından sınıflandırılabilirler. Yerleşim yerine göre kolesteatomlar:

1. Dış kulak yolu (DKY) kolesteatomları
2. DKY kemik duvarı altında ve kulak zarı içinde yerleşen kolesteatomalar (iatrojenik kolesteatom)
3. Orta kulak boşluğunda yerleşen kolesteatomlar (konjenital veya akkiz kolesteatomlar)

Kolesteatomlar ayrıca gelişim yollarına göre de sınıflandırılmışlardır:

- a) "Hernial Sac" kolesteatomları
- b) "Finger-like" kolesteatomları
- c) Epidermozis

Kolesteatomlar, cerrahi tedavi sonrasında nükslere göre de sınıflandırılmışlardır:

- a) Rezidüel kolesteatomlar
- b) Rekürren kolesteatomlar²³

Temporal kemik kolesteatomları konjenital ya da akkiz olabilir. Akkiz kolesteatomlar EOM, AOM ya da her ikisinin sonucudur. Kolesteatomun otoskopik görüntüsü de değişken olabilir. Tipik bir attik retraksiyon kolesteatomu kulak zarının posterosüperioruna bitişik değişken büyüklükte bir defekt olarak görünür. Defektin merkezi keratin debrisleri ihtiva eder. Bu şekilde gelişen kolesteatom primer akkiz olarak adlandırılır. Bazı hastalarda, keratinize epitelyum perforasyondan orta kulak içirisine göç eder. Bu tür kolesteatoma ise sekonder akkiz kolesteatom denir.³⁰

Kolesteatomlar, bazen intakt kulak zarı içinde ya da arkasında görünürse konjenital kolesteatom olarak adlandırılır. Konjenital veya primer akkiz kolesteatom kulak enfeksiyonu hikayesi bulunmayan sağlam kulak zarına sahip hastalarda epitelyal dokunun bir embriyonik kalıntısı olarak Derlacki ve Clemis tarafından tanımlanmıştır.^{30,31} En son deneysel çalışmalar konjenital kolesteatomların inflamatuvar bir süreçte meydana gelebilecekleri doğrultudadır. Enfekte bir kolesteatom bazen “kulak polibi” olarak görülebilir. Bu polipler aslında kolesteatomla kemik arasındaki bileşkede gelişen granülasyon dokusudur. Bazen kolesteatom otoskopik olarak görülemez, fakat timpanomastoid cerrahi esnasında karşılaşılabılır.^{24,30}

2.3.7.2 Patogenez

Genel olarak kolesteatomlar konjenital ya da akkiz kabul edilir. Konjenital kolesteatomlar, orta kulak boşluğu içindeki keratinize epitelyum alanlarından kaynaklanırlar. Michaels, gelişen fetus anterior timpanumunda sıklıkla keratinize epitelyum bulunan küçük bir alan saptamış ve 10-33 haftalık fetuslarda 68 temporal kemiğin 37’sinde bu epidermoid oluşumu bulmuştur. Konjenital kolesteatomlar genellikle bu bölgeden köken alırlar.³²

Kolesteatom oluşum teorileri

Akkiz kolesteatomların patogenezi bir yüzyıldan daha uzun süredir tartışılmaktadır. Akkiz kolesteatomların patogenezi hakkında dört teori mevcuttur:

- 1) Timpanik membran invajinasyonu (retraksiyon cebi kolesteatomu),
- 2) Bazal hücre hiperplazisi
- 3) Epitelin perforasyon içinden orta kulağa geçerek büyümesi (migrasyon teorisi)

4) Orta kulak epitelinin squamöz metaplazisi

İnvajinasyon Teorisi:

Primer attik kolesteatom, oluşumunun primer mekanizmalarından biridir. Negatif orta kulak basıncı ve muhtemelen tekrarlayan inflamasyona bağlı olarak pars flaksidada retraksiyon cepleri oluşur. Buralarda biriken desquame keratin debrisleri temizlenemez ve kolesteatom gelişir. Pars flaksidada daha az fibröz doku vardır ve yer değiştirmeye daha az dirençlidir. Genellikle de kolesteatomun kaynağıdır. Kolesteatomun bu tipinde kulak zarının posterosüperior kadranında defekt ve bitişiğindeki kemik kanalın erozyonu belirgindir. Bu defektler kenar perforasyon görünümüne sahip olsalarda aslında perforasyon yoktur. Sonuçta attik retraksiyon ceplerinin içinde epitelyal migrasyon paterni değişir. Epitelyal migrasyonun bu yetersizliği retraksiyon cebinin içine keratin birikimine müsade eder. Bu teori östaki tüp obstrüksiyonu ve eksternal kanal ligasyonu yapılarak retraksiyon ceplerinin deneysel oluşturulması ile desteklenmiştir.^{23,24}

Ruah ve ark. orta kulak inflamasyonu ve persistan mezenşimin çocuklarda seröz ve pürülan otitis medialı insan temporal kemiklerinde kulak zarının pars flaksida ve posterosüperior kadranında daha büyük inflamatuvar reaksiyona yol açtığını göstermişlerdir. Bu bulgular, çocuklarda primer akkiz kolesteatom teorisini destekler.³³

Epitelyal İnvazyon Teorisi

Bu teori kulak zarı dış yüzeyindeki keratinize skuamöz epitelin perforasyondan orta kulağa geçmesini ifade eder.^{24,34} Bu teori klinik gözlem ve deneysel kanıtlarla desteklenmiştir. Weiss epitelyal hücrelerin temas rehberliği ile göç edeceklerini ve başka epitelyal yüzle karşılaştığında ise temas inhibisyonu ile göçün durdurulacağını göstermiştir.³⁵

En son kanıtlar kolesteatom ile birlikte “artmış epitelyum migrasyonu” kavramını destekler. Blitterswijk Grote meatal epidermis ve migrasyon gösteren epitelde görülen sitokeratin-10(CK-10)’un orta kulak mukozasından daha çok kolesteatomda yerleştiğini bildirmiştir. Bu bulgular kolesteatomun epidermal orijinini destekler. Orta kulak kolesteatomunda fibronektinin seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu migratuar ve hiperproliferatif squamöz epitelyum tarafından üretilir. Bu teori de hayvan modelleri ve insan temporal kemik çalışmaları tarafından desteklenmiştir. Jachson ve Lim keratinize epitelin temas rehberliği ile kedi bullasına göç edebileceğini gösteren histolojik ve ultrastruktürel kanıtlar bulmuşlardır. Bazı kulak zarı perforasyonlarında, inflamasyon kulak zarı iç mukozal örtüsünü hasara uğratar ve dış keratinize epitelyum içeriye doğru göç

ederek kolesteatom oluşturur.³⁶ Palva ve ark. insan temporal kemiğinde bu teorinin histolojik kanıtlarını göstermiştir. Temporal kemik fraktürleri sonrasında da kolesteatom oluşabilir. Kulak kanalını içine alan fraktürler temas rehberliği ile keratinize epitelin içeriye doğru büyümesine izin verir.³⁷

Bazal Hücre Hiperplazisi Teorisi

Bu teori Lange tarafından desteklenmiştir. Lange pars flaksida epitelyal hücrelerinin subepitelyal dokuyu istila ettiğini ileri sürmüştür. Ruedi bu hipotezi klinik ve deneysel kanıtlarla desteklemiştir. Lamina propriaya epitelyum istilasının gerçekleşebilmesi için bazal lamina değişikliğe uğramalıdır. Bazal lamina bozulmaları insan ve hayvan kolesteatomlarında kanıtlanmıştır. Huang ve ark. *Chinchilla* orta kulağına propilen glikol enjekte ederek kulak zarından içeriye epitelyal büyümeyi göstermişlerdir. Bu bazal lamina kırılmaları epitelin subepitelyal konnektif dokuya invazyonuna ve mikrokolesteatomların oluşumuna izin verir. Bu mekanizma intakt kulak zarı arkasında oluşan kolesteatomun bazı tiplerini açıklayabilir. Bu teoriye göre, mikrokolesteatomlar gelişebilir ve sonra kulak zarından geçerek sekonder olarak perfore edebilir.³⁸

Kolesteatom matriksi bazal hücre tabakası ve keratinositlerin diferansiasyonundaki değişimler birkaç çalışmada gösterilmiştir. Filagrin ve involucrin, c-Jun ve p53 proteinleri ve artmış epidermal growth faktör (EGF) reseptörü gibi epidermal diferansiasyon markerlarının anormal dağılımı orta kulak kolesteatom matriksinde gösterilmiştir.^{39,40}

Diferansiasyon ve hiperproliferasyon markerları olan CK-13 ve 16 seviyelerinde de artma bulunmuştur. Kim ve ark. kulak kanalı ligasyonu ve östaki tüp obstruksiyonu ile indüklenmiş kolesteatomda pars tensanın periferik ve santral alanında CK-13 ve 16 ekspresyonunda artma gösterilmiştir.³⁹ Parisier ve ark. subepitelyal fibroblastların epitelyal invazyonu kolaylaştırdığını göstermişlerdir. Kolesteatomdan alınan örneklerdeki fibroblastların çok invaziv olmasına karşın postauriküler ve kanal derisinden alınanlar invaziv değildir.²⁴

Langerhan's hücreleri, İL-1 alfa aracılığı ile keratinize epitel proliferasyonunu artırır ve immün reaksiyonunda rol oynayabileceği gösterilmiştir.²⁴

Skuamöz Metaplazi Teorisi

Wendt orta kulak basit skuamöz ya da küboidal epitelinin keratinize epitele metaplastik transformasyona uğradığını iddia etmiştir.⁴¹ Sade epitelyal hücrelerin pluripotent olduğunu ve inflamasyon ile stimüle olabileceğini ve keratinize epitele dönüşebileceğini belirterek Wendt'in teorisini desteklemiştir.⁴² Bu teoriye göre, orta

kulaktaki keratinize epitelyum alanlarının birikmiş debris ve kulak zarı ile temas nedeni ile büyümüştür. Tekrarlayan enfeksiyon ve inflamasyon ile kolesteatom kulak zarının erimesine ve perforasyonuna neden olacaktır. Chole ve Frush vitamin A eksikliğinin ratlarda orta kulak ve östaki mukozasında keratinize epitelyum oluşumuna neden olduğunu göstermiştir. Fakat bu teorinin doğruluğu konusunda hala eksiklikler mevcuttur.

2.3.7.3 Kolesteatomun Histopatolojisi

Kolesteatomun inci gibi olan materyali mikroskop altında ölü, tamamen diferansiye olmuş, nükleussuz keratin döküntülerinden ibarettir. Bu squamöz hücre epitelinin dış korneal tabakasıdır. Matriks, konnektif doku üzerine oturmuş tamamen diferansiye olmuş squamöz epitelyum artıklarından meydana gelmiştir. Küçük küboidal hücrelerin üstünde bir bazal tabaka vardır. Malpighian tabakası olarak adlandırılan tabaka beş ya da altı hücre dizisinden oluşur. Kolesteatom matriks epitelinin en derin tabakaları alttaki konnektif doku içerisine doğru gelişme gösterir ve kolesteatomu lobüllere ayırır. Malpighian tabaka ile geniş korneal tabaka arasında ince bir granuler tabaka uzanır. Kolesteatomda sıklıkla bulunan erode olmuş kemikçikler kesenin squamöz epitelyum duvarı tarafından kuşatılmış olabilir.⁴³

Kolesteatom matriks denilen bazal germinatif tabakanın sürekli ürettiği desquame epitelyum ve keratinin yaptığı yalancı bir tümördür. Matriks keratinize hatta hiperkeratotik Malpighian epitelidir. Bağ dokusu ile kuvvetlendirilmiş korion tabakası üzerine oturur. Matriks içinde kalınlığı değişik ölü hücreler tabakalar halinde yerleşmişlerdir. Bu haliyle kolesteatom soğanın katlarına benzetilebilir. Matriksten uzaklaştıkça bu düzen kaybolur. Ortadaki tabakalar erir ve birbirlerine karışırlar. Bu nedenle kolesteatomun merkezi amorf bir şekil gösterir. Eğer kolesteatom enfekte olursa santral bölge yumuşar ve süpürasyon meydana gelir. Buna karşın her zaman matriksi bulmak ve tanımak mümkündür. Matriks bölgesinde de granülasyon dokusu ortaya çıkar ve bu nedenle kolesteatom çevresinde granülasyon dokusu ve papiller bir yapı izlenir.²³

Kolesteatom elektron mikroskopu ile de incelenmiş epidermise yakın özellikler gösterdiği belirlenmiştir. Keratin içeren hücreler desmosomlara sahiptir ve sitoplazmalarında tonofibriller bulunur. Tonofibriller desmosomları hücrelere bağlar ve kalın demetler halinde stratum spinosumla birlikte uzanırlar. Germinatif tabaka bazal membrana hemidesmosomlarla bağlanmıştır. Stratum granulosumda keratohyalinden

yapılmış kalın fibril demetleri saptanır. Stratum korneumda ise hücreler piknotik hal alır ve çekirdekleri kaybolur.²³

Çok ince de olsa, kemik ile matriks arasında korion adı verilen bir bağ dokusu bulunur. Korion kemik harabiyetini kolesteatom kitlesinden ayırır. Sade ve Halevy'e göre bu ince bağ dokusu ileri derecede inflamasyon gösterir. Bazı vakalarda granülasyon dokusuna dönüşebilir.²³

Bremond kolesteatomda iki önemli hücre tanımlamıştır. Bunlar Langerhans ve Merkel hücreleridir. Langerhans hücreleri stratum spinosumda bulunur. Keratinositlerin arasına yerleşmişlerdir ancak onlarla birleşmezler. Çekirdekleri düzensiz yerleşmiştir. Sitoplazmada tonofibril yoktur. Merkel hücreleri ise stratum germinativum tabakasında yerleşmişlerdir ve daha küçüktür. Çekirdekleri daha lobüllüdür ve organelleri bulunmaz. Bremond'a göre bu iki hücrenin orta kulakta saptanması migrasyon yolu ile orta kulağa geçtiklerinin bir kanıtıdır.²³

2.3.7.4 Kolesteatomda ve Kronik Otitis Mediada Kemik Erozyonu

1864'de Virchow'un kulak kolesteatomu tanımlamasında dış kulak kanalından kemiğin içine bazen de kraniyal kaviteye yayılan bir epitelyum büyümesinden bahsetmektedir. O zamandan beri klinisyenler ve araştırmacılar bu hastalıktan kaynaklanan kemik erimesinin patofizyolojisi üzerinde çalışmışlardır. Rezorpsiyon sürecini anlamak için pek çok çalışma yapılmasına rağmen, olayın gerçek nedeni ve önemi bilinmemektedir.²⁴

Kolesteatom kitlesinin kemik doku üstüne yaptığı basınç, uzun süre kemik erimesinin tek nedeni olarak kabul edilmiştir. Bu konudaki ilk yayın 1881 yılında Kirshner'e aittir. Birbirinden ayrı olarak Rüedi(1958), Baron(1967), Tos(1979) ve Thomsen(1982) basıncın kemik erimesindeki rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Basıncın kemik erimesindeki rolü Chole ve arkadaşları tarafından 1984 yılında deneysel olarak gösterilmiştir. Bunlar mongolian gerbillerin dış kulak yollarını bir sütür ile kapatmışlar ve dış kulak yolunda toplanan deri döküntüleri ile gerçek bir kolesteatom kitlesi oluşturmuşlardır. Bu kitle önce kulak zarını, arkasından promontoriumu eritmiş ve iç kulak açığa çıkmıştır.⁴⁴

Chole, bu deneyde enzimatik etkinin bulunmadığını göstermek amacı ile kolesteatom kitlesi ile promontoriumu metal, cam ve akrilik levhalarla birbirinden ayırmıştır. Kolesteatomla promontorium birbirine temas etmemesine karşın kemik erimesi yine de

meydana gelmiştir. Burada osteoklastik aktivitenin başlaması için gerekli basınç saptanmış ve 50-120 mmHg seviyesinde bir basıncın kemik erimesi meydana getirdiği gözlenmiştir.⁴⁴

Lautenschlager ilk kez kolesteatom kemikleri eriten enzimleri açığa çıkarabileceğini öne sürdü, fakat Abramson'un kültüre insan kolesteatomunun guinea pig kollagenezini parçalayabileceğini gösterene kadar bilinmiyordu.^{24,44}

İlk yapılan temporal kemik çalışmalarında kolesteatom matriksine bitişik osteoklastik kemik erimesi gösterildi. Cerrahi spesmenlerde görülen osteoklastların göreceli azlığından dolayı Thomsen ve arkadaşları mononükleer histiyositlerin eroziv kolesteatom ile bağlantılı olan predominant hücreler olduğunu ileri sürdüler. Onlar daha sonraları bu hücrelerin etrafında asit fosfataz aktivitesini tespit ettiler ve bunların kolesteatomdaki kemik erimesine aracılık edebileceği sonucuna vardılar.⁴⁴

Chole insanda ve deneysel kolesteatomdaki yapısal özelliğe dayanarak kemik erimesinin primer olarak kemikteki multinükleer osteoklastların aktive olmasından kaynaklandığını ifade etti. Bir çok mononükleer hücreler (fibroblastlar ve histiyositler) aktif kemik erimesi bölgesinde bulunmasına rağmen, sadece multinükleer osteoklastların kemiğin lamina limitansını tahrip ettiği ve rezorbe olmuş lakünaya sebep olduğu görülür. Kemik erimesinin oluşması için, organik ve inorganik komponentlerin enzimatik olarak tahribi gerekir. Bu enzimleri asit fosfataz, kollajenaz ve asit proteazlar oluşturur.^{23,24,44}

Artık kolesteatomlu ve kolesteatomsuz kronik otitis mediadaki kemik erimesinin osteoklastların aktive edilmesinden dolayı oluştuğu bilinen bir konudur. KOM'da cerrahi spesmenlerde osteoklastların sayılarının ve yüzey alanının arttığı izlenmiştir. Endokondral kemiğin (koklea) intramembranöz kemiğe göre (mastoid) erozyona daha dirençli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çünkü osteoklastlar KOM'lı bazı hastalarda kokleada daha az görülür. Bu bulgu, bazı araştırmacıların kemik erimesine enzim ve asitlerin neden olabileceğini göstermelerine rağmen basıncın indüklediği bir kemik erimesi modelini de destekler.²⁴

Kolesteatom tarafından oluşturulan kronik inflamatuvar uyarı orta kulakta keratin ve epitelyal artıklarının varlığının sonucudur. Kaneko ve Yuasa (1980) kolesteatomdan kaynaklanan epitelyal artıkları orta kulakta yabancı cisim granulomu oluşumunu uyardığını göstermişlerdir.²⁵ Yuasa ve ark. kolesteatom içindeki keratin debrislerin pH'sının asidik olmasından dolayı kemik hidroksiapatitin demineralizasyonuna yol açabileceğini göstermişlerdir.²⁴ Gantz ve Maynard lokalize bir pH değişikliğinin kemiğin

demineralizasyonuna katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir. Bu hipotezin dayandığı nokta kemik erimesine yakın alanlarda asit fosfataz aktivitesinin gözlenmesidir.^{24,44}

Moriyama ve arkadaşları keratinin kendisinin sellüler kemik erimesine yol açan inflamatuvar bir reaksiyonu (yabancı cisim granulomu) indükleyebileceğini göstermişlerdir. Cilt altına yerleştirilen epitelyal kalıntı yabancı cisim reaksiyonu geliştirmişti. Bu granülom büyük miktarda PGE2 ve osteoklast aktive edici faktör üretmiştir.²⁵ Lino ve ark. , kolesteatomun debris ve keratini fare peritoneal makrofajlarının bir araya gelmesini stimüle edebileceğini göstererek bu teoriyi destekleyen deneysel sonuçlar sunmuştur.⁴⁵ Ayrıca, Ohsaki kolesteatoma bitişik kemiğin demineralize olmasının asidik kolesteatomların kemiği yıkması ile açıklanabileceğini belirtmiştir.⁴⁶

Abramson(1977) ve Thomsen(1977) PGE2, osteoklast aktive edici faktör, kollajenaz ve proteaz gibi kemik erimesinden sorumlu ajanların kronik inflamatuvar hücreler tarafından üretildiğini ve bu ajanların bağ dokusunda aktif olarak bulunduklarını göstermişlerdir.²⁵

Thomsen ve arkadaşları kemik erimesinin kolesteatomlu ve kolesteatomsuz kronik otitis media'da oluşabileceğini gösterdiler.^{24,25} Kolesteatomlu KOM'da kemik hasarı kolesteatomsuz basit KOM'a göre daha fazladır. Kolesteatomlu KOM'sı bulunan hastaların % 80'inde kemikçik zincir hasarı görülürken, bu oran kolesteatomsuz basit KOM'da sadece % 10-20'dir.²

Macri ve Chole kolesteatom ve altındaki kemik arasına yerleştirilmiş silikon bariyerin deneysel kolesteatomda osteoklastik kemik erimesini önlemediğini gösterdiler. Bu yüzden, buna benzer olarak indirekt etkiler kemik erimesinin sellüler hadiselerini aktive edebilir. Son çalışmalar inflamasyonla birlikte olan veya inflamasyonsuz basıncın deney hayvanlarında kemik erimesini yeterince indüklediğini göstermiştir. Basıncın indüklediği kemik erimesinin sellüler paterni kolesteatomda görülene benzerdir. Kolesteatomun fiziksel etkileri (basınç) geçici elektriksel potansiyellere ve subepitelyal alana monositlerin toplanmasına yol açar. Bu monositler kemik erimesinin sellüler hadiselerini aktive eder. Aktive olmuş monositler kemik oluşumunu stimüle eden PGE2 üretebilirler.³

Prostaglandinler, araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz yolundan üretilirler. Araşidonik asit spesifik uyarıya cevap olarak fosfolipazın etkisiyle membran fosfolipitlerinden salınır. Araşidonik asit doğrudan üç metabolik yolu kullanabilir: siklooksijenaz, lipooksijenaz ve sitokrom p-450'ye bağımlı monooksijenaz. Siklooksijenaz yol aspirin, indometazin ve ibuprofen ile inhibe edilebilir. İndometazin *in vitro* PGE2

üretimin ve in vivo osteoklastların sayısını ve sıkıştırılmış gerbil bullada resorptif alanın inhibisyonu ile kemik erimesini azaltır.^{46,48}

Epidermal bazal hücre proliferasyonu akkiz kolesteatomun gelişiminde çok önemli bir faktördür. PGE2 ve endotoksinler kronik otitis mediada inflamatuvar mediatörlerdir. Bu inflamatuvar mediatörlerin kolesteatomun epidermal bazal hücrelerinin gelişimin stimüle ettiği gösterilmiştir.⁴⁹

Sitokinler inflamatuvar ve immün yanıtın cevapların potent mediatörleri olarak bilinirler. Bunlar düşük molekül ağırlıklı proteinler ve glikoproteinlerdir. Bu sitokinler çeşitli hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu ve diferansiyasyonunu etkilemektedir. Kolesteatomlu KOM'lı hastalardaki kemik erimesinde etkili olan sitokinlerden bazıları TNF, İL-1 ve GM-CSF gibi sitokinlerin rolü mevcuttur. TNF aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilir. Akut ve kronik enfeksiyonlarda görülen doku dejenerasyonunda önemli rol oynar. TNF çeşitli farklı mekanizmalarla kemik rezorpsiyonunda önemli bir rol oynayabilir. Osteoklastların sayısını arttırmak ve kemik yıkımını uyarmak amacı ile insan sinovyal hücreleri ve dermal fibroblastlar tarafından PGE2 üretimini arttırdığını gösterilmiştir. TNF'in fibroblastlar, endotelial hücreler ve peritoneal makrofajlar gibi bir çok hücrede prostoglandinlerin sentezini arttırdığı bildirilmiştir.^{49,50} TNF, asit fosfataz ve kollejenaz üretmek için makrofajları, osteoblastları stimüle etme yeteneği mevcuttur. TNF, kemik erimesinin arttırılmasında direkt etkisinin yanı sıra bu sitokinin aracılık ettiği indirekt mekanizmalar da vardır. Bu faktör kemik yıkımı alanlarına komşu mononükleer hücrelerden, fibroblastlardan makrofajlardan ve osteoblastlardan prostoglandin, kollajenaz ve nötral proteazlar gibi kemik yıkım ajanlarının serbestleşmesini uyabilirler.^{51,52} Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda TNF, bazal ve spinoz hücrelerde ve makrofajlarda kısmen olmak üzere kolesteatom epitelinde ve bağ dokusunda bulunduğu gözlenmiştir.^{51,52}

İL-1'de TNF gibi bir makrofaj ürünüdür. İL-1'in kemik yıkımında artma, fibroblast büyümesinin stimülasyonu ve endotelial hücrelerin artmış prokoagülan aktivitelerinden sorumludur. İL-1, osteoklastik kemik rezorpsiyonunda etkisi tanımlanmış ilk sitokindir. İL-1, osteoklast aktive edici faktör gibi osteoklastları direkt olarak aktive edebilir. İL-1, inflamatuvar hücrelerin göçünü artırır ve fibroblastlardan ve kollajenaz gibi kemik yıkımı enzimleri üretimini uyabilir.⁵³ İL-1 ve TNF, osteoblastların alkalen fosfataz aktivitesini, osteoklastların kemik rezorpsiyonunu, kondrositlerin kıkırdak üretim ve yıkımın, fibroblast ve sinovyal hücrelerin proliferasyonunu uyarırlar.

Kemik destrüksiyonu kronik otitis mediada en yaygın klinik bulgulardan biridir. İletim ve sensörinöral işitme kaybı, labirentin fistülü ve hatta intrakraniyal komplikasyonlar gibi ciddi morbiditeler oluşturur. Kemik rezorpsiyonunda en popüler iki teori basınç nekrozu ve inflamatuvar hücrelerin indüklediği enzimatik rezorpsiyondur.^{47,54}

Prostaglandinlerin(PG) kolesteatom ve granülasyon dokusundaki varlığı ve aktif sentezi PG'lerin otitis media patogenezinde özellikle de kemik rezorpsiyonunda önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir. Kemik rezorpsiyonu işlemi organik matriks yıkımını takip eden dekalsifikasyonu gerektirir. Hem enfeksiyondaki inflamatuvar hücreler hem de basınç kemik rezorpsiyonunda önemli faktörlerdir. Dekalsifikasyon basamağı PG'ler, azalmış pH, inflamatuvar hücrelerin sekrete ettiği lizozomal enzimler ve muhtemelen kolesteatom ve granülasyon dokusunda bulunan fibroblastlar ve epitelyal hücreler tarafından aracılık edilir. Kemiğin organik matriksi daha sonra osteoklastlar, aktive olmuş makrofajlar ve fibroblastlar tarafından salınan kollajenaz sentezini stimüle ve regüle ederler. Negatif veya pozitif basınç ve enfeksiyon gibi stimuluslar plazma membran fosfolipitlerinden araşidonik asit salınımını uyarabilirler. Basıncın indüklediği ve osteoklastların aracılık ettiği kemik rezorpsiyonu PG'ler tarafından başlatılır.⁴⁷

Growth faktörlerin prostoglandin üretimini stimüle ettiği bildirilmiştir. Prostaglandinler bu growth faktörlerin mitojenik aktivitesiyle ilişkilidir.⁵⁰ Prostaglandinler *in vitro* osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle ederler. Aynı zamanda İL-1 gibi sitokinlerin osteoklastik kemik rezorpsiyonundaki etkilerine aracılık ederler. PG'ler periosteal yüzeye lokal olarak uygulandığında kemik oluşumu üzerinde etkilere de sahiptir.⁵⁰

Sitokinler, orta kulak enfeksiyonlarında ve kolesteatomunda önemli bir rol oynar. Sitokinler makrofajlar, lenfositler, monositler ve enfeksiyon bölgesinde daha bir çok hücreden salınır. İL-1, İL-6, İL-11 ve koloni stimüle edici faktör(CSF), osteoklastopoetik faktör(OPF) ve trasforming growth faktör(TGF) gibi bir çok sitokin kemik erimesinde rol alır.^{24,55}

Fujioka ve Huang insan kolesteatom dokusunda, multinüklear osteoklast benzeri hücrelerin şekillenmesinde monositleri uyaran platelet-derived growth faktörü bildirmişlerdir. PDGF orijinal olarak plateletlerde bulunmuş 30000 dalton molekül ağırlığında bir polipeptittir. İnflamatuvar cevapta makrofajlar endotelyal hücreler, epitelyal hücreler ve fibroblastlar gibi birkaç farklı hücrede üretilebilir. Yara iyileştirme aktivitesinde rol oynadığı da gösterilmiştir. PGE ve kollajenaz sentezini uyararak kemik rezorpsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bujia ve ark. , insan kolesteatom dokusunda, hücre

proliferasyon ve diferansiyasyonunun güçlü stimülatörü olan epidermal growth faktörün (EGF) anormal üretimini göstermişlerdir.⁴⁰ Paratiroid hormon related proteinin üretimi kolesteatom hücre kültürlerinde saptandı. Bu mediatör, kemik erimesi sıklığını arttırabilir.²⁴ İL-1 ve İL-6, EGF, TNF etki yerlerinde fibroblastlar, osteoklastlar ve inflamatuvar hücreleri uyarak doku destrüksiyonuna ve yeniden oluşumuna yol açabilir.

İL-1, kolesteatom matriksinde saptanmış ve PGE2 ve kollajenaz üretimi için fibroblast ve makrofajları stimüle ettiği gösterilmiştir. İL-1, PGE2 düzeyini arttırarak kemik erimesinde güçlü indükleyicilerdendir.⁵³ Kollajenaz kolesteatomun lokal invazyon mekanizmasında önemli rol oynar. Kolesteatomlu kronik otitis media vakalarında kollajenaz aktivitesi yüksek bir seviyede bulunması kolesteatomda görülen kemik erimesinde anahtar bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Nötral kollajenaz osteoklastik rezorpsiyonu stimüle edebilir. Epitelyal hücreler mezansimal hücreleri kollajenaz üretmek için indüklenmektedir.

Epidermal growth faktör hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunun potent bir uyandırıcıdır. Spesifik EGF reseptörleri bu hücreler aktiviteyi kontrol eder. Bu sitokin kolesteatomun proliferasyonunda etkenlerdendir.⁴⁰ Derinin dışını kaplayan epidermis, epitelyum hücreleri ve keratinositlerin çok sayıda tabakalanmasından oluşur. Proliferasyon yeteneği olan keratinositlerin çoğu epidermin bazal tabakasından bazal membrana bağlı olarak bulunur. Bölünme yeteneğini kaybeden keratinositler bazal tabakadan yukarıya doğru hareket eder ve doku yüzeyine doğru ilerlerken fenotiplerinde bir seri değişikliğe uğrarlar. Bu değişiklikler terminal diferansiyasyon programını oluşturur. Aktif proliferasyon olan hücrelerin yüzeyinde bulunan EGF reseptörü de hücrelerin proliferasyon olmayan ögelere dönüştüğünde tespit edilemeyecek seviyelere düşer.⁴⁰ EGF normal dış kulak kanalının başlıca epidermal bazal hücre tabakasında gözlenmesine karşık kolesteatom epitelinin hemen hemen tüm tabakalarında daha yoğun olarak tespit edilmiştir.

KOM'da kemik erimesi patofizyolojisinde diğer hücrelerin rolü belirsizdir. Gantz kolesteatom matriksindeki Langerhans hücrelerinin antijen varlığına immünolojik bir cevabı başlatabileceğini savunmuştur. Bu hücreler daha önce anlatılan hücreler aktiviteyi indükleyebilir. Yine bu hücreler interlökinler aracılığı ile keratinize olmuş epitelyal hücrelerin proliferasyonuna da katkıda bulunabilirler. Bununla birlikte , Aberg ve ark., dış kulak yolu epiteliyle karşılaştırmalı çalışmalarında Langerhans hücrelerinde artış tespit etmişlerdir. Bu çalışma Langerhans hücrelerinin kolesteatom gelişiminde primer role sahip olduğunu desteklemez. Mast hücreleri de kolesteatom matriksinde gösterilmiştir, fakat

onların rolleri bilinmemektedir.²⁴ Albino ve ark. , yapmış oldukları bir çalışmada kolesteatom epitelinin suprabazal tabakasında aşırı inflamasyon gösteren kulak zarı örneklerinde mast hücreleri % 19-34 oranında tespit etmişlerdir. Mast hücrelerinin potent mitojenik, anjiojenik ve kemotaktik faktörleri açığa çıkarabileceğine dair veriler elde etmişlerdir.⁵⁶

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Ocak-2007 ile Kasım-2007 tarihleri arasında kronik süpüratif otitis media nedeni ile opere edilen 20 olgunun patolojik doku örnekleri incelemeye alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre ayrımları yapılarak, otoskopik, odyolojik ve radyolojik bulgular, uygulanan cerrahi yaklaşım ve operasyon bulguları da incelendi. Yirmi olgunun preoperatif odyolojik değerlendirmeleri 500-1000-2000 frekanslardaki işitme eşik seviyeleri esas alınarak yapıldı.

Hastalara preoperatif olarak yapılacak cerrahi yaklaşım hakkında ve yapılan çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve onayları alındı. Hastaların tümüne genel anestezi altında retroauriküler insizyon yapılarak uygun cerrahi yaklaşım uygulandı. Operasyon esnasında hastaların mastoid kaviteleri ve orta kulak yapıları değerlendirildi. Orta kulakta kemikçiklerin varlığı, kemikçiklerin etraf doku ile ilişkisi ve orta kulakta granülasyon ya da kolesteatom varlığı mastoid kavitede granülasyon ya da kolesteatom varlığı, fasiyal kanal açıklığı, semisirküler kanal fistül varlığı araştırıldı. Hastalardaki mevcut patolojik durumdan dolayı ve patolojinin temizlenmesine göre açık teknik timpanoplasti ya da radikal mastoidektomi uygulandı. Hastalardaki patolojinin tipine göre orta kulaktan kolesteatom dokusu, granülasyon dokusu, varsa inkus, mastoid kaviteden kemik ile birlikte kolesteatom veya granülasyon dokusu alınarak elektron mikroskopunda incelenmek üzere Histoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

Kontrol grubu için sadece aurikula karsinomu nedeni ile orta kulağı intakt olan ve temporal kemik rezeksiyonu uygulanan bir hastadan alınan inkus ve koklear implantasyon uygulanan bir hastadan alınan mastoid kemik örneği yine elektron mikroskopik inceleme için Histoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

Elektron mikroskopik değerlendirme için alınan kolesteatom doku parçaları, granülasyon doku örnekleri, inkus ve mastoid kemik örnekleri Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış % 5'lik glutaraldehit solüsyonunda 1 saat bekletildikten sonra üzerinde birkaç damla glutaraldehit olan dişçi mumuyla kaplı petri üzerinde jilet yardımıyla 1 mm³'lük parçalara ayrıldı. Doku parçaları tekrar glutaraldehit solüsyonuna alınarak 3 saat kadar tespit edildi. Böylece dokular glutaraldehitte toplam 4 saat tespit edildi. Daha sonra dokular

Millonig fosfat tamponunda 10 dk çalkalandı. Dokular ikinci kez Millonig fosfat tamponuna alındıktan sonra aynı tampon içerisinde bir gece bekletildi. Ertesi gün dokular Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış %1'lik osmium tetraoksit solüsyonu ile ikinci defa tespit edildi ve yine fosfat tamponu ile iki kez 10'ar dakika yıkandı. Dokular daha sonra aşağıdaki sıraya göre dehidrate edildi :

- % 50 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- % 70 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- % 86 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- % 96 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- % 100 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika
- % 100 Etil alkolde + 4° C'de 15 dakika

Buraya kadar olan işlemler buzdolabında + 4° C'de gerçekleştirildi. Daha sonra aşağıdaki işlemler oda ısısında gerçekleştirildi :

- %100 Etil alkolde 15 dakika
- Propilen oksitte 15 dakika
- Propilen oksitte 15 dakika

Dehidrate edilen doku parçaları daha sonra aşağıdaki solüsyonlar içerisinde immerse edildi :

Propilen oksit + gömme materyali 30 dakika

Propilen oksit + gömme materyali 30 dakika

Bu işlemlerden sonra doku parçaları içerisinde yeni hazırlanmış gömme materyali (rezin) bulunan tüplere alındı ve bir gece süreyle rotatorda karıştırıldı.

Gömme Materyali :

- Araldit CY 212 20 ml
- Sertleştirici HY 964 20 ml
- Hızlandırıcı DY 064 0.6 ml
- Plastikleştirici – Dibütil Fitalat 1 ml

Ertesi gün doku parçaları taze hazırlanmış gömme materyali kullanılarak 00 polietilen kapsüllere gömülüp 60° C etüvde 48 saat süreyle polimerize edildi. Daha sonra elde edilen bloklar etüvden çıkarılarak soğumaya bırakıldı. Bloklardan Reichert Ultracut S ultramikrotomu ile 500 A° kalınlığında kesitler alındı ve kesitler 200-300 gözenekli bakır

gridlere toplandı ve % 70'lik etil alkolde doymuş uranil asetat ve Reynolds'un kurşun sitrat solüsyonları ile boyandı. Boyanan kesitler JEOL-JEM 1400 transmisyon elektron mikroskobu ile incelendi.

4. BULGULAR

Çalışmada Çukurova Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda kronik süpüratif otitis media tanısı ile cerrahi tedavi uygulanan 20 hastanın verileri ve cerrahi spesmenlerin elektron mikroskopik inceleme sonuçları değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların verileri

Hasta	Kulak	Pure Tone Ort.(dB)	Speech Dis.	Gönderilen doku örnekleri	Kolesteatom/Granülasyon-lezyon lokalizasyonu	Operasyon Tipi
S.V	Sol	43	92	İnkus+mastoid kemik	Kolesteatom –orta kulak ve mastoid	Radikal mastoidektomi
A.A	Sol	30	96	İnkus+mastoid kemik	Kolesteatom –orta kulak ve mastoid	Açık Teknik Timpanoplasti
C.C	Sol	16	96	İnkus+mastoid kemik	Kolesteatom –attik ve aditus	Radikal mastoidektomi
Ş.A	Sağ	46	88	Sadece mastoid kemik	Kolesteatom–orta kulak ve mastoid	Radikal Mastoidektomi
M.B	Sol	71	60	İnkus+mastoid kemik	Kolesteatom –atik, aditus ve orta kulak	Radikal Mastoidektomi
B.V	Sağ	1	100	Sadece mastoid kemik	Kolesteatom–orta kulak ve mastoid	Açık Teknik Timpanoplasti
İ.K	Sol	56	100	İnkus+mastoid kemik	Granulasyon-orta kulak ve antrum	Açık Teknik Timpanoplasti
M.Y	Sol	31	100	İnkus+mastoid kemik	Granulasyon–orta kulak ve mastoid	Açık Teknik Timpanoplasti
E.O	Sağ	46	90	İnkus+mastoid kemik	Granülasyon–orta kulak ve mastoid	Radikal Mastoidektomi
A.D	Sağ	60	100	İnkus+mastoid kemik	Kolesteatom–orta kulak ve mastoid	Radikal Mastoidektomi
O.K	Sağ	33	96	İnkus+mastoid kemik	Granülasyon–orta kulak ve mastoid	Radikal Mastoidektomi
P.D	Sol	41	92	İnkus+mastoid kemik	Kolesteatom–orta kulak ve mastoid	Açık Teknik Timpanoplasti
H.K	Sol	43	92	İnkus+mastoid kemik	Kolesteatom–orta kulak ve mastoid	Açık Teknik Timpanoplasti
N.Y	Sağ	64	100	İnkus+mastoid kemik	Kolesteatom –orta kulak ve mastoid	Radikal Mastoidektomi
L.Y	Sağ	48	100	İnkus+mastoid kemik	Granulasyon–orta kulak ve mastoid	Radikal Mastoidektomi
Ö.B	Sağ	80	88	Sadece mastoid kemik	Kolesteatom–orta kulak ve mastoid	Radikal Mastoidektomi
A.İ	Sol	33	98	İnkus+mastoid kemik	Granulasyon–orta kulak ve mastoid	Radikal Mastoidektomi
S.H.T	Sol	47	96	İnkus+mastoid kemik	Kolesteatom-orta kulak ve aditus	Açık Teknik Timpanoplasti
Z.Ç	Sağ	56	100	İnkus+mastoid kemik	Kolesteatom–orta kulak ve mastoid	Radikal Mastoidektomi
S.K	Sağ	29	100	Sadece mastoid kemik	Kolesteatom–orta kulak ve mastoid	Radikal Mastoidektomi

Hastaların 7'si kadın, 13'ü erkek olup, yaşları 10-42 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 25.1 olarak belirlendi. Hastaların 7'sinde bilateral kronik otitis media, 13'ünde unilateral kronik otitis media mevcuttu. Hastaların 10'unda sol kulaktan, 10'unda da sağ kulaktan elektron mikroskopik inceleme için patolojik doku alındı. Hastaların 14'ünde orta kulak ve/veya mastoid hücrelerde kolesteatom saptanırken, 6'sında granülasyon dokusu saptandı.

Opere edilen hastaların işitme eşikleri 1 ile 80 dB arasında değişmekteydi ve ortalama işitme eşiği 43.7 dB olarak belirlendi. Hastalara yapılan saf ses ortalama testinde konuşmayı ayırt etme skorları ortalama 94.2 olarak saptandı. Hastalara yapılan saf ses eşiklerinde hava-kemik aralığı 0-60 dB arasında değişmekteydi ve ortalama 33.4 dB idi. Hastaların 1'sinde işitme eşikleri normal, 8'inde çok hafif işitme kaybı, 5'inde hafif işitme kaybı, 4'ünde orta derecede işitme kaybı, 2'sinde ileri derecede işitme kaybı olarak saptandı (Tablo-II).

Tablo 2. Hastaların işitme seviyeleri

İşitme seviyesi	Hasta sayısı
0-15(Normal)	1
16-40(Çok hafif)	8
41-55(Hafif)	5
56-70(Orta)	4
71-90(ileri)	2
91-üzeri(çok ileri)	0

Hastaların hepsinde preoperatif BT ile temporal kemik pnömatizasyonu ve orta kulaktaki kemikçik yapılar değerlendirildi. Bu hastaların tamamında orta kulak ve mastoid hücrelerde yumuşak doku dansiteleri mevcutken, sadece 10'unda orta kulakta kemikçiklerde, 3'ünde mastoid kemikte erozyon preoperatif olarak BT ile gösterildi.

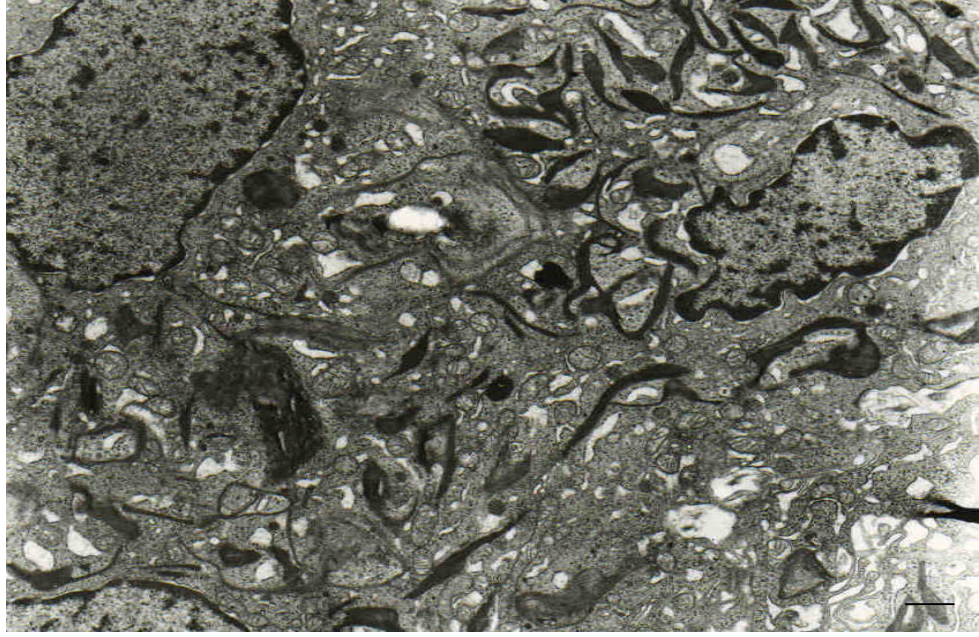
Kronik otitis media nedeni ile opere edilen hastaların 13'üne radikal mastoidektomi, 7'sine açık teknik timpanomastoidektomi yapıldı. Radikal mastoidektomi yapılan 13 hastanın 9'unda kolesteatom, 4'ünde granülasyon dokusu saptandı. Açık teknik timpanomastoidektomi yapılan 7 hastanın 5'inde kolesteatom, 2'sinde granülasyon dokusu saptandı. Opere edilen hastalarda 3'ünde fasiyal kanalda, 2'sinde lateral

semisürküler kanalda açıklık mevcuttu. Çalışmaya alınan KSOM'sı olan 20 hastadan 16'sında intraoperatif olarak kemikçiklerde yeniklik saptandı. Opere edilen hastaların 16'sında inkus ile birlikte mastoid kemik, 4'ünde kemikçikler olmadığı için sadece mastoid kemik örnekleme yapıldı. Kolesteatomlu KOM'da 14 hastanın 13'ünde(% 92,8), kolesteatomsuz KOM'da 6 hastanın 3'ünde(% 50) orta kulak kemikçiklerinde yeniklik saptandı.

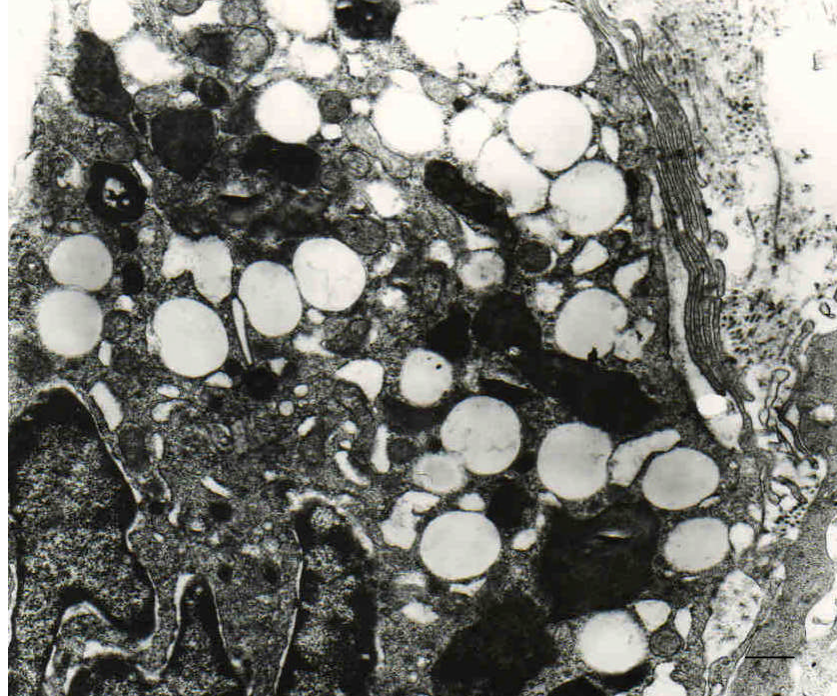
Elektron Mikroskopik Bulgular

Kolesteatom

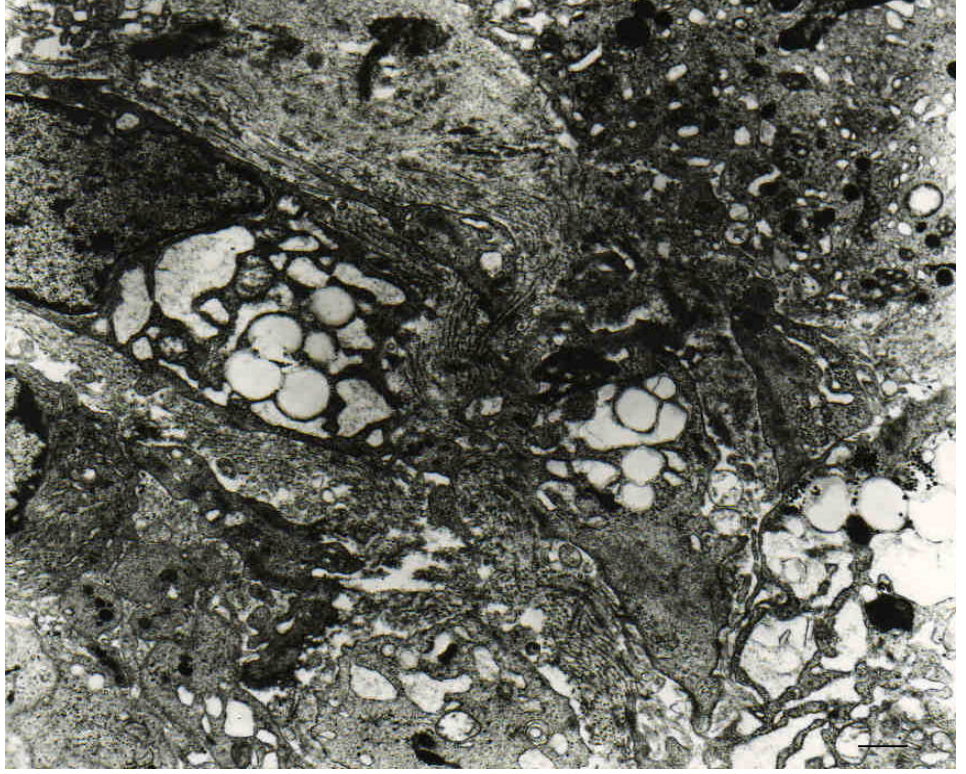
Kolesteatom dokusunun elektron mikroskopik incelenmesinde, doku örneğinin çok katlı yassı epitel ile örtülü olduğu, epitel hücrelerinin tipik çekirdek ve sitoplazmik özellikleriyle birlikte sitoplazmalarında yer alan tonofilaman demetleri ile karakterize oldukları izlenmekteydi. Epitel hücrelerinin birbirlerine desmozom tipinde bağlantı kompleksleri ile bağlı oldukları gözlemlendi (Şekil 1). Epitel altında fibroblastlar, makrofajlar ve kollajen lifler içeren bağ dokusunun varlığı dikkati çekmekteydi. Fibroblastların mekik şekilli ince uzun bir çekirdeğe sahip olduğu, sitoplazmalarında endoplazmik retikülüm sisternalarının genişlemesi sonucu oluşan vakuollerin varlığı gözlemlendi. Bunun yanında, sitoplazmalarında çok sayıda lizozomla karakterize edilen makrofajların belirgin oldukları görüldü (Şekil 2). Makrofaj sitoplazmalarında ayrıca genişlemiş mitokondriyonlar ile çok sayıda lipid damlacıkları da izlendi (Şekil 3). Yüksek büyütmede, makrofaj sitoplazmasında sekonder lizozomlar, membranöz whorl benzeri yapılar ve filamentöz oluşumların varlığı izlenmekteydi (Şekil 4). Bazı alanlarda, çok katlı yassı epitelin yüzeyel tabakalarında yer alan epitel hücrelerinin birbirlerinden ayrıldıkları ve aralarda geniş interselüler boşlukların olduğu dikkati çekti (Şekil 5).



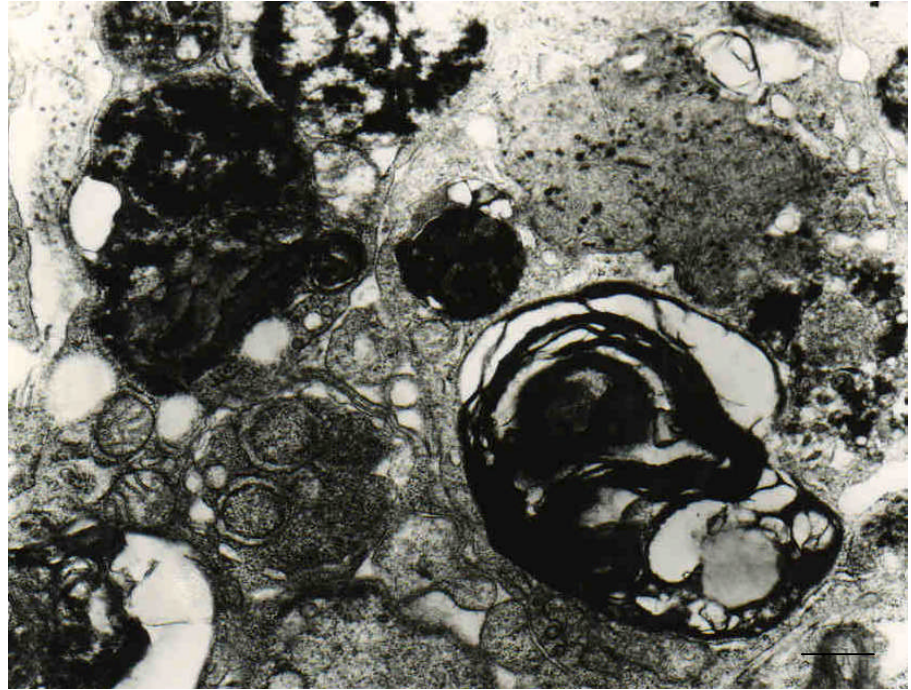
Şekil 1. Kolesteatom. Dokuda çok katlı yassı epitel izlenmektedir. Epitel hücrelerinin, çekirdek ve sitoplazmik özellikleri ile normal yapıda oldukları gözlenmektedir. Bar=1 μ m



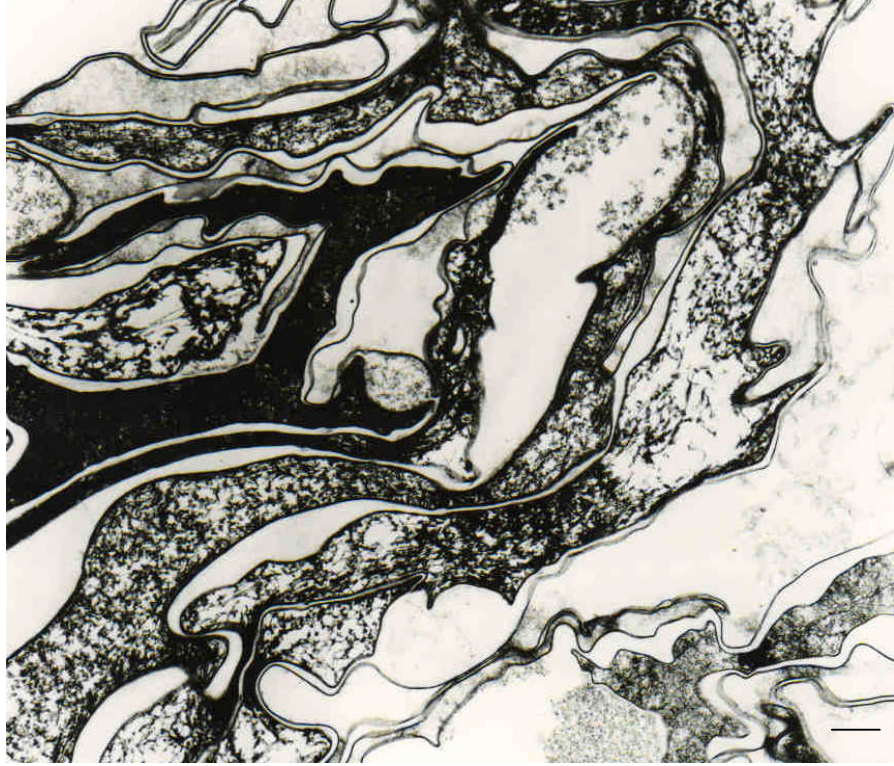
Şekil 2. Kolesteatom. Epitel altında yer alan bağ dokusu içerisinde sitoplazmasında çok sayıda lizozom ve lipid damlacığı içeren makrofaj izlenmektedir. Bar= 0,5 μ m



Şekil 3 Kolestomat. Epitel altında yer alan bağ dokusu içerisinde yer alan makrofajlarda sitoplazmasında geniş vakuoller, lipid damlacıkları ve lizozomal yapılar dikkati çekmektedir. Bar= 1 μ m



Şekil 4. Kolestomat. Makrofaj sitoplazmasında sekonder lizozomlar ve membranöz yapılar içeren vakuoller izlenmektedir. Bar= 0,5 μ m

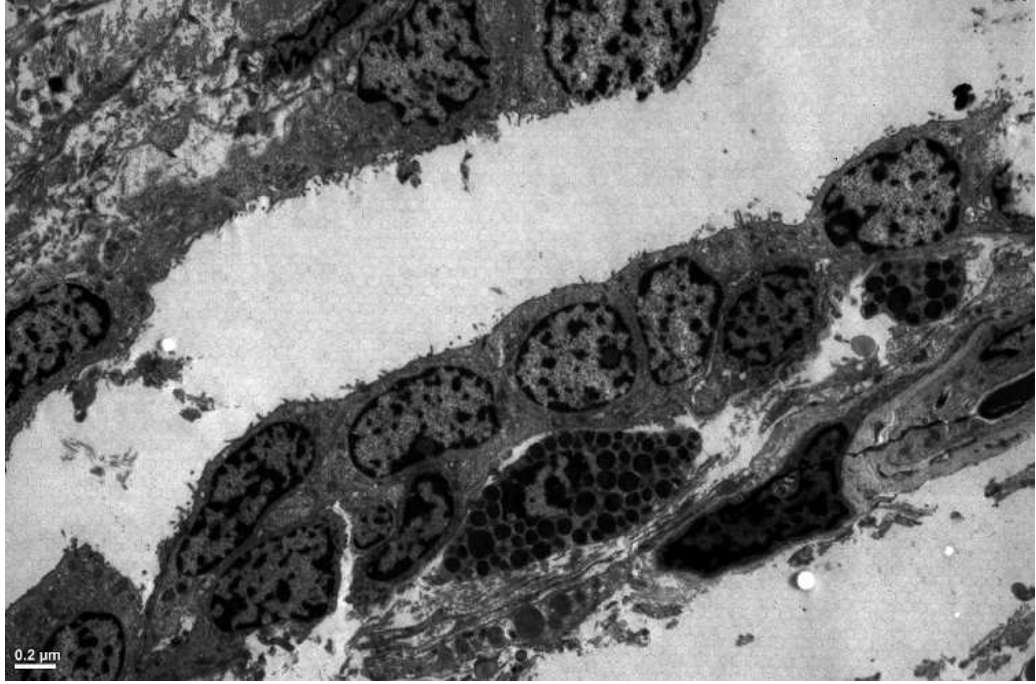


Şekil 5. Kolestomat. Çok katlı yassı epitelin yüzeyel tabakalarında keratinositlerin birbirlerinden kısmen ayrıldıkları dikkati çekmektedir. Bar= 1 µm

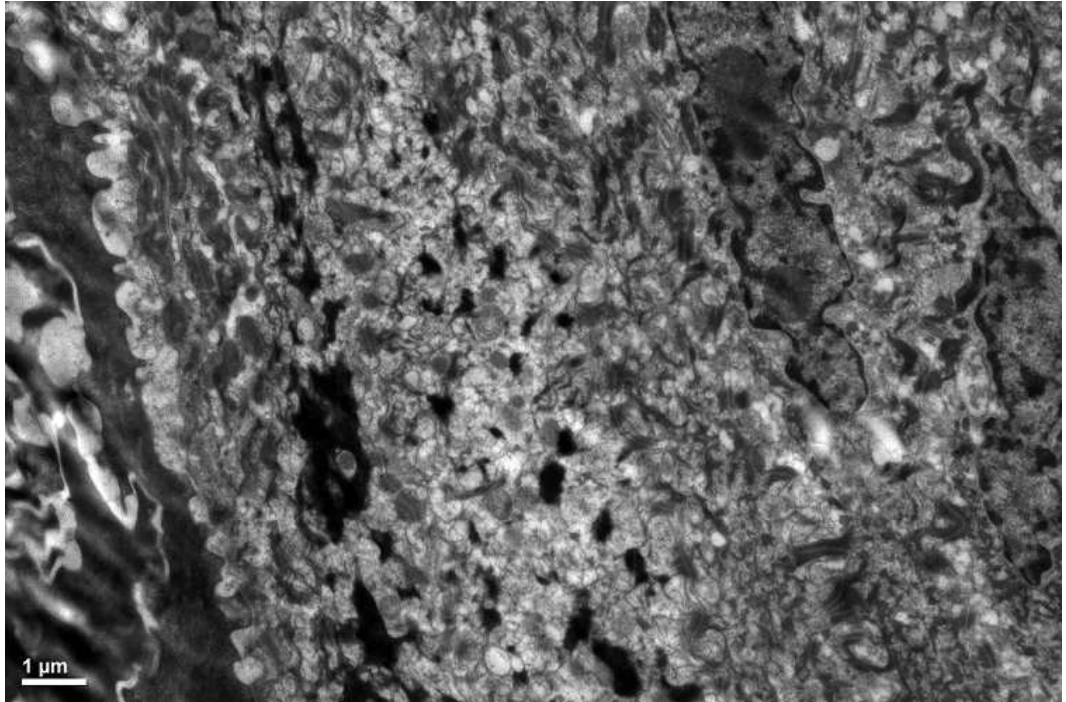
Kolestomat ile Birlikte Alınan İnkus Örneği:

Kolestomat ile birlikte alınan inkus kemikçiğine ait doku örneğinin elektron mikroskopik incelenmesinde, orta kulak boşluğunu saran tek sıralı kübik epitelde, lümene bakan iç yüzeyin az sayıda mikrovillus içerdiği, komşu hücrelerin birbirlerine bağlantı kompleksleri ile bağlı oldukları görüldü (Şekil 6). Epitel alttan ince bir bazal lamina ile desteklenmişti. Bazal laminanın altında kollajen lifleri içeren bağ dokusu yer almaktaydı. Kolestomat dokusunun büyük çoğunluğunda, epitelin çok katlı epitel karakterine dönüştüğü, epitel hücrelerinin birbirlerine desmozomlar ile bağlı oldukları izlendi. Epitelin yüzeyel tabakalarında, hücreler arası aralıkların artmasına bağlı olarak, epitel hücrelerinin birbirlerinden ayrıldıkları, epitel yüzeyinin düzensiz bir görünüm aldığı ve interselüler aralıkların çoğunlukla amorf maddeler ile dolu oldukları gözlemlendi (Şekil 7). Bağ dokusunda, fibroblast ve mast hücreleri ile kapiller damarlar yer almaktaydı. Kolestomat dokusunun çoğunlukla fibröz bağ dokudan oluştuğu gözlemlendi. Doku içerisinde yer alan fibroblastlar, ince uzun çekirdekleri ve dar sitoplazmaları ile ayırt edilmekteydi. Gevşekçe

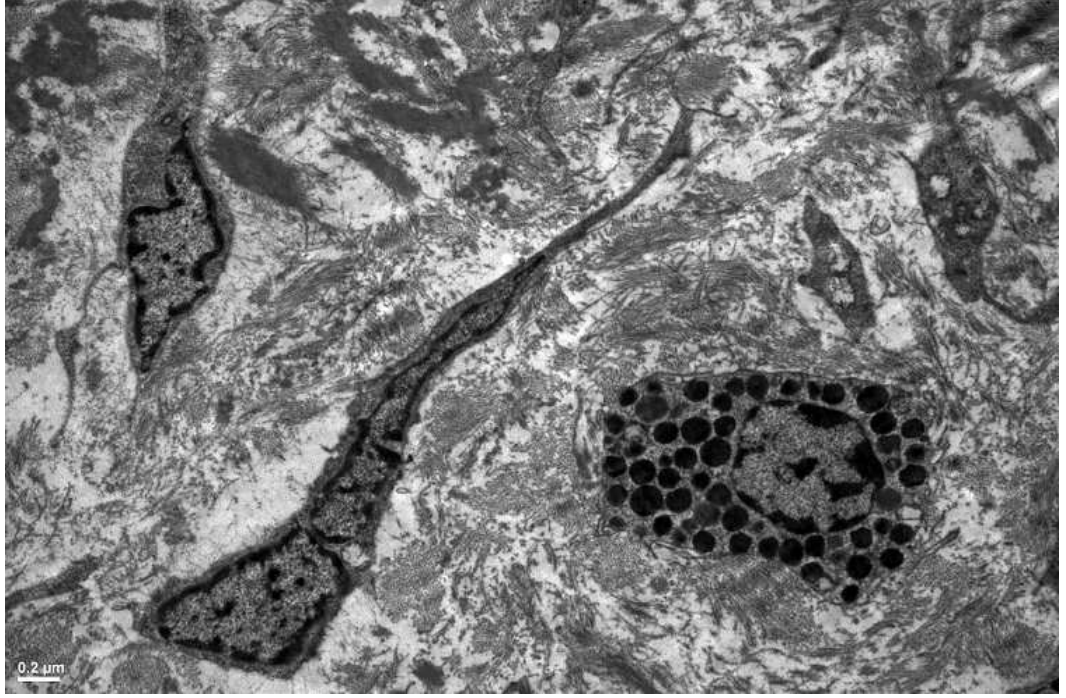
örülmüş bağ dokusu içerisinde kollajen ve elastik liflerin bulunduğu izlenmekteydi. Bağ dokusu içerisinde, aktif fibroblastlar yanında, ayrıca makrofajlar ile interselüler alanlarda fibrokollajenöz bağ dokuları ve filamentöz birikimlerin varlığı da izlendi. Ayrıca ortamda fibroblastlar ve farklı yönlerde uzanan kollajen ve elastik liflerin yanında, sitoplazmasında elektron dens granüllerin varlığı ile karakterize çok sayıda mast hücrelerinin bulunduğu da dikkati çekti. Mast hücreleri, yuvarlak, periferik kromatin kümeleri içeren bir çekirdek ve çoğunlukla sitoplazmik granüllerle dolu olan ve az sayıda organel içeren sitoplazmalarıyla karakterize idi. Mast hücrelerinin sitoplazmasında farklı elektron densitede granüller yer almaktaydı. Hücrelerin bulunduğu alanlarda ince uzun fibroblastlar ve kollajen lifler de yer almaktaydı. Ayrıca bol miktarda kapiller damarların da varlığı dikkati çekmekteydi (Şekil 8). Kemik matriksinde kollajen liflerden oluşan bir ağ ile birlikte lakünalar içerisinde osteositler, ince uzun sitoplazmik uzantıları karakterize edildi. Osteosit sitoplazmasında, ortadan belirgin bir çekirdeğin varlığı izlendi. Hücre sitoplazmasında az sayıda organel ve filamentöz yapılardan oluşan demetlerin çekirdek periferinde ve sitoplazmik uzantılara doğru uzandıkları görüldü (Şekil 9). Kemik kısım içerisinde, farklı yönlerde seyreden kollajen lifler ve lakünalar içerisinde yer alan osteositler bulunmaktaydı. Osteositlerin bazı alanlarda çekirdek ve sitoplazmik organellerinde dejeneratif değişikliklerin oluştuğu dikkati çekmekteydi. Çoğunlukla normal görünümlü olan osteositler içerisinde, hiperkromatik bir çekirdek ve az sayıda organel ve lipid damlacıkları içeren ince uzun sitoplazma yer almaktaydı (Şekil 10). Kemik matriksi içerisinde lakünalarda yer alan osteositlerin ince sitoplazmik uzantılarının kanaliküller içersine doğru uzandığı görülmekteydi. Matrikste, bazı alanlarda kollajen lif yoğunluğunda artış olduğu ve liflerin lakünalar çevresinde yoğunlaştıkları dikkati çekmekteydi (Şekil 11). Kollajen lif artışının özellikle kemik-fibröz doku birleşim yerlerinde artış gösterdiği gözlemlendi. Bağ dokusu matriksinde farklı yönlerde seyreden kollajen lif demetleri, amorf temel madde ve içerisinde serbest halde elektron dens granüler yapılar ile kapiller damarlar yer almaktaydı (Şekil 12). Kemik matriksin periferinde tipik çekirdek ve sitoplazmaları ile karakterize olan osteoblast hücreleri, bu hücrelerin yakın çevresinde fibroblastlar ve kapiller damarlar bulunmaktaydı (Şekil 13).



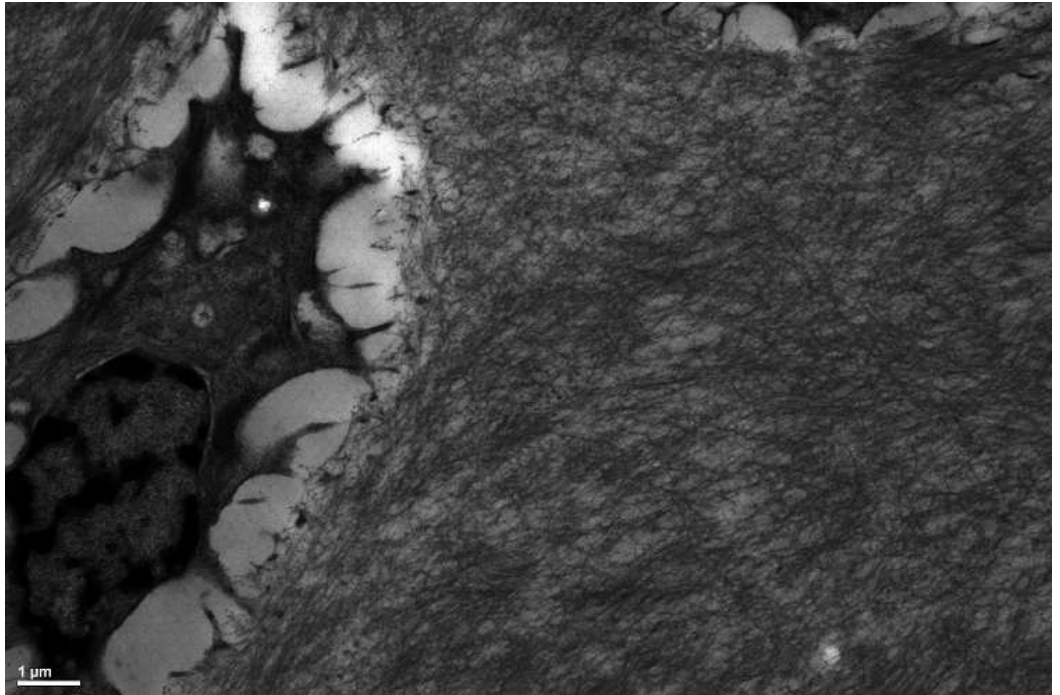
Şekil 6. Kolesteatom+İnkus. Orta kulak boşluğunu döşeyen tek sıralı kübik epitel ile altında yer alan bağ dokusu izlenmektedir.



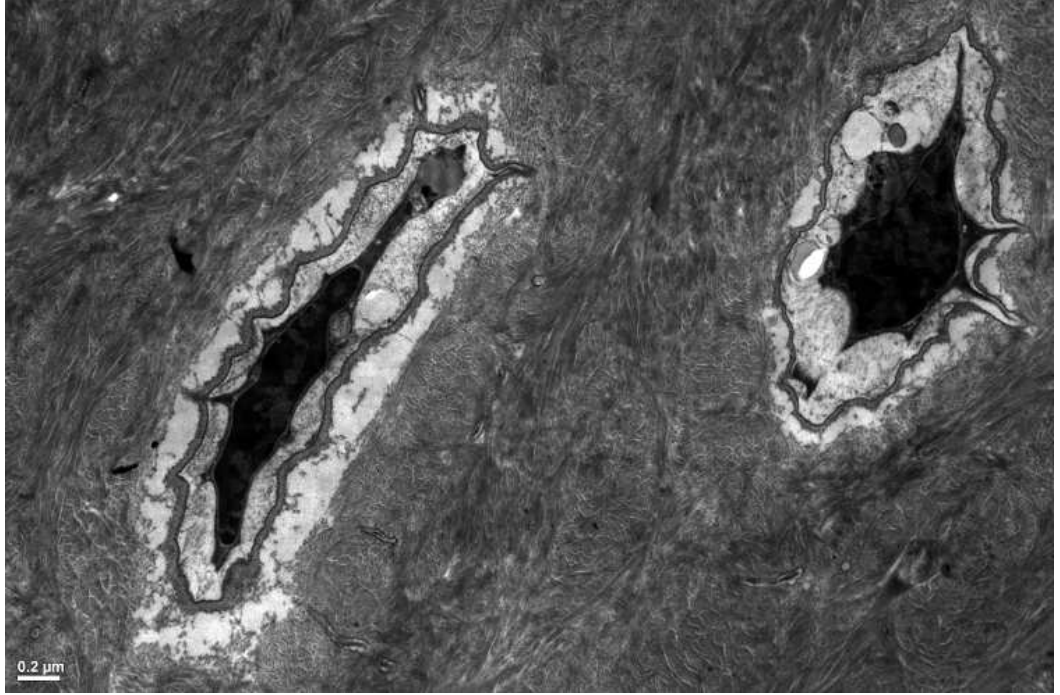
Şekil 7. Kolesteatom+ inkus. Yüzey epitelinin çoğunlukla çok katlı yassı epitele dönüştüğü, epitel hücrelerinin desmozomlar ile birbirlerine bağlı oldukları izlenmektedir.



Şekil 8. Koosteatom+inkus. Epitel altında fibröz bağ dokusu içerisinde fibroblast ve mast hücreleri izlenmektedir. Hücreler arası aralıkların çoğunlukla kollajen lifler içerdiği izlenmektedir.



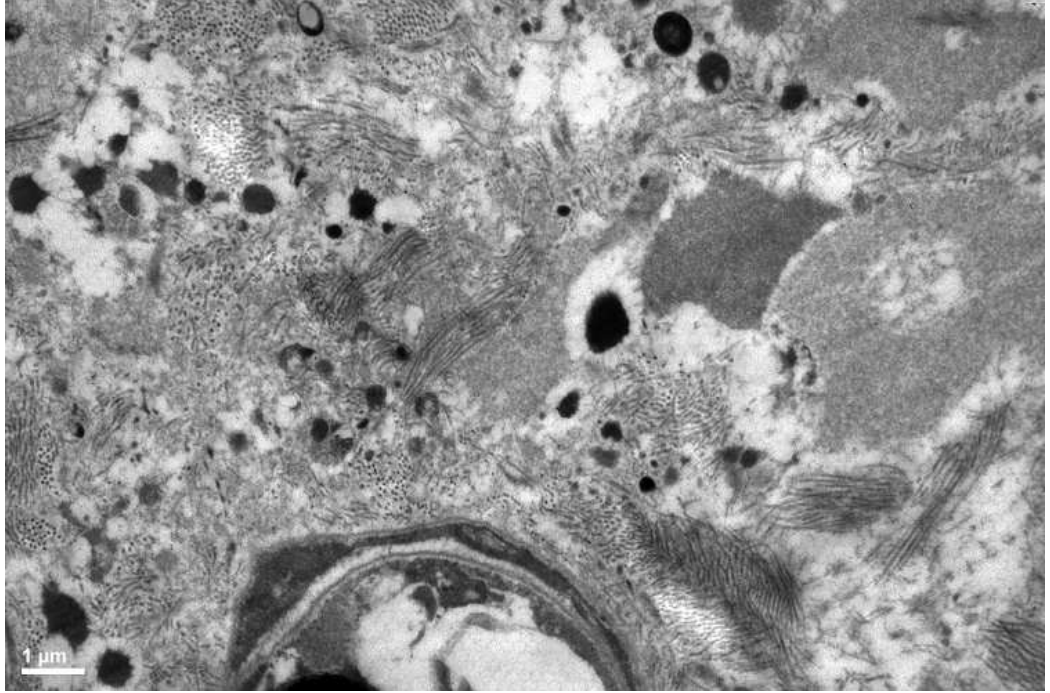
Şekil 9. Kolesteatom+inkus. Kemik dokusunda osteosit ve etrafında yer alan kemik matriksi izlenmektedir. Kemik matriksin çoğunlukla kollajen liflerden oluştuğu izlenmektedir.



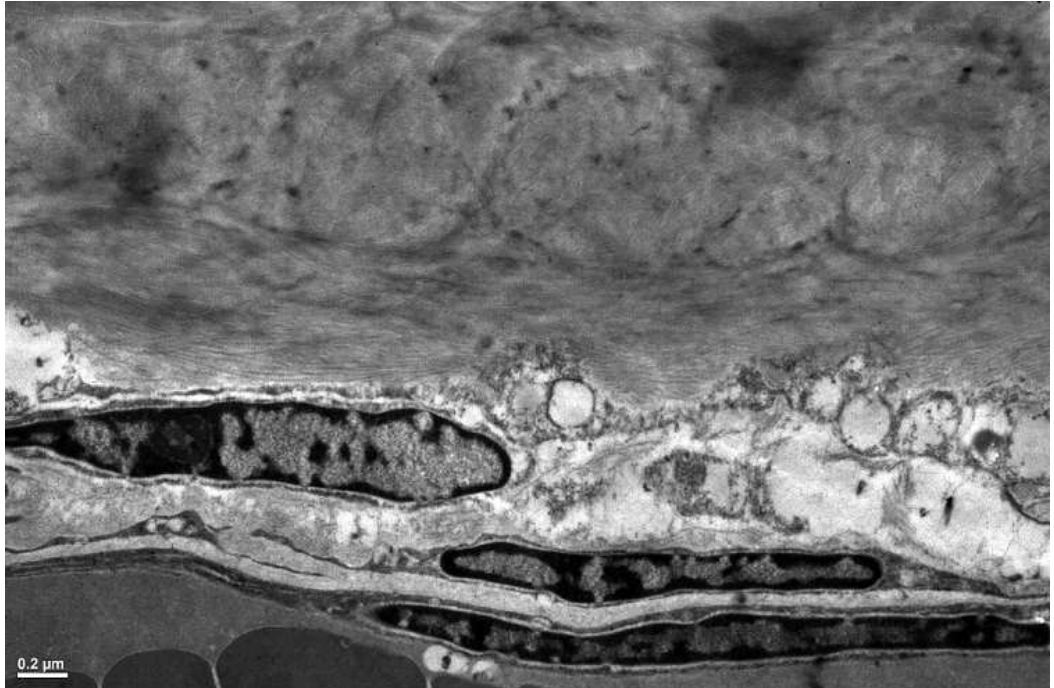
Şekil 10. Kolesteatom+inkus. Kemik matriksi içerisinde yer alan çekirdekte heterokromatin artışı, sitoplazmada hafif vakuolizasyon izlenmektedir. Matrikste yoğun kollajen lif demetleri gözlenmektedir.



Şekil 11. Kolesteatom+inkus. Kemik matriksi içerisinde kollajen lif demetlerinin aşırı şekilde yoğunlaştığı ve laküna içerisinde yer alan osteositlerin kısmen büzüştükleri ve elektron dens bir görünüm aldıkları izlenmektedir.



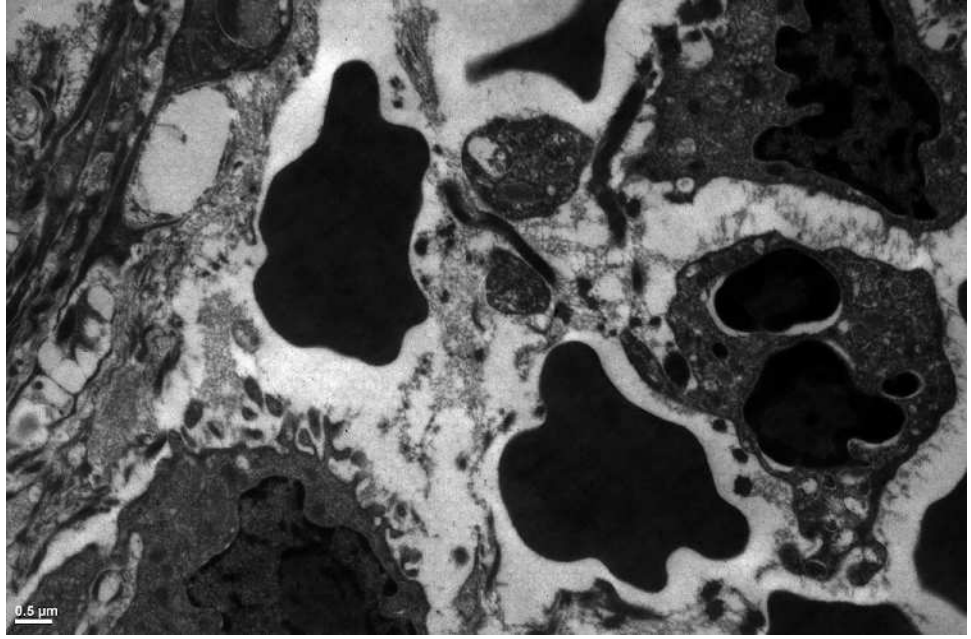
Şekil 12. Kolestomat+inkus. Kemik ve fibröz doku birleşim alanlarında kollajen lifler, amorf temel madde, kapiller damarlar ve ortamda serbest halde elektron dens yapılar dikkati çekmektedir.



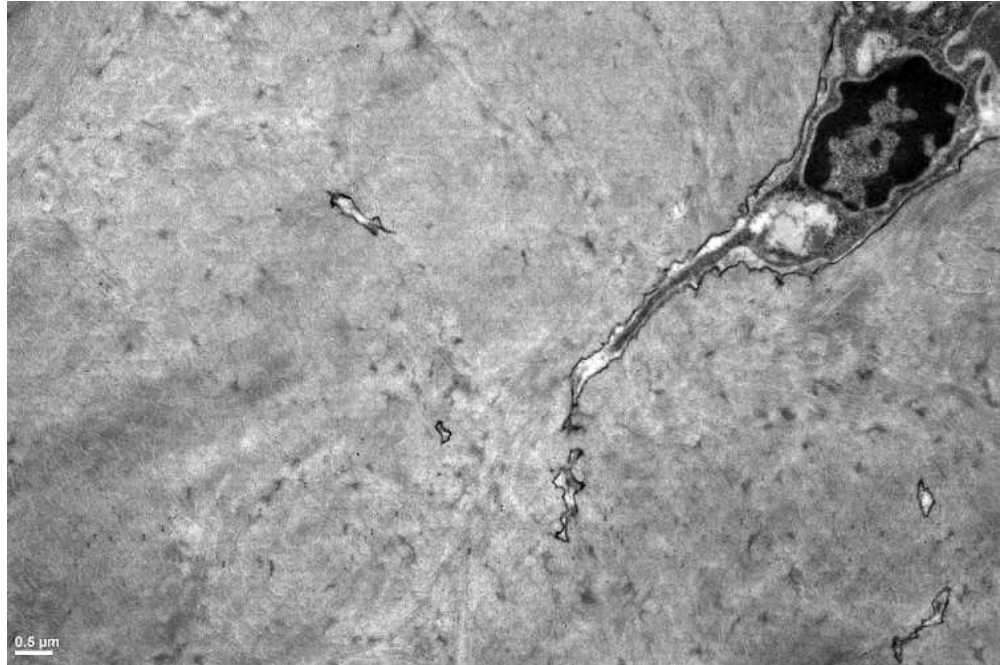
Şekil 13. Kolestomat+inkus. Kemik matriksin periferik kısımlarında osteoblastlar ve kapiller damarlar dikkati çekmektedir.

Kolesteatom ile Birlikte Alınan Mastoid Örneği:

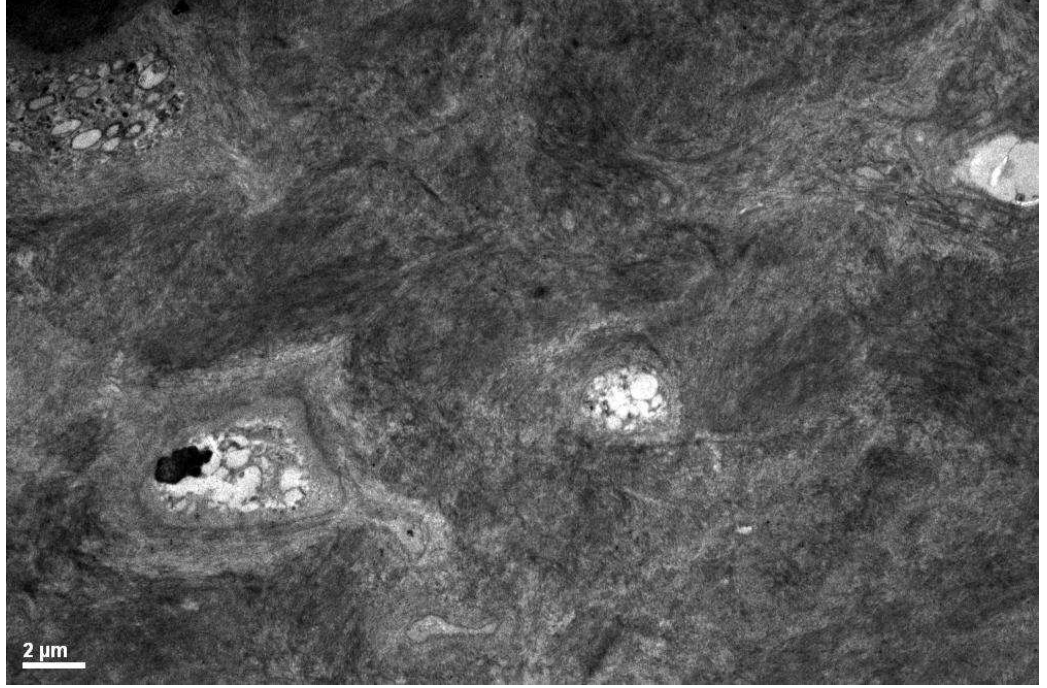
Kolesteatom ile birlikte alınan mastoid doku örneğinin elektron mikroskopik değerlendirilmesinde, kolesteatom dokusunun, mononükleer hücreler, lenfosit, monosit, nötrofil ve eritrositlerin yanında amorf hücreler arası maddelerden oluştuğu gözlemlendi. Ayrıca hücreler arası aralıklarda genişleme ile karakterize ödem alanlarının varlığı da izlendi (Şekil 14). Kemik matriksinde yer alan osteositlerin çoğunlukla dejeneratif değişiklikler gösterdikleri, bu hücrelerde, sitoplazmada endoplazmik retikülüm sisternalarının genişlemeleri sonucunda sitoplazmanın vakuoler bir görünüm aldığı, çoğu alanlarda sitoplazmada diğer organellerin de bozulmalarına bağlı olarak, hücrelerde litik alanların meydana geldiği dikkati çekmekteydi (Şekil 15). Bazı alanlarda, matriks içerisinde çekirdek ve sitoplazmik yapıları ileri derecede dejenere olan osteositlerin varlığı da ayırt edildi (Şekil 16). Bunun dışında, bazı alanlarda osteositlerin periferinde, ince filamentöz yapılar ve amorf temel madde içeren geniş aralıklara rastlandı. Bu alanlara yakın yerleşimli osteoblastların organellerinde meydana gelen genişlemeye bağlı olarak sitoplazmada vakuolizasyonun oluştuğu görüldü (Şekil 17). Kemik matriksinde yer alan kemik hücrelerinde, çekirdek ve sitoplazmada belirgin dejeneratif değişikliklerle birlikte yoğun kollajen lif varlığı da gözlemlendi (Şekil 18).



Şekil 14. Kolesteatom+mastoid. Kolesteatom dokusunda mononükleer hücreler, eritrositler, nötrofiller ve amorf hücreler arası maddelerin varlığı dikkati çekmektedir. Ayrıca ödem alanlarını temsil eden geniş boşluklar izlenmektedir.



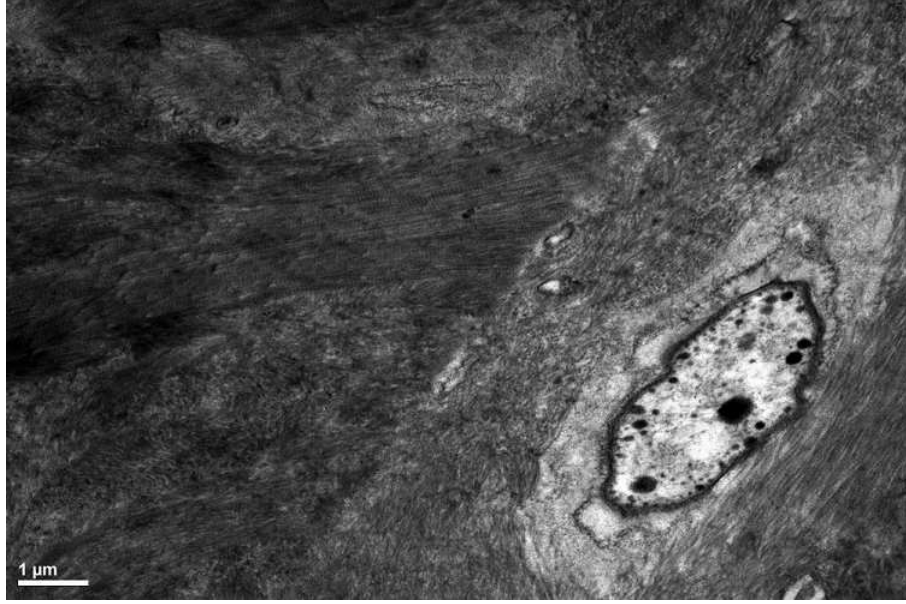
Şekil 15. Kolesteatom+mastoid. Kemik matriksinde yer alan osteositlerin çoğunlukla dejeneratif değişiklikler gösterdiği dikkati çekmektedir.



Şekil 16. Kolesteatom+mastoid. Matriks içerisinde çekirdek ve sitoplazmik özellikleri ileri derecede dejenere olmuş osteositler izlenmektedir.



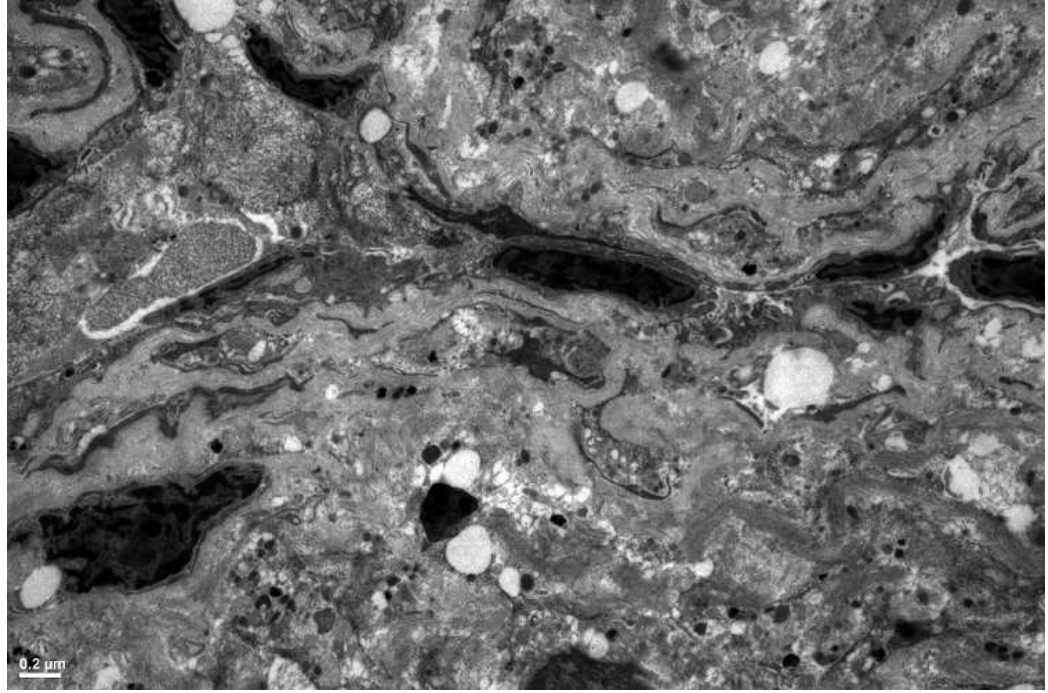
Şekil 17. Kolesteatom+mastoid. Kemik yüzeyine yakın alanlarda osteoblastlarda çekirdekte hiperkromatin artışı ve sitoplazmada vakuolizasyon dikkati çekmektedir.



Şekil 18. Kolestomat+mastoid. Kemik matriksinde yoğun kolljen lif artışının varlığı izlenmektedir.

Granülasyon

Granülasyon dokusunun elektron mikroskopik incelenmesinde, ortama çoğunlukla fibrogranümatöz dokunun hakim olduğu, hücreler arası aralıklarda fibröz bağ dokusu ile birlikte, yer yer ödem alanlarını temsil eden geniş interselüler alanların varlığı izlendi. Doku içerisinde, fibroblastların yanında, demetler oluşturan kollajen lifler ve ortamda serbest granüler yapılar, makrofajlar ve kapiller damarların varlığı da izlendi (Şekil 19).

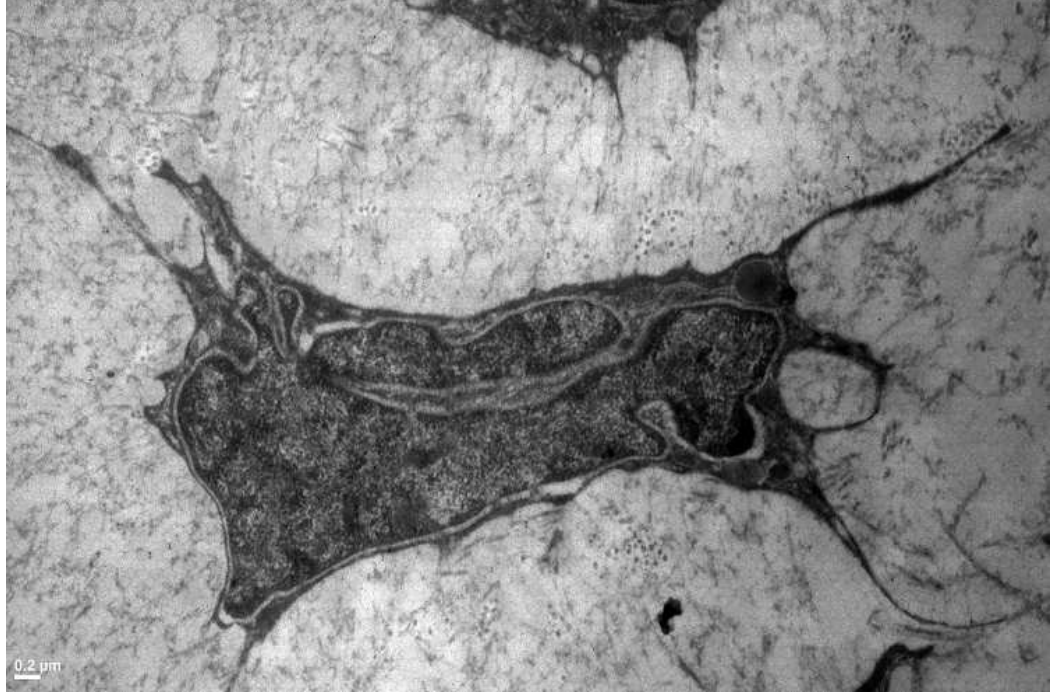


Şekil 19. Granülasyon. Granülasyon dokusu içerisinde fibröz bağ dokusu ile birlikte yer yer ödem alanlarını temsil eden interselüler genişlemeler izlenmektedir.

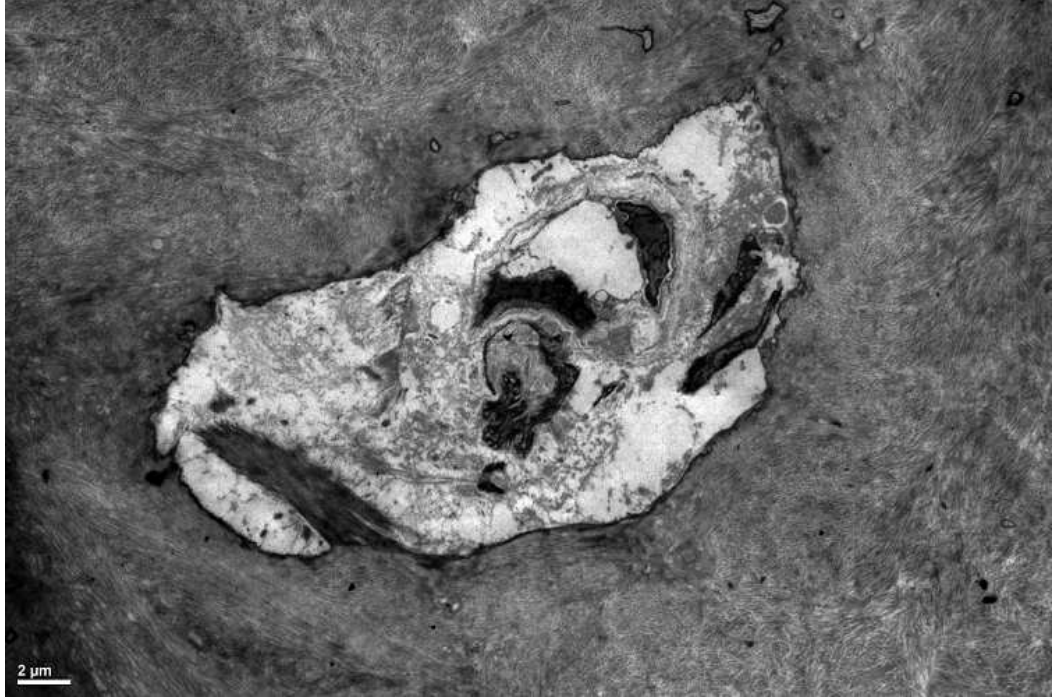
Granülasyon Dokusu ile Birlikte Alınan İnkus Örneği:

Granülasyon dokusu ile birlikte alınan inkus dokusunun ince yapısında, periferik fibröz bağ dokusu içerisinde, fibroblastlar, kollajen lifler ve kapiller damarların yer aldığı izlenmekteydi. İnce uzun sitoplazmik dallanmalara sahip fibroblastlarda, hücre çekirdeği ve sitoplazma normal görünümde izlendi (Şekil 20). Kemik matriksi içerisinde yer alan osteositler, sitoplazmik uzantıları ile karakterize edilmekte olup, hücresel özelliklerin genelde korunduğu gözlenmekteydi. Bununla birlikte, özellikle lakünalar etrafında kollajen lifleri içeren fibröz bağ dokusu yer almaktaydı. Ayrıca, geniş havers kanalı benzeri boşluklarda kapiller damarlar ile birlikte ince kollajen liferin varlığı da gözlemlendi (Şekil 21). Kapiller damarlar etrafında mononükleer ve granüler lökositleri ve eritrositleri içeren granülasyon dokusunun oluştuğu dikkati çekmekteydi. Granülasyon dokusunun da üzerinde, ince kollajen liflerin yer aldığı görüldü (Şekil 22). Kemik matriksinde uzun mekik şekilli çekirdeği ve geniş sitoplazması ile karakterize osteoblastların yanında gevşekçe örülmüş kollajen lif ağının varlığı dikkati çekmekteydi (Şekil 23). Ayrıca lakünalar içerisinde osteositler yer almaktaydı. Osteositlerin ince uzun sitoplazmik uzantılarının kanaliküllere doğru uzandıkları izlenmekteydi (Şekil 24). Osteositlerin hiperkromatik bir çekirdeğe sahip olduğu, sitoplazmalarında endoplazmik retikülüm sisternaları ve mitokondriyonların genişlemesine bağlı olarak vakuolizasyonun oluştuğu

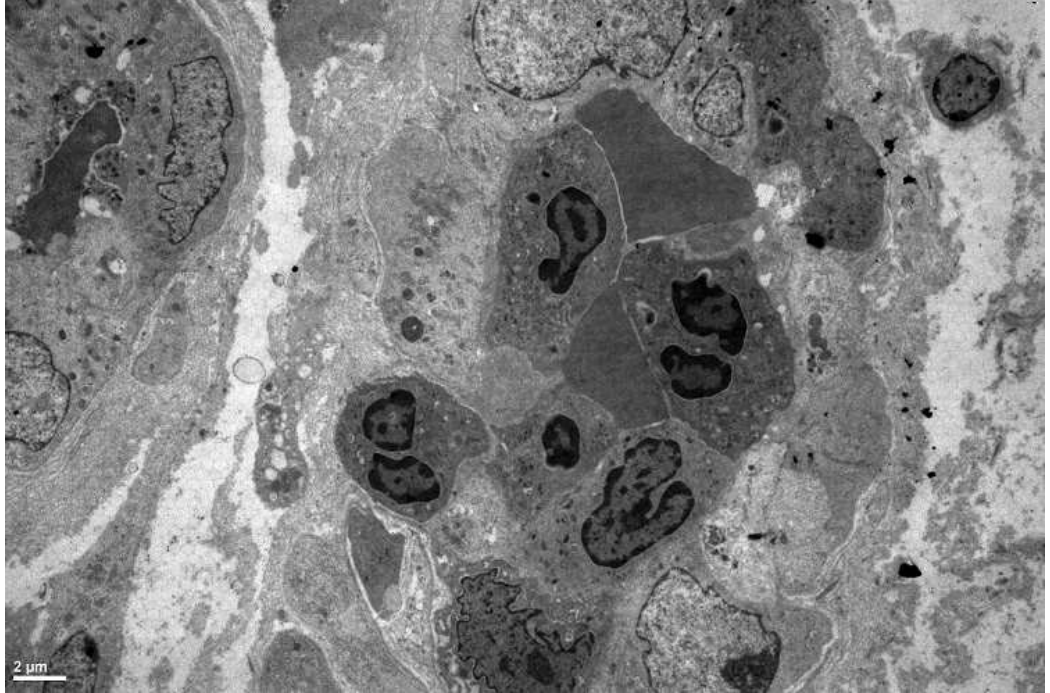
dikkati çekti. Ayrıca sitoplazma içerisinde lizozomlarda artış ve litik alanların varlığı da izlendi (Şekil 25). Bunun dışında matriks içerisinde yaygın kollajen liflerin varlığı gözlemlendi.



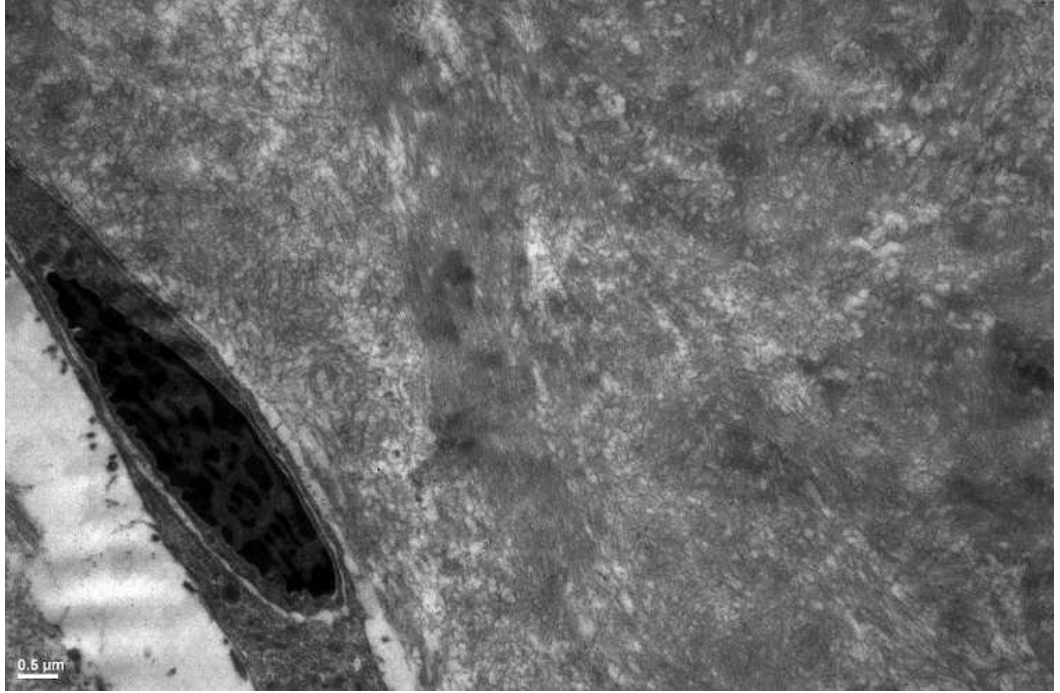
Şekil 20. Kolestomat+inkus. Fibröz bağ dokusu içerisinde sitoplazmik uzantılara sahip fibroblastlar ile hücreler arası maddeler dikkati çekmektedir.



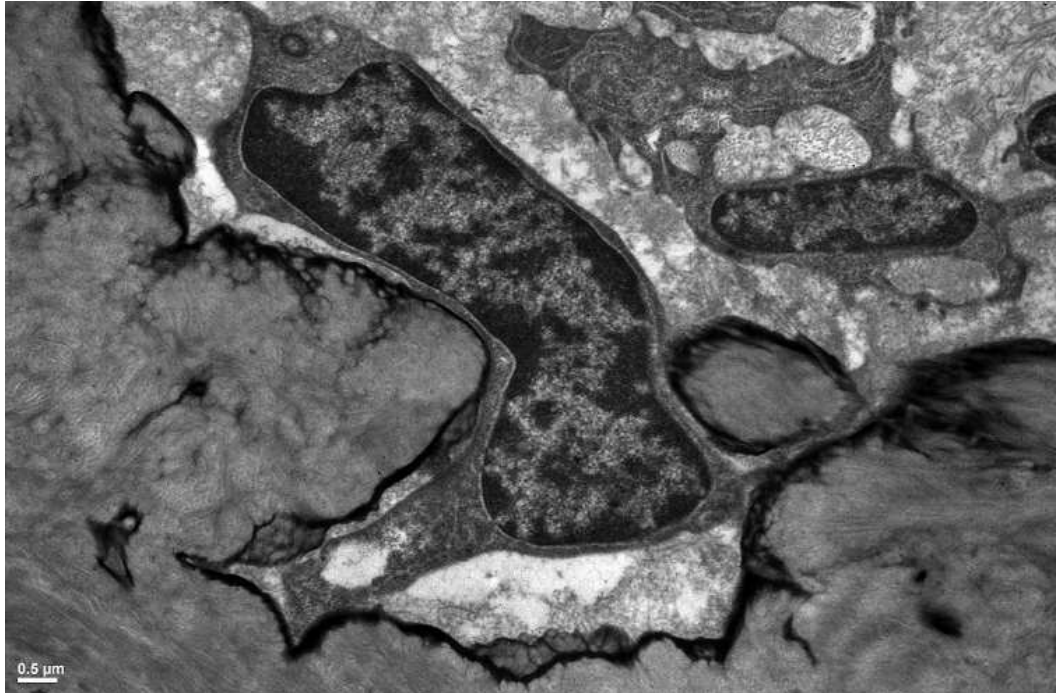
Şekil 21. Granülasyon+inkus. Kemik matriksi içerisinde yoğun kollajen lif demetleri ve kemik kanalı içerisinde kapiller damarlar ve etrafında yer alan bağ dokusu izlenmektedir.



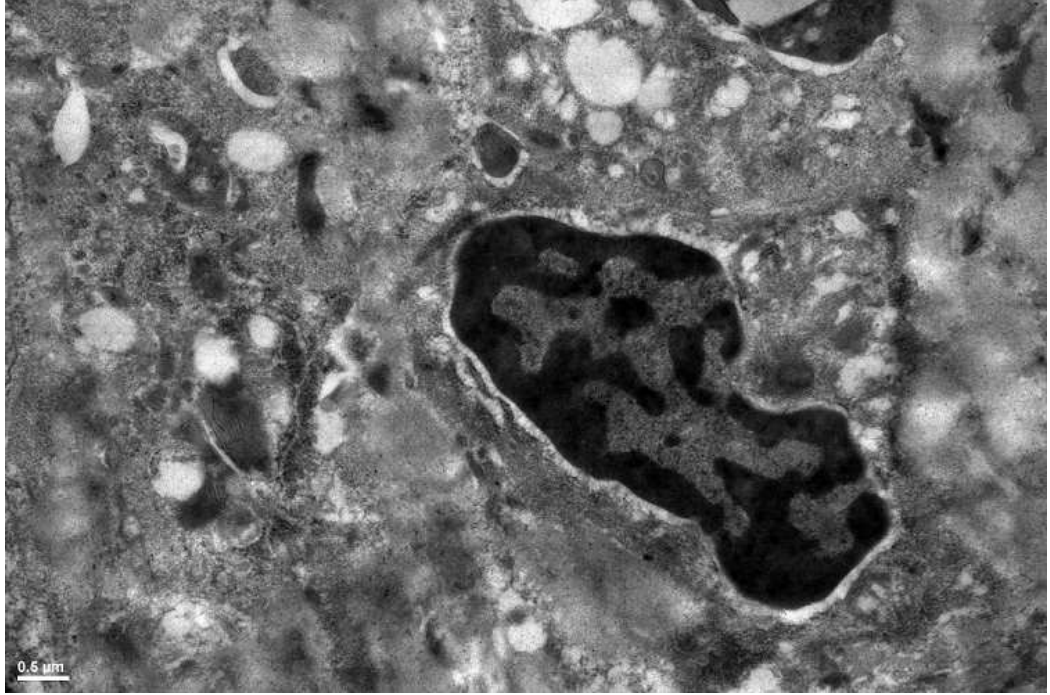
Şekil 22. Granülasyon+inkus. Granülasyon dokusu içerisinde çok sayıda mononüklear hücreler ve eritrositlerin varlığı dikkati çekmektedir.



Şekil 23. Granülasyon+inkus. Kemik matriksi içerisinde uzun mekik şekilli osteoblast ve etrafında yer alan gevşekçe örülmüş kollajen liflerin varlığı gözlenmektedir.



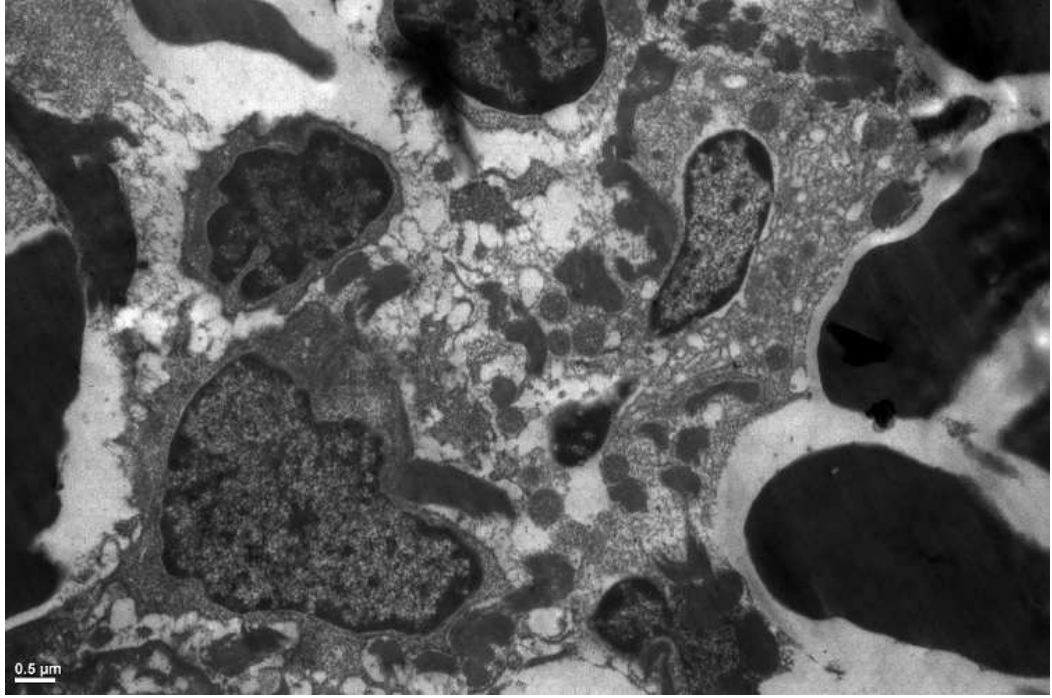
Şekil 24. Granülasyon+inkus. Matrikste nispeten normal yapısını koruyan osteositler ve kemik matriksinde yer alan kollajen lifler izlenmektedir.



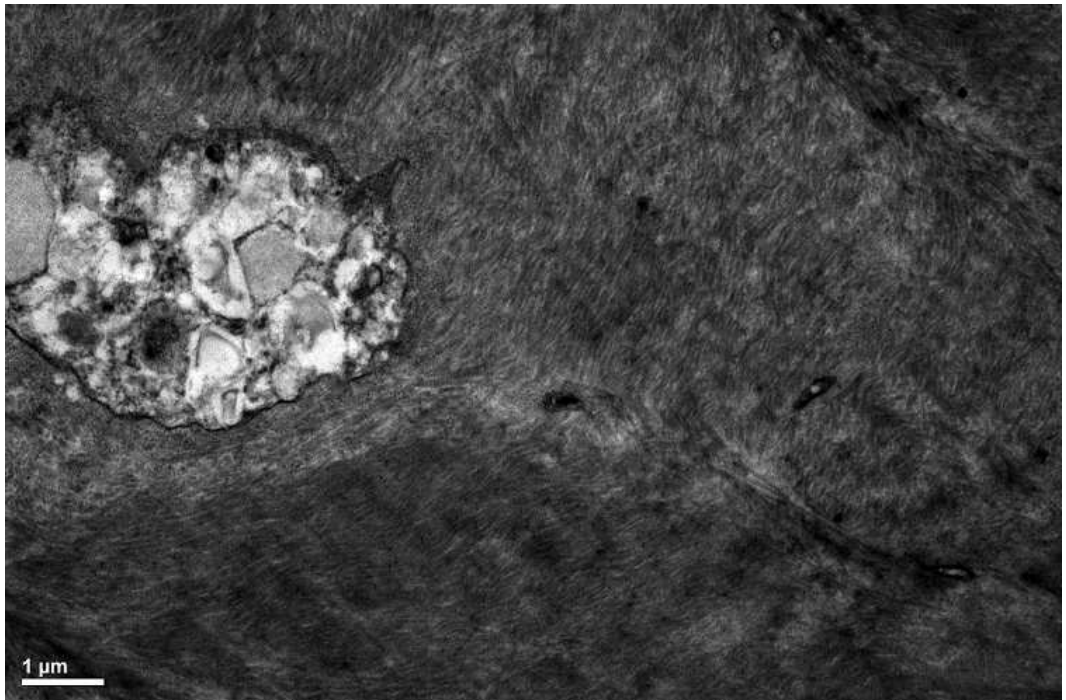
Şekil 25.Granülasyon+inkus. Kemik matriksi içerisinde yer alan osteositlerin bazılarında çekirdekte heterokromatin artışı ve sitoplazmada vakuoller gözlenmektedir.

Granülasyon Dokusu ile Birlikte Alınan Mastoid Örneği:

Granülasyon dokusu ile birlikte alınan mastoid doku örneğinin elektron mikroskopik incelenmesinde, doku içerisinde, yaygın kanama alanları, monosit ve lenfositleri ve nötrofil lökositleri içeren hücre infiltrasyonları ile birlikte ödem alanları izlendi (Şekil 26). Kemik dokusu içerisinde yer alan osteositlerden bazılarında çekirdekte kromatin artışı ve sitoplazmada litik alanlar izlendi (Şekil 27). Bunun yanında hücrelerin çoğunlukla normal yapılarını korudukları, kollajen lifleri içeren matrikste yapı ve organizasyonun normal olduğu belirlendi.



Şekil 26. Granülasyon+mastoid. Doku içerisinde mononükleer hücreler, nötrofiller ve eritrositler içeren infiltrasyon alanları dikkati çekmektedir. Ortamda geniş ödem alanlarını temsil eden boşluklar görülmektedir.



Şekil 27. Granülasyon+mastoid. Kemik matriksi içerisinde yer alan osteositlerin sitoplazmasında litik alanlar ve organel harabiyeti izlenmektedir. Ayrıca matrikste yoğun kollajen lif demetleri dikkati çekmektedir.

5.TARTIŞMA

Kronik otitis media klinik olarak kemik yıkımı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır(2). Chole ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kemik yıkımının kolesteatomsuz KOM'da da görölmek ile birlikte özellikle kolesteatomlu KOM'larda daha sık olduğunu bildirilmiştir.^{24,25} Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda kolesteatomlu KOM'u bulunan hastaların % 80'inde kemikçik zincir hasarı görölrken, bu oranın kolesteatomsuz basit KOM'da sadece % 10-20 olduğu rapor edilmiştir.² Bizim çalışmamızda, çalışma grubundaki 20 hastanın 14'ü kolesteatomlu kronik otitis media tanısı ile opere edildi ve literatür ile uyumlu olarak 13 hastada(% 92,8) orta kulaktaki kemikçiklerde kısmi veya tam yeniklik tespit edildi. Granülasyonlu KOM nedeni ile opere edilen hastalarda ise % 50 oranında kemikçiklerde yeniklik saptandı. Bu oran literatürde rapor edilenlerden yüksek görünmektedir. Kemik rezorpsiyonunun patofizyolojisini açıklamak için bir çok çalışma yapılmış olmak ile birlikte gerçek seyir ve bununla ilgili önemli olaylar halen net olarak belirgin değildir.^{2,24,25}

KSOM'da kemik rezorpsiyonu ile ilgili olarak bir çok teori ortaya konmuştur. Bu teorilerden ilki Kirchner'in öne sürdüğü basınç nekrozu teorisidir. Bu teoriye göre kolesteatom kitlesinin etkisine bağlı olarak kemikte kitle ile temas alanlarında kapiller dolaşım bozukluğu meydana geldiği ve beslenme bozukluğuna bağlı olarak kemikte osteonekroz oluştuğuna inanılmaktadır. Chole, deneylerinde enzimatik etkinin bulunmadığını göstermek amacı ile kolesteatom kitlesi ile promontoriumu metal, cam ve akrilik levhalarla birbirinden ayırmış, kolesteatomla promontorium birbirine temas etmemesine karşın kemik erimesi yine de meydana gelmiştir. Burada osteoklastik aktivitenin başlaması için gerekli basınç saptanmış ve 50-120 mmHg seviyesinde bir basıncın kemik erimesi meydana getirdiği gözlenmiştir.^{7,44} Son çalışmalar inflamasyonla birlikte olan veya inflamasyonsuz basıncın deney hayvanlarında kemik erimesini yeterince indüklediğini göstermiştir. Basıncın indüklediği kemik erimesinin sellüler paterni kolesteatomda görölene benzerdir.

Kolesteatomun fiziksel etkileri geçici elektriksel potansiyellere ve subepitelyal alana monositlerin toplanmasına yol açar. Bu monositler kemik erimesinin sellüler hadiselerini aktive eder. Aktive olmuş monositler kemik oluşumunu stimüle eden PGE2 üretebilirler. Bu inflamatuvar mediatörlerin kolesteatomun epidermal bazal hücrelerinin

gelişimin stimüle ettiği gösterilmiştir.^{3,24} Bizim çalışmadaki sonuçlara göre alınan örneklerde kemiklerde düzensizleşme, erozyonun yanı sıra vaskülarite artışı ve yoğun hücrel infiltrasyon varlığı görülmüştür. Bu çalışmada enzimatik aktivitenin araştırılması amaçlanmamış olmakla birlikte yoğun hücrel infiltrasyonun gösterilmesi enzimatik teoriyi destekler tarzıdır. Basınç nekrozu teorisine karşı geliştirilmiş bazı araştırmalara göre de, kolesteatomların kapiller perfüzyon basıncından daha fazla bir basınç yapmasının mümkün olmadığı ve osteonekrozda asıl etkenin kitle etkisinin olmadığı ortaya konmuştur.⁵⁸

KSOM'da osteonekrozun açıklanmasında öne sürülen diğer bir teori de hücre aracılı enzimatik teoridir. Bu teori ile ilgili olarak Lautenschlager ilk kez kolesteatomun kemikleri eriten enzimleri açığa çıkarabileceğini öne sürdü. Abramson ve ark. kültüre insan kolesteatomunun guinea pig kollagenezini parçalayabileceğini göstermişlerdir.^{24,44} Enzimatik teoriyi destekleyen diğer bir çalışma da Yuasa ve ark. tarafından yapılmış ve kolesteatom içindeki keratin debrislerin pH'sının asidik olmasından dolayı kemik hidroksiapatitinin demineralizasyonuna yol açabileceğini göstermişlerdir.²⁴ Gantz ve Maynard lokalize bir pH değişikliğinin kemiğin demineralizasyonuna katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir. Bu hipotezin dayandığı nokta kemik erimesine yakın alanlarda asit fosfataz aktivitesinin gözlenmesidir.^{23,24} Chevance ve Bretlau elektron mikroskobu ve ışık mikroskobu ile yaptıkları bir çalışmada otosklerozlu olgularda kemik rezorpsiyonun lizozomal hidrolizise bağlanmışlardır ve bu lizozomların proteaz, hyaluronidaz, katepsin, asit fosfataz gibi hidrolitik enzimler içerdiği gösterilmiştir.^{60,61}

Yapılan temporal kemik çalışmalarında kolesteatom matriksine bitişik osteoklastik kemik erimesi gösterildi.⁵⁹ Cerrahi spesmenlerde görülen osteoklastların göreceli azlığından dolayı Thomsen ve arkadaşları mononükleer histiyositlerin eroziv kolesteatom ile bağlantılı olan predominant hücreler olduğunu ileri sürdüler. Onlar daha sonraları bu hücrelerin etrafında asit fosfataz aktivitesini tespit ettiler ve bunların kolesteatomdaki kemik erimesine aracılık edebileceği sonucuna vardılar.²⁴ Bizim çalışmamızda kolesteatom dokusunun elektron mikroskopik incelenmesinde, sitoplazmalarında çok sayıda genişlemiş görünümde lizozom bulunan makrofajların varlığı dikkati çekmiştir. Yine makrofaj sitoplazmalarında genişlemiş mitokondriyalar ve çok sayıda lipid damlacıkları izlendi. Bu bulgular enzimatik teoriyi destekler niteliktedir.

KSOM'ya bağılı olarak yapılan orta kulak cerrahilerinde orta kulak kemikçiklerinde erozyon oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Tos ve ark. tarafından yapılan 1100 hastalık bir seride kronik orta kulak hastalığı nedeni ile opere edilen hastaların % 63'ünde kemikçiklerde defekt saptanmıştır. Bu durum kolesteatomlu KOM olgularında daha sık olarak saptanmıştır. Kemikçiklerdeki erozyon sıklıkla inkusta ve özellikle lentiküler proçeste meydana gelmektedir. Bunun sebebi inkusun vasküler beslenmesinin diğerlerine göre daha az olmasıdır. Orta kulakta işitme rekonstrüksiyonu olarak inkus oldukça sık kullanılan otolog bir grefttir. Ancak kolesteatomlu otitlerde greft olarak kullanılan inkusun kolesteatom açısından güvenilir olup olmadığı günümüzde halen tartışmalıdır. Bu çalışmada ekelektron mikroskopik incelemeye alınan kemik örneklerinde inkusta hücreler arası aralığın artmış olduğu gözlemlendi ve yüzeylerinin düzensizleştiğı, interselüler boşlukların çoğunlukla amorf maddeler ile dolu oldukları gösterildi. Kemik doku içerisinde fibroz dokunun artmış olduğu gözlemlendi. Ayrıca bu alanlarda bol miktarda kapiller damar varlığı dikkati çekmiştir. Kemik matrikste kollajen liflerden oluşan bir ağı ile birlikte lakünalar içerisinde osteositler, ince uzun sitoplazmik uzantıları karakterize edildi. Hücre sitoplazmasında az sayıda organel ve filamentöz yapılardan oluşan demetlerin çekirdek periferinde ve sitoplazmik uzantılara doğru uzandıkları görüldü. Kemik matriksin periferinde tipik çekirdek ve sitoplazmaları ile karakterize olan osteoblast hücreleri, bu hücrelerin yakın çevresinde fibroblastlar ve kapiller damarlar bulunmaktaydı. Kolesteatom ile yakın komşuluk gösteren kemik kısımlarında osteositik aktivite yoğun olarak saptanmıştır. Bu durum kolesteatomun etkisine bağılı olarak kemik içerisinde osteositlerin diferansiye olduğunu ve hücresel olarak değışikliklerin gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Chole'nin bu konu ile ilgili yaptığı bir diğer çalışmada, insanda ve deneysel kolesteatomdaki yapısal özelliğe dayanarak kemik erimesinin primer olarak kemikteki multinükleer osteoklastların aktive olmasından kaynaklandığını gösterilmiştir. Bir çok mononükleer hücreler (fibroblastlar ve histiyositler) aktif kemik erimesi bölgesinde bulunmasına rağmen, sadece multinükleer osteoklastların kemiğin lamina limitansını tahrip ettiğı ve rezorbe olmuş lakünaya sebep olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada kemik erimesinin oluşması için, organik ve inorganik komponentlerin enzimatik olarak tahribi gerektiğı, bu enzimleri asit fosfataz, kollajenaz ve asit proteazlar oluşturduğu rapor edildi.^{7,24,44}

Bu çalışmada hücreler arası aralıklarda genişleme ile karakterize ödem alanlarının varlığı da izlendi. Kemik matriksinde yer alan osteositlerin çoğunlukla dejeneratif değişiklikler gösterdiği, bu hücrelerde sitoplazmada endoplazmik retikulum sisternalarının genişlemeleri sonucunda sitoplazmanın vakuoler bir görünüm aldığı, çoğu alanlarda sitoplazmada diğer organellerinde bozulmalarına bağlı olarak hücrelerde litik alanların meydana geldiği dikkati çekmekteydi. Bu durum osteoklastik aktivite artışına bağlı olarak hücrelerde bir takım enzimatik değişikliklerin olduğunu göstermektedir. Sitoplazmadaki vakuoler değişiklikler hücreler tarafından oluşturulan enzimlerin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

KSOM'da osteonekroz ile ilgili bir diğer teori de Moriyama ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür. Keratinin kendisinin sellüler kemik erimesine yol açan inflamatuvar bir reaksiyonu (yabancı cisim granulomu) indükleyebileceğini göstermişlerdir. Cilt altına yerleştirilen epitelyal kalıntı yabancı cisim reaksiyonu geliştirmişti. Bu granulom büyük miktarda PGE2 ve osteoklast aktive edici faktör üretmiştir.²⁵ Lino ve ark. , kolesteatom debris ve keratinin fare peritoneal makrofajların bir araya gelmesini stimüle edebileceğini göstererek bu teoriyi destekleyen deneysel sonuçlar sunmuştur. Bu çalışmada granülasyon dokusunun elektron mikroskopik incelenmesinde, ortama çoğunlukla fibrogranülomatöz dokunun hakim olduğu, hücreler arası aralıklarda fibröz bağ dokusu ile birlikte, yer yer ödem alanlarını temsil eden geniş interselüler alanların varlığı izlendi. Doku içerisinde, fibroblastların yanında, demetler oluşturan kollajen lifler ve ortamda serbest granüler yapılar, makrofajlar ve kapiller damarların varlığı da izlendi. Granülasyon dokusu ile birlikte alınan inkus dokusunun ince yapısında, periferel fibröz bağ dokusu içerisinde, fibroblastlar, kollajen lifler ve kapiller damarların yer aldığı izlenmekteydi. İnce uzun sitoplazmik dallanmalara sahip fibroblastlarda, hücre çekirdeği ve sitoplazma normal görünümde izlendi. Ayrıca, geniş havers kanalı benzeri boşluklarda kapiller damarlar ile birlikte ince kollajen liferin varlığı da gözlemlendi. Kapiller damarlar etrafında mononükleer ve granüler lökositleri ve eritrositleri içeren granülasyon dokusunun olduğu dikkati çekmekteydi. Granülasyon dokusunun da üzerinde, ince kollajen liflerin yer aldığı görüldü. Kemik matriksinde uzun mekik şekilli çekirdeği ve geniş sitoplazması ile karakterize osteoblastların yanında gevşekçe örülmüş kollajen lif ağının varlığı dikkati çekmekteydi. Osteositlerin hiperkromatik bir çekirdeğe sahip olduğu, sitoplazmalarında endoplazmik retikülüm sisternaları ve mitokondriyonların genişlemesine bağlı olarak

vakuolizasyonun oluştuğu dikkati çekti. Ayrıca sitoplazma içerisinde lizozomlarda artış ve litik alanların varlığı da izlendi. Granülasyon dokusu ile birlikte alınan mastoid doku örneğinin elektron mikroskopik incelenmesinde, doku içerisinde, yaygın kanama alanları, monosit ve lenfositleri ve nötrofil lökositleri içeren hücre infiltrasyonları ile birlikte ödem alanları izlendi. Kemik dokusu içerisinde yer alan osteositlerden bazılarında çekirdekte kromatin artışı ve sitoplazmada litik alanlar izlendi. Bunun yanında hücrelerin çoğunlukla normal yapılarını korudukları, kollajen lifleri içeren matrikste yapı ve organizasyonun normal olduğu belirlendi.

Thomsen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, KOM olgularında alınan ömeklerde fibrositlerin ve fibroblastların fazla sayıda olduğu, kapiller proliferasyonun yüksek olduğu, perisit, histiosit ve mast hücre sayılarında artmış olduğu gösterilmiştir. Bunlara bağılı olarak dejeneratif değışiklerin inflamasyona ve buna bağılı olarak ortamda bulunan fibrinoid transformasyon ve fibrinolizise bağılı olduğu gösterilmiştir.⁶² Yine aynı çalışmada granülasyon dokusu ile beraber değerlendirilen inkus örneklerinde kapiller ve hücresele proliferasyon saptanmıştır. Kemik yüzeyi irregüler ve düzensiz olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da her iki grupta alınan inkus örneklerinde kemik yüzeylerinde düzensizlik izlenmişti. Hentzer ve Jorgensen'in yapmış olduğu bir çalışmada fibrosit, fibroblast proliferasyonu ve perisit etrafında kapiller aktivite artmış olarak izlenmiştir. Bunlara ek olarak granulasyon dokusu örneklerinde yoğun nötrofilik infiltrasyon izlenmiştir.⁶³

Abramson(1977) ve Thomsen(1977) PGE₂, osteoklast aktive edici faktör, kollajenaz ve proteaz gibi kemik erimesinden sorumlu ajanların kronik inflamatuvar hücreler tarafından üretildiğini ve bu ajanların bağ dokusunda aktif olarak bulunduklarını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada kapiller etrafında hücresele aktivitelerin artmış olduğu ve yine bu olgularda kolesteatomun ve kemik nekrozunun başladığı bölgelerde vaskülaritenin artmış olduğu gösterilmiştir. Nekrotik bölgelerde yine nötrofilik infiltrasyon yoğun olarak saptanmıştır.²⁵ Benzer durum bizim çalışmamızdaki granulasyon ve kolesteatom örneklerinde de mevcuttur. Thomsen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada marjinal zonda histiositler dominant olarak gözlenmiş, elektron mikroskopik incelemesinde sitoplazmalar içerisinde geniş vakuolizasyon ve intrasitoplazmik amorf materyeller saptanmıştır. Bizim çalışmada da kemik matrikste yer alan osteositlerin içerisinde vakuollerin belirginleştii ve endoplazmik retikulum sisternaları genişlemiş olduğu, yine hücrelerde litik alanların

varlığı gözlemlendi. Yakın zamanda yapılmış bir çok çalışmada osteoklastlar KSOM'da ana rol oynayan elemanlar olarak bildirilmiştir.⁶⁴

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda KSOM'da kemik erozyonunda sitokinlerin önemi üzerine durulmaktadır. Sitokinler inflamatuvar ve immün yanıtın cevapların potent mediatörleri olarak bilinirler. Bunlar düşük molekül ağırlıklı proteinler ve glikoproteinlerdir. Bu sitokinler çeşitli hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu ve diferansiasyonunu etkilemektedir. Kolesteatomlu KOM'lı hastalardaki kemik erimesinde TNF, İL-1 ve GM-CSF gibi sitokinlerin rolü mevcuttur. TNF aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilir. Akut ve kronik enfeksiyonlarda görülen doku dejenerasyonunda önemli rol oynar. TNF çeşitli farklı mekanizmalarla kemik rezorpsiyonunda önemli bir rol oynayabilir. Osteoklastların sayısını arttırmak ve kemik yıkımını uyarmak amacı ile insan sinovyal hücreleri ve dermal fibroblastlar tarafından PGE2 üretimini arttırdığını göstermiştir. TNF fibroblastlar, endotelial hücreler ve peritoneal makrofajlar gibi bir çok hücrede prostoglandinlerin sentezini arttırdığını bildirilmiştir.⁴⁹ TNF'in, asit fosfataz ve kollejenaz üretmek için makrofajları, osteoblastları stimüle etme yeteneği mevcuttur. TNF'nin kemik erimesinin artırılmasında direkt etkisinin yanı sıra bu sitokinin aracılık ettiği indirekt mekanizmalar da vardır. Bu faktör kemik yıkımı alanlarına komşu mononükleer hücrelerden, fibroblastlardan makrofajlardan ve osteoblastlardan prostoglandin, kollajenaz ve nötral proteazlar gibi kemik yıkım ajanlarının serbestleşmesini uyabilirler.^{51,52} Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda TNF bazal ve spinoz hücrelerde ve makrofajlarda kısmen olmak üzere kolesteatom epitelinde ve bağ dokusunda bulunduğu gözlenmiştir.^{51,52}

Orta kulaktaki inflamasyon doku travması ve zedelenmesine karşı bir cevaptır. Bir kısım kimyasal mediatörlerin lokal olarak salınması sonucu meydana gelen vasküler dilatasyon ve permeabilite artışı inflamatuvar cevabı kontrol eder. Olayı başlatan etken devam etmese bile kronik inflamasyon sürer ve hasarlanmış doku içine monosit/makrofajların, lenfositlerin ve nötrofillerin birikimi gözlenir. Orta kulakta ve mastoid kemikte biriken bu hücreler ve onların salgıladığı mediatörler granülasyon dokusu oluşumuna, hiperplaziye, fibrosise ve kemik yıkıma neden olurlar.⁵⁷ Kemik yıkımı mekanizması üzerine yapılan çalışmalar kemik yıkımında iki ana basamak olduğunu göstermiştir. Bunlar, demineralizasyon ve matriks parçalanmasıdır. Sitrik asit, laktik asit, hiyalunorik asit gibi metabolik asitlerin ve proton üreten enzimlerin

kemikten minerallerin serbestleşmesine neden olduğu gösterilmiştir. Osteoklastlar kemik yıkımında esas rolünü demineralizasyon aşamasında gösterirler. Kemik matriksin % 90'dan fazlasını kollajen oluşturmaktadır. Bu nedenle kollajenaz kemik organik matriksinin parçalanmasında anahtar rol oynar.⁵⁴ Kollajenazın yanında katepsinin de kolesteatomda görülen kemik yıkımında önemli rol oynadığı belirtilmektedir.

Sonuç olarak KSOM'da osteonekrozun fizyopatolojisi günümüzde halen net olarak bilinmemektedir. Yapılan bu çalışmanın amacı kolesteatomlu ve kolesteatomsuz KSOM'lı hastalarda kemikçik zincirde ve mastoid kemikte kemik erozyonunu elektron mikroskopu ile ayırımını yapmaktır. Elektron mikroskopik incelemede kolesteatomlu kemik örneklerinde artmış vaskülarite, monosit ve makrofaj içerisinde vakuoler görünüm, hücresel elemanların morfolojisinin bozuk olduğu görüldü. Granülasyonlu kemik örneklerinde ise hücresel yapılar nispeten daha iyi olarak görünmekle birlikte yine hücre içerisinde lizozomlar ve vakuolar görünümüler izlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki patolojik incelemelerin sonucunda elde edilen veriler kolesteatomlu KSOM için osteoklastik enzimatik aktiviteyi destekler tarzıdır. Patolojik dokularda enzimlerin tayini kantitatif olarak ölçülemez ancak bunun ile ilgili olarak enzimatik aktiviteyi destekleyecek farklı kanıtlar mevcuttur. KSOM'lı hastalarda yapılan bu çalışma ileride yapılacak olan ve osteonekrozun araştırmasına yönelik çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Bu çalışmada kolesteatomlu KSOM'da % 92,8, kolesteatomsuz KSOM'da % 50 oranında orta kulak kemikçiklerinde yeniklik saptandı.
- 2) Kolesteatomlu KSOM'lı hastalardan alınan örneklerde kemiklerde düzensizleşme, erozyonun yanı sıra vaskülaritede artış ve yoğun hücrel infiltrasyon gözlenmiştir. Yine ortamdaki hücrelerde genişlemiş endoplazmik retikulum, sitoplazma içerisinde vakuollerin bulunması enzimatik teoriyi destekleyen bulgulardır.
- 3) Bu bulgular kolesteatomlu KSOM'lı hastalarda daha yoğun olmak ile birlikte granülasyonlu KSOM'lı hastalarda da mevcuttu.
- 4) Yapılan bu çalışmada elektron mikroskopik incelemeye alınan kemik örneklerinde inkusta hücreler arası aralığın artmış olduğu, yüzeylerinin düzensizleştiği, interselüler boşlukların çoğunlukla amorf maddeler ile dolu olduğu gösterilmiştir. Özellikle kolesteatomlu olgularda bu bulgular daha yoğun olarak gözlenmiştir. Bu durum kolesteatomlu KSOM olgularında inkusun otogreft olarak kullanılmaması gerektiğinin göstergesidir.
- 5) Patolojik dokuda enzimlerin tayini kantitatif olarak ölçülemez ancak bununla ilgili olarak enzimatik aktiviteyi destekleyecek farklı kanıtlar mevcuttur. KSOM'lı hastalarda yapılan bu çalışmada elde edilen elektron mikroskopik bulgular ileride yapılacak olan osteonekrozun araştırılmasına yönelik çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

KAYNAKLAR

- 1) **Bluestone CD, Klein OJ.** *Otitis Media In Infants And Children*. Third Edition. Philadelphia, W.B Saunders Company, **2001**:2-7.
- 2) **Kurihara A, Toshima M, Yuasa R, Takasaka T.** Bone destruction mechanism in chronic otitis media with cholesteatoma: specific production by cholesteatoma tissue in culture of bone resorbing activity attributable to interleukin-1 alpha. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol* **1991**;100:989-998.
- 3) **Macri JR, Chole RA.** Bone erosion in experimental cholesteatoma-the effect of implanted barriers. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **1985**;93(1):3-16.
- 4) **Anson BJ, Donaldson AJ.** *Surgical Anatomy Of Temporal Bone And Ear*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. ,**1973**:105-137.
- 5) **Şenocak D.** *Otolaringoloji*. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevi, **2000**:838-857.
- 6) **Cingi E.** *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları*. Eskişehir:Uğur Matbaası, **1982**:1-16.
- 7) **Akyıldız N.** *Kulak Hastalıkları ve Mikroşirürjisi*. Cilt I, Ankara: Ongün Kardeşler Matbaacılık, **1986**:1-33.
- 8) **Akyıldız N.** *Kulak Hastalıkları ve Mikroşirürjisi*. Cilt I, Ankara: Ongün Kardeşler Matbaacılık, **1986**:52-65.
- 9) **Akyıldız N.** *Kulak Hastalıkları ve Mikroşirürjisi*. Cilt I, Ankara: Ongün Kardeşler Matbaacılık, **1986**:89-104.
- 10) **Akyıldız N.** *Kulak Hastalıkları ve Mikroşirürjisi*. Cilt I, Ankara: Ongün Kardeşler Matbaacılık, **1986**:118-126.
- 11) **Akyıldız N.** *Kulak Hastalıkları ve Mikroşirürjisi*. Cilt I, Ankara: Ongün Kardeşler Matbaacılık, **1986**:313-334.
- 12) **Schuknecht HF, Gulya AJ.** *Anatomy Of Temporal Bone With Surgical Implications*. London:Lea and Febieger, **1986**:301-309.
- 13) **Shambaough GE.** *Surgical Anatomy Of The Temporal Bone, Surgery Of The Ear*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. ,**1967**:41-69.
- 14) **Schuknecht HF, Gulya AJ.** *Anatomy Of Temporal Bone With Surgical Implications*. London:Lea and Febieger. ,**1986**:291-299.

- 15) **Çelik O.** *KBB Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.* İstanbul:Turgut Yayıncılık, **2002**:161-176.
- 16) **Watts S, Flood LM, Klifford K.A.** Systematic approach to interpretation of computed tomography scans prior to surgery of middle ear cholesteatoma. *The Journal of Laryngology and Otology* **2000**;114:248-253.
- 17) **Bluestone CD, Klein OJ.** *Otitis Media İn Infants And Children.* Philadelphia, Pennsylvania:Sounders Co,**2000**:135-49.
- 18) **Flisberg G.** Epidemiology of chronic otitis media. *Acta Otolaryngology Suppl* **1968**;57:183.
- 19) **Akyıldız N.** *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **1998**: 337-354.
- 20) **Özcan C, Görür K.** Kahramanmaraş çocuk yuvasında kronik otitis media prevalansı. *Mersin Üniv Tıp Fak Dergisi* **2000**; 1: 44-47.
- 21) **Kaya S, Akdaş F, Belgin E.** Ankara ili ve çevresinde okul dönemi çocuklarında orta kulak hastalıkları insidansı. *Türk Otolarengoloji Arşivi* **1987**; 25: 184-188.
- 22) **Akyıldız N, Kemaloğlu Y.** *Çocukluk Çağı Kulak Burun Boğaz Hastalıkları-I.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **2000**:123-128.
- 23) **Akyıldız N.** *Kulak Hastalıkları Ve Mikrocerrahisi.* Ankara:Bilimsel Tıp Kitapevi, **1998**:1:354-369.
- 24) **Cummings C, Fredrickson J, Harker L, Krause CJ.** *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* Second Edition. Mosby-year Book, Inc. Missouri, **1993**:4:2823-2832.
- 25) **Abramson M, Moriyama H, Huang C.** Pathogenic factors in bone resorption in cholesteatoma. *Acta Otolarygol* **1983**;97:437-442.
- 26) **Giebink GS, Daly K, Buran DJ.** Predictors for postoperative otorrhea following tympanostomy tube insertion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **1992**;118:491.
- 27) **Erkan M, Aslan T, Sevik E.,** Bacteriology of chronic suppurative otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **1994**;103:771.
- 28) **Cruveilhier LJB,** *Anatomie Pathologique Du Corpus Humani.* Paris: Vol 1, **1829**:65-87.
- 29) **Kemppainen H, Puhakka H, Laippala P, Sipiö M.** Epidemiology and etiology of middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngology* **1999**; 119: 568-572.

- 30) **Sculerati N, Bluestone CD.** Pathogenesis of cholesteatoma . *The Otolaryngologic Clinics of North America*. **1989**;22(5):859-867.
- 31) **Derlacki EL, Clemis JD.** Congenital cholesteatoma of the middle ear and mastoid. *Trans Am Otol Soc* **1965**;53:208-31.
- 32) **Michaels L,** An epidermoid formation in the developing middle ear, possible source of cholesteatoma . *J Otolaryngol* **1989**;15: 169-172.
- 33) **Ruah CB, Schachern PA, Paparella MM.** Mechanism of retraction pocket formation in the pediatric tympanic membrane. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **1992**;118:1298.
- 34) **Schilling V, Bujia J, Negri B, Schulz P, Kastenbauer E.** Immunologically activated cells in aural cholesteatoma. *Am. J. Otolaryngo* . **1991**;12:249-252.
- 35) **Weiss P.** Cell Contact. *Int Rev Cytol* **1958**;7:391-405.
- 36) **Jackson DG, Lim DJ.** Fine morphology of the advancing front of cholesteatoma experimental and human. *Acta Otolaryngol* **1978**;86:71-87.
- 37) **Palva T, Karma P, Makinen J.** *The invasion theory. In Sade J editor: Cholesteatoma and Mastoid Surgery* , Amsterdam, **1982**;122-130.
- 38) **Huang CC, Shi GS, Yi ZX.** Experimental induction of middle ear cholesteatoma in rats. *Am J Otolaryngol* **1988**;9:165-177.
- 39) **Albino AP, Reed JA, Bogdany JK, Sason J, Parisier SC.** Cholesteatoma: A molecular and cellular puzzle. *The American Journal of Otology* **1998**;19:7- 16.
- 40) **Bujia J, Holly A, Schilling V, Negri B, Pitzke P, Schulz P.** Aberrant expression of epidermal growth factor receptor in aural cholesteatoma. *Laryngoscope* **1993**;103:326-329.
- 41) **Wenth H.** Degenerative entzündung des mittelohrs. *Arch Heilk* **1873**;14:428.
- 42) **Sade J.** Cellular differentiation in the middle ear lining. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **1971**;80:376.
- 43) **Michaels L.** Biology of cholesteatoma. *The Journal of Laryngology and Otology* **1996**;110:534-539.
- 44) **Chole AR, McGinn MD, Tinling SP.** Pressure-induced bone resorption in the middle ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **1985**;94:165-170.
- 45) **Lino Y, Toriyama M, Ohimi S.** Activation of peritoneal macrophages with human cholesteatoma debris and g-keratin. *Acta Otolaryngol* **1990**;109:444.

- 46) **Ohsaki K, Yamashita S, Fujita A.** Mechanism of bone destruction due to middle ear cholesteatoma an revealed by laser-raman spectrometry. *Am J Otolaryngol* **1988**;9:117-121.
- 47) **Jung TT, Juhn SK.** Prostaglandins in human cholesteatoma and granulation tissue. The American Journal of Otolaryngology 1988;9(3):197-200.
- 48) **Keklioglu M, Tuzcu M.** *The Merck Manual Tanı-Tedavi El kitabı*. . İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, **1995**;2. baskı 2659-65.
- 49) **Yan SD, Huang CC.** Tumor necrosis factor alpha in middle ear cholesteatoma and its effect on keratinocytes in vitro. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **1991**;100:157-161.
- 50) **Hori T, Kashiama S, Hayakawa M, Shibamoto S.** Possible role of prostaglandins as negative regulators in growth stimulation by tumor necrosis factor and epidermal growth factor in human fibroblasts. *Journal of Cellular Physiology* **1989**;141:275-280.
- 51) **Mohamed L, Hussein FW, Madeha HZ.** Clinical and biochemical studies of bone destruction in cholesteatoma. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology* **1996**;110:534-539.
- 52) **Yan S, Huang CC.** Tumor necrosis factor alpha in bone resorption of cholesteatoma. *Am. J. Otolaryngology* **1991**;12:83-89.
- 53) **Ahn MJ, Huang CC, Abramson M.** Localization of interleukin-1 in human cholesteatoma. *Am J. Otolaryngology* **1990**;11:71-77.
- 54) **Ahn MJ, Huang CC, Abramson M.** Interleukin 1 causing bone destruction in middle ear cholesteatoma. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **1990**;103:527-536.
- 55) **Movat HZ.** Tumor necrosis factor and interleukin 1: Role in acute inflammation and microvascular injury. *J Lab Clin Med* **1987**;110:668-681.
- 56) **Albino AP, Reed RA, Bogdany JK, Sassoon J.** Increased numbers of mast cells in human middle ear cholesteatomas:implication for treatment. *The American Journal of Otolaryngology* **1998**;19:7-19.
- 57) **Gümüşgün A.** Çocuklarda efüzyonlu otitis media oluşumunda sitokinlerin rolü. Tez. **1999**
- 58) **Orisek B, Chole RA.** Pressure exerted by experimental cholesteatomas. *Arch Otolaryngol* **1987**;113:386.
- 59) **Grippaudo M.** Histopathological studies of the ossicles in chronic otitis media. *J Laryngol Otol* **1958**;72:177.

- 60) **Chevance LG, Bretlau P, Jorgensen MB, Causse J.** Otosclerosis. An electron microscopic and cytochemical study. *Acta Otolaryngol Suppl* **1970**;272:1-44.
- 61) **Bretlau P, Chevance LG, Causse J, Jorgensen MB.** Bone resorption in otospongiosis. *Am J Otol* **1982**;3(3):284-9.
- 62) **Thomsen J, Jorgensen MB, Bretlau P, Kristensen HK..** Bone resorption in chronic otitis media. A histological and ultrastructural study. I. Ossicular Necrosis. *J Laryngol Otol* **1974**;88(10):975-81.
- 63) **Hentzer E, Jorgensen MB.** The submucous layer of the middle ear in chronic otitis media. II. Chronic suppurative otitis media. A histological and ultrastructural study. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* **1972**;201(2):119-26.
- 64) **Chole RA.** Cellular and subcellular events of bone resorption in human and experimental cholesteatoma: the role of osteoclasts. *Laryngoscope* **1984** Jan;94(1):76-95.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özgür Sürmelioğlu
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Beyazevler Mah. 80050 sok. Çamlık Sitesi D Blok Kat: 12 Adana
Telefon : 505 820 0775
Fax : 322 338 6527
E-mail : surmeli2004@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi-2004
Mezuniyet derecesi : -
Görev yerleri : -
Dernek Üyelikleri : Çukurova Kulak Burun Boğaz Derneği
Türk Rinoloji Derneği
Türk Otorinolaringoloji veBaş Boyun Cerrahisi Derneği
Alınan burslar : -
Yabancı dil : İngilizce
Diğer Hususlar : -