

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

POLİLAKTİK ASİT BİYOABSORBABL ADEZYON BARIYER
FİLMİNİN KOBAYLARDAKİ NÖROTOKSİK ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI AMACIYLA ORTA KULAĞA
UYGULANMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. NURAY ENSARİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NEBİL GÖKSU

ANKARA-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları bulunan ve eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, başta tez hocam Sayın Prof. Dr. Nebil Göksu olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Erdoğan İnal, Sayın Prof. Dr. Suat Özbilen, Sayın Prof. Dr. Fikret İleri, Sayın Prof. Dr. Ahmet Köybaşıoğlu, Sayın Prof. İsmet Bayramoğlu, Sayın Prof. Dr. Yusuf Kemaloğlu, Sayın Prof. Dr. Sabri Uslu, Sayın Prof. Dr. Yıldırım Bayazıt, Sayın Prof. Dr. Kemal Uygur, Sayın Doç. Dr. Metin Yılmaz ve Sayın Doç. Dr. Alper Ceylan'a, tez çalışmamın odyolojik değerlendirmesinde bana yardımcı olan Uzman Odyolog Çağıl Sarıdoğan'a, histopatolojik değerlendirmede yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Özgür Ekinci'ye, deney hayvanları laboratuvarında her konuda yardımcı olan Dr. Vet. Hek. F. Şeyda Diker'e ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca benden manevi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Cemal Özben Ensari'ye ve aileme sonsuz minnet ve şükran duygularımı belirtmek isterim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<u>1. GİRİŞ</u>	1
<u>2. GENEL BİLGİLER</u>	3
2.1. GUINEA PIG (KOBAY)	3
2.1.1 Kobayda Temporal Kemik Anatomisi	4
2.1.2 Kobayda İşitsel Beyin Sapı Cevapları	5
2.2. OTİTİS MEDIA SEKELLERİ	7
2.2.1. Adeziv Otit Tarihçesi	8
2.2.2.Histopatoloji	9
2.2.3 Etyopatogenez	11
2.2.3.1. Östaki tüpü yoluyla havalanma	12
2.2.3.2. Mastoid kemik pnömatizasyonu	13
2.2.3.3. Mukoza yoluyla gazların difüzyonu	14
2.2.3.4. Mukozal innervasyon	15
2.2.3.5. Orta kulak mukozasının kanlanması	16
2.2.3.6. Kulak zarının esnekliği, kulak zarı	17
üzerinden difüzyon	17
2.3. ATELEKTAZİ, ADEZİV OTİT VE RETRAKSİYON	
POŞLARININ SINIFLANDIRILMASI	17
2.4. YARA İYİLEŞMESİNİN KONTROL	
MEKANİZMALARI	19
2.5. KRONİK OTİT CERRAHİSİNDE ADEZYONU	
ÖNLEMEK İÇİN KULLANILAN YÖNTEM VE	
GEREÇLER	20
2.5.1. Polilaktik asit adezyon bariyer filmi	21
<u>3. GEREÇ VE YÖNTEM</u>	25
3.1. ANESTEZİ	25
3.2. ODYOLOJİK İNCELEME	26
3.3. İSTATİSTİK	27

	<u>Sayfa</u>
3.4. CERRAHİ İŞLEM	28
<u>4. BULGULAR</u>	32
4.1. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	32
4.1.1 Histopatolojik inceleme yöntemi	32
4.1.2 Histopatolojik inceleme sonuçları	32
4.2. ODYOLOJİK BULGULAR	38
<u>5. TARTIŞMA</u>	47
<u>6. SONUÇ</u>	51
<u>7. ÖZET</u>	52
<u>8. SUMMARY</u>	53
<u>9. KAYNAKLAR</u>	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

KOM	Kronik otitis media
RP	Retraksiyon poşu
PLA	Polilaktik asid
ABR	Auditory Brainstem Response
DKY	Dış kulak yolu
msn	Milisaniye
ml	Mililitre
CO₂	Karbondioksit
HL	Hearing Level
dB	Desibel

1. GİRİŞ

Orta kulak cerrahisindeki amaçlardan birisi, ses iletim mekanizmasının korunmasıdır. Bunu sağlamak için orta kulağın hastalıksız olması, kulak zarının sağlam olması, orta kulak boşluğunun havalanmasının iyi olması ve fonksiyonel bir mukozaya ile döşeli olması ve de kulak zarı ile iç kulak arasındaki bağlantının sağlam olması gereklidir.

Orta kulak cerrahisinde en sık görülen problemler kulak zarı mukozal yüzeyi ile promontoryum arasında adezyonların olması, orta kulak boşluğunda skar dokusu meydana gelmesi ve sonucunda kolesteatom gelişebilen adezyonlar ve retraksiyon poşlarının oluşması olarak sıralanabilir.

Adeziv otitler 14. yüzyılın sonlarından itibaren birçok bilim adamı tarafından araştırma konusu olmuş ve kronik otitis medianın (KOM) inaktif bir sekeli olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda mikrocerrahi ve endoskopik yaklaşımlar konusunda önemli gelişmeler olmasına rağmen deneyimli cerrahlar için bile bazı zamanlar kronik adeziv otit cerrahisinde ileride kolesteatom kesesine dönüşebilecek olan retraksiyon poşlarının (RP) elevasyonu zor olabilmektedir. Bu nedenle ilk basamakta KOM'lu hastaların takibinde adezyon zemininde kolesteatom oluşmadan müdahale etmek en doğru yaklaşım olmalıdır.

Günümüze kadar kulak zarının adezyonunu önlemek için çeşitli yöntemler ve materyaller kullanılmasına rağmen hala bir fikir birliği oluşmamıştır. Adeziv otitlerin tedavisi cerrahidir ve konservatif tedaviden, daha agresif tedaviye kadar çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Bunun yanı sıra cerrahi tedaviyi kolaylaştırıcı çeşitli kimyasal diseksiyon maddeleri de kullanılmaktadır.

Polilaktik asit (PLA), 1970'li yıllardan bu yana sütür materyali, protez, implant ve adezyon bariyer filmi olarak kullanılan ve L-lactide-co-D, L-lactide tipinde, biyolojik yararlanımı olan bir kopolimerdir. PLA maddesinin tüm kimyası ve metabolizması çok iyi bilinerek anlaşılmış olup, literatürde de geniş yer almaktadır.

Tıpta bu derece sık kullanılan ve yararı olan bu materyalin kulakta kullanımı ile ilgili çalışmalara henüz literatürde rastlanılmamaktadır. Bu materyalin orta kulağı ve kokleaya toksik etkisinin araştırılmasından elde edilen sonuçlar, özellikle adeziv otitlerin gelişimi ve tekrarlayan cerrahi uygulamaları önleyecek ve kulak zarı perforasyonlarında PLA esaslı adezyon bariyer filminin greft olarak kullanımı gibi ileride yapılması planlanan çalışmalara da ışık tutacaktır. Bu amaçla kolay elde edilmesi, ucuz olması ve kulak yapısının cerrahi işleme uygun olması nedeniyle kobay orta kulağına PLA materyalinin yerleştirilmesi ve postoperatif dönemde yapılan İşitsel Beyin Sapı Cevapları (ABR) tetkiki ile kokleaya, histopatolojik incelemelerle orta kulağı toksik etkinin varlığının araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.GUINEA PIG (KOBAY)

Guinea pig (kobay, *cavia porcellus*) kemirgen ailesine ait memeliler grubundandır.¹ Latince kemirgen anlamına gelen “*Rodentia*” takım ismini alır. Erişkin bir kobay 25 ile 36 cm arasında bir uzunluğa erişir. Yetişkin bir kobayın ağırlığı 700–1500 gram arasında değişir. Boyun bölgesi belirgin olmayan kobayın kafası ile vücudu birbiriyle devamlılık gösterir ve kuyruğu yoktur. Kobayların 8 türü vardır. Bu çalışmada kullanılan tür “*Cavia porcellus*” tür. Guinea Pig kolay elde edilmesi, ucuz ve uysal olması ve kulak anatomisinin insaninkine benzemesi gibi nedenlerden dolayı otolojik çalışmalarda sıklıkla tercih edilen bir deney hayvanıdır. Kobay timpan membranı ve temporal kemiğinin insandakine benzerliği olmasına rağmen yapılan deneysel çalışmalarda bir takım farklılıklar olduğu görülmüştür.^{2,3,4,5}



Resim 1: Erişkin kobay

2.1.1. KOBAYDA TEMPORAL KEMİK ANATOMİSİ

Kobaylarda temporal kemik mastoid benzeri bir çıkıntı, timpanik bulla, timpanik halka, petrozal kısım ve az gelişmiş bir skuamoz kısımdan oluşur. Dış kulak yolu (DKY), eksternal akustik meatustan başlayarak timpan membrana kadar olan kısımdır. Ortalama uzunluğu 7 mm olup zarın oblik konumundan dolayı inferiorda daha uzundur (8 mm). En geniş çapı 4 mm olup; burası eksternal akustik meatus girişidir. En dar yeri ise timpanik halkanın medial kemik halka ile birleştiği yerdir ve yaklaşık 3 mm'dir.

Dış kulak yolu, hilal benzeri yapıda olan tabandaki üç adet kemik halka ve yukarıda aurikular kıkırdığın devamı olan bir adet kıkırdak halka tarafından oluşturulur. Kobay DKY bu yönüyle insandan oldukça farklıdır. Çapı 3 mm olan timpanik halka bulla ile devamlılık gösterir ve bullaya sıkıca yapışıktır. Dış kulak yolunun en medial kısmını oluşturan bulla inferiorda huni şeklinde genişler ve internal olarak yerleşen anulusa yataklık eder, hipotimpanuma denktir.

Kobaylarda timpanik membran 5–6 µm kalınlıktadır ve sadece pars tensadan oluşur. Pars flaksida yerine ise kemik bir lamel olan supratimpanik krest bulunur. Timpanik membran renk ve şekil olarak insan timpanik membranı ile benzer özelliklere sahiptir. Fakat daha ince olup oldukça şeffaftır.²

Timpanik bulla lateralde timpanik halka, posterolateralde mastoid benzeri çıkıntı ve süperiorda epitimpanik kavite ile sınırlı semisferik bir kavitedir. Bullanın lateral duvarını fibröz tabakası olmayan ve çok ince olan timpanik membran oluşturur. Bulla anulustan sonra genişlemeye devam eder. Bu anatomik özellik nedeniyle bulla ile timpanik halka arasında zarın tamamının görülmesini engelleyen ölü bir boşluk bulunur. Bu anatomik özellik Göksu⁴, Sütbeyaz⁶ ve Kayhan'ın⁷ yaptığı çalışmalarda da gösterilmiştir. Dış kulak yolundan bakıldığında zarın ½'sinden daha azının görülmesinin sebebi bullanın yaptığı bu ölü boşluktur.

Kobaylarda malleus başı ile inkus gövdesi birbirine yapışıktır ve malleoinkudal kompleksi oluşturur. Bu kompleks lentiküler proçes aracılığı ile stapesle eklem oluşturur. Kobay stapesi, stapes krurası ile taban arasında yer alan krista stapedis varlığı dışında insan ile aynıdır.

Bulla içindeki en belirgin yapı kokleadır. Koklea mediolateral, posteroinferior ve bir miktar da süperoinferior uzanım göstererek bullanın anteromedialinde yerleşmiş olan östaki tüpünün açıklığını kısmen kapatır. Bulla medial duvarının süperior bölümünde oval pencere, yuvarlak pencere, piramidal eminens, stapes kası tendonu, sinüs timpani, semisirküler kanal ve tensor timpani kası yer alırken, inferior bölümü düzgün yüzeylidir ve ince bir mukoza ile örtülüdür.

Kobay iç kulağı koklea, semisirküler kanallar ve vestibülden oluşur. Koklea 3.25 kıvrımdan oluşur, kulak zarının ve malleoinkudal kompleksin hemen arkasında bullaya doğru uzanır.

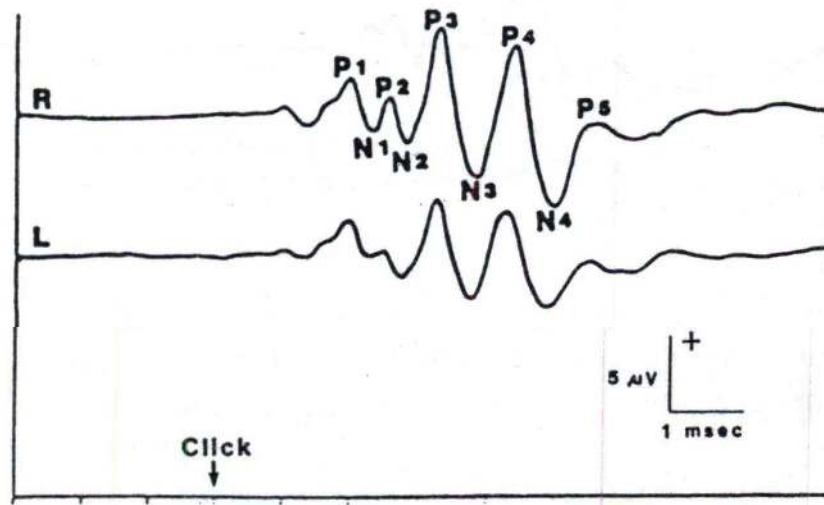
Kobay DKY'nun diğer bir özelliği de diseksiyonlarda açığa çıkartılan “Foramen Huschke” nin varlığıdır. Kemik kanalın antero-inferiorundaki açıklık olan Huschke forameni timpanik kemiğin orijin aldığı embriyolojik bir oluşumdur. Bu foramen insanlarda hayatın ilk 2 yılında görülür. Öztürk'ün çalışmasında diseksiyon uygulanan tüm kobaylarda Foramen Huschke açığa çıkartılmış; içerisinde dış kulak yolu cildi ve kıkırdak doku olduğu tespit edilmiştir.^{2, 4, 5, 6, 7}

2.1.2.KOBAYDA İŞİTSEL BEYİN SAPI CEVAPLARI

Postsinaptik potansiyeller ile aksiyon potansiyellerinden meydana gelen işitsel elektriksel akımların varlığı, ilk kez 1875 yılında Caton tarafından yapılan hayvan deneyleri ile ortaya çıkarılmıştır. İşitsel beyin sapı cevapları (ABR=Auditory Brainstem Response) ise 1971 yılında Jewett ve Wilson tarafından tanımlanmıştır. ABR işitme sinirinin başlangıcından ponsun en üst bölümüne kadar olan bölgede, işitme yollarındaki elektriksel akımın senkronize aktivitesini kaydedebilen elektrofizyolojik bir test yöntemidir. İnsanda uyarılmış işitme potansiyelleri 7 pozitif

dalgadan oluşmakta ve romen rakamları ile isimlendirilmektedir. Buna göre I. dalga işitme siniri distali, II. dalga işitme siniri proksimali, III. dalga süperior olivary kompleks, IV. dalga lateral lemniskus, V. dalga inferior kollikulus, VI ve VII. dalgalar talamus ve işitme korteksinden kaynaklanır. Hayvan beyninin çapının insandakine göre küçük olması nedeniyle genellikle kobaylarda 5 dalga tanımlanabilmektedir. Uyarılmış işitsel potansiyeller erken, orta ve geç latans cevapları olarak 3 temel grupta sınıflandırılmaktadır. Uyarıyı takiben 1–10 ms içinde oluşan ve ABR adı verilen potansiyeller erken latans cevaplarını oluşturmaktadır.^{8, 9, 10}

Wada ve Starr 1983 yılında kobaylarda yaptıkları bir çalışmada uyarının başlangıcından sonraki ilk 10 ms'de 5 pozitif ve 4 negatif dalgadan oluşan ABR cevapları elde etmişler ve pozitif dalgaları P, negatif dalgaları ise N harfi ile belirtmişlerdir. Bu çalışmaya göre kobay ABR'sinde binaural stimulasyonda P1 ve N1 ipsilateral VIII. sinirden, P2 ve N2 ipsilateral koklear nükleustan, P3 kontrateral süperior olivary kompleksten, N3 kontrateral lateral lemniskustan, P4 her iki taraf süperior olivary kompleks ve N4 her iki taraf lateral lemniskustan kaynaklanmaktadır. P4 ve P5'in amplitüdü %60 oranında azaldığı için daha belirsiz olarak görülmüştür.^{10, 11, 12}



Şekil 1: Normal kobay ABR'si¹⁰

İşitsel beyin sapı cevaplarına ait dalgaların latans değerleri işitme kayıplarının ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Ingham ve arkadaşlarının kobaylar üzerinde yaptığı bir çalışmada genç kobaylarda I. dalga latansı 0,8–1,6 msn, II. dalga latansı 1,6–2,4 msn, III. dalga latansı 2,4–3,1 msn ve IV. dalga latansı 3,2–3,8 msn olarak bulunmuştur. ⁸ İletim tipi işitme kayıplarında bütün dalga latansları uzar. I-V interpike latanslar normaldir ve eşik yükselmiştir. Koklear işitme kayıplarında I-V interpike latans aralığı daralır, çünkü I. dalgada gecikme vardır. Yaygın koklear disfonksiyonla karakterize ağır koklear işitme kayıplarında, tüm frekansların etkilenmesi nedeniyle hiçbir ABR dalgası elde edilemez. Bu bulgunun tanısasal bir değeri olmamasına rağmen, pür ton odyometrik eşiklerde orta derecede kayba neden olan koklear lezyonlarda belirgin ABR değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. V. dalga latansı kokleanın 2000–4000 Hz alanının hâkimiyeti altındadır. Ancak düşük frekanslı işitme kayıplarında ABR dalgalarının etkilendiğine ilişkin kayıtlara literatürlerde rastlanılmamaktadır.

2.2. OTİTİS MEDIA SEKELLERİ

Östaki tüpü, orta kulak, attik ve mastoid hücre sisteminden oluşan orta kulak boşluğunun uzun süreli inflamasyonu çok farklı kliniklerde karşımıza çıkmaktadır. Akut inflamasyonlar genellikle hızlı bir başlangıç gösterip çabuk rezolüsyona girerek önemli bir sekel bırakmazken, kronik inflamasyonlar anatomik, fizyolojik ve mikrobiyolojik faktörlere bağlı olarak, yavaş ve sinsi bir ilerleyişle önemli sekeller bırakabilmektedir. Aktif değişiklikler mukoza ve submukozada artmış vaskülariteye bağlı oluşur; ülserasyon ve granülasyon dokusu ile karakterizedir. Kronik değişiklikler fibrozis ve osteogenezisle seyredir. KOM'ya bağlı olarak kulak zarında atelektazi, adezyon, retraksiyon poşları, timpanoskleroz, kolesteatom, kemikçik hasarı, iç kulak hasarı ve sensörinöral işitme kaybı gibi çeşitli sekeller oluşabilmektedir. Otitis mediada patolojinin 3 aydan uzun sürmesi durumunda kronik değişiklikler görüldüğü kabul edilse de, yapılan çalışmalarda akut inflamasyonu takiben 2–3 hafta gibi kısa bir sürede dahi geri dönüşümsüz değişiklikler olabileceği belirtilmektedir. ¹³

Otitis media sırasında oluşan enfeksiyon ve inflamasyonun orta kulakta sınırlı kalarak meydana getirdiği geri dönüşümsüz doku patolojisi ve hasara *sekel* denmektedir. Kronik otite bağlı inflamasyon sonucu orta kulakta basınç regülasyonunun bozulması ve kulak zarı fibröz tabakasının tahrip olması sekellerin ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır.

Adeziv otit ve retraksiyon poşları otitis mediaların inaktif sekelleridir. Atelektazi de kronik otitis medianın inaktif bir sekeli olarak kabul edilmektedir. Birçok yazar tarafından adezyon ile aynı anlamda kullanılsa da *atelektazi*, kulak zarının bir kısmının ya da tamamının mediale retraksiyonudur. Atelektazide timpanik membran orta kulak medial duvarına yapışmaz ve orta kulak mukozası intakttır. *Adezyon* Cawthorne tarafından inflamasyon sonucu uzun süreli bir yapışıklık süreci olarak tanımlanmıştır. Kulak zarı intakt, ancak atrofik ve atelektazik değişikliklerle sıklıkla tüm kadrarlarda orta kulağa yapışıktr; bundan dolayı mukozal yüzeyler ortadan kalkmıştır, timpanik membran retraksiyonu kemik ve fibröz anulusu eritip kemikçik zinciri sarabilir; kolesteatom oluşumuna neden olabilir. *Retraksiyon poşları* ise kulak zarında lokalize bir bölgenin çökmesi sonucu oluşur.¹⁴

2.2.1. Adeziv Otıt Tarihçesi

Adeziv otitis media, 14. yüzyılın sonundan itibaren çok iyi bilinmektedir, Toynbee, Walb ve Winslow gibi yazarlar tarafından tanımlanmış, ancak o dönemde timpanoskleroz ile karıştırılmıştır.

Politzer 1878 yılında otoskleroz ile adeziv otiti birbirinden ayırmış ve adeziv otitlerin 2 devre halinde geliştiğini bildirmiş, fakat bundan sonra uzunca bir süre bu konudaki yayınlar kesilmiştir. 1950 yılından sonra adeziv otit üzerine çalışmalarla tekrar başlanmıştır.

1951 yılında Lumio ve 1952 yılında Ojala adeziv otitin, otitis medianin özel bir tipi olduğunu tanımlamışlardır. 1956'da Cowthron, retrakte kulak zarı ile perfore kulak zarı arasındaki farkları belirtmiştir. 1958'de Maspetiöl, adeziv otitle

timpanosklerozun aynı hastalıktan meydana geldiğini tanımlamıştır. 1962 yılında Bouche, adeziv otiti kapalı ve bir kulak zarı arkasında gelişen inflamatuvar bir olayın sonucu olarak meydana geldiğini bildirmiştir. Daha sonra 1967'de Pech ve Demard, timpanosklerozu kronik adeziv otitin son devresi olarak tarif etmişlerdir. 1970 yılında Siirala tuba disfonksiyonu, fibröz doku ve kolesterol granülomu içeren mastoidi bulunan, adeziv otit şekli tarif etmiştir.

Adeziv otitlerin önemi anlaşıldıkça Sade, Tos, Ohnishi, Dornhoffer gibi yazarlar tarafından çeşitli sınıflandırmalar oluşturulmuş ve konservatif yaklaşımdan invaziv yaklaşımlara kadar çeşitli tedavi yaklaşımları denenmiştir.

1986'da Wolfman ve Chole, 1988'de Pfaltz ve 1989'da Ars'ın yaptığı çalışmalarla, adeziv otit ve RP'ları otitis medianın inaktif bir sekeli olarak kabul edilmiş ve özellikle RP'larının kolesteatom gelişmesindeki önemi ortaya konmuştur.²⁰

2.2.2. Histopatoloji

İnsanda kulak zarı havalı orta kulak kavitesi ile dış kulak yolu arasında bulunan, yaklaşık 60–90 µm kalınlığında bir membrandır. Dış kulak yoluna bakan yüzünde keratinize stratiye skuamoz epitel, timpanik kaviteye bakan yüzünde tek katlı skuamoz epitel bulunur. İki epitel tabakası arasında fibröz tabaka yer alır. Pars flaksida ve pars tensadaki epidermis histolojik olarak birbirine benzer yapıdadır. Kulak zarı pars flaksidada daha kalındır ve kalınlığı 0,03 ile 0,23 mm arasında değişir. Pars tensada ise kulak zarı daha incedir ve 0,03 ile 0,09 mm kalınlıktadır. Pars tensa umbo ve postero-süperiorda en kalındır.

Kulak zarı histolojik açıdan farklı, pars tensa ve pars flaksida denilen 2 ana yapıdan meydana gelmektedir. Pars tensa kulak zarının akustik parçasıdır ve dış kulak yolu derisi ile devam eden deri tabakası, fibröz tabaka ve mukozal tabaka olarak 3 kısımdan oluşmaktadır. Fibröz tabaka iyi organize olmuş ve rölatif olarak daha kalın yapıda olan sirküler ve radyal planda uzanan kollajen liflerden oluşmaktadır.¹⁵ Radyal lifler anulustan ayrılarak manibrium malleinin alt kısmına doğru uzanır. Sirküler lifler malleusun kısa kolundan doğar ve parabolik bir şekilde uzanır, umbo

etrafında bulunmaz.¹⁶ Pars tensanın postero-süperiorundaki lamina propria anteriorundan daha incedir, sirküler kollajenöz lifler daha seyrek ve bu bölgenin vasküler yapısı fazladır. Vasküler yapıların fazla olması burada inflamatuvar olaya bağlı hasarı arttırır. İnflamatuvar değişiklikler kollajenöz destek yapılarına zarar vererek kulak zarının güçsüzleşmesine ve retraksiyon oluşumuna zemin hazırlar.¹⁷

Pars flaksidada lamina porpria ve kollajen lifler incedir ve kollajen lifler dağınık bir şekilde yer alır. Aynı zamanda sinir lifleri, kan ve lenf damarları da bulunur. Pars flaksida ve pars tensa posteriorundaki bu yapısal farklılıklar orta kulak basıncındaki değişikliklerden bu bölgelerin daha fazla etkilenmesine neden olur.¹⁸ Ayrıca Rivinus çentiğinde fibrokartilajinöz halkanın yokluğu da pars flaksidadaki zayıflığı arttırmaktadır.

Orta kulaktaki negatif basınç sürekli bir hal aldığı zaman kulak zarı sabit bir negatif basınç karşısında zorlanmaya başlar. Ars'a göre liflerin hacmi sabit kalarak boyları uzar, incelir ve kulak zarının yüzeyi artar. Bu zorlanmanın derecesine bağlı olarak kulak zarının fibröz tabakasında değişiklikler meydana gelir ve özellikle arka üst kadranda atrofi oluşur.¹⁹ Sade ve Berco bazı kulaklarda rekürren enfeksiyona bağlı kulak zarının kollajen içeren fibröz tabakasının hasara uğradığını göstermişlerdir.³⁰

Akyıldız ve ark tarafından (1993) retraksiyon poşları üzerinde yapılan incelemelerde poşlarda fibröz tabaka liflerinin birbirinden ayrıldığı ve aralarında boşluklar ortaya çıktığı ve bu boşluklarda DKY epitel ile zarın iç yüzündeki mukozanın sırt sırta dayandığı gözlemlenmiştir. Bu aşamadan sonra epitel tabakası mukoza içine burjonlar göndererek perforasyon olmadan yassı epitel orta kulak mukozasına yerleşmektedir. Bu olay "papillary ingrowth" olarak isimlendirilmektedir. Orta kulak ve mastoiddeki infeksiyon ve inflamasyon sürecinin devam etmesi halinde, özellikle retraksiyon poşlarında debris biriktirmeye başlaması durumunda aktif kronik otitis mediae dönüşme olasılığı çok yüksektir. Retraksiyon poşlarından kaynaklanan kolesteatomlara primer akkiz kolesteatomlar denilmektedir. Retraksiyon poşlarından kolesteatom gelişimi ile ilgili yapılan çalışmalarda fibröz tabakanın önemi ortaya çıkmıştır. Fibröz tabakanın ses titreşiminde yardımcı olmak

dışında en önemli görevi DKY epitelini orta kulak mukozasından ayırmaktır. Fibröz tabakanın kaybolması durumunda epitel orta kulak boşluğuna girmekte ve kolesteatom oluşmaktadır.²⁰

2.2.3. Etyopatogenezi

Adeziv otitis media ve retraksiyon poşlarının oluşumundaki en önemli neden orta kulak havalanmasının bozulmasıdır. Orta kulak havalanması son derece karışık bir olaydır ve birçok faktörün etkisiyle gerçekleşir.

Orta kulak mukozası akciğerdeki alveollere benzer şekilde havalanır. Orta kulak havası, orta kulak mukozası tarafından sürekli olarak emilir ve bu miktar 0,5 ml/dk civarındadır. Bu durum orta kulakta negatif bir basınç oluşumuna neden olur. İnflamatuvar süreç orta kulak mukozasının kan akımını ve kalınlığını arttırarak gaz difüzyonuna etki edebilir.²¹ Aynı zamanda havalı boşlukların hacmi küçüldükçe emilen havanın orta kulak boşluğuna oranı artar ve daha kolaylıkla negatif basınç oluşur.

Vücut pozisyonu çevre dokulardan orta kulak kavitesine doğru olan gaz difüzyonunu etkileyebilir. Uyku ve dinlenme sırasında orta kulak basıncının spontan olarak arttığı ve kavitedeki karbondioksit (CO₂) difüzyonu tespit edilmiştir. Bunun yanında, kontrollü respirasyon yaptırılan hayvan deneyi çalışmalarında hipoventilasyonda orta kulak basıncının arttığı, hiperventilasyon sırasında azaldığı görülmüştür.⁴⁴

Orta kulak havalanmasını etkileyen faktörler şunlardır:

1. Östaki tüpü yoluyla havalanma
2. Mastoid kemik pnömatizasyonu
3. Mukoza yoluyla gazların difüzyonu
4. Kulak zarının esnekliği, kulak zarı üzerinden difüzyon
5. Orta kulak mukozasının kanlanması
6. Mukozal innervasyon^{22, 23}

2.2.3.1. Östaki tüpü yoluyla havalanma

Östaki tüpü orta kulak boşluğunu nazofarinkse birleştiren kemik ve kıkırdaktan yapılmış bir borudur. Orta kulağın ventilasyonu, biriken sekresyonların klirensi ve nazofarinkteki materyallerin orta kulağa geçişini önlemek gibi önemli fonksiyonları vardır.

Tuba östaki normalde kapalıdır, ancak esneme ve yutkunma esnasında östaki tüpünün primer dilatör kası olan tensor palatini kasının kasılmasıyla aktif olarak açılarak orta kulak ile nazofarinks arasındaki basıncı birbirine eşitler. Östaki tüpünün asıl fonksiyonu orta kulakta meydana gelen pozitif ve negatif basınçları dengelemektir. İkincil fonksiyonları ise orta kulak sekresyonlarının drenajı, nazofaringeal reflünün önlenmesi, respirasyon ve fonasyon esnasında meydana gelen basınç değişikliklerine karşı korumadır.

Östaki tüpü fonksiyonunda görevli 3 ana kas (tensor palati, levator palati ve salpingofarengus) ve 2 yardımcı kas (tensor timpani, medial pterigoid) mevcuttur. Östaki tüpü kaslarının respiratuvar aktivitesi diyaframdaki siklik hareketten ziyade farinkteki gibi fazik ve periyodiktir. Bu kasların tonusu respiratuvar motor nöronlara ulaşan proprioseptif (vagus siniri vasıtasıyla sağlanır) ve mekanoreseptör uyarılarla düzenlenir. Beyin sapındaki respiratuvar nöronlar üst ve alt hava yollarının aktivitesini düzenleyerek yutkunma ve esneme sırasında orta kulak havalanmasını arttırmaya çalışır. Aynı zamanda aksırma, öksürme ve burun çekme hareketi sırasında oluşabilecek hasarlardan orta ve iç kulağı korur.³⁹

Östaki tüpü açıkken hastalıksız yüzeylerde yaklaşık 1µL hacminde gaz değişimi olmaktadır. Atelektatik kulaklarda sıklıkla östaki tübü hipofonksiyoneldir. Buna rağmen hiperfonksiyonel ya da patent östaki tüpü varlığında da burun çekme hareketi sırasında östaki tüpü istemli olarak kapanır ve atelektazi gelişebilir.^{24, 25} Yatar pozisyonunda tuba sıklıkla kapalıdır ve bu durum negatif orta kulak basıncının daha da artmasına neden olmaktadır.

İlk çalışmalarda orta kulak havalanmasının temel sorumlusunun östaki tüpü olduğu belirtilmesine rağmen, günümüzde ikincil rol aldığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle sekretuar otitlerde, kronik otitlerde ve atelektazi durumlarında östaki tüpünün anatomik olarak açık olduğu tespit edilmiştir.^{26,27,28} Östaki tüpünün sağladığı günlük hava miktarı en iyi şartlarda 1 ml' yi geçmemektedir. Bu miktar ortalama 5–10 ml hacmindeki orta kulak ve mastoid havalanması için yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle östaki tüpünün açılmasının orta kulaktaki gaz içeriğinin değişimine etkisinden çok basınç eşitlenmesi üzerine etkisi olduğu belirtilmektedir.²⁹

Çoğu retraksiyon poşu olgusunda östaki tüpü ağzında sağlam mukoza ile kaplı ve orta kulağın diğer kısımlarındaki değişikliklerden etkilenmemiş, havalandıran bir boşluk olduğu görülmüştür. Östaki tüpü aracılığıyla gelen hava sadece bu bölgenin havalanmasına yetmektedir. Orta kulağın geri kalan kısmının mukozal kapillerlerden gaz değişimi ile havalandığı düşünülmektedir. Bu nedenle mukozal bozukluklar ve mastoid havalanmasının yetersizliği, retraksiyon poşları ve atelektatik kulakların patogeneğinde rol oynayan en önemli risk faktörleridir. Sonuç olarak mastoid havalanması iyi olan kulaklarda konservatif tedavinin etkili olabileceği ifade edilmektedir.³⁰

2.2.3.2. Mastoid kemik pnömatizasyonu

Mastoid kemik pnömatizasyonu hem mastoid volümünün fiziksel özellikleri, hem de mukozal yüzey alanını artırıcı etkisiyle orta kulak basıncını düzenlemede etkilidir.³¹ Özellikle çocukluk döneminden itibaren sık sık geçirilen orta kulak enfeksiyonları ve havalanma bozuklukları mastoid pnömatizasyonunun gelişmesini olumsuz yönde etkilemektedir.³² Hatta bazı durumlarda zamanla kaybolması gereken petroskuamoz lamina (Körner septumu) bu olumsuz etkiler nedeniyle kaybolmayarak, mastoid drenaj ve havalanması daha kolay bozulabilmektedir.

Orta kulak ve mastoid hücreler 2 isthmus ile birleşmektedir. Bunlar stapes ile tensor timpani arasındaki “anterior isthmus” ile eminentia pyramidalis, stapes ve inkus kısa

kolu arasındaki “posterior isthmus”tur. Sık tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda bu geçişlerin ödemli mukoza ve granülasyon dokuları ile tıkanması orta kulakla mastoid arasındaki ilişkiyi bozmaktadır.

Pars flaksidanın retraksiyonu ya da balonlaşması orta kulak basıncındaki negatif ve pozitif değişikliklerin bir göstergesidir. Stenfors & Hellström yaptıkları bir çalışmada pars flaksidanın orta kulak volümündeki % 0,1’lik basınç değişikliklerine karşı hassas olduğunu belirtmişlerdir. Sade pars flaksidadaki retraksiyon poşunun derinliği ile mastoid pnömatizasyon seviyesi arasında ters bir orantı olduğunu ileri sürmektedir. Önceki bilgilerimiz ve yapılan çalışmalar göstermektedir ki, mastoid pnömatizasyonu ne kadar zayıfsa, retraksiyon poşunun derinliği de o kadar fazladır.^{33, 34}

2.2.3.3. Mukoza yoluyla gazların difüzyonu

Orta kulak mukozası küboidal modifiye solunum epitel ile kaplıdır. Bu epitel orta kulak boşluğu ile kan arasında bir bariyer oluşturarak orta kulak boşluğundaki gaz değişim fonksiyonunda rol alır. Küboidal epitel orta kulak boşluğunda özellikle postero-süperiorda yani epitimpanum, aditus ad antrum, mastoid antrum ve mastoidin en yüksek kısmında bulunur ve damarsal açıdan zengindir. Bu bölgede kan damarları ile bazal membran arasındaki mesafenin kısa olması gaz değişim fonksiyonunu kolaylaştırmaktadır. Orta kulak boşluğunun protimpanum, mezosimpanum, hipotimpanum ve retrotimpanumu içeren anteroinferior bölümü ise daha çok mukosilyer temizleme işlevinden sorumlu olan silyalı kolumnar epitel ile kaplıdır. Postero-süperior bölümde epitel tek katlıdır ve mukosilyer fonksiyon iyi değildir.^{35, 36}

Orta kulakta yer alan doğal anatomik perdeler, aralıklar, cepler ve ligamenler havalanma yetersizliği durumunda kolayca etkilenecek, granüler mastoidit ve KOM sekelleri oluşumunu hızlandırabilmektedir. Orta kulaktaki havalanma bozukluğu zarda ve orta kulak mukozasında patolojik değişikliklere neden olmaktadır. Orta kulaktaki CO₂ fazlalığı ortamı asidik hale getirerek titrete tüylerin çalışmasını bozar

ve sekresyonun viskozitesini arttırarak efüzyonun birikmesine neden olur. Bu durum seröz otitis media gelişimine neden olur ve orta kulakta meydana gelen bu olaylar mastoid mukozasında da meydana gelir. Sade orta kulak boşluğunda CO₂ fazlalığının muköz metaplaziye yol açarak, örtücü epitelin miköz karakterdeki bez epiteline dönüştüğünü ve titretilen tüylerin çalışmasını etkilediğini belirtmektedir.³⁷

2.2.3.4. Mukozal innervasyon

Orta kulak mukozası ve östaki borusunun sensitif innervasyonu glosssofaringeal sinirin inferior ganglionundan köken alan timpanik dalı (Jacopson siniri) tarafından sağlanmaktadır. Bu sinir sekretomotor, preganglionik parasempatik lifler taşımaktadır. Timpanik sinir karotid kanal ile juguler fossa arasında bulunan petröz kemiğin tabanındaki inferior timpanik kanaldan girerek, promontorium üzerinde kemik kanal içinde ilerler ve timpanik pleksusa katılır. Timpanik pleksus Jacopson siniri ve sempatik orjinli karotikotimpanik zincirden oluşur ve sıklıkla yuvarlak pencere önünde submukozal olarak uzanır. Orta kulak mukozasının sempatik innervasyonu süperior servikal gangliondan çıkan sempatik lifler tarafından sağlanır. Bu lifler internal karotid arterle birlikte karotikotimpanik lifler şeklinde timpanik pleksusun yapısına katılırlar. Orta kulak mukozasının parasempatik innervasyonu pterigopalatin gangliondan gelir.³⁸ Orta kulak mukozasının otonomik innervasyonunun, lokal kan akımının kontrolü, glandüler sekresyon ve mukosiliyer sistemin kontrolünde görev aldığı düşünülmektedir.

Hayvan deneyi çalışmalarında timpanik pleksusun santral uzantılarının nükleus traktus solitarusa uzandığı gösterilmiştir. N. glossofaringeus ve n. vagus'un alt solunum yolu kemoreseptörleri, baroreseptörler, mekanoreseptörler, proprioreseptörler yoluyla medulla oblongatada bulunan santral respiratuvar nöronlara bilgi taşıdığı tespit edilmiştir.³⁹

Potansiyel orta kulak reseptörleri glomus timpanikum hücreleri, orta kulak ganglion hücreleri, orta kulaktaki Pacinian cisimciklerine benzer hücreler, kulak zarı ve yuvarlak pencere etrafındaki çıplak sinir sonlanmalarını içermektedir.^{40,41}

Glomus timpanikum hücreleri anjiokemoreseptör ve baroreseptör yapısındadır ve histolojik olarak karotid cismindeki hücrelere benzer özellikler taşımaktadır. Aynı zamanda bu hücrelere benzer şekilde glossofarengeal ve vagal sinirler tarafından innerve olurlar.⁴⁰ Promontorium üzerinde bulunan bu hücrelerin oksijen konsantrasyonuna karşı kemosensör organ olarak çalıştığı düşünülmektedir.⁴² Eden 1987'de yaptığı çalışmada beyin sapındaki respiratuvar nöronlarda bulunan viseral regülasyon mekanizmasının orta kulak havalanmasının derecesini düzenlediğini açıklamaktadır. Bu çalışmanın dayanağı orta kulak ve timpanik glomus hücreleri ile akciğer, karotid ve aortik cisimdeki glomus hücrelerinin innervasyonunun aynı kraniyal sinir dalları tarafından olmasıdır. Orta kulak kemoreseptör ve baroreseptörlerinin timpanik pleksus aracılığıyla uyarıyı beyindeki respiratuvar merkezlere (nükleus traktus solitarus) ilettiği ve böylece glomus hücrelerinin orta kulaktaki gaz kompozisyonundaki değişikliklere karşı orta kulak havalanma refleksi ve östaki borusunu açan kaslar üzerine etki ettiği düşünülmektedir.³⁹

2.2.3.5. Orta kulak mukozasının kanlanması

Orta kulaktaki kan akımı orta kulağın havalanmasında östaki tüpü ile havalanmadan daha fazla önem taşımaktadır. Buckingham ve arkadaşları köpeklerde östaki tüpünü bloke ettikleri halde orta kulaktaki basıncın azalmadığını tespit etmişlerdir.⁴³ Hergils ve Magnuson östaki tüpünün kapalı olduğu durumlarda orta kulakta gaz basıncının arttığını ve sabahın ilk saatlerinde orta kulak basıncının en fazla olduğunu ve günün ilerleyen saatlerinde bu basıncın azaldığını göstermişlerdir. Bu durum gece boyunca venöz kanda parsiyel CO₂ basıncının artması sonucunda difüzyon yoluyla bu basıncın orta kulağa yansması şeklinde açıklanmaktadır. Yine bu çalışmalarda vücut pozisyonuna bağlı olarak mukozal kan akımında değişiklikler meydana geldiği ve bu değişikliklerin respirasyon / difüzyon oranını anlamlı şekilde etkilediği tespit edilmiştir.^{44,45}

2.2.3.6. Kulak zarının esnekliği, kulak zarı üzerinden difüzyon

Kulak zarının pozisyonundaki değişikliklerin orta kulak basıncını etkilediği söylene de yapılan çalışmalarda orta kulak havalanması üzerinde önemli bir rolü olmadığı belirtmiştir.^{46,47}

2.3. ATELEKTAZİ, ADEZİV OTİT VE RETRAKSİYON POŞLARININ SINIFLANDIRILMASI:

İlk sınıflama sistemi Sade tarafından 1976'da oluşturulmuş ve hem pars tensa, hem de pars flaksidadaki retraksiyon evrenmiştir.⁴⁸ 1982'de Tos sadece Shrapnell membranındaki retraksiyonları içeren bir sınıflandırma yapmıştır.⁴⁹ Ohnishi akan kulaklar ve kuru kulaklar için 2 farklı sınıflandırma sistemi oluşturmuştur.⁵⁰

2000 yılında Dornhoffer Sade'in sınıflamasına benzer bir evreleme yapmış, ancak kötü atelektatik kulağı farklı şekilde tanımlamıştır.⁵¹

Sade adezyon ya da retraksiyonla karakterize kronik patolojik süreci atelektazi ve retraksiyon poşu olmak üzere 2 gruba ayırmıştır. Buna göre adeziv otitleri 5 grupta sınıflandırılmıştır:

Evre I: Kulak zarı hafifçe mediale doğru çökmüştür, fakat kemikçik zincire değmemektedir

Evre II: Zar kemikçik zincire yapışmıştır.

Evre III: Kulak zarı promontorium üzerine serilmiş, ancak yapışmamıştır

Evre IV: Kulak zarı promontoriuma yapışmıştır

Evre V: Evre III ve IV adezyonla birlikte kulak zarında perforasyon da mevcuttur.

Evre IV atelektazide artık adeziv proçes meydana gelmekte ve mukozal örtü ortadan kalkmaktadır. Elektron mikroskopik görüntüde kulak zarının yoğun kollajen fibrillerinden oluşan yapısının tahrip olduğu görülmüştür.⁵²

Sade RP'lerini 3 gruba ayırmıştır:

- I. Kolay kontrol edilebilen, bütün çapı görülebilen küçük poşlar
- II. Dibi görülemeyen, geniş çaplı poşlar
- III. Kendini temizleyemeyen poşlar

Pfaltz RP'lerini kolesteatom meydana gelme riskine göre sınıflandırmıştır:

- I. Potansiyel RP: Kendi kendini temizleyebilen, dibi görülen poşlar
- II. Prospektif RP: Dibi görülmeyen, kendini temizleyemeyen, kolesteatom gelişiminin başladığı poşlar

Tos, RP'larını 2 gruba ayırmıştır:

- I. Fibroadeziv tip
- II. Orta kulak ve mastoidin fibroz doku ile dolduğu obliteratif tip

Schucknecht, adeziv otit oluşum sürecinde 3 evre tarif etmiştir:

1. Fibrokistik evre: Orta kulak boşluğunda fibröz doku mevcuttur ve kistik aralıklar bulunur.
2. Adeziv otit evresi: Burada, orta kulak mukozası yerine sklerofibrotik bir doku meydana gelir.
3. Epidermizasyon: Kulak zarı tümüyle orta kulak mukozasına yapışmıştır.

Charachon, retraksiyon poşlarını 2 gruba ayırmayı tercih etmiştir:

- I. Lokalize retraksiyon poşları
- II. Global retraksiyon poşları

Charachon, hem lokalize, hem de global RP'lerini kendi içlerinde mobil ya da fiks olarak ikiye ayırmış ve global fiks retraksiyon poşlarını adeziv otit olarak isimlendirmiştir.

Tarih boyunca oluşturulan sınıflandırmalar ve kullanılan terminolojiden de anlaşılacağı gibi adeziv otitlerin ve RP'lerinin sınıflandırılması ve tedavi yaklaşımlarında yazarlar arasında da farklılıklar görülmektedir.

2.4 YARA İYİLEŞMESİNİN KONTROL MEKANİZMALARI

Doku kültürlerinde yapılan çalışmalarda tüm hücrelerin bir yüzeyde hareket edip yapışabilme özelliği olduğu görülmüştür. Düz bir yüzeyde bu hücrelerin tek bir tabaka halinde çoğaldığı tespit edilmiştir. Hücreler birbirleriyle çarpıştıkları zaman bu çoğalmaları durur ve hücreler birbiri üzerine katlanamazlar. Buna “kontakt inhibisyon” denir. Eğer tek sıralı hücre tabakası parçalanırsa yara boşluğuna doğru devam ederek bölünmeye devam eder.

Timpan membranın yara iyileşmesi, vasküler dağılıma bağlı olarak başlangıçtaki hemostatik ve inflamatuvar evrelerinde diğer dokularla aynı olmasına rağmen proliferasyon ve migrasyon safhalarında diğer dokulardan tamamen farklıdır. Birçok yara iyileşmesinde, üzerinde re-epitelizasyon olduğu bir yüzeye yatak gibi davranan granülasyon dokusu oluşur. Timpan membranda ise skuamöz epitel tabakası başlangıçta yara üzerinde bir köprü oluştururken fibröz tabakanın yeniden oluşması bunu takip eder. Oluşan yeni timpan membranın incilmesi özellikle fibroz tabakanın yeniden şekillenmesiyle olur. Fibroz tabaka perforasyonda göç eden en son tabakadır. Birçok vakada bu gerçekleşmez. Yeni membran sadece epitel ve mukoza tabakasından ve bunların arasındaki düzensiz fibrillerden oluşur.⁵³

Cerrahi sonrasında komşu dokular arasında adezyon oluşumunun ilk basamağı, histamin mediatörlüğündeki vasküler permeabilite artışıdır. Bu sayede fibrin matriks içinde çeşitli hücrelerin bulunduğu bir inflamatuvar eksuda üretilir. Cerrahi yaralanmadan sonraki 48–72 saat içinde komşu doku yüzeyleri arasında fibrin lifleri oluşmaya başlar. Travma etkisiyle fibrinolitik aktivite baskılanırken, fibroblastik proliferasyon artar. Yedinci günde fibröz bantlar dirençli adezyon dokusu içine doğru organize olmaya başlar. Oluşan adezyona bağlı olarak çevre dokularda çekilmeler ve buna bağlı yan etkiler ortaya çıkar.

2.5. KRONİK OTİT CERRAHİSİNDE ADEZYONU ÖNLEMELİK İÇİN KULLANILAN YÖNTEM VE GEREÇLER

Orta kulak rekonstrüktif cerrahisinde amaç işitme mekanizmasını korumak ve havalandırılan bir orta kulakla, sağlam bir kulak zarı sağlamaktır. Rekonstrüktif cerrahi işlemler sırasında en sık karşılaşılan sorunlar, kulak zarı mukozal yüzeyi ile promontoryum arasında adezyon oluşumu, orta kulak boşluğunda meydana gelen skar dokusu ve epitimpanuma doğru uzanarak kolesteatomla sonuçlanan retraksiyon poşu oluşumudur. Bu sorunları önlemek için promontoryum ile kulak zarı arasına bir bariyer yerleştirilerek, mukozal yüzeyler arasındaki skar dokusu oluşumu engellenebilir.⁵⁴

Kulak cerrahisinden sonra adezyonu önlemek ve mukozal rejenerasyonu arttırmak için geçmişten günümüze kadar çeşitli materyaller kullanılmıştır ve bazıları hala da kullanılmaktadır. Bunlar silikon şeritler (Silastic, Duralastic, Silverdale, WA), polytet (Teflon, Ethicon, Cincinnati, OH), sponjel (Gelfoam, Pharmacia&Upjohn Company, USA) ve jelatin film (Gelfilm, Upjohn, Kalamazoo, MI) gibi değişik materyallerdir. Adezyonu önlemek için kullanılan bu materyallerin hem avantajları, hem de dezavantajları mevcuttur. PLA bariyer filmi daha önceden çeşitli cerrahi uygulamalarda kullanılmasına rağmen bugüne kadar kulak cerrahisinde kullanımına dair bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Adezyon olmadan optimal yara iyileşmesini sağlamak için orta kulağa konulan materyal non-toksik, non-antijenik olmalı, elastik ve kolay katlanabilir olmalı, kolay uygulanabilmeli, biyoparçalanabilirliği ve biyoyumu olmalı, kolay ve uzun saklama olanağı olmalıdır.

Vücudun yabancı materyallere karşı tepkisi onlardan kurtulmak şeklindedir. Eğer biyomateryaller kanla temas halinde ise yüzeye önce iyonlar ve proteinler, daha sonra trombositler gelir. Materyal uyum halinde ise albüminin yüzeye yapışmasıyla yüzey pasifize edilir ve sonradan gelen trombositler yüzeyde önemli bir yapısal değişmeye uğramadan oturur. Bu durumda materyal doku tarafından kabul

edilmiştir. Biyomateryalin doku uyumunun olmadığı durumda yüzeydeki trombositler hızla yapısal değişime uğrar ve yayılarak içlerindeki aktif kimyasalları salgırlar. Bu durum diğer inflamatuvar hücreleri çağırır ve pıhtılaşma mekanizmasını harekete geçirerek trombüs oluşumuna neden olur.⁵⁵

2.5.1. Polilaktik asid adezyon bariyer filmi

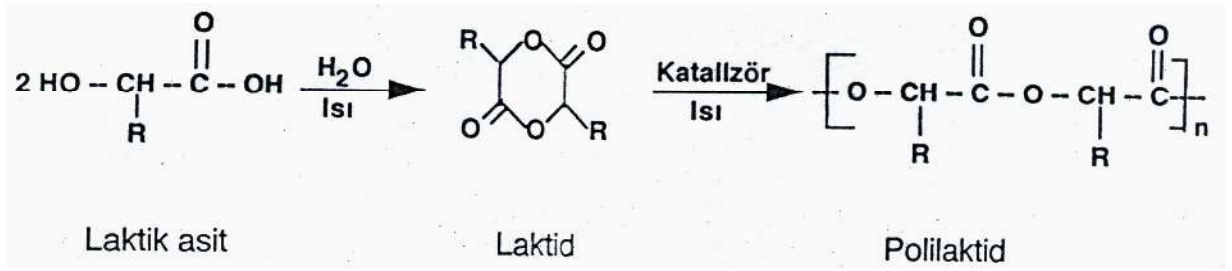
Çalışmamızda kullandığımız PLA materyali (SurgiWrap™, MAST Biosurgery, San Diego, CA) 70: 30 Poly (L-lactide-co-D, L-lactide) tipinde, biyolojik yararlanımı olan bir kopolimerdir. Bu kopolimer %70 L- lactide ve %30 D, L-lactide polimerlerinin karışımından oluşmaktadır. Nonkristalize bir materyaldir. Yıllardır ameliyat ipliklerinin hazırlanmasında (Vicryl® %90 Polyglycolic acid, %10 Polylactic acid'den oluşur) aynı zamanda klips, vida, iğne ve diğer ortopedik implantların yapısında PLA polimerleri kullanılmaktadır.

PLA geçici bir fiziksel bariyer olarak görev alır. Karşı karşıya gelen dokuları ayırır ve skar dokusunda adezyon gelişimini önler. Daha önce opere olan hastalarda uygulanan ikinci operasyonda, fibrotik dokular arasında bir boşluk oluşturarak bariyer filminin hemen komşuluğundaki cerrahi diseksiyon planı sayesinde cerrahiye kolaylaştırır ve fibrotik dokular arasından ilerlemeyi sağlar. PLA bariyer filmi perikardiyum, epikardiyum ve retrosternal bölgede, peritonda, peritoneal kavitede ve intraperitoneal organların çevresinde, kemiklerde, kadın pelvik ve reproduktif organlarında kullanılarak adezyon oluşumunu önler ve bu anatomik bölgeler arasında cerrahi diseksiyon planı sağlar. Yumuşak dokuların zayıfladığı bölgeleri tekrar güçlendirerek, herni ya da diğer fasyal defektlerin onarımında kullanılarak istenilen cerrahi sonuçları elde etmeyi sağlar.

Kalıcı implantların kullanıldığı yerlerde, aktif enfeksiyon ya da latent enfeksiyon varlığında PLA bariyer filminin kullanımı kontrendikedir.

PLA sentezi ilk olarak 1932'de Carothers tarafından çalışılmıştır. PLA parçalanma sonrası insan vücudunda karbonhidrat metabolizmasının bir ara ürünü olan ve

nontoksik yapıdaki laktik aside dönüşür. Laktik asit α -hidroksipropiyonik asidin yaygın kullanılan adıdır.



Şekil 2: Laktik asitten PLA oluşumu

PLA maddesi postoperatif adezyon oluşumunu engellemek için cerrahi işlem sırasında komşu iki doku arasında bir bariyer görevi yaparak fibrin bantların oluşmasına engel olur. Yakın zamana kadar yapılan çalışmalarda bilinen bir yan etkisi olduğu saptanmamıştır. Gözeneksiz bir yapıya sahiptir. Kullanımından itibaren 6–18 ay içinde vücuttan tamamen yok olur. Biyoeliminasyon aşamasında hidroliz ile PLA zinciri daha küçük zincir ve birimlere bölünmekte ve tek tek laktik asit moleküllerine indirgenmektedir. Laktik asit karbonhidrat metabolizmasında yer alan bir madde olmasından dolayı toksik değildir. Laktik asit molekülleri ya fagositozla ya da intersellüler sıvıda eriyerek karaciğer tarafından metabolize edilir, CO_2 ve H_2O 'ya parçalanarak, akciğerlerden elimine edilir.^{56,57,58,59,60}



Resim 2 : PLA adezyon bariyer filmi

Biyoeliminasyonun önemi Joseph Lister'in (1827–1912) non-degredeable suturelerin enfeksiyona yol açtığını bulmasından sonra ortaya çıkmıştır. Bir cerrahi implant yerleştirildiği zaman oluşan enfeksiyon antibiyotik kullanılsa dahi genellikle implantın çıkarılmasını gerektirebilir. Çünkü doku ve materyal arasında kalan kapalı alan bakterilerin yaşaması için uygun bir alan oluşturabilmektedir. PLA gibi biyoeliminasyona uğrayıp parçalanan materyaller ise yabancı madde sayılmasına rağmen çok hafif doku inflamasyonuna neden olmakta ve enfeksiyon gelişimi için uygun bir zemin hazırlamamaktadır.⁶¹

PLA'nın kullanıldığı değişik klinik uygulamalarda materyalin biyoyumunun olduğu gösterilmiş ve ortopedik uygulamalar, oral ve maksillofasiyal operasyonlarda kullanımı sonrasında yumuşak dokuyla, kemik iliği hücreleriyle, kraniyofasiyal ve nöroşirürjikal uygulamalarda dural doku, spinal kord ve periferik sinirlerle olan biyoyumu tespit edilmiştir. Biyoeliminasyonu sonucu beyin omurilik sıvısı ve kandaki laktat düzeyindeki artışların vücut tarafından tamponlanabildiği saptanmıştır.^{62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70}

PLA adezyon bariyer filmi ıslak ve kuru halde iken şeffaf bir görüntü veren ve arka planda kalan doku ve organların görülmesini engellemeyerek cerrahın işini kolaylaştıran bir materyaldir. Çalışmamızda kullandığımız bariyer film 0,02 mm

kalınlıktadır ve esnek bir yapıya sahiptir, kırılğan değildir, organ konturlarına uyum sağlayabilir. Islakken temas ettiği dokuya yapışmadığı için cerrahi uygulama sırasında yeri değiştirilebilir. Demir molekülü içermediği için postoperatif dönemde yapılan Manyetik Rezonans görüntüleme çalışmalarında görüntü kalitesini etkilemediği görülmüştür.^{71,72}

3. GEREK VE YÖNTEM

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulundan deneysel hayvan çalışması onayı alınarak başladı. Deneysel çalışma için Hıfzıssıhha laboratuvarından elde edilen, ağırlıkları 350–600 gr arasında değişen, yetişkin, albino tip, sağlıklı 30 erkek kobay kullanıldı. Bunlardan 9 tanesinde çalışma tamamlanmadan önce herhangi bir neden olmaksızın mortalite gelişti. Bu nedenle bu 9 kobay çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma sırasında Helsinki Nihai Senedi'nde deneysel çalışmalarla ilgili maddelerin tümüne uyularak kobayların konforu sağlandı. Çalışmamız deneysel aşama ve histopatolojik inceleme amacıyla iki aşamada gerçekleşti. Diseksiyon sırasında Carl Zeiss OPMI 9-FC marka mikroskop kullanıldı. Görüntüleme amacıyla Leica S8APO marka mikroskoba geçildi ve görüntüler Leica DFC320 marka kameradan Leica IM50 programı içeren bir bilgisayara aktarıldı. Bullada pencere açmak için MIO NE116 marka dental tur kullanıldı.

3.1. ANESTEZİ

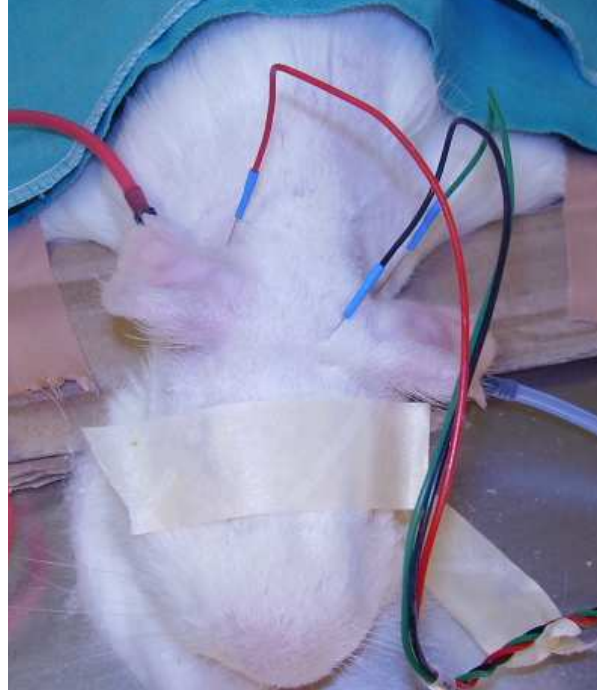
Kobaylara uygulanacak işlemler öncesinde 5 mg/kg Xylazine (Rompun ®, Bayer Vital, Leverkusen, Germany) ve 35 mg/ kg Ketamin HCl (Ketalar®, Eczacıbaşı Warner Lambert, İstanbul, Türkiye) karışımı %2'lik solüsyon halinde intramusküler enjeksiyonla verilerek anestezi sağlandı. Cerrahi işlemlerden önce anestezi altındaki kobaya insizyon yerine %4'lük epinefrin içeren lidokain 1ml kadar enjekte edilerek analjezi sağlanmaya çalışıldı.

Deneysel çalışma tamamlandıktan sonra kobayların sakrifikasyonu için yüksek doz Xylazine ve Ketamin HCl karışımı intramusküler olarak uygulandı.

3.2. ODYOLOJİK İNCELEME

Anestezi altındaki kobayların her iki DKY ve timpanik membranı cerrahi mikroskop altında değerlendirilerek, eğer gerekliyse DKY temizliği yapıldı ve ABR ile işitme eşik değerleri ve latansları bulundu. Elde edilen tüm odyometrik veriler denek grupları hakkında bilgisi olmayan uzman bir odyolog tarafından toplandı. Kobaylardaki ABR dalgaları değerlendirilirken yayınlanmış olan yayınlardaki metodoloji esas alındı.

ABR kayıtlarını elde etmek için paslanmaz çelikten 20x0,30 mm'lik iğne elektrotlar kullanıldı. Uyarılmış işitme potansiyellerinin kaydı sırasında toprak elektrot sol mastoid bölgesine cilt altına, referans elektrot sağ mastoid bölgesine cilt altına ve aktif elektrot vertekste cilt altına yerleştirildi. Elektrotların uygun bağlanıp bağlanmadıkları elektrot testi ile kontrol edildi. Ölçülen taraftaki DKY'dan kanal içine pediatrik kulak probu yerleştirildi. Uyarı monaural olarak verildi ve her bir uyarı seviyesinde en az 2 kayıt alındı. İşitsel beyin sapı ölçümlerini kaydetmek için 10,66 msn window, tek kanallı, Bio-logic Systems Corp. (2.2.0 versiyonu) kullanıldı. Saniyede 13,00 klik uyarı, 100 µsec süreyle verildi ve 1000 yanıtın ortalaması alındı. Düşük filtrasyon 100 Hertz, yüksek filtrasyon 1500 Hertz olarak saptandı. Kazanç 100 000, yanıtlar 1000, notch filter 60 Hertz olarak uygulandı. Uyarı seviyesi 55 dB HL (Hearing Level)'den başlayıp 20 dB'lik basamaklarla inildi, eşik kaybolduğu zaman 10 dB yukarı çıkıldı ve normal ABR dalgalarının saptandığı değer normal işitme olarak değerlendirildi. ABR dalgaları gözlenemediği zaman 95 dB HL'den başlandı. Yapılan çalışmalarda beyin sapı aktivitesi ile uyumlu olan III. dalga'nın tanımlanabildiği en küçük uyarı seviyesi işitme eşiği olarak kabul edildi.⁷³



Resim 3: Elektrotların yerleştirilmesi

Kayıt sırasında anestezi altındaki kobayın vücut ısısındaki düşmeye bağlı olarak ABR latanslarında etkilenme olması istenmediği için kobay alttan ısıtılmalı masalara yatırıldı ve vücut ısısı $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ kalacak şekilde tutulmaya çalışıldı.

Uygulanacak cerrahi işlemten önce ABR ile işitme eşikleri ve dalga latansları saptandı. Daha sonra postoperatif 1. ayda ve 6. ayda da ABR ile kobayların işitmesi değerlendirildi ve dalga latansları kaydedildi. Kayıt sırasında en fazla görülen I, II ve III. dalgalar esas alınarak hesaplamalar yapıldı.

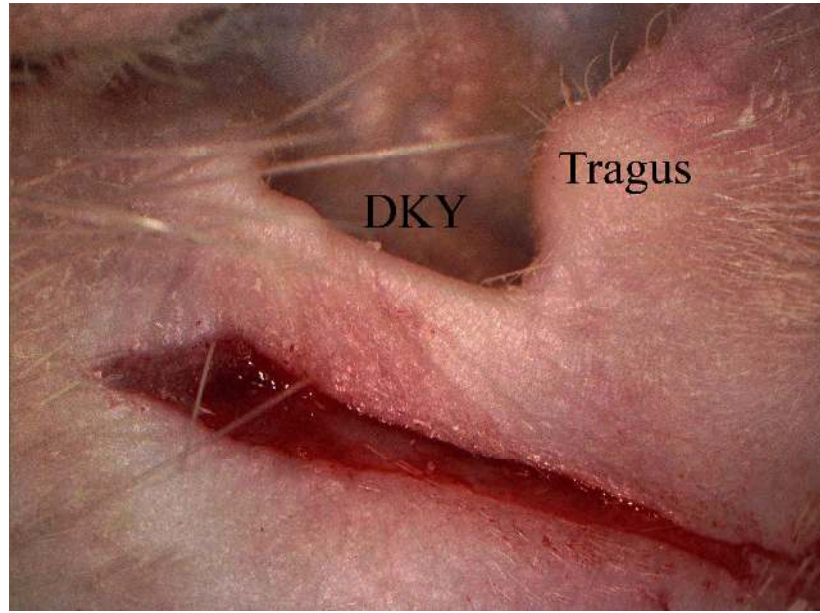
3.3. İSTATİSTİK

Preoperatif ve postoperatif ABR değerleri arasındaki farkı değerlendirmek için Paired-Samples T Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri ölçüt olarak alındı.

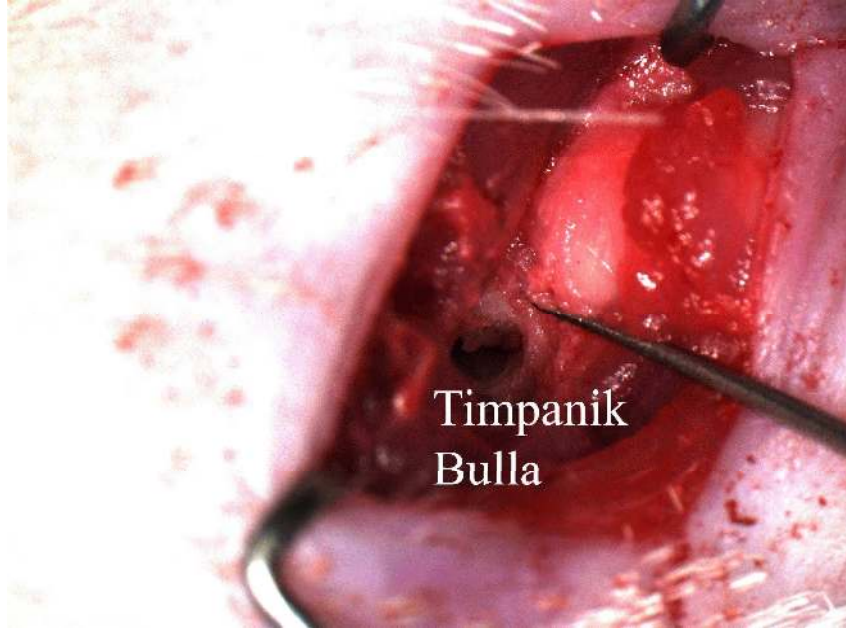
3.4. CERRAHİ İŞLEM

Cerrahi işleme başlamadan önce kobayların her iki kulakları otomikroskopi yapılarak dış kulak yolları ve timpanik membranları değerlendirildi, mevcut buşonlar temizlendi ve enfeksiyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Kobayların her iki kulağında tragus önünden yapılan, preaurikuler 2 cm'lik insizyonla cilt - cilt altı geçildi. (Resim 4) Parotis bezi ve fasiyal sinir tanındı, korundu ve ekarte edilerek timpanik bulla açığa konuldu.

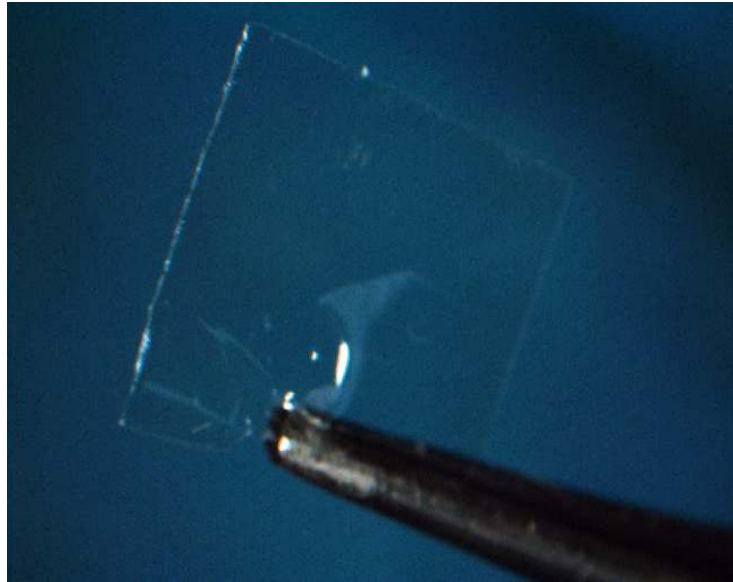


Resim 4: İnsizyon yeri



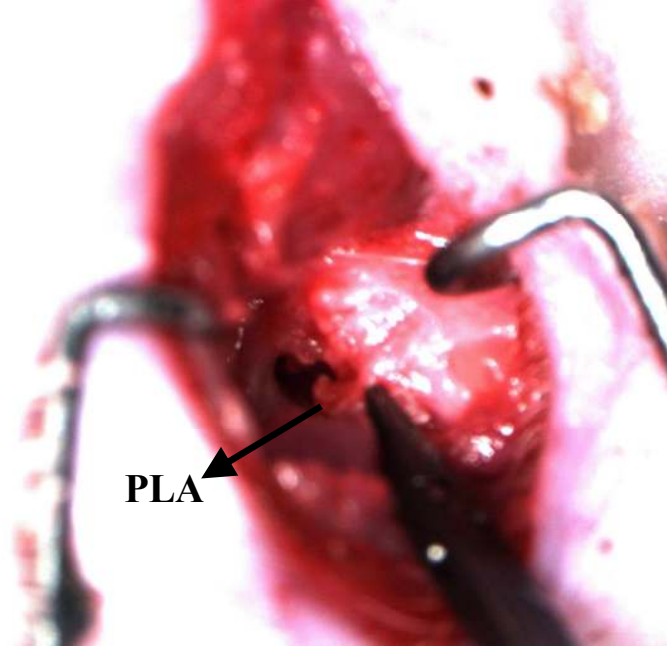
Resim 5: Timpanik bullada açılan kemik pencere

Daha sonra timpanik bullada tur yardımı ile bir pencere açılarak orta kulak ile bağlantı sağlandı. (Resim 5)



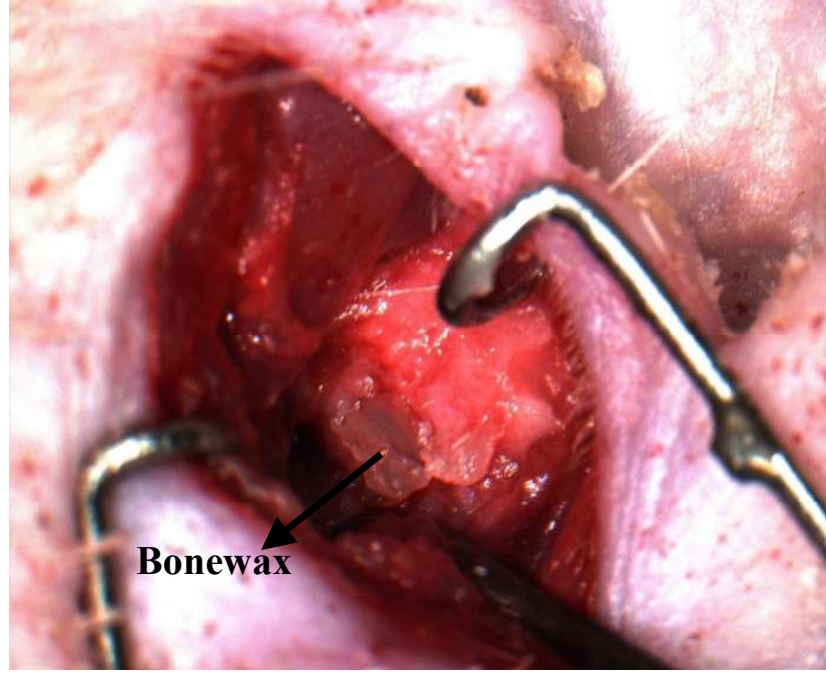
Resim 6: PLA materyali

Bullada açılan delikten orta kulağa yerleştirmek için PLA materyalinden 1x 1 cm'lik bir parça kesildi. (Resim 6) PLA materyalinin yerleştirildiği taraf rastgele seşildi.



Resim 7: Bulladan orta kulağa yerleştirilen PLA parçası

Sıkıştırılarak boyutu küçültölen film tabaka forseps ile bullada açılan osteotomiden yerleştirildi. (Resim 7) Bu sırada orta kulaktaki yapılarla ve kemikçiklere zarar verilmemeye çalışıldı. İşlem bittikten sonra bulladaki pencere bonewax ile kapatıldı ve cilt sütünre edildi. (Resim 8) Aynı kobayın diğer kulağı kontrol grubu olarak seşildi, sadece timpanik bullaya pencere açıldı, bonewax ile açılan pencere kapatıldı ve takiben cilt sütünre edildi.



Resim 8: Timpanik bullanın bonewax ile kapatılması

4. BULGULAR

4.1. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

4.1.1. Histopatolojik inceleme yöntemi:

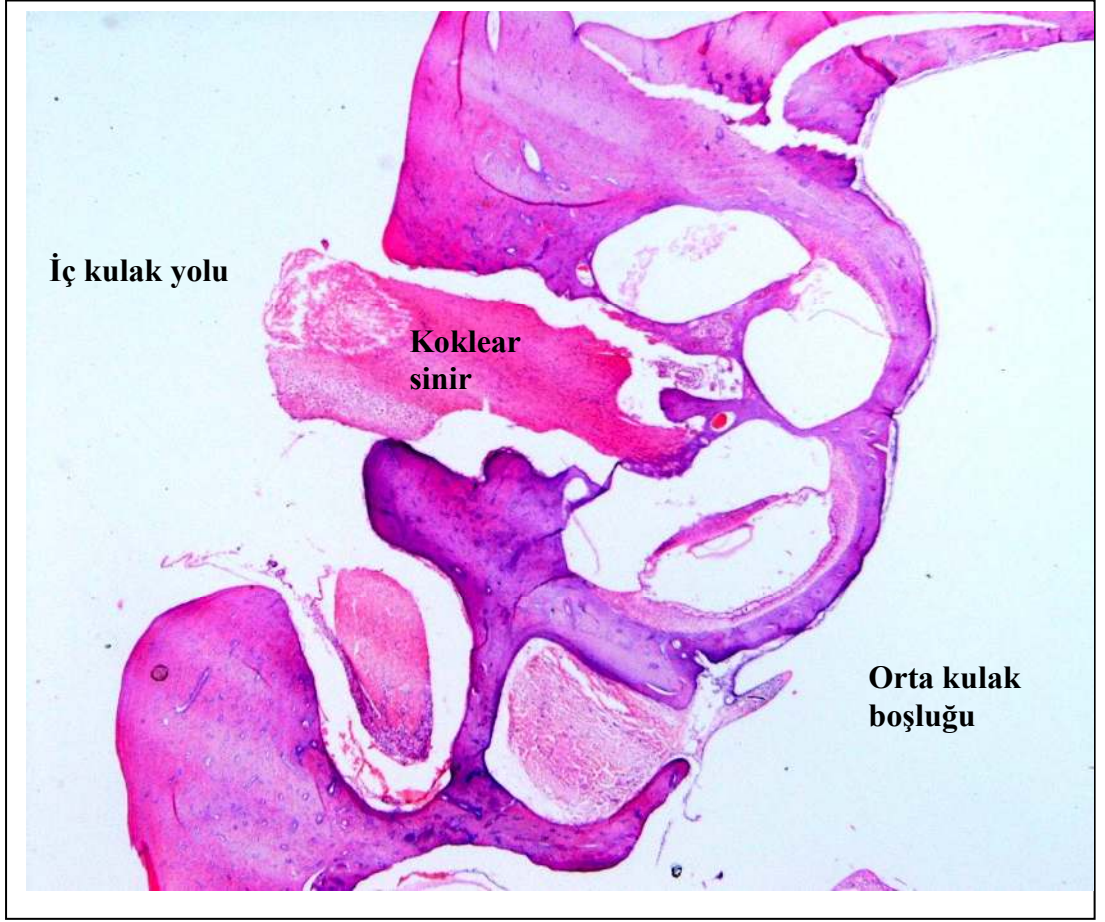
Histopatolojik inceleme için 6 aylık takibin ardından ABR ile işitmeleri değerlendirilen kobaylar sakrifiye edildi ve kobayların temporal kemik eksizyon materyali GÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. İlk olarak doku örnekleri 24 saat tamponlu %10'luk formol ile tespit edildi, daha sonra %10'luk formik asit çözeltisinde 24–48 saat süre bekletilerek kemik ve kalsifiye yapıların dekalsifiye edilerek yumuşaması sağlandı. Doku örnekleri orta kulaktan, koklea ve vestibüler sistemi içine alacak şekilde oblik koronal kesiler ile dilimlendi, uygun doku parçaları kasetlenerek rutin takibe alındı. Oluşturulan kasetler ilgili deney hayvanı numarası ve sağ veya sol olarak (R veya L) kodlandı. Her örnek için bir veya iki doku blok parafin blok haline getirildi, ardından 4–5 µm kalınlığında seri kesitler elde edilerek bunlar hematoksilin ve eozin boyası ile boyandı. Her bloktan en az 6 en fazla 8 kesit ışık mikroskobu ile değerlendirmeye alındı. Değerlendirme bir patolog tarafından kör olarak yapıldı. Akut ve kronik inflamasyon odakları, yabancı cisim reaksiyonu, nekroz varlığı mikroanatomik yerleşim yerine göre kaydedildi. Akut inflamasyon nötrofil, lökosit varlığı ile saptandı, geniş nötrofil toplulukları abse, daha fokal ve küçük nötrofil toplulukları mikroabse oluşumu olarak adlandırıldı. Kronik inflamasyon makrofaj, lenfosit ve/veya plazma hücresi varlığı olarak değerlendirildi. Yabancı cisim reaksiyonu multinükleer dev hücreler ve bunların sitoplazması veya çevresinde yabancı cisim varlığı gözlenerek belirlendi. Koagülatif veya likefaktif nekroz görüldüğünde kaydedildi.

4.1.2. Histopatolojik inceleme sonuçları:

Kesitlerde orta kulak boşluğu ve burayı döşeyen tek veya birkaç katlı skuamöz epitel, çevre kemik yapılar, değişen biçimde orta kulak malleus, inkus ve stapes kemikçikleri, koklea kesitleri ve semisirküler kanal kesitleri mikroanatomik

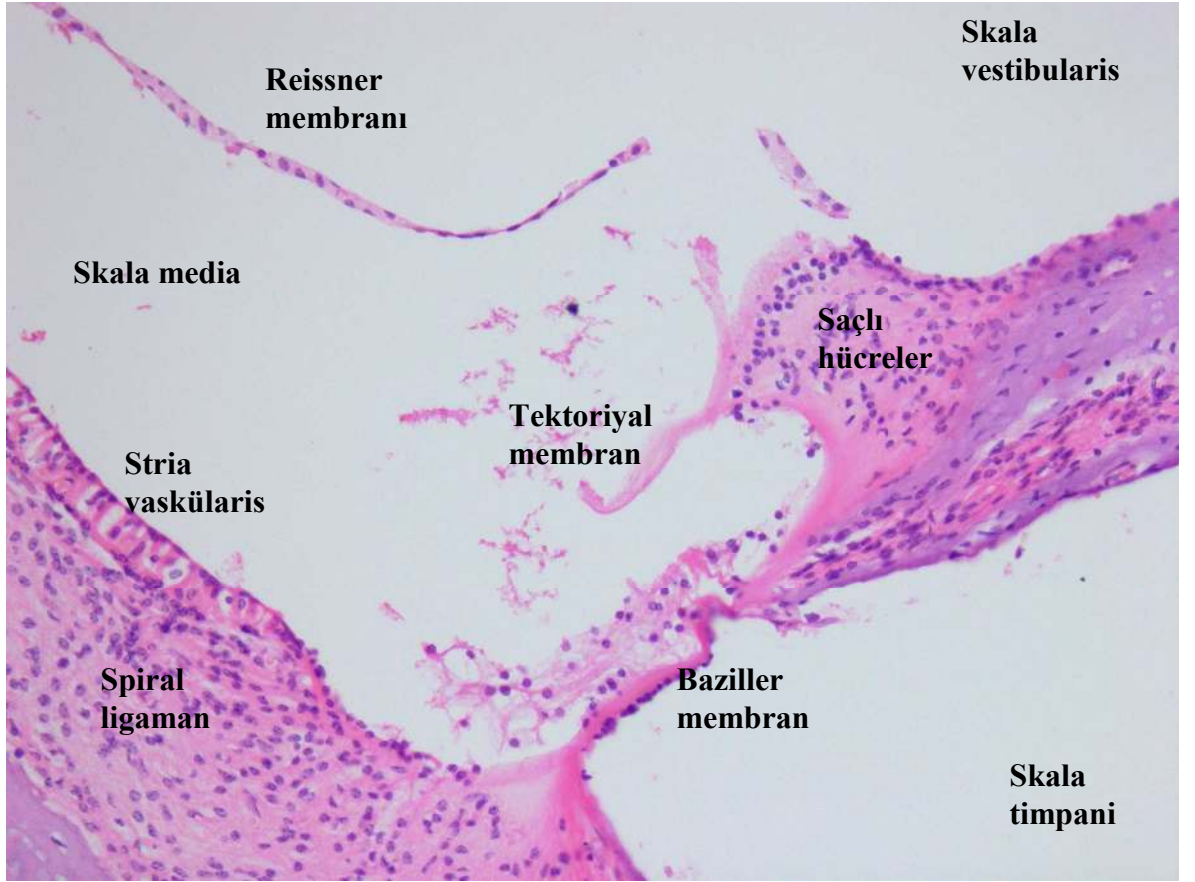
oryantasyon ile belirlendi. Kokleada skala vestibularis, skala media ve skala timpani gözlendi, Reissner membranı, stria vaskularis, tektoryal membran, korti organı, baziler membran, sinir kesitleri ve spiral ganglion alanları izlendi.

Preparatların incelenmesinden sonra örneklerin ¼'ünde hiçbir patolojik değişiklik saptanmadı. Diğer örneklerde değişen anatomik bölgelerde abse, mikroabse, kronik inflamasyon odağı, multinükleer dev hücreler ile karakterli yabancı cisim reaksiyonu ve nekroz tesbit edildi. Yabancı cisim reaksiyonu, görüldüğü odaklarda sarı kahverengi bir amorf aselüler madde ve çevrede osteoklastik tip multinükleer dev hücrelerin varlığı, yer yer epitelioid görünümde granümatöz yapı oluşturmuş histiosit toplulukları ile karakterli olarak belirlendi. Örneklerin %10'unda hem PLA konulan tarafta, hem de kontrol kulakta orta kulakta yabancı cisim reaksiyonuna benzer bulgulara rastlandı. Bu kobaylarda dış kulak ve iç kulak yapıları doğal olarak izlendi. Sonuç olarak elde edilen preparatlarda normal bulguların yanında nonspesifik inflamasyonla uyumlu bulgular da mevcuttu.



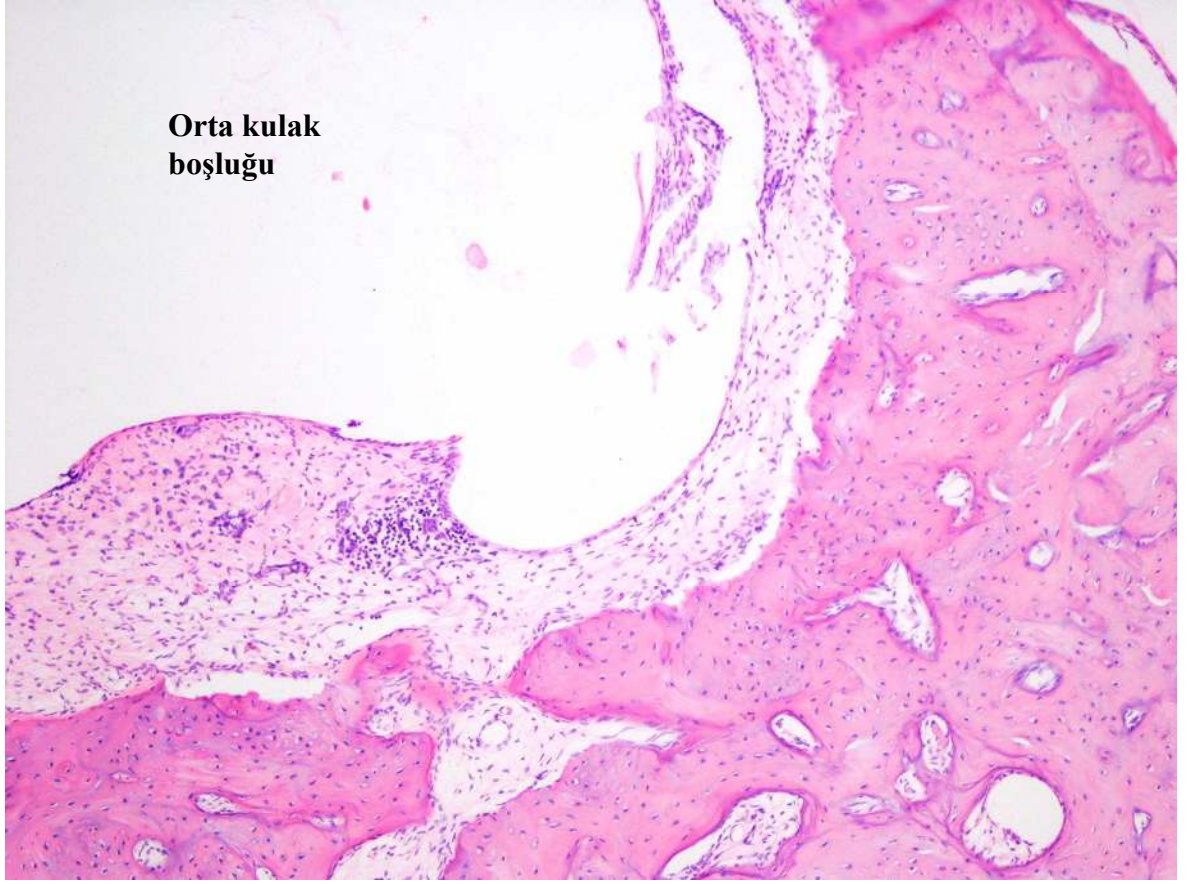
Resim 9: PLA uygulanan kulak:

Normal olarak raporlanan örnekte sağda orta kulak boşluğu, ortada koklea ve koklear sinir kesiti, solda iç kulak yolu izleniyor. Normal örnekte patolojik değişiklik içermeyen koklea kesiti: sol üst skala timpani, ortada skala media ve en altta skala vestibularis; sağ üst köşede Reissner membranı ve hemen devamında stria vaskülaris izleniyor. Tektoryal membran, korti organı ve baziler membran orta bölümde dikkati çekiyor (H&E, x12,5)



Resim 10: PLA uygulanan kulak

Normal örnekte patolojik değişiklik içermeyen koklea kesiti: sağ alt skala timpani, solda skala media; üstte Reissner membranı ve onun da üstünde skala vestibülü, solda stria vaskularis ve altında spiral ligamen izleniyor. Tektoryal membran, korti organında destek hücreleri, dış ve iç titreşim tüylü hücreler ve baziller membran orta bölümde dikkati çekiyor (H&E, x200)



Resim 11: Kontrol kulak

Orta kulak döşeyici epiteli altında odaksal lenfosit topluluğu ile karakterli kronik inflamasyon alanı, sol üstte orta kulak boşluğu (H&E, x100)



Resim 12: PLA uygulanan kulak

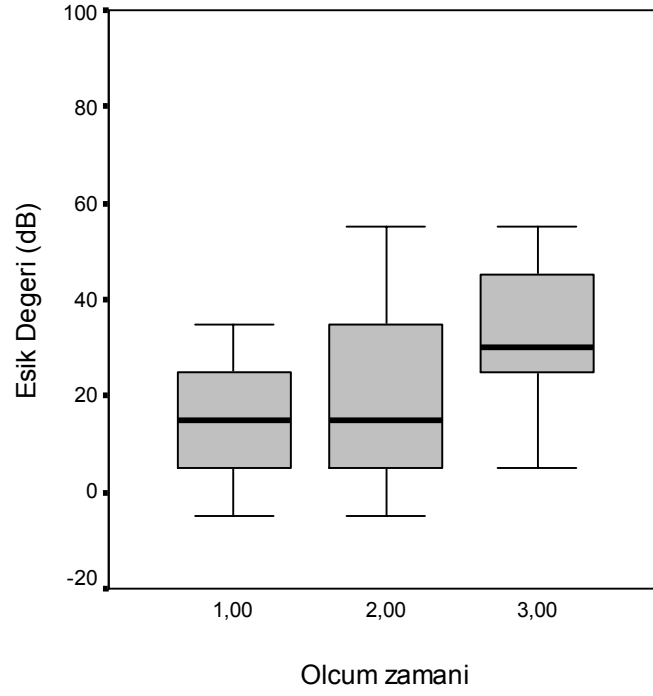
Orta kulak boşluğunda yaygın abse oluşumu, sağda multinükleer dev hücreler ve zeminde yaygın nötrofil lökosit izleniyor (H&E, x12,5).

4.2. ODYOLOJİK BULGULAR

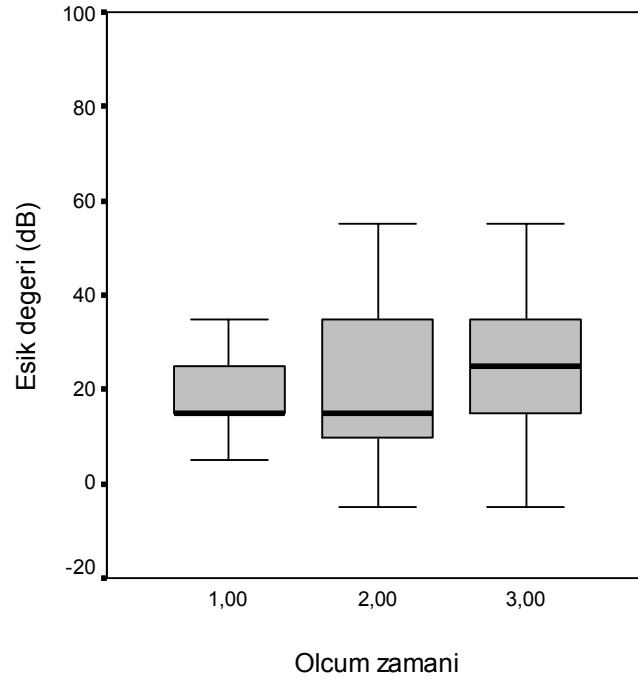
Araştırmaya dâhil edilen 21 erkek cins kobayda uygulama öncesinde her iki kulağın işitme eşikleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. ($p=0,38$, $t=0,89$) Preoperatif kontrol taraf olarak tespit edilen kulakların işitme eşikleri ortalaması $17,8\pm11,8$ dB HL, PLA uygulanacak kulakların ortalama işitme eşikleri $15,4\pm17,7$ dB HL olarak ölçüldü.

Odyolojik incelemede ABR'de kobaylarda daha kolay saptanabilen ilk 3 dalganın ölçümleri esas alındı. Preoperatif kontrol ve PLA uygulanacak tarafın dalga latansları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.($p>0,05$)

İşitme eşikleri hesaplanırken 55 dB HL' deki dalga latansları esas alındı. Uygulamadan sonraki 1. ayda 5 kobayda eşikler 75 dB HL seviyesinde saptanırken, 6. ayda 3 kobayda 75 dB HL seviyesinde ölçüldü. İstatistiksel ölçümler yapılırken 55 dB HL 'den daha yüksek eşikler analize dahil edilmedi ve bu kobaylar ölçüm dışı bırakıldı.



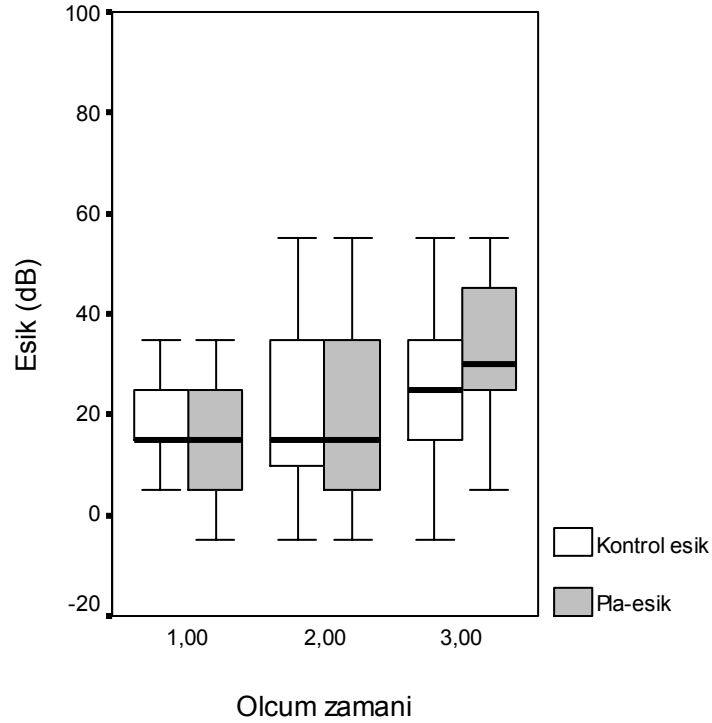
Grafik 1: PLA uygulanan kulakların preoperatif, postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. aydaki işitme eşikleri ortalamaları



Grafik 2: Kontrol kulakların preoperatif, postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. aydaki işitme eşikleri ortalamaları

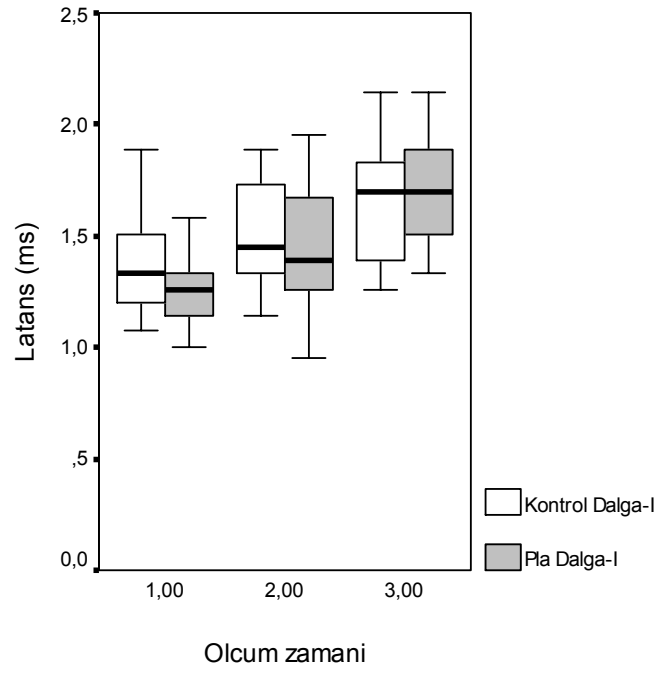
Yukarıda yer alan grafiklerde görüldüğü gibi yapılan her 3 ölçümde de kontrol kulaklar ve PLA uygulanan kulakların eşikleri ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (Grafik 1, Grafik 2)

Kontrol kulaklar ve PLA uygulanan kulakların işitme eşikleri ortalamaları kendi aralarında karşılaştırıldığı zaman elde edilen değerlerde anlamlı bir fark tespit edilmedi. (Grafik 3)

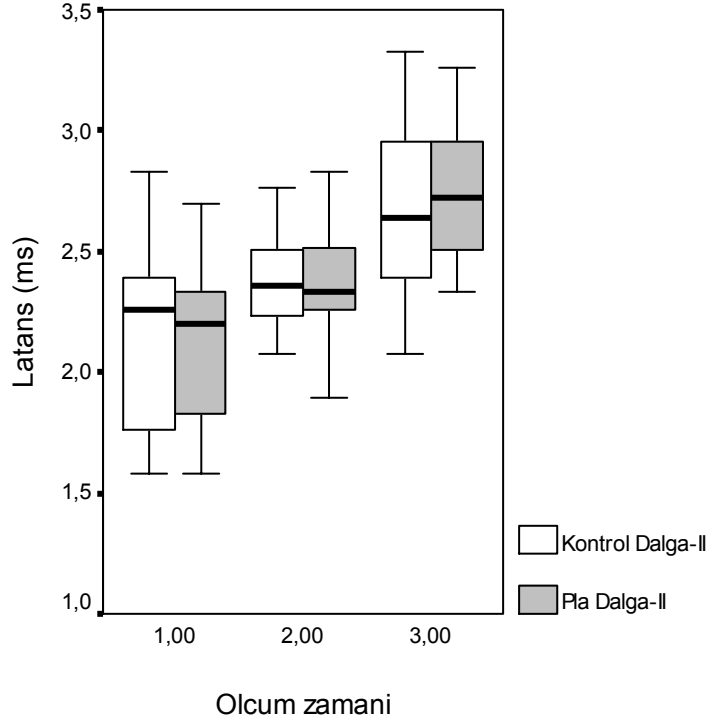


Grafik 3: Kontrol ve PLA uygulanan kulakların işitme eşikleri ortalamasının birbiriyle karşılaştırılması

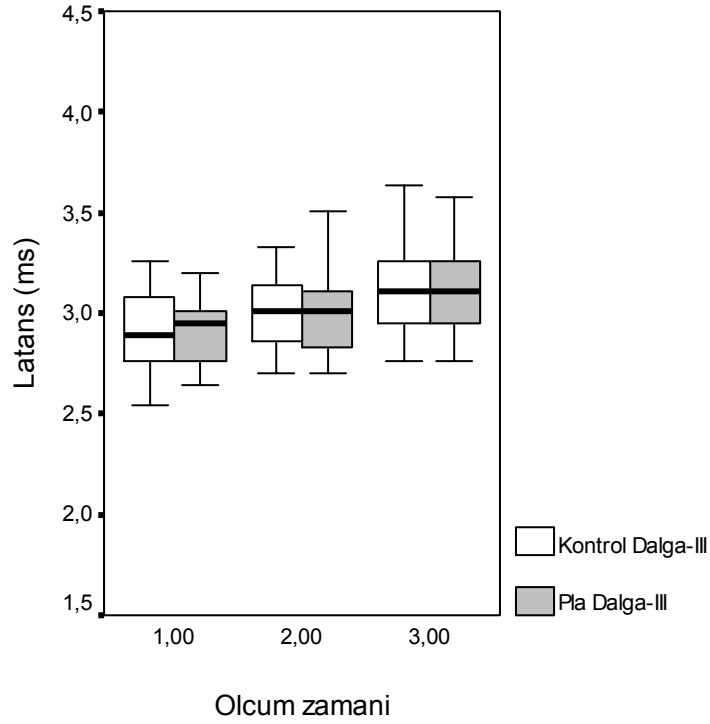
Yapılan ABR ölçümlerinde elde edilen I., II. ve III. dalgaların latanslarında preoperatif ve postoperatif dönem karşılaştırıldığında hafif uzama görülmesine rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmedi. ($p > 0,05$) (Grafik 4, 5, 6)



Grafik 4: Kontrol ve PLA grubunda preoperatif, postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. aydaki I. dalga latansları ortalamaları



Grafik 5: Kontrol ve PLA grubunda preoperatif, postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. aydaki II. dalga latansları ortalamaları

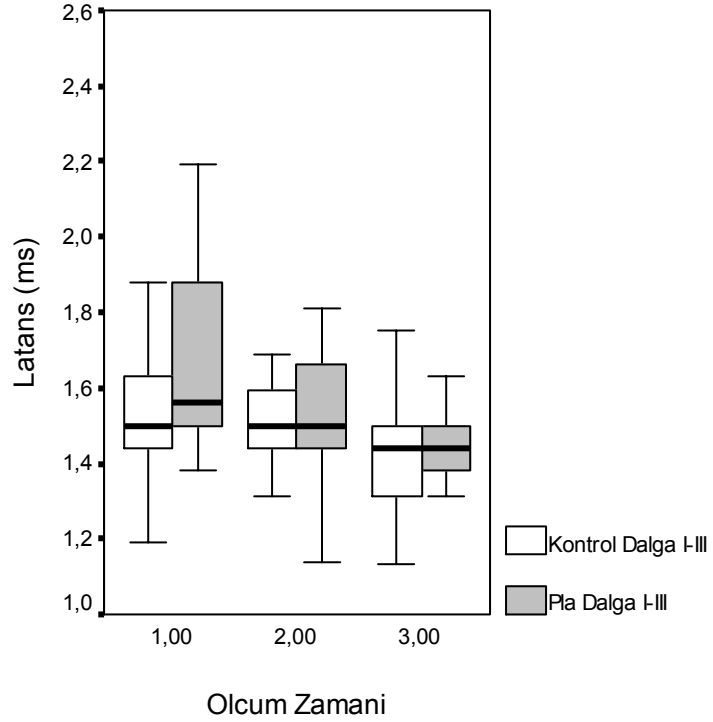


Grafik 6: Kontrol ve PLA grubunda preoperatif, postoperatif 1. ay ve postoperatif 6. aydaki III. dalga latansları ortalamaları

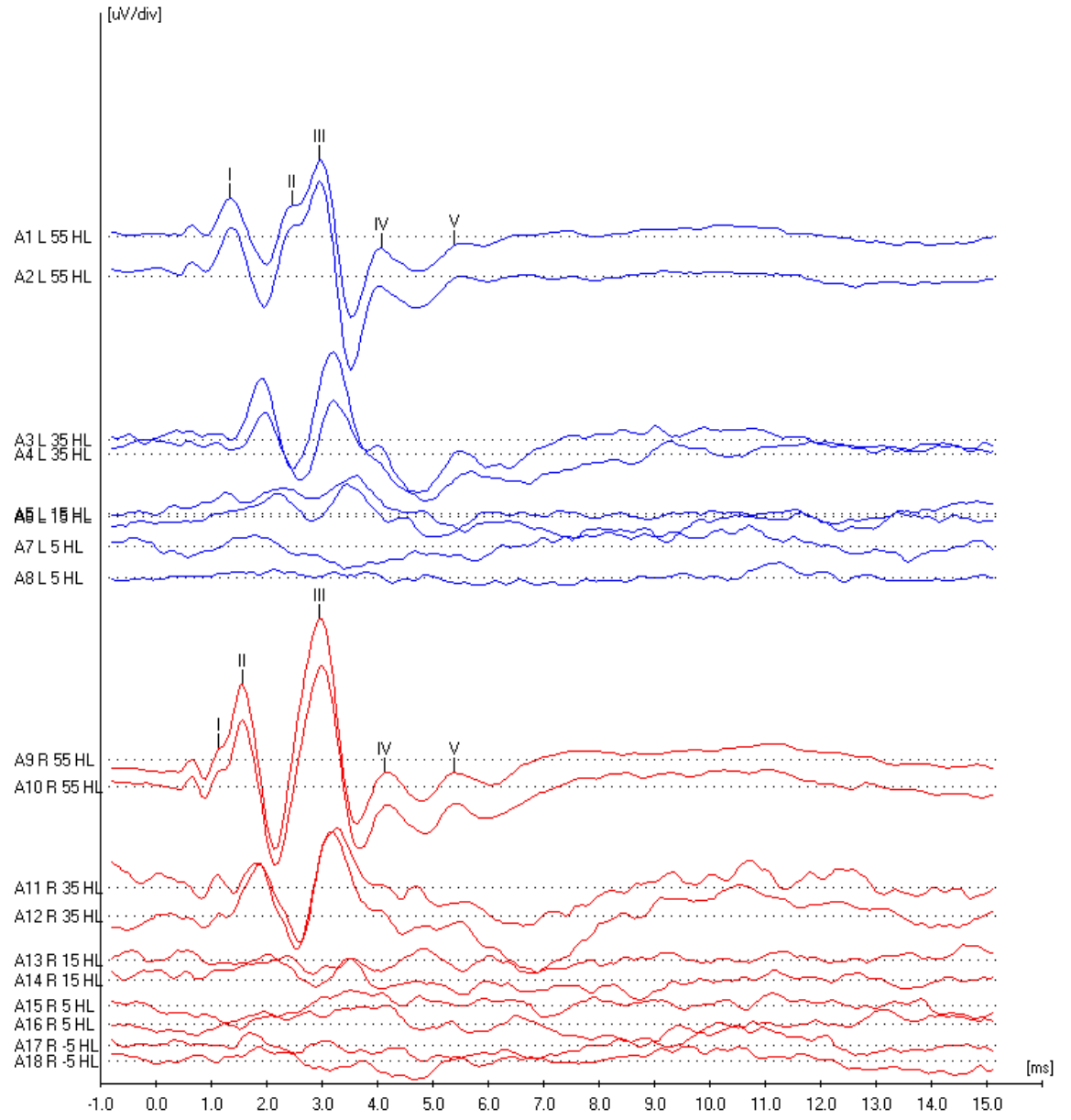
Preoperatif kontrol ve PLA uygulanan kulaklarda I, II ve III. dalga latansları postoperatif 1. ay ve 6. aydaki değerlerle karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark tespit edilmedi. ($p>0,05$) Her iki kulakta postoperatif 1. ve 6. aydaki dalga latansları karşılaştırıldığı zaman ise kontrol kulaklarda anlamlı bir farklılık saptanırken ($p<0,05$), PLA uygulanan kulaklarda sadece III. dalga latansında anlamlı farklılık görüldü.

Preoperatif kontrol ve PLA uygulanan kulakların intermik latansları ile postoperatif 1. aydaki intermik latanslar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak postoperatif 6. ay ile preoperatif değerler karşılaştırıldığında hem kontrol tarafta, hem de PLA uygulanan tarafta intermik latanslar arasında anlamlı bir uzama tespit edildi. Hem kontrol grubu, hem de PLA grubunda latanslarda görülen uzamanın yapılan cerrahi işleme ve tur travmasına bağlı olduğu düşünüldü.

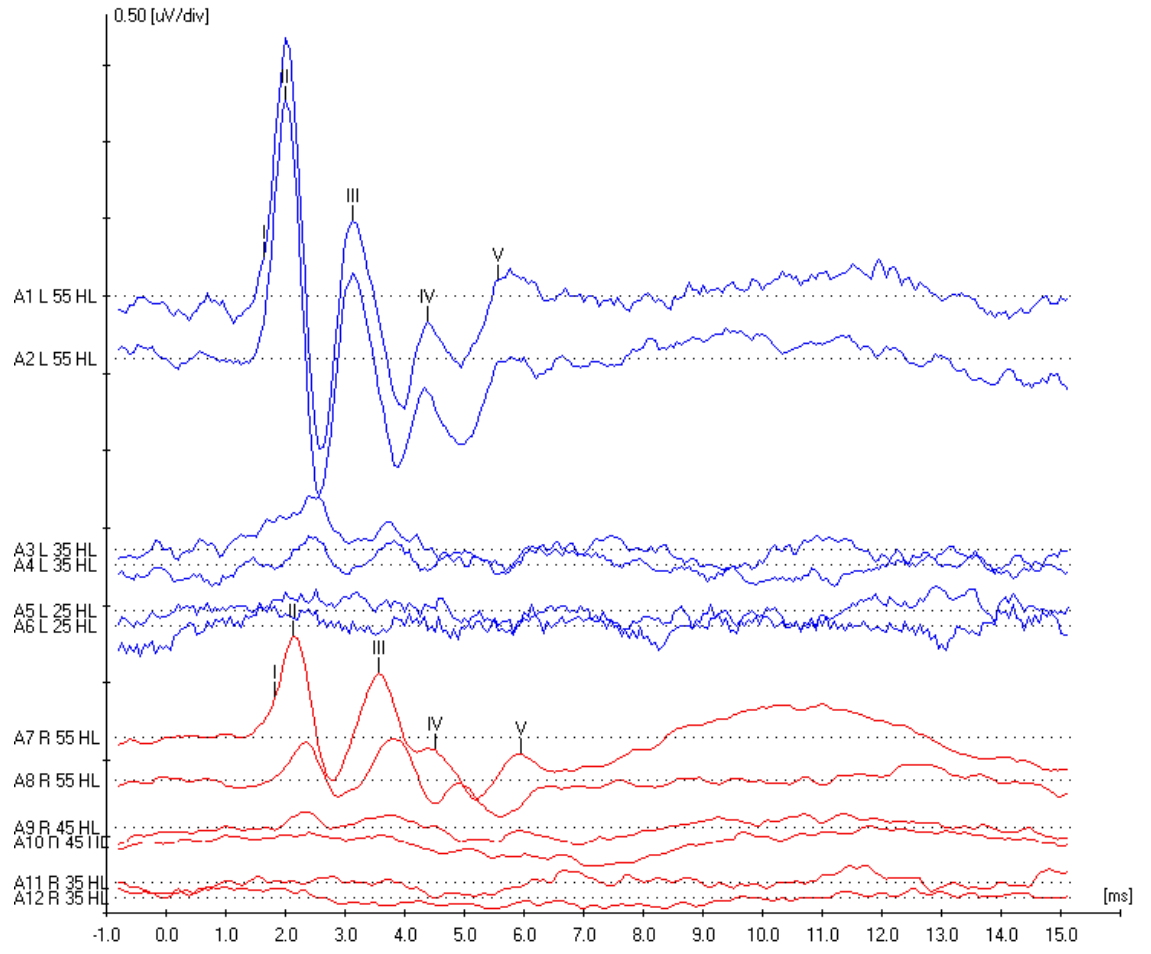
Altıncı ayda yapılan ölçümlerde kontrol tarafı ve PLA uygulanan tarafın I-III. dalga intermik latansları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. ($p=0,06$) (Grafik 7)Yine 6. aydaki işitme eşiklerinde her iki taraf arasında anlamlı bir fark yoktu. ($p=0,05$) Kontrol tarafın işitme eşikleri ortalaması $27,5\pm18,33$ dB HL, PLA uygulanan tarafın işitme eşikleri ortalaması $30,5\pm15,03$ dB HL tespit edildi. İşitme eşiklerinde uygulamadan önceki değerler ile uygulamadan 6 ay sonraki değerler arasında hem kontrol grubunda, hem de PLA grubunda anlamlı olmayan hafif bir uzama tespit edildi. Ancak preoperatif ve postoperatif 6. aydaki dalga morfolojilerinde bozulma saptanmadı. Eşik değerlerindeki uzamanın cerrahi uygulamaya bağlı olduğu ve iletim tipi işitme kaybı sonucu olduğu düşünüldü.



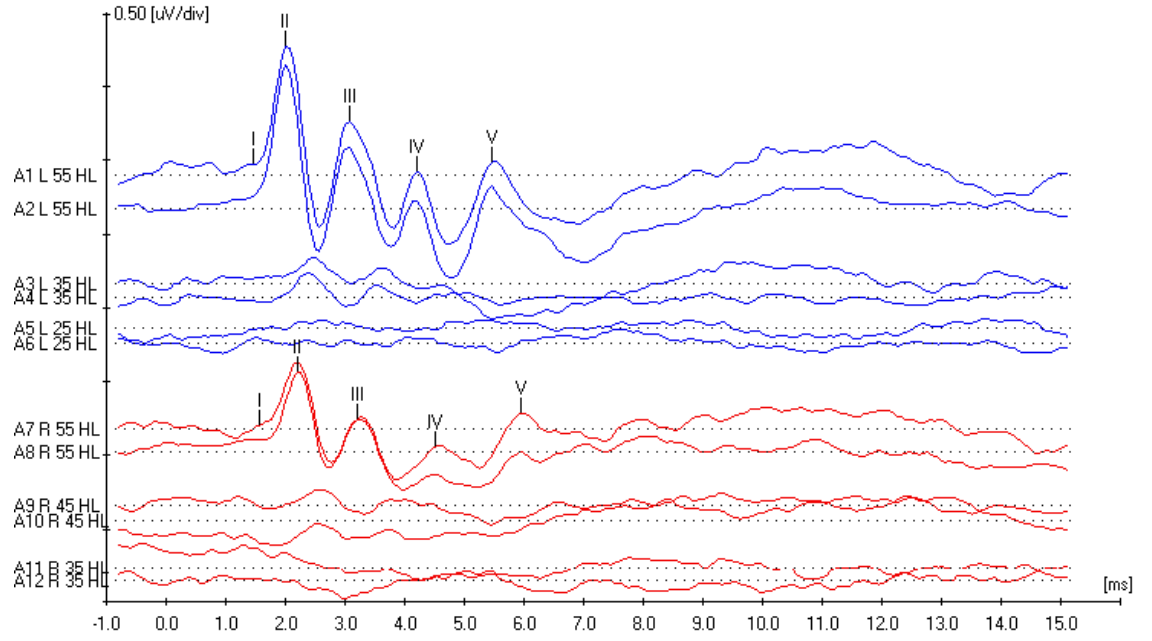
Grafik 7: Kontrol ve PLA uygulanan kulakta I-III. dalga intermik latansları ortalamaları



Şekil 3: Uygulama öncesi ABR değerleri



Şekil 4: Aynı kobayın postoperatif 1. aydaki ABR kaydı



Şekil 5: Aynı kobayın postoperatif 6. aydaki ABR kaydı

5.TARTIŞMA

Adeziv otit tedavisinde konservatiften en agresif tedaviye kadar değişebilen çeşitli tedavi yaklaşımları mevcuttur. Tıpkı sınıflandırmasında olduğu gibi uygulanan cerrahi yaklaşımlar da kişiden kişiye değişmektedir. Adeziv otitlerde tedavi sonuçları cerrahi çok memnun edici olmamakla birlikte, bazı yazarlar tarafından %34 oranında başarı sağlandığı belirtilirken, bazıları da %60–80 oranlarında başarı elde ettiklerini belirtmektedir.

Kronik kulak hastalıklarında başarılı cerrahinin anahtarı yeterli orta kulak havalanmasının sağlanmasıdır. Orta kulak havalanmasını etkileyen birçok faktör mevcuttur. Özellikle orta kulak mukozası sadece bir örtü görevi üstlenmez, aynı zamanda kulağın fonksiyonel bir parçasıdır. Postoperatif dönemde başarıyı etkileyen en önemli faktörlerden birisi timpanik kavite ve mastoid kavitenin mukozal rejenerasyonudur. Bu mukozanın zarar görmesi ya da fonksiyon gösterememesi durumunda, orta kulak havalanmasının bozulmasına bağlı olarak timpanik membranda kontrol edilmesi güç atelektaziler, kolesteatom oluşumu ve orta kulakta negatif basınca bağlı olarak greft membranının retraksiyonu sonucu başarısız timpanoplastiler meydana gelebilmektedir. Bu nedenle kronik otit cerrahisi sırasında mukozanın korunması gereklidir. Orta kulağın yeterli havalanamadığı durumlarda postoperatif erken dönemde greft zar retraksiyonu ve perforasyonu engellemek için iki doku arasına konulacak bir adezyon bariyer filmi komplikasyonların önlenmesinde önemli bir rol oynayacaktır.

Operasyon sonrasında orta kulakta atelektazi ve adezyonu engellemek için silikon elastomer şeritler (Silastic, Duralastic, Silverdale, WA), polytef (Teflon, Ethicon, Cincinnati , OH), sponjel (Gelfoam) ve jelatin film (Gelfilm, Upjohn, Kalamazoo, MI), polytetrafluoroethylene (Gore-Tex®) gibi değişik materyaller kullanılmış; orta kulak mukozası transplantasyonu gibi değişik ameliyat metodları denenmiştir.

Silikon materyaller 1968'den bu yana otolaringolojik cerrahi işlemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar çoğu hayvan çalışmasında silastik şeritlerin

adezyonu önlediği söylene de bazı çalışmalarda da kulak zarı ve promontoryum arasında fibrozisi arttırarak adezyonu önlemede başarısız olduğu gösterilmiştir. Deneyimlerimiz göstermektedir ki, bazı vakalarda absorbe olmayan silastik şeritlerin kullanımı ile yabancı cisim reaksiyonu meydana gelerek granülasyon dokusu oluşmakta ve bu yapılar da aynı kulağa yapılacak ikinci bir operasyonda uygulanan cerrahi işlemi zorlaştırmaktadır. Ayrıca orta kulakta kullanılan silastik şeritler konulduğu yerden hareket ederek fibröz doku oluşumuna yol açabilmektedir.

Jelatin sponjel yaklaşık 40–60 günde proteolitik enzimlerle parçalanarak absorbe olabilen, gözenekli bir yapıya sahiptir. Kulak cerrahisinde hem timpanik membran ve kemikçik zinciri desteklemek, hem de hemostaz amaçlı kullanılmaktadır. Ancak yapılan hayvan çalışmalarında sağlam orta kulak mukozası üzerinde uzun dönemde fibrozis meydana getirmezen, orta kulak mukozasının soyulduğu durumlarda ciddi kemik hiperplazisine yol açtığı ve anlamlı derecede fibrozis ve mukozal kalınlaşmaya neden olduğu saptanmıştır. Sponjel bakteriyel çoğalma için potansiyel bir zemin oluşturup, abse oluşumuna da neden olabilmektedir. Timpanoplasti operasyonlarında kullanımında absorbsiyonda başarısızlık, ateş ve işitme kaybı gibi yan etkiler görülebilmektedir. Sonuç olarak, orta kulak boşluğunda cerrahi sonrası oluşan fibrozis ve skar dokusu orta kulağın havalanmasını etkilemekte ve maksimum işitmeyi bozabilmektedir.^{74, 75}

Deneyisel çalışmalarda timpanik sinirin kesilmesinden sonra oluşan tubal kas refleksiv cevaplarındaki ani kayıpların önemli sonuçlar doğurduğu belirtilmektedir. İlk olarak orta kulak havalanmasının bozulmasına neden olacak bir seri patofizyolojik süreç meydana gelmektedir. Promontoryumdaki timpanik sinir otitis media erken safhalarında viral ya da bakteriyel nedenle oluşan inflamasyondan etkilenirse, nöral fonksiyonda oluşan değişiklik orta kulaktan beyine kadar olan sensöryal iletileri engeller. Bunun sonucunda tubal fonksiyon etkilenir ve orta kulak havalanması bozulur. Yine benzer şekilde kronik kulak hastalıklarının cerrahisi sırasında promontoryum üzerindeki kalınlaşmış mukozayı kaldırırken oluşan timpanik sinir diseksiyonu postoperatif tubal fonksiyonların yeniden kazanılmasını etkilemektedir.⁴⁰

Timpanik boşluğun uzun süreli inflamatuvar ürünlere maruz kalması adeziv otitis media gelişimi için önemli bir faktördür. Östaki tüpünün tıkanıklığı sonucu oluşan inflamasyon düzelmiş olsa bile, kulak zarının bir kez promontoryum mukozasına adezyonu koruyucu tedavileri etkisiz hale getirmekte ve başarıyı azaltmaktadır. Hayvan deneylerinde mukozal hasar yapan bir solüsyonun orta kulağa enjeksiyonundan sonra 3. ayda östaki tüpündeki inflamatuvar bulguların düzelmesine rağmen, kulak zarının promontoryuma adezyonunun devam ettiği görülmüştür. Östaki tüpü mukosiliyer fonksiyonu sayesinde kimyasal hasara karşı daha dayanıklıdır.⁷⁶ Yapılan çalışmalarda özellikle sekretuar otitlerde, kronik otitlerde ve atelektazi durumlarında östaki tüpünün anatomik olarak açık olduğu ve normal histolojik bulgular tespit edilmiştir.^{26, 27, 28, 76}

Cerrahi sonrası oluşan ya da kronik inflamasyona bağlı olarak gelişen granülasyon dokusu kalıcı fibrozis ve adezyon oluşumuna neden olabilmektedir. Çeşitli hayvan çalışmaları göstermektedir ki, yara iyileşmesi sırasında normal mukoza rejenerasyonu olmaksızın granülasyon dokusu fibrozise dönüşmekte, buna bağlı olarak orta kulak fonksiyonunun bozulmasıyla kulak zarında retraksiyon ve takibinde adezyon meydana gelmektedir. Hayvan çalışmalarında elde edilen histolojik bulgular insan kulağındaki adeziv otitis mediada da benzer şekilde görülmekte ve tekrarlayan inflamasyonlar adezyona neden olmaktadır.⁷⁶

Orta kulak atelektazileri ventilasyon tüpleriyle reversibl hale gelebilir. Atelektazi ve adeziv otitis media genellikle efüzyonlu otitis media ile birlikte görülür. Bu kulaklarda efüzyonlu otitis medianın düzelmesi, attik ve mastoidin havalanmasının sağlanmasına rağmen yine de kollabe bir orta kulak kalır ve işitme kaybının görüldüğü ilerlemiş olgularda atelektatik membranı güçlendirmek için miringoplasti gerekebilir.³⁰ Bu gibi vakalarda erken dönemde atelektatik membranı güçlendirmek ve erken dönemde oluşabilecek adezyonları önlemek için PLA film şeritler orta kulak mukozası üzerine konulabilir.

Pars tensanın postero-süperiorundaki lamina propria anteriorundan daha incedir ve daha önce anlatılan mekanizmalarla bu bölgede retraksiyon oluşumu daha sıktır.

Retrakte kulak zarının kaldırılmasından sonra özellikle bu bölgenin desteklenmesi erken dönemde tekrar retraksiyonun oluşumunu engelleyecektir. Greft zarı ve kemikçik sistemini desteklemede sıklıkla kullanılan sponjel bile orta kulakta fibrozis ve adezyonlara neden olabilmektedir. Çalışmamızda kullandığımız PLA bariyer filmi olumlu özellikleriyle orta kulakta destek amaçlı kullanmak için ideal bir materyaldir. Yara iyileşmesi sırasında kulak zarına destek olarak medializasyonunu ve sonradan gelişebilecek adezyonu önleyebilir.

Deneysel bir hayvan çalışmasında çinçilla türü farelerin orta kulağına konulan polilaktid implantların belirgin bir inflamatuvar reaksiyona neden olmadığı, implantların üzerinde bakteriyel kolonizasyon bulunmadığı ve koklea bazal turunda saçlı hücre kaybına neden olmadıkları saptanmıştır.⁷⁷ Çalışmamız PLA materyalinin kulakta kullanımı ve ABR ile ototoksisitenin ölçüldüğü literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle yeterli değildir. Bununla birlikte, elde edilen sonuçlar gelecekte bu konuda yapılacak çalışmalara öncü olacaktır. Bu çalışmaya dayanarak orta kulak cerrahisinde sadece mukozal yüzeylerde değil, aynı zamanda otoskleroz cerrahisinde takılan piston ile kulak zarı arasında kullanımını da önermekteyiz. Bu sayede bariyer film zarın pistona yapışmasını engelleyebilir ve daha iyi bir işitme sağlayabilir. Ayrıca PLA film bariyer fasiyal rekonstrüksiyon operasyonlarında fasiyal-hipoglossal sinir anastomozlarında anastomoz çevresine sarılarak fibrozis oluşmadan daha iyi bir yara iyileşmesini sağlayabilir. Hatta düşüncelerimizi ilerletecek olursak parotidektomi sonrası cilt ile fasiyal sinir arasına konularak postoperatif oluşabilecek Frey sendromu gibi komplikasyonların gelişimini engelleyebilir. Son zamanlarda tüp yapısındaki PLA materyalleri vaskülarizasyona izin veren gözenekli yapısı ve biyolojik uyum özelliği sayesinde sinir anastomozlarında bir çeşit köprü oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu materyaller sayesinde schwann hücreleri arasındaki bağlantı sağlanarak periferik sinir rejenerasyonu geliştirilmektedir.⁷⁸ Sonuç olarak PLA film bariyer kulak burun boğazda başta adeziv otit gibi kulak operasyonları olmak üzere çoğu alanda kullanılabilir, cerrahın işini çok kolaylaştıran ve nörotoksisitesi tespit edilmeyen, adezyonu engelleyici bir materyaldir.

6. SONUC

Kronik kulak hastalıklarında cerrahi başarıyı elde etmenin şartlarından birisi operasyon sonrası sağlam ve fonksiyonel bir orta kulak mukozası bırakmak ve iyi havalandan bir orta kulak elde etmektir. Orta kulakta yapışıklıkların olduğu, havalandanmanın yetersiz olduğu durumlarda postoperatif perforasyon, retraksiyon ve adezyon gelişimi, işitmenin bozulması ve de kolesteatom gibi sonuçlar kaçınılmazdır.

Orta kulak rekonstrüktif cerrahisinde adezyonu önlemek için değışik materyaller kullanılmaktadır. Ancak bunların bir takım avantajları ve dezavantajları mevcuttur. PLA adezyonu önleyici filmler biyouyumu sayesinde vücut tarafından kolayca kabul edilebilen ve cerrahın işini kolaylaştıran materyallerdir.

Polilaktidler ortopedi, kraniyomaksillofasiyal, ürolojik, jinekolojik ve kardiyovasküler operasyonlarda sıklıkla kullanılan implant materyalleridir. Günümüze kadar literatürde insanda orta kulak cerrahisinde kullanımı ile ilgili bilgi rapor edilmemiştir. Çalışmamız göstermektedir ki, polilaktik asit içeren materyaller çevre dokulara iyi uyum sağlaması ve ototoksik olmaması nedeniyle iyileşme aşamasında başarılı bir şekilde kullanılabilir. Bu çalışma insan rekonstrüktif orta kulak cerrahisinde polilaktidlerin kullanımı ile ilgili gelecekte yapılacak çalışmalara öncü olacak araştırmalardan birisidir.

Greft zarı ve kemikçik sistemini desteklemede sıklıkla kullanılan sponjel bile orta kulakta fibrozis ve adezyonlara neden olabilmekteyken, PLA implantlar belirgin bir inflamatuvar reaksiyona neden olmadan ve üzerinde bakteriyel bir kolonizasyon oluşmasına izin vermeden yara iyileşmesi sırasında orta kulaktaki adezyonları önleyebilmektedir.

Çalışmamızda PLA film şeritlerin nörotoksisitesi ABR ölçümleri ile araştırılmış ve kontrol gurubuyla PLA uygulanan kulaklar arasında ototoksisite lehine anlamlı bir bulgu ile karşılaşılmamıştır. Periferik sinir onarımında beyin cerrahisi ya da ortopedi gibi diğler branşlar tarafından da kullanılan bu materyalin koklear sinir ve orta kulak mukozası için toksik olmadığı gösterilmiştir.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada yara iyileşmesi sırasında komşu yüzeyler arasında adezyon gelişimini önleyen polilaktik asid (PLA) film bariyerin kobay orta kulağına etkilerinin odyometrik ve patolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu amaçla 21 erkek albino kobay çalışmaya dahil edildi. Kobayların her birinin bir kulağı çalışmanın kontrol grubunu, diğer kulağı PLA uygulanan grubu oluşturdu. Genel anestezi altında kobayların kulak zarları mikroskopla değerlendirilerek işitsel beyin sapı cevap ölçümü (ABR) ile işitme eşik değerleri ve dalga latansları bulundu. Takiben kobay timpanik bullasında bir pencere açılarak PLA orta kulağa yerleştirildi. Kontrol tarafında sadece bulla penceresi açıldı, her iki taraf da bonewax ile kapatıldı. Uygulama sonrası 1. ve 6. aylarda ABR ile eşikler ve dalga latansları değerlendirildikten sonra kobaylar sakrifiye edilerek temporal kemiklere histopatolojik inceleme yapıldı.

Bulgular: Kontrol ve PLA grupları karşılaştırıldığında uygulama öncesi ve uygulama sonrası 1. ay ABR ölçümlerinde işitme eşikleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. 6. aydaki ölçümlerde eşiklerde uzama görüldü, ancak dalga morfolojileri normaldi. Her iki tarafın dalga latansları arasında uygulama sonrası ölçümlerde uygulama öncesi ölçümlere oranla hafif uzama görülmesine rağmen, bu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi($p>0,05$). Her iki grupta da preoperatif ve 1. ay intermik latans değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklar saptanmazken, 6. ayda ölçülen intermik latanslarda her iki grupta da preoperatif sonuçlara göre uzama görüldü. Bu sonuçların cerrahi işleme ve tur travmasına bağlı olduğu düşünüldü. Hiçbir ölçümde dalga morfolojisinde bozukluk saptanmadı. Patolojik incelemede normal bulguların yanı sıra inflamasyona ait nonspesifik değişiklikler de saptandı.

Sonuç: PLA film bariyer kulak operasyonları olmak üzere çoğu alanda kullanılabilecek, cerrahın işini kolaylaştıran ve toksisitesi tespit edilmeyen, adezyonu engelleyici bir materyaldir.

8. SUMMARY

Objective : Our aim was to assess any toxic effect of polylactic acid (PLA) film barrier used for postoperative adhesion prevention in the middle ear in guinea pig.

Material and Method: 21 male albino guinea pigs were included in the study. Each pig was allocated both as the study group on one side ear, and as the control group regarding on the other side ear. All pigs initially underwent evaluation of tympanic membranes microscopically, auditory brainstem response (ABR) measurements, and hearing thresholds and wave latencies under general anesthesia. In the control group sided ear tympanic bulla fenestration was performed only. Whereas in the study group sided ear, PLA film barrier was laid on the surface of middle ear cavity after tympanic bulla fenestration. Incisions were closed with bonewax.

In postoperative the first and sixth months ABR measurements, hearing thresholds and wave latencies were conducted. All pigs were sacrificed on the sixth month for histopathologic evaluation of temporal bones.

Results: In regard of hearing thresholds, no statistical difference was observed among both groups neither preoperatively nor on the first and on the sixth months postoperatively. Although statistically insignificant, postoperative wave latencies were mildly longer than preoperative measurements in both groups. ($p>0,05$) Interpeak latency measurements were similar both in preoperative and postoperative the first month for both groups whereas postoperative sixth month's measurements revealed longer latencies which was attributed to surgical trauma caused by drilling. None of wave morphologies were abnormal. Histopathologic evaluation apart from normal findings revealed non-specific changes.

Conclusion: PLA film barrier, apart from other commonly used surgical procedures, may be beneficial also in otologic surgery. No toxic effect has been determined. Its application eases surgical manipulation by adhesion prevention.

KAYNAKLAR

- ¹ Cooper G, Schiller AL. External anatomy. In: Cooper G, ed. Anatomy of the Guinea Pig, Cambridge: Harvard Univ Pr, 1974: 3–17.
- ² Öztürk R. Guinea Pig Kulak Cerrahi Anatomisi. Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. KBB Uzmanlık Tezi, İstanbul 2003.
- ³ Asarch R, Abramson M, Litton WB. Surgical anatomy of the guinea pig ear. Ann Otol Rhinol Laryngol 84: 250–255, 1975
- ⁴ Göksu N, Hazıroğlu R, Kemaloğlu Y, Karademir N, Bayramoğlu I, Akyıldız N. Anatomy of the Guinea pig temporal bone. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101:699–704.
- ⁵ Şehitoğlu MA, Üneri C, Çelikoyar MM, Üneri A, Surgical anatomy of the guinea pig middle ear. Ear Nose Throat J 69: 91–97, 1990
- ⁶ Sütbeyaz Y, Karaşen M. Guinea pig temporal kemik anatomisi. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 1998; 5; 3: 173–7
- ⁷ Kayhan FT, Algün Z. A histologic study on temporal bone of guinea pigs. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 2003; 10 (2):51–57.
- ⁸ Ingham N J, Thornton S K, Comis S D, Withington D J. The Auditory Brainstem Response of Aged Guinea Pigs . Acta Otolaryngol (Stockh) 1998; 118: 673–680
- ⁹ Genç A, Belgin E. Temel Odyoloji. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ed: Can Koç. Güneş Kitabevi Ltd Şti, Ankara. 2004: 83-85
- ¹⁰ Wada S, Starr A. Anatomical bases of binaural interaction in auditory brain-stem responses from guinea pig. Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 1989; 72: 535–544

- ¹¹ Wada S, Starr A. Generation of Auditory Brain Stem Responses (ABRs). II. Effects of Surgical Section of the Trapezoid Body on the ABR in Guinea Pigs and Cat. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1983; 56: 340–351
- ¹² Wada S, Starr A. Generation of Auditory Brain Stem Responses (ABRs).III. Effects of Lesions of the Superior Olive, Lateral Lemniscus and Inferior Colliculus on the ABR in Guinea Pig. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*.1983; 56: 352–366
- ¹³ Özbilen S: Kronik Süpüratif Otitia Media, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 1. Baskı, Onur Çelik (ed), Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2002, 160–163
- ¹⁴ Kirazlı T. Adhezif Otitis Media. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005, 1(7): 50-53
- ¹⁵ Lim DJ. Human tympanic membrane. An ultrastructural observation. *Acta Otolaryngol* 1970;70(3):176–86
- ¹⁶ Osborn M, Weber K. Intermediate filament proteins: a multigene family distinguishing major cell lineages. *Trends in Biochem Sci* 1986; 11: 469–472
- ¹⁷ Ruah CB, Schachern PA, Paparella MM, et al. Mechanisms of retraction pocket formation in the pediatric tympanic membrane. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118(12):1298-305
- ¹⁸ Luntz M, Fuchs C, Sade J. Correlation between retractions of the pars flaccida and the pars tensa. *J Laryngol Otol* 1997;111(4) :322–4

- ¹⁹ Ars BMJ. Tympanic membrane-retraction pockets. In: Charachon R, Ibanez E. G. (eds) : Long term results and indications in otology and otoneurosurgery. Amsterdam, Kugler and Ghedini Pub. 19–31, 1991
- ²⁰ Akyıldız N. Otitis Medianın Sekelleri, Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi I. 1. baskı. Necmettin Akyıldız (ed) Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 1998, 452-461
- ²¹ Cantekin El, Doyle WJ, Phillips DC. et al. Gas absorption in the middle ear. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 1980;89 (3 Pt 2) :71–5
- ²² Sade J, Fuchs C. Secretory otitis media in adults: II: the role of mastoid pneumatization as a risk factor. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997;106: 37–40
- ²³ Danner C.J. Middle Ear Atelectasis: What Causes It and How Is It Corrected? Otolaryngol Clin N Am 2006;39: 1211–1219
- ²⁴ Ars B. Tympanic membrane. Retraction pocket. Acta Otolaryngol Belg 1995;49(2):163–71
- ²⁵ Magnuson B. The atelectatic ear. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1981;3(1):25–35
- ²⁶ Sade J, Luntz M, Yaniv E, Yurovitzki E, Berger G, Galreuter I: The Eustachian Tube Lumen In Chronic Otitis Media. Am J Otol. 1986; 7(6): 439–442
- ²⁷ Bluestone CD, Doyle WJ. Anatomy and Physiology of Eustachian Tube and Middle Ear Related to Otitis Media. J Allergy Clin Immunol. May 1988; 81 (5): 997–1003
- ²⁸ Tos M, Wiederhold M, Larsen P. Experimental Long-term Tubal Occlusion in Cats. Acta Otolaryngol (Stockh) 1984; 97: 580–592

- ²⁹ Elner A. Quantitative studies of gas absorption from the normal middle ear. *Acta Otolaryngol* 1977; 83: 25–28
- ³⁰ Chole A. R, Sudhoff H. H. Chronic Otitis Media, Mastoiditis and Petrositis. *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 4th edition. Charles W. Cummings (ed.) Elsevier Mosby, 2005, pp 2988- 3012
- ³¹ Sade J, Halevy A, Hadas E. Clearance of middle ear effusions and middle ear pressure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85 (2, suppl 25 Pt 2):58–62
- ³² Ikarashi F, Nakano Y, Okura T. The relationship between the degree of chronic middle ear inflammation and tympanic bulla pneumatization in the pig as animal model. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994; 251: 100–104
- ³³ Sade J. On the Function of the Pars Flaccida: Retraction of the Pars Flaccida and Buffering of Negative Middle Ear Pressure. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 289–292
- ³⁴ Sade J, Fuchs C, Luntz M. The Pars Flaccida Middle Ear Pressure and Mastoid Pneumatization Index. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 284-287
- ³⁵ Akyıldız N. Sekretuar Otitis Media. Kulak hastalıkları ve Mikrocerrahisi 1. baskı. Necmettin Akyıldız (ed) Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara. 1998, 103-122
- ³⁶ Ars B, Wuyts F, Heyning P, Miled I, Bogers J, Marck E. Histomorphometric Study of the Normal Middle Ear Mucosa. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 704–707
- ³⁷ Sade J, Weismann Z: Middle ear mucosa secretory otitis media. *Arch Oto-Rhino-Laryngol*. 215: 195–205, 1977

- ³⁸ Ito J, Oyagi S, Honjo I. Autonomic Innervations in the Middle Ear and Pharynx. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993; Suppl. 506: 90–93
- ³⁹ Eden A R, Gannon P J. Neural Control of Middle Ear Aeration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 133–137
- ⁴⁰ Eden A R, Laitman J T, Gannon P J. Mechanisms of Middle Ear Aeration: Anatomic and Physiologic Evidence in Primates. *Laryngoscope* 1990; 100: 67-75
- ⁴¹ Schacherm P A, Paparella M M, Duval A J, Choo Y B. The Human Round Window Membrane. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1984; 110; 15-21
- ⁴² Eden A R. Neural Connections Between the Middle Ear, Eustachian Tube and Brain. *Ann Otol* 1981; 90: 566-569
- ⁴³ Buckingham RA, Stuart DR, Girgis SJ, Geick MR, McGee TJ. Experimental evidence against middle ear oxygen absorption. *Laryngoscope* 1985;95: 437–442
- ⁴⁴ Hergils L, Magnuson B. Morning pressure in the middle ear. *Arch Otolaryngol* 1985;111 (2); 86–9
- ⁴⁵ Luntz M, Sade J. Daily fluctuations of middle ear pressure in atelectatic ears. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99(3 Pt 2) :201–4
- ⁴⁶ Elner A. Gas Diffusion Through the Tympanic Membrane. A Model Study in the Diffusion Chamber. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1970; 69: 185–191
- ⁴⁷ Hergils L, Magnuson B. Regulation of Negative Middle Ear Pressure Without Tubal Opening. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 1442–1444

- ⁴⁸ Sade J, Berco E. Atelectasis and secretory otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85(2, Suppl 25 Pt 2):66-72
- ⁴⁹ Tos M. Atrophy of the tympanic membrane in surgery and pathology of the middle ear. Presented at the International Conference on the Post Operative Evaluation in Middle Ear Surgery. 1982
- ⁵⁰ Ohnishi T, Shirahata Y, Fukami M, et al. The atelectatic ear and its classification. *Auris, Nasus, Larynx* 1985;12(Suppl 1):211–3
- ⁵¹ Dornhoffer JL. Surgical management of the atelectatic ear. *Am J Otol* 2000;21(3):315–21
- ⁵² Sade J. Atelectatic tympanic membrane: histologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:712–6
- ⁵³ Hellstrom S, Laurent C. Hyaluronan and healing of tympanic membrane perforations.
An experimental study. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1987; 442 : 54–61.
- ⁵⁴ Ng M, Linthicum F. Long-Term Effects of Silastic® Sheeting in the Middle Ear. *Laryngoscope* 102: 1992, 1097-1102
- ⁵⁵ Black J. Biological Performances of Materials, Fundamental of Biocompatibility, Marcel Dekker, New York. 1981
- ⁵⁶ Brady J.M., Cutright DE., Miller RA., Battistone GC. Resorption Rate, Route of Elimination and Ultrastructure of the Implant Site of Polylactic Acid in the Abdominal Wall of the Rat. *J.Biomed. Mater. Res.* 7 :155–166,1973

- ⁵⁷ Hollinger JO., Battistone GC., Biodegradable Bone Materials, Synthetic Polymers and Ceramics Clin. Orthop. 207:290–305, 1973
- ⁵⁸ Kulkarni RK., Pani KC., Neuman C., Leonard F. Polylactic Acid for Surgical Implants. Arch. Surg. 93: 839–843, 1966
- ⁵⁹ Pistner H., Gutwald R., Ordnung R., Reuther J., Muhling J. Poly(L-lactide) : A Long Term Degradation Study In Vivo : Biological Results Biomaterials 14: 671-677, 1993
- ⁶⁰ Avital S., Bollinger T.J., Wilkinson J.D., Marchetti F., Hellinger M., Sands L.R. Preventing Intra-Abdominal Adhesions With Polylactic Acid Films: An Animal Study. Dis Colon Rectum 48: 153–157, 2005
- ⁶¹ Barrows T. H. Synthetic Bioabsorbable Polymers, Advanced Concepts, 17, 243. 1990
- ⁶² Bergsma JE., De Bruijn WC., Rozema FR., Bos RP., Boering G: Late degradation tissue response to poly (L-lactide) bone plates and screws. Biomaterials 16: 25–31, 1995
- ⁶³ Bessho K., Lizuka T., Murakami K : A bioabsorbable poly-L-lactide miniplate and screw system for osteosynthesis in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofacial Surgery. 55: 941–5, 1997
- ⁶⁴ Coonts BA., Whitman SL., O'Donnell M., Polson AM., Bogle G., Garret S., Swanbom DD., Fulf J.C., Rodgers PW., Suthard GL., Dunn RL.: Biodegradation and biocompatibility of a guided tissue regeneration barrier membrane formed from a liquid polymer material. J. Biomed Mater. Res. 42: 303–11, 1998

- ⁶⁵ Cordewener FW., Rozema FR., Bos PRM., Grijpma DW., Boering G., Pennigs AJ. Material properties and tissue reaction during degradation of poly (96L/4D-lactide) . A study in vitro and in rats. J. Mater Sci.: Mater Med. 6: 211–7, 1995
- ⁶⁶ Gopferich A., Peter SJ., Lucke A Lu L., Mikos AG. Modulation of marrow stromal cell function using poly (D,L-lactic acid) – block-poly (ethylene glycol)-monomethyl ether surfaces. J. Biomed Mater Res 46: 390, 1999
- ⁶⁷ Mainil-Varlet P., Rahn B., Gogolewski S. Longterm in vivo degradation and bone reaction to various polylactides. Biomaterials 18: 257, 1997
- ⁶⁸ Matsuzaka K., Walboomers XF., Rujiter JE., Jansen JA. The effect of poly-L-lactic acid with parallel surface micro groove on osteoblast-like cells in vitro. Biomaterials 20: 1293, 1999
- ⁶⁹ Levy Fe Hollinger JO., Szachowicz EH. Effects of a bioresorbable film on regeneration of cranial bone. Plast Reconstr Surg 93:307,1994
- ⁷⁰ Yamada K. Miyamoto S., Nagata I., Kiruki H., Ikada Y., Iwata H., Yamamoto K. Development of a dural substitute from synthetic bioabsorbable polymers. J Neurosurg 86: 1012–1017, 1997
- ⁷¹ Stroman PW. Dorvil JC., Marois Y., Poddevin N., Guidoin R. In vivo time course studies of the tissue responses to resorbable polylactic acid implants by means of MRI. Magn Reson Med 42 : 210, 1999
- ⁷² Viljanen J., Kinnunen J., Bondestam S., Majola A., Rokkanen P., Tormala P. Bone changes after experimental osteotomies fixed with absorbable self-reinforced poly-L-lactide screws or metallic screws studied by plain radiographs, quantitative computed tomography and magnetic resonance imaging. Biomaterials 16: 474, 1999

- ⁷³ Proctor T.B., Velde T. M, Dayal V. S., Bhattacharyya T. K, Artwohl J, Towle V. L. Auditory Brain Stem Response in Young and Old Guinea Pigs. *The American Journal of Otology* 19: 226-229, 1998
- ⁷⁴ McGhee M A, Dornhoffer J L. The Effect of Gelfilm in the Prevention of Fibrosis in the Middle Ear of the Animal Model. *Am J Otol* 20: 712–716, 1999
- ⁷⁵ Yaguchi Y, Wada K, Uchimizu H, Tanaka Y, Kojima H, Moriyama H. Middle ear mucosa regeneration by grafting of artificial mucosa *Acta Oto-Laryngologica* 127: 1038-1044, 2007
- ⁷⁶ Hashimoto S. A guinea pig model of adhesive otitis media and the effect of tympanostomy. *Auris Nasus Larynx* 27: 39–43, 2000
- ⁷⁷ Peltonen L, Jero J, Sukura A, Pietola L, Konttinen T, Aarnisalo A. Biocompatibility of Polylactides in the Middle Ear: An Experimental Animal Study. *Otology & Neurotology* 28: 850–853, 2007
- ⁷⁸ Evans G. R. D, Brandt K, Katz S, Chauvin P, Otto L, Bogle M, Wang B, Meszlenyi R. K, Lu L, Mikos A. G, Patrick C W. Bioactive poly (L-lactic acid) conduits seeded with Schwann cells for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials* 23: 841–848, 2002