

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR.LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2.KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ
Şef: Op. Dr.Arif Şanlı

**KOBAY (GUİNEA PİG) TİMPAN MEMBRANINDA İNSİZYONEL
MİRİNGOTOMİDEN ÖNCE VE SONRA UYGULANAN
MİTOMİSİN C İLE 5-FLUOROURASİLİN
KAPANMA SÜRELERİNE ETKİSİ**

DR.CENK EVREN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2004

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR.LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2.KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

Şef: Op. Dr. Arif Şanlı

KOBAY (GUİNEA PİG) TİMPAN MEMBRANINDA İNSİZYONEL
MİRİNGOTOMİDEN ÖNCE VE SONRA UYGULANAN
MİTOMİSİN C İLE 5-FLUOROURASİLİN
KAPANMA SÜRELERİNE ETKİSİ

DR.CENK EVREN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: OP. DR.MEHMET EKEN

İSTANBUL 2004

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve becerisini hiçbir zaman esirgemeyip ufkumu açan; asistanlığını yapmış olmaktan her zaman gurur duyacağım değerli klinik şefim Sn. Op. Dr. Arif Şanlı'ya,

Çalışma hayatımda her zaman değerli desteklerini gördüğüm olumlu yönlendirmeleriyle bugüne gelmemde büyük emek sahibi olan değerli şef yardımcımız Sn. Op. Dr. Sedat Aydın'a,

Eğitimim sırasında kendilerinden pek çok şey öğrendiğim, bana daima destek olan servisimizin değerli uzmanları Sn. Op. Dr. Mustafa Paksoy, Sn. Op. Dr. Fatma Tülin Kayhan, Sn. Op. Dr. Resul Öztürk ve Sn. Op. Dr. Ziya Bozkurt'a,

Tez çalışmalarını beraber yürüttüğümüz, yardımlarını asla unutamayacağım, bana her zaman ailesinden biri gibi davranan değerli ağabeyim Sn. Op. Dr. Mehmet Eken'e,

Hayatımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım servisimizin ve ameliyathanemizin değerli hemşire ve personellerine,

Ayrıca fakülteden başlayarak bu zorlu yolda desteğini asla esirgemeyen eşim Şükran Evren'e,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM	SAYFA
GİRİŞ VE AMAÇ.....:	1
GENEL BİLGİLER.....:	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....:	42
BULGULAR.....:	44
TARTIŞMA.....:	52
SONUÇLAR.....:	61
ÖZET.....:	62
KAYNAKLAR.....:	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

AOM:	Akut Otitis Media
5-FU:	5-Fluorourasil
dB:	Desibel
DKY:	Dış Kulak Yolu
EOM:	Efüzyonlu Otitis Media
HBO:	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
KOM:	Kronik Otitis Media
MMC:	Mitomisin C
ROM:	Rekürren Otitis Media
SNİK:	Sensörinörial İşitme Kaybı
ÜSYE:	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VT:	Ventilasyon Tüpü

GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik veya lokal olarak enfeksiyon belirti ve bulguları olmaksızın sağlam kulak zarı arkasında sıvı toplanmasına efüzyonlu otitis media (EOM) adı verilir^(1,2,3). EOM çocuklardaki iletim tipi işitme kaybının en sık sebebidir. Yapılan çalışmalarda çok farklı prevalans değerleri bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda EOM prevalansı %11,20 ile %18,30 arasında değişmektedir⁽¹⁾. ABD’de yılda 2,2 milyon EOM atağı tanısı konmaktadır⁽²⁾.

Günümüzde EOM’nin tedavisinde kullanılan en sık cerrahi yöntem ventilasyon tüp (VT) uygulanmasıdır. VT takılmadan yapılan insizyonel miringotomide oluşan açıklık 1–2 günde kapanır^(1,3,4). Bu kapanma hızı akut otitis media tedavisinde yeterli iken EOM tedavisi için kısadır. Armstrong EOM tedavisi için 2–3 hafta açıklığın yeterli olabileceğini belirtmiştir⁽²⁾. Literatürde EOM’nin tedavisi için orta kulakta ventilasyonun ne kadar olması gerektiğine dair fikir birliği yoktur.

Ayrıca uzun süre havalanmayı sağlayan tüplerin kalıcı perforasyon, otere, timpanoskleroz, atrofi, tüp tıkanması, kolesteatoma, polip oluşumu gibi çeşitli komplikasyonları mevcuttur^(1,2,3,4). EOM tedavisinde yaygın olarak kullanılan VT’lerin komplikasyonları ve sakıncaları nedeniyle orta kulakta ventilasyonu düzeltmeye yönelik yeni yöntemler araştırılmaktadır.

Mitomisin C (MMC) ve 5-Fluorourasil (5-FU) günümüzde KBB pratiğinde antiproliferatif etkileri nedeniyle çok çeşitli alanlarda kullanılmaya başlayan iki moleküldür. Bu çalışmamızın amacı soğuk bıçakla perforasyon uyguladığımız guinea pig timpan membranlarında, 5-FU ve MMC’nin topikal olarak miringotomiden önce ve sonra uygulanmasının perforasyondaki kapanma süresine etkisini gözlemlemek; ventilasyon tüpüne alternatif olup olamayacağını belirlemektir.

GENEL BİLGİLER

Guinea Pig

Guinea pig'ler (kobay) kemirgen ailesine ait memeliler grubundandır⁽⁵⁾(Resim 1). Latince kemirgen anlamına gelen “*Rodentia*” takım ismini alırlar. Erişkin bir kobay 25 ile 36 cm arasında bir uzunluğa erişir. Doğduklarında ağırlıkları 60–115 gram, yetişkinde ise 700–1500 gram arasında değişir. Boyun bölgesi belirgin olmayan kobayın kafası ile vücudu birbiriyle devamlılık gösterir ve kuyruğu yoktur. Bu şekliyle kompakt bir görünüme sahiptir. Kobayların 8 türü vardır. Bunlardan pet özelliği taşıyan “*Cavia porcellus*” özellikle Avrupa’da hayvan severlerin gözdesi durumundadır. Bu çalışmada da kullanılan tür “*Cavia porcellus*” tür. Guinea Pig otolojik çalışmalarda sıklıkla tercih edilen bir deney hayvanıdır. Bunun nedeni timpan membranının görünüm olarak insan timpan membranıyla benzerliği, temporal kemikler baz alındığında ise göreceli olarak daha büyük bir boyuta sahip olmasıdır⁽⁶⁾.



Resim 1: Erişkin kobay

Kobay Dış Kulak Yolu Anatomisi

Dış kulak, kulağın timpanik membranının lateralinde kalan kısmıdır. Aurikula, dış kulak yolu, timpanik anulus ve timpanik membrandan oluşur. Kobay dış kulağını oluşturan yapılar:

- A. Aurikula
- B. Dış Kulak Yolu
 - Kıkırdak Halka
 - Kemik Halkalar
 - Timpanik Halka
 - Bulla
- C. Timpanik Anulus
- D. Timpanik Membran

A. Aurikula

Aurikula oldukça ince bir kıkırdak ve bunu çevreleyen deriden yapılmıştır. İnce bir kıkırdağı olması nedeniyle dinamik bir şekle sahip değildir. Deri yer yer pigmente olup kıl folikülleri içerir. Lobül oldukça incedir ve insandaki gibi belirgin yağ dokusu izlenmez⁽⁶⁾.

B. Dış Kulak Yolu

Dış kulak yolu (DKY), eksternal akustik meatusun 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⁽⁶⁾. Dış kulak yolu, hilal benzeri yapıda olan tabandaki üç adet kemik halka ve yukarıda aurikular kıkırdağın devamı olan bir adet kıkırdak halka tarafından oluşturulur. Kobay dış kulak yolu bu yönüyle insandan oldukça farklıdır. Çapı 3 mm olan timpanik halka bulla ile devamlılık gösterir ve bullaya sıkıca yapışmıştır. Dış kulak yolunun en medial kısmını oluşturan bulla inferiorda huni şeklinde genişler ve internal olarak yerleşen anulusa yataklık eder⁽⁶⁾. 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 Göksu⁽⁷⁾, Sütbeyaz⁽⁸⁾ ve Kayhan'ın⁽⁹⁾

yaptığı çalışmalarda da gösterilmiştir. Dış kulak yolundan bakıldığında zarın ½'sinden daha azının görülmesinin sebebi bullanın yaptığı bu ölü boşluktur.

Kobay dış kulak yolunun önem arz eden diğer bir özelliği diseksiyonlarda açığa çıkartılan “Foramen Huschke” nin varlığıdır^(6,7,8). Erişkin insanlarda yapılan 377 vakalı bir seride bu anatomik defektin % 7 oranında bulunduğu ortaya çıkarılmıştır⁽⁷⁾. Kemik kanalın antero-inferiorundaki açıklık olan Huschke forameni timpanik kemiğin orijin aldığı embriyolojik bir oluşumdur. Öztürk'ün çalışmasında diseksiyon uygulanan tüm kobaylarda Foramen Huschke açığa çıkartılmış; içerisinde dış kulak yolu cildi ve kıkırdak doku olduğu tespit edilmiştir⁽⁶⁾.

C. Timpanik Anulus

Timpanik membranın yerleştiği yapıdır. Kalınlığı 1 mm olan timpanik anulusun mediale doğru gidildikçe çapı biraz daha büyür ve en büyük çapına serbest kenarında ulaşır. Timpanik membran, anulusa bu serbest kenardan yapışır.

D. Kobay Timpan Membranı

Guinea pig'lerde timpanik membran sadece pars tensadan oluşur. Pars flaksida yerinde ise kemik bir lamel olan supratimpanik krest bulunur⁽⁶⁾. Timpanik membran, orta kulak boşluğunu dış kulak yolundan ayıran bir perde özelliğindedir. Renk ve şekil olarak insan timpanik membranı ile benzer özelliklere sahiptir. Fakat daha ince olup oldukça şeffaftır⁽⁶⁾. Zira lateralden bakıldığında orta kulaktaki majör oluşumlar rahatlıkla izlenir (Resim 2). İnce bir yapısı olması nedeniyle diseksiyonlar esnasında kolayca yırtılabilir. Göksu⁽⁷⁾ ve Kayhan'ın⁽⁹⁾ yaptığı histolojik çalışmalarda, timpanik membranın fibröz tabakadan yoksun olduğu ve sadece anulusa yakın kısımlarda nadiren kollajen fibrillere rastlandığı bildirilmiştir. Bu bulgular kobay timpanik membranının neden bu kadar şeffaf ve travmaya hassas olduğunu izah eder. Ortalama çapı vertikal düzlemde 7 mm, horizontal düzlemde 8 mm'dir. Fibröz anulusu bulunmayan timpanik membran kemik anulusun

serbest kenarına sıkıca tutunur. Dış kulak yolundan zara doğru bakıldığında manibrium malleinin çok büyük olduğu ve vertikal düzlemde timpanik membran boyunca uzandığı izlenimi uyanır. Diseksiyonun ilerleyen aşamalarında (lateral yaklaşım sonrası) bu görüntünün yanıltıcı olduğu ortaya çıkar. Timpanik membranın infero-lateralinde dış kısmı timpanik halka ve timpanik bulla ile çevrili gizli bir boşluk bulunur⁽⁶⁾ (Resim 3).



Resim 2: Kobay timpan membranı



Resim 3: Timpanik membranın lateralindeki gizli boşluk

Sonuç olarak^(6,7,8,9,10) :

- Kobayda aurikulanın kıkırdak çatısı insan aurikulasından oldukça farklıdır. Lobül bulunmaz.
- Kobayda, kıkırdağının ince olması nedeniyle aurikulanın dinamik bir şekli bulunmaz.
- Kobayda dış kulak yolu, superiorda aurikular kıkırdağın devamı olan bir adet kıkırdak halka ve inferiorda üç adet kemik halkanın birleşmesiyle oluşur. Dış kulak yolu en geniş çapına eksternal akustik meatusta sahiptir (4 mm). En dar yeri timpanik halka ile medial kemik halkanın birleşim yeridir (3 mm).
- Dış kulak yolunun dehissansı olan “Foramen Huschke” tüm kobaylarda mevcuttur.
- Kobay timpan membranı görünüm olarak insan timpanik membranına benzerdir. Fakat fibroz tabakası olmaması nedeniyle oldukça ince, şeffaf ve kırılıgandır.
- Kobayda pars flaksida yerine kemik bir lamel bulunur.
- Ortalama çapı vertikal olarak 8 mm, horizontal olarak ise 7 mm'dir.
- Zar, gizli boşluk nedeniyle dış kulak yolundan ancak ½ oranında izlenebilir.

İnsan Timpan Membran Özellikleri

Timpan membran, dış kulak yolu ile orta kulak boşluğunu ayıran bir perdedir. Kalınlığı 0,1 mm, uzunluğu 10–11 mm ve genişliği 8–9 mm'dir⁽¹⁾. Timpanik bölümü sulkus timpanikus içine oturur. Buna timpanomeatal halka denir. Halkanın üst ucu açık kalır (Rivinus çentiği). Burayı skuamöz kemiğin aşağıya doğru giden scutum adı verilen uzantısı doldurur. Kulak zarı, sulkus timpanikus içine anulus fibrozus ile tespit edilmiştir.⁽¹⁾

Timpanik kemiğin her 2 uzantısının bitim noktalarından malleusun başına doğru iki plika uzanır ve bunlar kulak zarını malleusa bağlar. Bunlara plika malleolaris anterior ve posterior adı verilir⁽¹⁾. Zarın timpanik kemik içindeki parçası pars tensa, gergin ve esas titreşen kısmıdır. Rivinus çentiğini dolduran gevşek kısmına ise pars flaksida (sharpnell zarı) adı verilir. Kulak zarının konumu düz değildir. Eğimli bir yerleşim söz konusudur. Pars tensanın arka kenarı dışa daha yakın, ön kenarı ise daha uzaktır. Kulak zarının pars tensa parçasında, ortada yukarıdan aşağıya doğru uzanan malleusun kulak zarı içerisindeki parçası olan manibrium mallei bulunur. Manibrium mallei yukarıdan aşağıya, önden arkaya doğru durmaktadır. Kulak zarı konkav şekildedir ve çukur yerinde umbo adı verilen manibrium malleinin ucu bulunur⁽¹⁾.

Pars tensa histolojik olarak dışta dış kulak yolu derisi, iç yüzde orta kulak mukozası ve ikisinin arasında fibröz tabaka olmak üzere üç tabakadan oluşmuştur. Fibröz tabaka dışta stratum radiale ve içte stratum sirkulare denilen liflerden yapılmıştır⁽¹⁾. Sirküler tabakada parabolik, semisirküler ve transfer lifler vardır. Pars tensadaki fibröz tabaka pars flaksidada yoktur. Pars flaksidada zengin bir kapiller ağı ve sinirler bulunur⁽¹⁾.

Kulak zarı deri tabakasının damarları, internal maksiler arterin aurikular dalı ile bağlantılıdır. Mukozal yüzün arteriyal beslenmesi ise hem internal maksiller arterden hem de posterior aurikular ve stilomastoid arterden gelir. Bunlar özellikle iç yüzde ışınal tarzda zarın derinliklerine doğru giderler. Plikaların içinde ve manibrium mallei boyunca damarlar daha kalındır. Kulak zarının venleri dış kulak yolu ve orta kulak boşluğunun venlerine dökülür. Kulak zarının lenfatikleri damarlarını izler; mastoid apeks ve tragus önünde yerleşmiş servikal lenf nodlarına ya da üstaki tüpünün lenfatiklerine drene olurlar⁽¹⁾.

Kulak zarının hissi sinirleri esas olarak Nervus Trigemini (V) ve Nervus Vagustan (X) gelir. Nervus Fasialis (VII) arka kısma hissi dallar verir. İç yüzün hassasiyetini ise Nervus Glossofaringeus (IX) sağlamaktadır⁽¹⁾.

Timpan Membran Yara iyileşmesi

Timpan membran perforasyonlarının çoğu kendiliğinden iyileşir⁽¹¹⁾. Bununla beraber birçok faktör iyileşmesini geciktirerek veya önleyerek kronik perforasyon oluşmasına neden olur. Bu gibi durumlarda membranın regenerasyonla iyileşme işlemi bozulur. Histolojik olarak kronik perforasyonlarda skuamöz epitel perforasyon kenarından membranın mukozal tabakasına doğru ilerler ve onunla birleşir. Teorik olarak yara kenarının bu epitelizasyonu spontan iyileşmeyi durdurmaktadır. Timpan membran iyileşmesini etkileyen çeşitli nedenler arasında perforasyonun büyüklüğü, çeşidi, yaş, hastanın beslenme ve immünite durumu bulunur⁽¹¹⁾. Yara iyileşmesinde şu evreler görülür:

- Hemostaz
- Enflamasyon
- Proliferasyon
- Yeniden şekillenme (remodelling)
- Kontraksiyon

Başlangıçta trombositler yaranın içine hücum ederler ve hücrel atıklarla karşılaşılır. Trombüs oluşur. Bunu takiben vazokonstriksiyonla beraber hemostaz oluşur. İlk birkaç saatten sonra vasküler geçirgenlik artar ve nötrofiller, makrofajlar, sitokinler yaranın içine doğru ilerlerler⁽¹¹⁾. Timpan membranın yara iyileşmesi, vasküler dağılıma bağlı olarak başlangıçtaki hemostatik ve enflamatuar evrelerinde sıradan olmasına rağmen proliferasyon ve migrasyon safhalarında diğer dokulardan tamamen farklıdır. Bir çok yara iyileşmesinde, üzerinde re-epitelizasyon olduğu bir platforma yatak gibi davranan granülasyon dokusu oluşur. Timpan membranda skuamöz epitel tabakası başlangıçta yara üzerinde bir köprü oluştururken fibröz komponentin yeniden oluşması bunu takip eder⁽¹²⁾. Oluşan yeni timpan membranın incilmesi özellikle fibroz tabakanın yeniden şekillenmesiyle olur.

AOM veya travmatik perforasyonlara bağlı oluşan timpan membran perforasyonlarında epitelyal migrasyon, fibroblastik aktivitede artış ve vasküler proliferasyon sayesinde iyileşme oluşur. Akut timpan membran perforasyonlarının spontan iyileşmesinde skuamöz epitel, defekte farklı uzaklıklarda bulunan epitel üretim merkezlerinden aşırı şekilde çoğalmaktadır⁽¹¹⁾. Bu alanlar genellikle iyi kanlanan alanlar ki bunlar malleus boynu, anulus ve dış kulak yolu kanalıdır. Yara kenarlarından eksuda (intertisyal sıvı, lenf ve kan elemanları) açığa çıkar. Skuamöz epitel proliferer olur ve perforasyonun merkezine doğru migrasyon gösterir⁽¹²⁾. Epitel perforasyon kenarına doğru göç eder ve perforasyondaki açıklığı atlayarak defekti kapatır. Ardından bu proliferasyon düzenli kollagen tabakaya dönüşür ve yeniden şekillenir^(11,13). Süreç içteki mukozal alanların içeriye uzanması ile devam eder. Bazı timpan membranlarının iyileşmemesinin defektin çok büyük olması sonucu epitel proliferasyonlarıyla köprü oluşturulamamasına bağlı olduğu düşünülür. Bununla beraber yapısal eksiklikler perforasyonun devamında tek faktör olarak kabul edilmez⁽¹¹⁾. Kronik perforasyonlar ile tekrarlayan enfeksiyonların iyileşme sürecini bölmesi, epitelyal proliferasyonun gerilemesine ve perforasyon halkasının çevresinde matür epitel halka oluşmasına neden olur⁽¹¹⁾. Timpan membranda perforasyon, duymada azalmaya, orta kulakta tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilir⁽¹⁴⁾.

Özetle timpan membran üç basamaklı bir süreçte iyileşir. Bu süreç diğer kutanöz iyileşme işlemlerinin başlangıçtaki hemostaz ve inflamasyon süreçleriyle benzerdir. Bu işlem migrasyonda epitel tabakanın kritik bir rol oynamasıyla eşsizdir ve bu işlem bazal proliferatif tabakanın kontrolündedir. Birçok kanıt yüzeysel keratin tabakanın başlangıçta yara üzerinde köprü oluşturduğunu desteklese de medial mukozal tabakanın da bu işlemde rol aldığı belirtilmiştir. Fibroz tabaka perforasyonda göç eden en son tabakadır. Birçok vakada bu gerçekleşmez. Yeni membran sadece epitel ve mukoza tabakasından ayrıca bunların arasındaki düzensiz fibrillerden oluşur. Diğer dokularda olduğu gibi iyileşme biçimi ve hızı vasküler dağılımla ilgilidir.

Günümüzde en sık orta kulakta ventilasyonu düzenlemek amacıyla çeşitli yöntemlerle miringotomi (lazer, soğuk bıçak, termal ...) ve ventilasyon tüpü uygulanması kullanılmaktadır. Bundan sonraki bölümde miringotomi ve ventilasyon tüpünün kullanım yerleri, şekilleri ve kullanımına bağlı komplikasyonlar ile sorunlar anlatılmıştır.

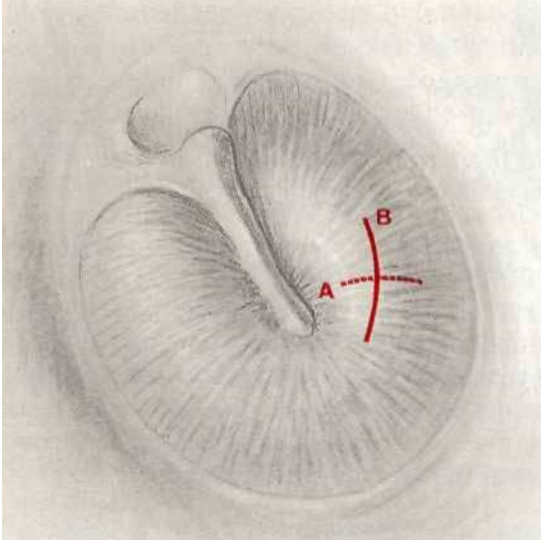
Miringotomi:

Timpanik membrana yapılan insizyona miringotomi, tanı amaçlı orta kulak boşluğundaki materyalin aspirasyonuna ise timpanosentez adı verilir⁽³⁾. Miringotomi ilk kez “Sir Ashley Cooper” tarafından 1802 yılında uygulanmıştır. Popülaritesi antibiyotiklerin kullanıma başlandığı 1940’lı yıllara kadar devam etmiştir. Antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasından sonra ancak spesifik endikasyonlarda kullanılır hale gelmiştir. Miringotomi insizyonu günümüzde en çok EOM’li hastalarda tüp takılmadan önce uygulanır.

Miringotomi endikasyonları⁽³⁾:

- Medikal tedaviyle gerilemeyen akut otitis media (AOM),
- Akut mastoidit veya akut fasyal paralizi gibi komplikasyona neden olan AOM,
- AOM’de ağrıyı azaltmak amacıyla,
- Yeni doğan,
- İmmunolojik defekti olan çocuklarda AOM’ye etken olan organizmayı bulmaktır.

Miringotominin yarattığı perforasyon 24–48 saat arasında kapanacağından bu yöntem EOM tedavisinde yetersiz kalır^(1,3,4). Bu yüzden EOM tedavisinde günümüzde en yaygın kullanılan yöntem ventilasyon tüpü uygulanmasıdır. Ventilasyon tüplerinin komplikasyonları ve sakıncaları nedeniyle orta kulakta ventilasyonu düzeltmeye yönelik yeni yöntemler araştırılmaktadır. Bunlar arasında termal miringotomi, lazer miringotomi veya bu çalışmada da belirtilen soğuk bıçak miringotomiyle beraber topikal olarak mitomisin C veya 5-Fluorourasil kullanılması bulunmaktadır. Resim 4’te ideal miringotomi sahaları görülmektedir.



Resim 4 :İdeal miringotomi sahaları

(A: Kullanılan İnsizyon B:Alternatif İnsizyon)

Ventilasyon tüpleri (VT) timpanik membrana insizyonla takılan ve orta kulakla dış kulak yolu arasında geçiş sağlayan küçük tübüler implantlardır. VT'ler ilk kez 1862 yılında "Politzer" tarafından önerilmiş; 1954 yılında "Armstrong" un makaleleri ile popülerite kazanmıştır⁽¹⁾. VT'nin amacı orta kulağın ventilasyonunu sağlayarak buradaki gaz konsantrasyonunu ve gaz basıncını normale çevirmektir.

Ventilasyon tüpü endikasyonları ^(1,2,3,4):

- A. Efüzyonlu otitis media
- B. Rekürrent otitis media
- C. Hiperbarik oksijen tedavisinde

- D. Komplikasyon yapmış AOM
- E. Meniere hastalığında lokal gentamisin tedavisi amacıyla
- F. Koklear kökenli tinnitusta lokal steroid tedavisi için
- G. Patent östaki tüpü
- H. Adheziv otit veya retraksiyon poşları
- I. Kolesterol granülom
- J. Hemotimpanum

A. Efüzyonlu Otitis Media

Efüzyonlu otitis media (EOM) sistemik veya lokal olarak enfeksiyon belirti ve bulguları olmaksızın sağlam kulak zarı arkasında sıvı toplanması ile karakterize bir otitis media tipidir^(1,2). Tüm otitlerde olduğu gibi EOM'de de 3 haftaya kadar olan süre akut, 3 hafta ile 3 ay arası subakut, 3 aydan uzun süre ise kronik evre olarak adlandırılır⁽¹⁵⁾. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda EOM prevalansı %11,20 ile %18,30 arasında değişmektedir⁽¹⁾. Efüzyonlu otitis media ile aynı anlamda kullanılan isimler arasında seröz otitis media, mukoid otitis media, kataral otitis media, eksüdatif otitis media, timpanik hidrops, serotimpanum, mukotimpanum, süpüratif olmayan otitis media, glue ear, sekretuar otitis media sayılabilir.

EOM Fizyopatolojisi ve Risk Faktörleri

EOM multifaktöryel bir hastalıktır. Bakteriyel, viral ya da allerjik inflamasyon mukozanın şişmesine yol açarak mukosilier akımı bozabilir. Nazofarenks tümörleri östaki tüpünün ağzında obstrüksiyona neden olabilir. Radyoterapi tubal siliaları bozup, tıkanmaya neden olurken; yarı damak gibi anatomik sorunlarda mekanik sorun ve pasif fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Patent östaki tüpü sümürme ve aksırma sırasında nazofarengeal mukus ve bakterilerin orta kulağa reflüsüne neden olabilir. Bunlar gibi pek çok neden östaki tüpünün fonksiyonunun bozukluğuna; dolayısıyla efüzyon oluşmasına sebep olur^(16,17).

Klasik “*hydrops ex-vacuo*” teorisine göre efüzyon, havalanması bozulan orta kulaktaki negatif basıncın yarattığı vakum etkisiyle kan serumunun orta kulağa sızmasıyla oluşan transüda olarak kabul edilir. Ancak bu oluşum günümüzde çok az sayıda patolojide geçerlidir. Bunların en tipik örneği barotravmatik efüzyonlardır. Barometrik basıncın her iki yönde değişmesinden de orta kulak etkilenir. Alçalma sırasında orta kulak ve östaki tüpündeki hava sıkışır. Östaki tüpü kollabe olur. Eğer basınç eşitlenmezse orta kulakta oluşan aşırı negatif basınç damarlardan kan-transüda sızmasına neden olur. Böylece orta kulakta efüzyon oluşur⁽¹⁸⁾.

Orta kulak basıncı, östaki tüpünün açılması sırasında hava lokmasının geçişiyle gerçekleşen gaz alışverişi ve orta kulakla kan akımı arasındaki gaz alışverişi yoluyla sağlanır⁽¹⁹⁾. Orta kulağın gaz değişiminin östaki tüpünden çok orta kulak epitelinden difüzyonla sağlandığı bulgularla desteklenmiştir⁽²⁰⁾.

Mastoid hücreleri kaplayan mukozanın altında bulunan damarlardan gaz değişimi yoluyla O₂ girer; CO₂ ve azot çıkar. Her yutkunuşta östaki tüpünden geçen hava miktarı 1 mikrolitredir. Günde 1000 defa yutkunduğumuza göre geçen toplam hava miktarı yaklaşık 1 ml'dir. Orta kulağın hacmi 5–10 ml olduğundan geçen havanın tek başına orta kulak basıncını dengelemesi pek mümkün değildir. Ana gaz alış verişi mukozal kapillerlerden difüzyonla sağlanır⁽²¹⁾.

Orta kulak efüzyonu daha çok aktif bir şekilde oluşur. Orta kulakta havalanma bozukluğu pCO₂ de yükselmeye bu da orta kulak mukozasında metaplaziye yol açar. Metaplazi sonucu orta kulakta salgı bezlerinin sayısı artar. Bunların aktif üretimi sonucu efüzyon oluşur. Patoloji bu dönemde son bulmazsa süreç mukus salgılayan bezlerde aynı böbrekteki hidronefroza olduğu gibi atrofi gelişmesine ve salgının durmasına yol açar. Orta kulaktaki sıvının böylece çekilmesi yerini negatif basınca bırakır. Ardından timpanik membranda retraksiyon ve atelektaziye doğru gidiş başlar.

Multifaktöryel orjinli hastalıklarda immunolojik mekanizmaların rolü oldukça fazladır⁽²²⁾. Sade yaptığı otopsi çalışmaları sonucunda östaki tüpünün mekanik olarak tıkalı olmadığını; orta kulakta enfeksiyon ya da efüzyon bulunan olgularda inflamasyona bağlı olarak lümen daralmasının görüldüğünü saptadı^(23,24). EOM'nin etyopatogenezinde inflamasyona neden olan immunolojik mekanizmalar günümüzde daha detaylı olarak araştırılmaktadır. Yıldırım ve ark. EOM'li hastaların %32'sinin serum örneklerinde orta kulak mukozasına karşı antikor bulunduğunu göstermişlerdir. Serumda orta kulak mukozasına karşın dolaşan antikorların bulunması EOM ile ilgili otoimmün teoriyi desteklemektedir⁽²⁵⁾.

EOM'nin allerjik rinitli çocuklarda ve atopik bireylerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir⁽²⁶⁾. Literatüre göre EOM'li hastalarda allerji insidansı % 4–90 arasında değişmektedir^(27,28). Tedaviye dirençli olgularda özellikle ev tozu ve yiyecek allerjisi de göz önünde bulundurulmalıdır⁽²⁹⁾. Buna karşın yapılan bazı çalışmalarda ise serum ve orta kulaktaki efüzyonda eosinofil sayısında artış saptanmamış; EOM oluşumunda allerjinin

önemli bir faktör olmadığı sonucuna varılmıştır⁽³⁰⁾. Becker ve ark. EOM'si bulunan çocuklarda cilt testinde pozitif sonuç saptanan %83 hastanın kanında eosinofil değerini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır⁽³¹⁾. Mc. Mahan ise EOM olgularının %90'ından fazlasında inhalan, gıda veya her iki allerjene karşı reaksiyon gözlemiştir⁽³²⁾. Osma ve ark. yaptığı çalışmada en fazla otlar olmak üzere %46,6 olguda bir ya da birkaç allerjene karşın allerjik reaksiyon tespit etmişlerdir. Sonuç olarak etyolojisi saptanmayan EOM olguları inhalan allerjiler yönünden araştırılmalı; tedavisinde allerji göz önünde bulundurulmalıdır⁽³³⁾.

EOM birçok konjenital kraniofasial malformasyon ve sendromlarla beraber görülebilir. Down, Turner, Hunter, Hurler, Patau, Cruzon Sendromu bunlara örnektir^(1,4).

EOM mevsimsel dalgalanma gösteren bir hastalıktır. Hastaların kış aylarındaki timpanogramlarında B tip, yaz aylarında ise A tip eğriler elde edildiği bildirilmektedir⁽³⁴⁾. Yapılan bir çalışmada hastalık frekansının sonbahar aylarında artmaya başladığını; kışın en yüksek, yaz aylarında ise en düşük seviyede olduğu saptanmıştır⁽³⁵⁾. Başka bir çalışmada ise ortalama sıcaklık ve güneşlenme süresi ile hastalık frekansı arasında negatif korelasyon tespit edilirken; nispi nemle pozitif korelasyon gözlenmiştir⁽³⁶⁾.

Nazofarenkstekki lenfoid doku kolonizasyonu doğumdan hemen sonra başlar. Burada 2 yaşına kadar olan çocuklarda non-typable *Haemophilus influenza*'ların kolonize olduğu gösterilmiştir. Bu lenfoid doku 6–12 ay arasında görünür hale gelir. EOM'li çocuklarda adenoid dokusunun normalden büyük olduğu ayrıca klinik olarak obstrüksiyon yaptığı saptanmıştır⁽¹⁾. Adenoid dokusunun varlığı nazofarenkste patojen kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır⁽¹⁾. Watanabe ve ark. adenoidin kitlesel etkisinin değil adenoiditin EOM'ye meyili arttırdığını göstermişlerdir⁽³⁷⁾. Nazofarengal flora ile kulak efüzyonundan elde edilen patojenler hemen hemen birbirinin aynıdır. Orta kulaktaki sıvı mukoidleştikçe bakteri bulma şansı azalır. Sonuç olarak adenoid vejetasyon EOM patogenezi açıklamakta tek başına yeterli değildir. Adenoid doku rekürren veya kronik enfeksiyon kaynağı oluşturarak EOM riskini arttırmaktadır.

Orta kulak kavitesinin sağlıklı olması için normal bir mukosilier transport gereklidir. Orta kulak mukozasından gelen sekresyonlar östaki tüpünden nazofarenkse doğru iner. Eğer bakteriler epitele invaze olduysa bu transport bozulur. Bununla beraber EOM'si olan çocuklarda mukosilier transport sistemi gene de normal bulunabilir⁽³⁸⁾. EOM'nin nedeni mekanik obstrüksiyondan çok infeksiyonel fokustur. Kulakları normal çocuklarda bile östaki tüp fonksiyonları erişkinler kadar iyi değildir. 3–7 yaş arasındaki çocuklarda EOM insidansı azalmaktadır. Bunu muhtemel olarak bu yaşlarda tensor veli palatini ve levatör veli palatini kaslarının fonksiyonlarının düzelmesine bağlayabiliriz⁽³⁹⁾.

EOM'li çocukların orta kulak mukozalarında plazma hücresi ve lenfositten zengin infiltrasyon olan vasküler proliferasyon mevcuttur^(40,41). Visköz sıvı salgılayan sekretuar tipte goblet hücre proliferasyonu bulunur⁽⁴²⁾. Orta kulaktaki mukus su, hücreler, hücre artıkları, musin, protein, lipid, immunoglobulin, lizozim, laktoferrin, komplemenler, antimikrobiyal peptid, lökotrienler ve sitokinlerden oluşur^(42,43,44). Ig A ve Ig G orta kulağa plazma konsantrasyonlarından daha fazla salgılanırlar^(42,45,46). Amaç bakterilere karşı defansif bir bariyer oluşturmaktır.

EOM'de mikrobiyoloji

Yapılan çalışmalarda efüzyonlarda %40'a varan düzeylerde *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* bulunmuştur^(47,48). Daha ileri çalışmalarda ise bakteri DNA'sını PCR ile incelemişler ve efüzyonda % 80 oranında DNA bulmuşlardır⁽⁴⁹⁾. Viral üst solunum yolu enfeksiyonları da östaki tüpü fonksiyonlarında bozukluk yaparak EOM'ye neden olur. *Respiratuar sinsityal virus (RSV)*, *Adenovirus*, *İnfluenza tip A ve B* EOM ile ilişkilidir. *RSV*, *Rhinovirus* ve *Adenovirus* nükleik asitleri efüzyonlardan identifiye edilmiştir^(50,51,52).

EOM'de olası sekel ve komplikasyonlar^(1,2,3,4) :

- Timpanoskleroz

- Retraksiyon cepleri
- Atelektazi ve atrofi
- Adheziv otit
- İletim tipi işitme kaybı
- Osiküler fiksasyon / nekroz
- Perforasyon
- Sensörinörial işitme kaybı
- Konuşma bozuklukları
- Kolesterol kristalleri
- Mastoid hava sisteminin gelişmemesi
- Latent mastoidit
- Kolesterol granüloma
- Kolestomat

EOM'nin Doğal Seyri

Özellikle akılda tutulması gereken AOM'de, enfeksiyon bulguları ortadan kalktıktan sonra orta kulaktaki efüzyonun 2–3 aya kadar devam etmesinin doğal olduğudur⁽¹⁷⁾. Bu nedenle AOM atağı sonrası orta kulaktaki efüzyon özel koşullar olmadıkça 3 aydan uzun süre kalırsa sekel olarak kabul edilmeli ve ancak o zaman invaziv tedavi yöntemleri uygulanmalıdır⁽⁵³⁾. Yakın zamanda geçirilen bir AOM sonrasında spontan düzelme oranı bir ayda %60, üç ayda ise %75 civarındadır. Tarama nedeniyle tespit edilen EOM'li çocuklarda prognoz diğer hastalara göre daha olumludur. 1 ayda %50, 6 ayda %75, 1 yılda % 90 spontan rezolüsyona uğrar.

Östaki tüpünün normale dönmesiyle iyileşme gerçekleşir. Orta kulak ventilasyonu sağlanınca mukosilier transport orta kulaktaki efüzyonu östaki tüpü yoluyla nazofarenkse yönlendirir.

Klinik Belirtiler ve Öykü

EOM çocuklardaki iletim tipi işitme kaybının en sık sebebidir. Ortalama 25 desibell (dB) olarak seyreden işitme kaybı dil ve algılama sorunlarına yol açabilir. Konuşma öncesi dönemde oluşan EOM çocuğun konuşma ve dil testlerini etkileyebilir. Fakat işitme sorunları çoğunlukla gizli kalır. Ebeveynler genellikle çocuğun ilgisizliğine, televizyonun sesinin fazla açılmasına, yakından seyretmesine bağlı olarak işitme kaybını fark ederler. EOM'nin gizli belirtilerinden biri de çocuğun okuldaki derslere ilgisizliği, düşük başarı durumudur. Daha önceden dersleri iyi olan çocuğun başarısı düşmektedir. Bu sorun özellikle sınıfın daha arka sıralarında oturan öğrencilerde görülür. Ayrıca orta kulakta efüzyonu olan çocukların denge bozukluğu ve sakarlıkları aileleri tarafından belirtilmektedir⁽⁵⁴⁾. Yapılan bir çalışmada EOM'li çocuklara postürografi uygulanmış ve çocuklarda denge bozukluğu olduğu ortaya koyulmuştur⁽⁵⁵⁾. Bu çocuklar ventilasyon tüpü uygulanması sonrasında hızla düzelmişlerdir. Denge bozukluğunun nedeninin EOM'nin

oval veya yuvarlak pencere yoluyla labirent üzerine hidrostatik etkisi veya efüzyondaki toksinlerin labirente difüzyonu olarak açıklanabilir^(56,57).

Tanı Yöntemleri

Otoskopi / Otomikroskopi / Pnömotik Otoskopi

Otoskopi ve otomikroskopide çoğunlukla timpan membranın beyaz renginden ve şeffaf görünümünden sapmalar olabilir. Genelde ışık üçgeni kaybolmuştur. Görünüm efüzyonun tipine göre değişir. Seröz efüzyonsa zar şeffaf, donuk olup hava-sıvı seviyeleri görülebilir. Mukoid sekresyonda ise zar mat, kalınlaşmış ve vaskülarizasyonu artmıştır. Efüzyonun akut ve subakut döneminde bombelik sık görülür. Kronik dönemde sekresyonun azalmasına bağlı olarak genelde timpan membranın bombeliği kaybolup kalınlaşma ve matlaşma ortaya çıkar. Daha ileri evrelerde tamamen körelen sekretuar özellik nedeniyle efüzyon oluşumu durur; yerini orta kulakta vakum etkisine bırakır. Bunun sonucunda da timpan membranda çekilme, atelektazi, manibrium malleide medializasyon oluşur⁽¹⁾.

EOM tanısını en önemli belirteçlerinden biride timpan membranın hareketliliğidir. Bu amaçla pnömotik otoskopi kullanılır. Pnömotik otoskopiyle zara pozitif ve negatif basınç verilerek timpan membranın hareketliliği ve buna bağlı olarak orta kulağın içeriği hakkında bilgi elde edilir. Hareketsiz olması ya da hareketinin kısıtlı olması orta kulakta efüzyon olduğunu gösterir⁽⁵⁸⁾. EOM tanısında pnömotik otoskopi duyarlılığı %90, spesifikliğı % 80'dir.

Diapozon Testleri

Rinne testinin negatif bulgu vermesi, unilateral kuşkulu patolojilerde Weber'i o kulağa lateralize etmesi, görülen otoskopik bulguyla beraber bir iletim tipi işitme kaybı olduğunu doğrular.

Odyometri ve Timpanometri

EOM'nin fonksiyonel sonuçlarını belirlemek için işitme kaybının derecesini saptamak gerekir. Cerrahi tedavi öncesi odyometrik inceleme hem sensörinörial bir kaybı atlamamak hem de medikolegal açıdan şarttır. Küçük yaştaki çocuklarda veya zor olgularda beyin sapı odyometrisi ya da otoakustik emisyon kullanılabilir.

Timpanometri dış kulak yoluna hava basıncı uygulanarak kulak zarı ve orta kulak hareketliliğinin (komplians) ve fonksiyonlarının ölçüldüğü objektif bir testtir. Timpanometride kullanılan prob frekansı 226 Hz.'dir. Basınç değişiklikleri (dekaPascal = daPa) sırasında kulak zarı ve orta kulak yapılarının maksimum derecede mobilite kazandıkları anda timpanogramda bir tepe noktası elde edilir. Maksimum kompliansın elde edildiği bu nokta, dış kulak ve orta kulak basınçlarının eşit olduğu bu sayede kulak zarının en hareketli olduğu basınç miktarını gösterir⁽⁵⁹⁾. 5 tip timpanogram eğrisi vardır. Bunlar:

- Tip A: Orta kulak basıncı ve kulak zarı hareketliliği normaldir. Tepe noktası 0 daPA da ortaya çıkar. - 100 ile + 100 daPA'daki tepe noktaları normal sınırlarda kabul edilir⁽⁵⁹⁾.
- Tip B: Flat tarzı eğri gözükür. Orta kulaktaki sıvı varlığına bağlı olarak kulak zarı mobilitesinin çok az olması ya da hiç olmamasından kaynaklanır. Tersine dış kulak yolu hacmi büyükken düz ya da basık tepeli bir timpanogram eğrisi elde edilmesi dış kulak yolunun uygun biçimde tıkanmadığını ya da bir perforasyon olduğunu gösterir⁽⁵⁹⁾.
- Tip C: Negatif basınç bölgesinde pik vardır. Orta kulak basıncı negatiftir. Retrakte timpanik membran ve östaki tüpünün fonksiyonel olmaması durumunda ortaya çıkar⁽⁵⁹⁾.

- Tip A_s: Çok düşük amplitüdümlü tepe noktası vardır. Kemikçik zincirde fiksasyonu veya zarda mobilite azalmasını gösterir⁽⁵⁹⁾.
- Tip A_d: Çok yüksek amplitüdümlü tepe noktasıyla karakterizedir. Orta kulak kemikçik sisteminde kopukluk, aşırı hareketliliği ya da flassid bir timpan membranı gösterir⁽⁵⁹⁾.

Ülkemizde yapılan klinik bir çalışmada B tipi timpanogram olan kulaklarda %72,4–%86,2 oranında sıvı saptanmıştır⁽⁶⁰⁾. Dempster ve Mackenzie sadece % 2 çocukta bilateral 25 dB veya daha fazla kayıp varken tip B timpanogramına sahip olmadıklarını göstermiştir. Timpanogramın sensitivitesini %93, spesivitesini %76 olarak bulmuşlardır⁽⁶¹⁾.

Beyin Sapı Odyometrisi

Beyin sapı odyometrisi EOM'de dahil, iletim tipi işitme kayıplarının tanısında kullanılabilir. V. dalganın oluşturulmasında normal kişilerinkine benzer bir trase elde edilir. Ancak şiddet aksında iletim tipi işitme kaybına eşit bir kayma olur. Zaman aksında da I.dalgada başlayan bir gecikme ortaya çıkar.

Otoakustik Emisyon

Otoakustik emisyonlar ses uyarana karşın kokleanın akustik enerji tarzında yaydığı yanıtlardır. Bu yanıtlar dış kulak yoluna yerleştirilen bir mikrofona aracılığıyla kaydedilir. Patolojik değişiklikler koklea kaynaklı olabileceği gibi orta kulağın rezonans özelliklerinin değişmesine de bağlı olabilir. Eğer odyometrik hava-kemik aralığı 30–35 dB'i aşarsa uyarılmış otoakustik emisyonlar ölçülemez. Kulaklarında VT bulunan ve tüpleri açık olan hastalarda emisyonlar sadece kemik-hava aralığı çok azsa ve orta kulak boşluğu sağlıklıysa alınabilir⁽⁵⁸⁾.

Nazal Endoskopi

EOM'nin tanı ve tedavi aşamalarında nazal ve nazofarengeal bölgelerin patolojilerinin çok iyi tanımlanması gereklidir. Bu nedenle gerek rijid gerekse fleksible endoskoplarla ayrıntılı bir muayene gereklidir.

EOM Tedavisi

EOM tedavisinde konservatif, medikal ve cerrahi tedavi yöntemlerinin yeri vardır. Günümüzde EOM tedavisinde en çok kullanılan cerrahi yöntem olan VT uygulanması, cerrahi girişime ve genel anesteziye bağlı riskleri de beraberinde taşır. Bu nedenle EOM hastalarında cerrahi bir müdahalede bulunmadan önce konservatif yöntemlerin yeterince uygulandığından emin olunmalıdır.

İzleme ve Risk Faktörleriyle Mücadele

Timpanik membranda retraksiyon, 40 dB'i aşan bilateral kayıp, sensörinörial işitme kaybı, üç ayı aşan bir efüzyon olmadıkça hastalar aylık olarak izlenir^(1,2,3,4). AOM'nin düzelmesi, mevsimin değişmesi, üst solunum yolu enfeksiyonunun (ÜSYE) geçmesi gibi nedenler iyileşmeyi kolaylaştırır. Risk faktörleri incelenmeli; kreş, allerjenlerle temas, sigara dumanı, tekrarlayan ÜSYE gibi nedenler önlenmelidir. Yarı damak gibi anatomik defektler mevcutsa düzeltilmelidir.

Otoinflasyon Tedavisi

Büyük çocuklardan ve erişkinlerden ağızları kapalıyken burunlarını tıkayıp soluk vermeye çalışmaları istenir. Bu yöntemin temel prensibi "Valsalva" ve "Politzer" in tanımladığı manevralara dayanmaktadır. Amaç orta kulağa östaki tüpünü zorlayarak hava geçişini sağlamaktır. Valsalva manevrasında ağız ve burun kapalıyken zorlu ekspirasyon

yaptırılmaya çalışılır⁽⁶²⁾. Politzer manevrasında ise burun tıkandıktan sonra hasta hapşırılır veya yutkundurulur. Bu şekilde nazofarenkste pozitif basınç oluşturarak ve östaki tüpünün açıcı kasları uyarılarak östaki tüpü açılmaya; orta kulağa zorla hava geçirilmeye çalışılır⁽⁶²⁾. Külekçi ve ark. yaptıkları çalışmada EOM'li hastalarda otoinflasyon tedavisi uygulamışlar; maliyetinin daha düşük olması ve herhangi bir yan etkisi olmaması nedeniyle otoinflasyon tedavisinin faydalı olduğunu belirtmişlerdir. Dezavantaj olarak çocuklardaki uyumsuzluk ve tedaviyi kestikten sonra hastalıkta geri dönüş olabildiğini göstermişlerdir⁽⁶²⁾.

Medikal tedavi :

A-Antibiyoterapi

Antibiyotik seçimi orta kulak efüzyonlarından en çok izole edilen 3 bakteriye yani *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moroxcella catarrhalis*'e yönelik olmalıdır. Önerilen ajanlar arasında amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asit, 2. ve 3. kuşak bazı sefalosporinler, makrolidler sayılabilir. Bale ve ark. yaptıkları çalışmada amoksisilin ve klavulanik asit kombinasyonu ile plaseboyu karşılaştırmışlardır. Tedavi edilen grupta %61 hastada ve plasebo grubunda %30 hastada tedavi bitiminde iyileşme gözlemlenmiştir; buna karşın tedavi bitiminden 8 ay sonra yapılan kontrolde timpanogramlarında iki grup açısından anlamlı fark bulamamışlardır⁽⁶³⁾.

Rosenfeld antibiyotik tedavisi yaptığı EOM'li olgularla hiç ilaç vermediği veya plasebo tedavisi uyguladığı hastaları karşılaştırmış; bunun sonucunda antibiyotik verilenlerin sadece %23'ünde tedavinin avantaj sağladığını; bu etkinin tedaviyi izleyen 10 gün–1 ay arasında ortaya çıktığını bildirmişlerdir⁽⁶⁴⁾. Bu yüzden antibiyotik kullanan çocuklar 1 ay sonra kontrol edilmeli ve cerrahi karar buna göre verilmelidir⁽⁶⁴⁾. Yapılan çalışmalara göre 2 haftalık antibiyotik tedavisi anlamlı yarar kattığı halde 4 hafta sürmesinin ek bir yararı yoktur^(15,65). Bu yüzden kronik EOM'de tersini gerektiren acil bir endikasyon yoksa VT takmadan önce 2 hafta süreyle antibiyotik kullanımının doğru bir karar olduğu söylenebilir.

B-Dekonjestan

Sistemik ve topikal kullanımları düşünülebilir. Nazal kavitede, nazofarenks oluşumlarında ve östaki tüpünde dekonjestan etki yaratılarak orta kulağın daha iyi havalandırılması amaçlanır. Yapılan 3 ayrı çalışma dekonjestanların EOM tedavisinde olumlu etkileri olmadığını göstermiştir^(16,66,67).

C-Antihistaminik

Son çalışmalar orta kulağın allerjide hedef olmadığı ve EOM tedavisinde allerji tedavisinin anlamı olmadığını göstermektedir⁽⁵⁴⁾. Ayrıca antihistaminik kullanımının orta kulak sıvılarını daha viskoz hale getirebileceği unutulmamalıdır. Dolayısıyla antihistaminiklerin sadece nazal allerjili olgularda kullanılması uygundur.

D-Mukolitik

Bugünkü çalışmalar EOM'de mukolitik kullanmanın etkin olduğunu göstermemektedir^(16,54).

E-Non steroid anti inflamatuvar

Bu ajanların EOM'de inflamasyonu giderici olarak kullanılmaları düşünülebilirse de araşidonik asiti siklik endoperoksite çeviren siklooksijenazı inhibe ettikleri unutulmamalıdır. Siklik endoperoksit, prostoglandinlerin ve tromboksanların prekürsörü olduğundan bu yolla prostoglandin sentezi inhibe edilmiş olur. Buna karşın lökotrienler artar. Bu nedenle non steroid anti inflamatuvar ilaçlar EOM tedavisinde kullanılmamalıdır⁽⁴⁾.

F-Steroid

EOM'de orta kulak mukozasında kronik veya subakut bir inflamasyon, sekretuar elemanlarda metaplazi vardır. Bu olayların geri döndürülmesi için iritan faktörlerin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Steroidler vücutta irritasyona bağlı olarak ortaya çıkan inflamasyon, metaplazi ve hiperplazi tedavilerinde başarıyla kullanılmaktadır⁽¹⁾. Steroid kullanmanın amacı nazofarenks ve tubadaki yüzey aktif ajanları uyararak hava ve sıvı hareketini kolaylaştırmaktır.

EOM tedavisinde kullanılan steroid tipi sentetik glukokortikoidlerdir. Bunlar arasından bu amaçla kullanılacak olanlar prednizolon ve deksametazondur. Deksametazon, antiinflamatuvar etkisi daha fazla olduğundan EOM tedavisinde tercih edilmektedir. Hasta ve yakınları steroid yan etkilerine karşı uyarılmalıdır. Doz ayarlaması yapılarak verilmeli ve belli bir sürede kesilmelidir⁽¹⁾. Yapılan çalışmalarda steroidlerin EOM rezolüsyonuna bir miktar etkisinin olduğunu; ancak bu olumlu etkinin 4–6 haftada kaybolduğu gösterilmiştir⁽⁶⁸⁾. Zaman içindeki yüksek nüks oranları ve olası yan etkileri nedeniyle rutin kullanım önerilmemektedir^(16,54).

Cerrahi Tedavi:

EOM'de cerrahi tedavi endikasyonları timpanik membranda retraksiyon, manibrium malleide dikleşme, inkusa temas, ek sensörinörial işitme kaybı, konuşmanın gecikmesi, iletim tipi işitme kaybının fazlalığı, kışa giriş, inatçı ve yakın dönemde düzelmenin olası görülmediği efüzyon, efüzyondan bağımsız adenoidektomi ve/veya tonsillektomi endikasyonu olarak kabaca sayılabilir^(1,2,3,4). Cerrahi tedavide kullanılan yöntemler:

Orta kulağın ventilasyonuna yönelik:

- Miringotomi
- Ventilasyon tüpü
- Lazer miringotomi
- Mastoidektomi

Risk faktörlerine yönelik:

- Adenoidektomi
- Tonsillektomi
- Yarık damar tamiri vb.

Miringotomi

Miringotominin yarattığı perforasyon 24–48 saat arasında kapanacağından bu yöntem EOM tedavisinde yetersiz kalır^(1,3,4).Miringotomi ile hiçbir şey yapmadan izleme arasında anlamlı fark bulunamamıştır⁽⁶⁹⁾. Miringotominin yarattığı perforasyonun daha uzun süre ventilasyonuna yönelik alternatif yöntemler halen araştırılmaktadır.

Ventilasyon tüpü

Ventilasyon tüpleri ile ilgili bilgiler ileride detaylı olarak anlatılacaktır.

Lazer miringotomi

Günümüzde tedavide yerini almaya çalışmaktadır. Lazer genellikle gaz veya kristal içeren ortama sahip elektro optik bir alettir. İçerdiği ortama göre CO₂ lazer, Nd-Yag lazer, Argon lazer, Kripton lazer, KTP lazer türleri mevcuttur⁽⁷⁰⁾. Genelde poliklinik koşullarında tek bir şutlamayla yapılabilir. Miringotomi yeri 2–3 hafta açık kalarak EOM iyileşmesine yardımcı olur^(71,72). Literatürde lazer miringotomide %46–83 arasında başarı mevcuttur^(73,74). Bununla beraber henüz lazer miringotominin endikasyon sınırları tam belirlenememiştir^(73,74). Yüksek tekrarlama oranına rağmen pratik uygulanması, genel anesteziye gerek duyulmaması ve komplikasyonlarının daha az olması nedeniyle lazer miringotomi, ventilasyon tüplerine alternatif bir tedavi metodudur.

Adenoidektomi

Adenoidektomi EOM'li çocuklarda orta kulaktaki efüzyonun azalmasına yol açar^(75,76,77,78). Yapılan çalışmalarda orta kulaktaki efüzyon varlığı ile adenoid kitlesel büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki bulunmasa da adenoidektominin işitmeyi iyileştirdiği ve EOM ataklarını azalttığı gösterilmiştir^(79,80). Medikal tedaviyle karşılaştırıldığında medikal tedaviye ek olan adenoidektomi sadece medikal tedaviden daha iyi sonuç vermesine karşın tek başına adenoidektomi EOM tedavisinde çözüm oluşturmaz. Gates çalışmasında hastaları miringotomi, miringotomi ve tüp tatbiki, adenoidektomi ve miringotomi, adenoidektomi ve tüp tatbiki alt gruplarına ayırmış; adenoidektomi yapılan her 2 gruptaki hastalarda adenoidektomi yapılmayan diğer 2 gruba göre daha kısa efüzyon süresi, daha iyi işitme, ilk rekürrens için daha uzun süre bulmuştur⁽⁷⁷⁾.

Adenotonsillektomi

EOM açısından adenotonsillektominin sadece adenoidektomiye üstünlüğü yoktur⁽⁷⁹⁾.

Tonsillektomi

Tonsillektominin kronik EOM tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir⁽⁷⁸⁾.

Adenoidektomi + VT

Sadece adenoidektomi veya sadece VT'den etkilidir⁽⁷⁹⁾.

Mastoidektomi

Uygun medikal ve cerrahi tedaviye karşın efüzyonun devam etmesi, timpan membran özelliğinin persistan kulak hastalığının kaynağını ortaya koyamaması durumunda, sessiz otitis media veya gizli mastoiditi dışlamak amacıyla orta kulağa yönelik kapsamlı bir cerrahi tedavi düşünülebilir⁽⁴⁾.

Mastoidektomi tekrarlayıcı veya ileri EOM'li olgularda, özellikle tedaviye direnen pulsasyonlu akıntı, tüp atıldıktan sonra aşırı retraksiyon, kolesteatomaya doğru gidiş varsa endike olabilir⁽⁴⁾. Efüzyona bağlı ileri derecede atelektatik kulaklarda mastoidin havalandırılmasını sağlama ve orta kulağı genişletme tekniklerini uygulamak için mastoidektomi yapılabilir⁽⁴⁾.

Hannu ve ark. %1,1 hastada otore sebebiyle mastoidektomi yapmak zorunda kaldıklarını bildirmişlerdir. Diğer çalışmalarda mastoidektomi yüzdeleri %1,5 ile %7,5 arasında değişmektedir^(81,82).

B. Rekürren Otitis Media

Rekürren otitis media (ROM) 6 ay içinde 3 ya da daha fazla veya 1 yıl içinde 4 ya da daha fazla AOM atağı geçirmeye denir^(1,4). Bir olguya ROM tanısının konabilmesi için en son atak ile yeni atak arası sürenin 6 ayı geçmemesi gerekmektedir. Ayrıca son AOM atağının ardından kulak akıntısı kesilmeyen ve perforasyonu iyileşmeyen olgularda yeniden başlayan kulak ağrısı ROM olarak değil; gizli mastoidit veya kronik otitis media olarak düşünülmelidir^(1,4).

ROM oluşmasında çevresel ve bünyesel faktörler mevcuttur. Çevresel faktörlerin başında anaokulu ve kreşler gelmektedir. Ayrıca kalabalık ailede yaşam, kısa dönem anne sütü alışı, ev içi sigara içimi ROM'da sık karşılaşılan risk faktörlerindedir. Bünyesel olarak ise bağışıklık sistemine ilişkin faktörler ile anatomik veya gelişimsel faktörler sıralanabilir. ROM'lu çocuklarda yapılan araştırmalarda Ig G, Ig A ve Ig M seviyeleri normal iken özellikle bazı *Streptococcus pneumoniae* tiplerine karşı spesifik antikor seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca ROM'lu çocuklarda lökositlerin yüzey antijenlerinde farklılıklar ve kompleman sisteminde anormallikler olduğu saptanmıştır. Bunun yanında östaki tüpü yeni doğanda daha kısa ve horizontaldir. Ayrıca kas, kıkırdak ve kemik dokusu tam gelişmemiştir. Özellikle koruyuculuk fonksiyonu çocuklarda daha yetersiz olduğundan ROM'a meyili arttırmaktadır. Geçirilen viral ya da bakteriyel enfeksiyon sırasında nazofarenkste kolonize olan bakteriler koruma fonksiyonu bozuk olan östaki tüpü aracılığıyla kolayca orta kulağa ulaşmakta ve AOM'ye neden olmaktadır. Nazofarenkstekteki adenoid dokusunun hipertrofisi de bünyesel risk faktörlerinden biridir. Adenoid dokusu ROM patogenezinde devamlı bir enfeksiyon kaynağı oluşturarak önemli rol oynamaktadır⁽¹⁾.

Tedavide ilk adım risk faktörleriyle mücadeledir. Ev tozlarının ortadan kaldırılması, kreşlerden uzak durma, allerjenlerden uzaklaşma, dietin düzenlenmesi, kişisel hijyen sağlanması, sigara içilen bölgelerden uzaklaştırılması, mümkün olduğu kadar çok anne sütü ile beslemek bunlardan bazılarıdır. Bir ROM olgusunda ilk yapılması gereken; hastada kronik ya da rekürren karakterde bir ÜSYE olup olmadığını saptamak; varsa bunu tedavi etmektir. Buna zemin hazırlayan immun sistem bozuklukları ya da adenoid hipertrofisi gibi faktörler araştırılmalıdır. Varolan ÜSYE'nin tedavisinin başarılmasından sonra amaç gerek

ÜSYE gerekse AOM'nin tekrarlamasını önlemektir⁽¹⁾. Bunun için ROM hastalarında en yaygın kullanılan yöntem kemoproflaksidir. Bu tedavinin amacı belli bir antibiyotiğin koruyucu amaçlarla düşük dozlarda uzun süre verilmesidir. Kullanılan başlıca antibiyotikler amoksisilin, sulfisoxazole, ko-trimaksazol ve azitromisindir. Amoksisilin 20 mg/kg/gün günde tek doz verilir. Kemoproflaksiye en az 3 ay sürecek tarzda kış aylarında başlanıp yaz aylarına kadar devam edilir⁽¹⁾. Kemoproflaksinin arzu edilmeyen tarafı ilaca karşı direnç gelişmesi ve günlük kullanımının zorluğudur. Aşılama (aktif immünoproflaksi) ile viral ya da bakteriyel ÜSYE'nin nüksünü önleyerek AOM'nin tekrarlamasını engellemek son zamanlarda yaygınlaşmaya başlamıştır. Bunun için *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aerus* gibi bakteriler; *RSV*, *Parainfluenza A-B-C*, *Adenovirüs* içeren polvalent bir aşı kullanılmaktadır⁽¹⁾. Adenoidektomi de ROM olgularında sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Amaç ROM olgularında risk oluşturan adenoid dokusunun ortadan kaldırılmasıdır. ROM'un esas cerrahi tedavisi tüp takılmasıdır. Adenoidektomi endikasyonu olan olgularda kemoproflaksiye yönelmek gereksizdir. Bu gibi hastalara adenoidektomi ile birlikte ventilasyon tüpü tatbiki en makul yaklaşım biçimidir⁽¹⁾.

C. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijen tedavisinde (HBO) yüksek basıncın orta kulak ve timpan membranda hasara yol açmaması amacıyla tüp takılması gerekmektedir. Uzun dönem tedavi edilecekse VT, kısa süreli ise miringotominin yeterli olduğu bildirilmektedir⁽⁸³⁾. HBO tedavisinin en sık komplikasyonlarından biri orta kulak barotravmasıdır. Hasta, basınç arttıkça otoinflasyonla basıncı dengelemeye çalışır⁽⁸⁴⁾. Yetersiz kalırsa kulak ağrısı, hemoraji, efüzyon, perforasyon, kemikçik zincirde dislokasyon ve hatta yuvarlak ya da oval pencere rüptürüne bağlı olarak vertigo ve sensörinöral işitme kaybı görülebilir. Literatüre göre HBO uygulanan hastaların %1-21'ine tüp takılması gerekmektedir⁽⁸⁴⁾. Bu hastalar özellikle endotrakeal entübe olanlar, östaki tüpü disfonksiyonu olanlar, östaki ve nazofarenkste anatomik defekti olanlardır. Ayrıca otoinflasyon uygulayamayan nörolojik hastalığı olanlar veya mental hastalarda da VT uygulanmalıdır. Kelly ve ark. kliniklerinde HBO tedavisini ortalama 4 hafta uygulamaktadırlar⁽⁸⁴⁾. Ventilasyon tüpleri daha uzun süre takılı kaldığından dolayı kısa süre açık kalacak timpanostomi tekniklerine ihtiyaç vardır

(84,85). Bu yüzden Kelly ve ark. HBO uyguladıkları hastalarda lazer miringotomi ile T tüpü karşılaştırmışlar; sonuçta düşük komplikasyon oranı nedeniyle lazer miringotomiyi HBO’da efektif bir koruyucu metod olarak önermişlerdir(85).

D. Komplikasyon Yapmış AOM

Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önceki ve sonraki dönemlerde komplikasyonların görülme sıklığı, çeşidi ve tedavi yöntemleri arasında önemli farklar vardır(4). Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önce akut otitis mediaya ait komplikasyonlar antibiyotik sonrası döneme göre oldukça fazladır. Günümüzde ise bu komplikasyonlar hem oran olarak azalmış hem de daha çok kolesteatomalı kronik otitis mediaya bağlı oluşmaktadır. Gene de akut mastoidit, akut labirentit, akut fasyal paralizi gibi komplikasyonlara yol açmış AOM’de parasentez yapılıp gerekirse VT takılmalıdır. Bu sayede hem drenaj sağlanır, hastanın semptomları geriler; hem de uygun antibiyoterapi için sıvıdan kültür alma şansı doğar(4).

E. Meniere Hastalığında Lokal Gentamisin Tedavisi Amacıyla

Son yıllarda Meniere hastalığında intratimpanik kimyasal labirentektomi yaygınlaşmıştır. Aminoglikozidler orta kulak boşluğuna enjekte edildiklerinde büyük kısmı yuvarlak pencere yoluyla iç kulağa geçer. Burada özellikle titrekt tüylü hücrelere ve ganglion hücrelerine toksik etki yaparlar. Meniere hastalığında VT kulak zarı alt kadranda yuvarlak pencere karşısına yerleştirilir. Ancak orta kulak hacminin çok küçük olması dış kulak yolundan dental iğne ile verilen genta solüsyonunun orta kulağa geçmesinde sorun olur. Bu sakıncayı gidermek için çift VT kullanımı önerilmiştir. İkinci VT ön kadranda tubaya yakın bir yere takılıp solüsyonun kolayca orta kulağa geçmesi sağlanmıştır(1).

F. Koklear Kökenli Tinnitusta Lokal Steroid Tedavisi Amacıyla

Meniere hastalığında kullanıldığı metotla steroid tedavisi amacıyla uygulanır⁽¹⁾.

G. Patent Östaki Tüpü

Östaki tüpünün yeterli şekilde kapanamaması ve sürekli açık kalmasıdır. Hasta her solunum hareketinde soluğunu duyar. Basit vakalarda VT takılması şikayetleri azaltır⁽¹⁾.

H. Adheziv Otit veya Retraksiyon Poşları

Adhezyon ve retraksiyon poşları östaki tüpünün kronik disfonksiyonu sonucu gelişen kronik bir süreçtir. Hafif retraksiyondan, promontoryuma tamamen yapışmaya kadar bulgular değişebilir. Hafif formlarında VT ile düzelme sağlanabilir⁽¹⁾.

İ. Kolesterol Granülom

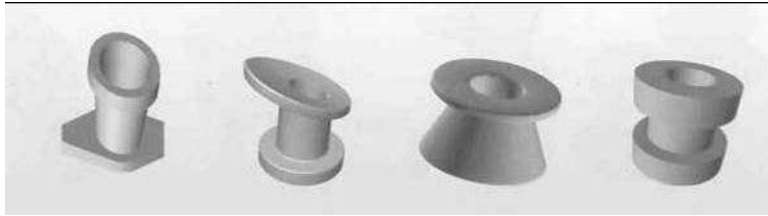
Kolesterol granülom uzun süren efüzyonlar sonucu ortaya çıkar. Kulak zarının tamamında ya da bir kısmında mavi refle vardır. Yaygın görüş kolesterol granülomun havalanma bozukluğu sonucu olarak orta kulak ve mastoid mukozasında ortaya çıkan reaksiyon sonucu olduğudur. Cerrahi tedavisinde mastoidektomi yapılmalı ve mastoid kaviteyle orta kulak arası geçiş tam olarak sağlanmalıdır. Ameliyatın sonunda ventilasyon tüpü takılmalıdır⁽¹⁾.

J. Hemotimpanum

Spontan rezolüsyona uğramayan hemotimpanumlara VT takılmalıdır⁽¹⁾.

Ventilasyon Tüpleri (VT)

Timpanik membrana insizyonla takılan ve orta kulakla dış kulak yolu arasında geçiş sağlayan küçük tübüler implantlardır. VT'ler ilk kez 1862 yılında "Politzer" tarafından önerilmiş; 1954 yılında "Armstrong" un makaleleri ile popülerite kazanmıştır⁽¹⁾. Günümüzde en sık VT takma endikasyonu EOM'dir⁽⁸⁶⁾. VT uygulamanı dünyada en çok uygulanan cerrahi prosedürlerden biridir. Amerika'da yılda yaklaşık 1 milyon VT takıldığı tahmin edilmektedir⁽⁸⁷⁾. Resim 5'te çeşitli ventilasyon tüpleri görülmektedir.



Resim 5: Çeşitli ventilasyon tüpleri

EOM'nin tedavisi için ventilasyon tüpünün minimum ne kadar kalması gerektiği bilinmemektedir^(88,89). Lens tüpünde tüpün durma süresi ortalama 17,2 ay, Donaldson tüpünde ise 11,3 ay olarak bulunmuştur. Her 2 tüpünde kür oranları %75 civarındadır^(90,91). VT'lerde fonksiyonel olma süresi de önemlidir. Bu süre kısa dönem tüplerde 5,5 -10,7 ay, T tüplerde ise 20 -35 ay arasındadır^(92,93).

Bununla beraber tüp çıktıktan ve miringotomi deliği kapandıktan sonra östaki tüpü disfonksiyonuna bağlı olarak hastalık tekrarlayabilmektedir. Ayrıca uzun süre duran tüplerin kalıcı perforasyonlara yol açma riski de yüksektir.

VT takılınca orta kulaktaki hava yastığı yok edilmiş olduğundan, nazofarenksten östaki tüpü yoluyla orta kulağa patojen geçmesindeki engel ortadan kalkar. Böylece nazofarenksten orta kulağa mukus ve bakteri reflüsü meydana gelir⁽⁹⁴⁾. Bununla beraber VT uygulanımı kısa süren, basit bir prosedür olmasına rağmen çocuklarda genel anesteziye ihtiyaç olduğundan avantajı düşüktür. Intraoperatif takma problemleri ve postoperatif komplikasyonları yüzünden alternatif yöntemler araştırılmaktadır.

VT'nin Amacı ve Beklenen Yararlar

VT'nin amacı orta kulağın ventilasyonunu sağlayarak buradaki gaz konsantrasyonunu ve gaz basıncını normale çevirmektir⁽¹⁾. Bu şekilde mukozadaki metaplazi geriler; işitme düzelir. Bununla birlikte östaki tüpünün havalandırma ve klirens fonksiyonu düzelirken koruma fonksiyonu bozular. VT'lerden beklenen yararlar ana başlık halinde şunlardır:

Orta kulaktaki gaz konsantrasyonu normalleşir:

- Mukozadaki sekretuar metaplazi geriler.
- Mastoid pnömatizasyonunda iyileşme (ya da artış) meydana gelir.

Orta kulak basıncı normale döner:

- Östaki tüpü yoluyla sıvının drenajı kolaylaşır.
- Östaki tüpü koruyuculuk görevini yeniden kazanır.
- Kulak zarında retraksiyon düzelir.

AOM gelişmesi sırasında:

- Orta kulakta sıvı birikmesini önler.
- Ağrıyı önler.
- Hastalık sürecini kısaltır.
- Morbiditeyi düşürür.

VT Tipleri

İdeal bir VT kolay takılmalı, çabuk atılmamalı, alınması için ikinci bir müdahale gerekmemeli, uzun süre açık kalabilmeli, dışarıdan gelebilecek enfeksiyonlara karşı koruyucu olmalı, hafif ve ucuz olmalı, kalıcı perforasyonlara neden olmamalıdır⁽¹⁾. Bu koşulları sağlamak için birçok cinsten VT yapılmıştır. Teflon, silikon, politetrafluoroetilen, paslanmaz çelik veya titanyumdan olabilir. Ama hiç biri yukarıdaki koşulları tam olarak sağlayamaz⁽¹⁾. Çabuk atılmayı önlemek için VT'ler genişlemiştir. Bu enfeksiyon ve kalıcı perforasyon riskini artırır⁽¹⁾. VT'lerin boyu uzadığı zaman enfeksiyon olasılığı azalmış buna karşın uzun VT'lerin daha kolay tıkanmaları görülmüştür⁽¹⁾. Sonuç olarak hiçbir ventilasyon tüpü ideal değildir⁽¹⁾. Genelde rutin kullanılan kısa süre için Paparella ve Shepard modelleri, uzun süreli kullanım için ise Paparella tip 2 veya T tüpleridir.

VT Takılması ve Takibi

VT'ler pars tensanın ön kadranına takılır⁽¹⁾. Arka üst kadranlar kemikçik hasarı yapabileceğinden tehlikelidir. Arka alt kadran ise orta kulağın latero-medial yönde en dar yeridir. Kolaylıkla promontoryum zedelenebilir. Bu durumda ciddi vertigo ve total sensörinörial işitme kaybı ortaya çıkabilir⁽¹⁾. Ön kadran umbodan sonra tatlı bir meyille anulusa doğru uzanır. Burası müdahale için elverişlidir. Ön üst kadran, ön alt kadrana göre epitel migrasyonu daha zayıf olduğundan tercih edilmelidir. Böylece atılma daha geç olur. Tıkanma olasılığı daha zayıftır. Kulağa su kaçması durumunda ön alt kadrandaki tüp ön üst kadrana göre daha fazla risk altındadır. Ancak özellikle küçük çocuklarda dış kulak yolu çapının dar olması ve açısı nedeniyle ön üste VT takılması mümkün olmayabilir. Bu durumda ön kadranda mümkün olduğu kadar üste takılmalıdır⁽¹⁾.

Parasentez insizyonu fibroz tabaka liflerine paralel olmalıdır. Ön kadran için düşünecek olursak umbodan anulusa doğru yapılmalıdır. Bu şekilde lifler ortadan ikiye aralanmış olur⁽¹⁾. Ayrıca damarlar liflere paralel seyrettiğinden dolayı kanama daha az olur.

Tüp takıldıktan sonra orta kulaktaki sıvı aspire edilebilir. Veya orta kulak salinle yıkanabilir. Aspirasyon sırasında akustik travma riski mevcuttur. Egeli ve ark. yaptıkları çalışmada sıvıyı aspire etmekle etmemek arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı fark bulamamışlardır⁽⁹⁵⁾.

VT takılması ile tedavi tamamlanmamaktadır. Düzenli takip ve korunma gerekmektedir. VT'lerde su kaçsa bile %5 vakada komplikasyon bildirildiği halde gene de sudan korunması gerektiğini söylemek doğru olacaktır⁽¹⁾.

VT'lerin Atılmasını Etkileyen Faktörler

VT'lerin kalış süresi 2 ay–2 yıl arasında değişir. VT takıldığı zaman zarar görmüş kulak zarı bölümü epitelyal migrasyon ile kapatılmaya çalışılır. VT varlığında bu migrasyon olmaz. Keratinize ölü hücrelere VT'lerin yakınında yoğunlaşır. VT atılmasında en önemli etken VT'nin şaftında veya VT'nin dış kenarının altında giderek artan keratin debristir. Oluşan bu keratin debris tüpü dışarı doğru çeker. Arkadan kuboid epitel ilerler ve VT'nin orta kulak ile ilişkisini keser. Yani tüp dışarı atılır⁽¹⁾.

VT'nin tasarımı kalış süresini belirleyen en önemli etkidir. İnsizyonun tipi, VT'nin usulüne uygun yerleştirilip yerleştirilmediği, hastanın bünyesel faktörleri atılma süresini etkileyen diğer faktörlerdir. Özellikle ameliyat sonrası 1. aydaki kontrolde atıldığı gözükten tüplerin atılma sebebi muhtemelen insizyonun geniş olması veya usulüne uygun yerleşmemiş olmasıdır. Bunun dışında postoperatif akıntı da ilk birkaç ayda atılmaya neden olur⁽¹⁾.

Ventilasyon Tüpü Komplikasyonları

ERKEN KOMPLİKASYONLAR

- Otoze
- Tüpün erken atılması
- İşitme kaybı

GEÇ KOMPLİKASYONLAR

- Timpanik membranda sklerotik değişiklikler
- Kronik süpüratif otitis media
- Tüp çevresinde granülasyon dokusu
- Tüp içinde polip
- Tıkanma

TÜP ATILDIKTAN SONRAKİ KOMPLİKASYONLAR

- Kalıcı Perforasyon
- Timpanik membranda atrofi, retraksiyon, timpanoskleroz
- İşitme kaybı
- Kolestomat

A-Otore

VT'ye bağı en sık görülen komplikasyon otoredir^(96,97,98). Postoperatif dönemde erken ya da geç evrede görülebilir⁽⁹⁹⁾. Literatürde oranı %15–50 arasında değişmektedir⁽¹⁾. Otoreye yol açan faktörler arasında yaş, takılan tüpün cinsi, aspire edilen sekresyonun karakteri sayılabilir⁽¹⁰⁰⁾.

Erken otorelerin, enflamasyonlu ve ödemli orta kulak mukozası veya efüzyonun mukoid ve pürülan olduğu durumlarda sıklıkla görülebileceği bilinmektedir⁽¹⁰¹⁾. Eğer akıntı VT takılmasını takip eden günlerde ortaya çıktıysa orta kulaktaki enfeksiyonun devamı olarak düşünülmelidir. Çünkü operasyonda DKY'den orta kulağa enfeksiyon taşıma riski çok değildir⁽¹⁾. VT takılması sırasında orta kulaktan pürülan ya da seropürülan sıvı aspire edilirse otore olasılığı artmaktadır. Orta kulaktan mukoid sıvıların aspire edildiği vakalarda ise bu oran düşüktür. Araştırmalar seröz sıvılardan yapılan kültürlerde %77 bakteri üremesine karşın mukoid sıvılarda bu oranın % 52 civarında olduğunu göstermektedir⁽¹⁾.

Olgularda kulak akıntısının meydana gelmesinde 2 etken önemlidir:

1. Orta kulaktaki enfeksiyonun yenilenmesi
2. Dışarıdan orta kulağa enfeksiyon bulaşması

Erken otoreleri önlemek amacıyla dış kulak kanal temizliği, ameliyat öncesi povidon iyot solüsyonları ya da antibiyotikli-steroidli damla; ameliyat sonrasında da antibiyotikli-steroidli damla kullanımı önerilmektedir⁽⁴⁾. Buna karşın dezenfeksiyon amacıyla %70 povidon iyot solüsyonunun etkili olmadığı kanıtlanmıştır^(101,02). Antibiyotikli steroidli damlaların ameliyat esnasında veya sonrasında kullanımı erken post operatif otore insidansını azaltmaktadır^(103,104). Efüzyonlu orta kulaklarda kulağın serum izotonikle yıkanmasının ameliyat sonrasında otoreyi azalttığına ilişkin yayınlar vardır⁽¹⁰⁵⁾. Otoreyi azaltmak için gümüş oksit kaplı tüpler (activent) ve antiseptik özellikte PVP maddesiyle kaplanmış tüpler (microgel) önerilmiştir.

Tedaviye dirençli otorelere genellikle etken olarak *Pseudomonas*, *Proteus* ve *Staphylococcus aerus* neden olmaktadır⁽⁴⁾. 3 yaşın altında çocuklarda genelde etken olarak AOM'de rastlanan bakteriler bulunur. Bu gruptaki çocuklar AOM tedavi eder gibi tedavi edilmelidir⁽¹⁾. 3 yaşın altındaki çocuklarda akıntılarda oral antibiyotikler verilirken büyük çocuklar ve erişkinlerde lokal antibiyotikli damlalar önerilmektedir⁽¹⁾. Aspirasyon, tedavinin önemli bir bölümüdür⁽¹⁰⁶⁾. Akıntı tedaviye rağmen devam ederse tüp çıkartılır.

B-Tüpün Tıkanması

VT takibinde karşılaşılan en sık sorunlardan biri de tüpün tıkanmasıdır⁽¹⁾. Literatürde yaklaşık olarak % 10 oranında görüldüğü bildirilmektedir^(107,108). Tüpün tıkanması yerleştirme anında veya daha sonra gelişebilir. Yerleştirme anında geliyorsa bunun nedeni kanamadır⁽¹⁰⁹⁾. Önlemek için tüpü takmadan önce hemostazın sağlanmasına; takıldıktan hemen sonra da aktif kanamanın durdurulmasına özen gösterilmelidir⁽¹¹⁰⁾. Ayrıca sekresyonun viskoziteside önemli bir faktördür. Çok viskoz sıvılar genellikle ventilasyon tüpünü tıkamaktadır⁽¹¹⁸⁾.

Tıkanma sorununu azaltmak için tüplerin üretim aşamasında model, madde ve yöntem farklılıkları önerilmiştir. Tıkanmayı azaltmak için silikon tüplerin yüzeyine yüksek enerjili argon iyonlarının bombardımanı ile pürüzsüz yüzey oluşturulması denenmiştir. Yine bu amaçla paslanmaz çelik, titanyum tüpler üretilmiştir⁽⁴⁾.

Tüpler genelde pıhtı veya efüzyonun lümeninde kurumasıyla tıkanır. Tıkanan tüplerde bazen dental iğneyle maniple edilerek tıkaç temizlenmeye çalışılır. Hidrojen peroksit ya da asit borik (%2 lik) oksijenli damlalar kullanılarak buşon yumuşatılıp aspire edilmelidir⁽¹⁾. Yapılan bir çalışmada ameliyat esnasında 2 ml %0,05 oksimethazolin damlatıldığında kontrol grubunda %14 oranında tıkanma bulunurken oksimethazolin grubunda %2 oranında tıkanma bulunmuştur⁽¹¹⁰⁾.

C-Polip veya Granülasyon Dokusu Oluşumu

Genellikle düzenli olarak kontrole gelmeyen olgularda görülen gecikmiş bir inflamasyon bulgusudur⁽⁴⁾. Literatürde %5,7 oranında bildirilmektedir⁽⁸¹⁾. Bu durumda sistemik antibiyoterapiye gerek duymadan aspirasyon, polipektomi, lokal antiseptik ve steroidli damlalarla 10 günlük tedavi uygulanmalıdır. Dirençli olgularda sistemik antibiyoterapi veya tüpün çıkarılmasına kadar birçok yöntem denenebilir. Oluşan granülasyon dokusu ise gümüş nitrat ile koterize edilmelidir⁽¹⁾.

D-Kolesteatoma

Ventilasyon tüpleri, takılması esnasında implantasyon yoluyla veya oluşturabileceği perforasyon yoluyla kolesteatomaya yol açabilir⁽⁴⁾. Kolesteatoma insidansı 5 yaşından küçük, T tüp kullanılan, birden fazla kere tüp takılan, otoresis sık tekrarlayan, tüpü 12 aydan uzun kalanlarda ve özellikle arka kadranda retraksiyon cebi olan yerlere VT takılanlarda yüksektir^(1,4). Esas dikkat edilmesi gereken nokta kronik EOM tanısının kolesteatomayı saklayıp saklamadığıdır. Kolesteatom oluşumundan kaçınmak için miringotomi insizyonu anulustan uzakta yapılmalı, tüp mikroskop altında çıkartılmalı, perforasyon kenarları skuamöz epitelden temizlenmelidir⁽⁴⁾.

E-Erken Atılma

Erken atılmaya yol açan faktörler yanlış takılma, timpanik membranın atrofik oluşu, tüp blokajı, masif otere ve yaştı^(4,111). Tüpün erken atılmasını önlemek için miringotomi insizyonu tüp gövdesinin kalınlığından fazla, ancak tüpün geniş kenarından dar olmalı ve tüp manevrayla takılmalıdır. Ayrıca takıldıktan sonra tüpün tüm çevresi kontrol edilmelidir⁽¹³⁾. Ameliyat sonrası eğer otere oluşumu önemli miktarda dursa tüpü laterale sürükleyerek yerinden çıkmasına neden olabilir.

F-Kalıcı Perforasyon

VT takılmasına bağlı olarak kalıcı perforasyon da meydana gelebilir. Perforasyonun kalıcı olarak kabul edilmesi için tüp atıldıktan sonra üzerinden 6 ay–1 yıl geçmelidir⁽¹¹²⁾. Eğer tüp 36 ay içinde spontan atılmazsa kalıcı perforasyon riski artar⁽¹¹³⁾. Ayrıca tekrarlayan tüp takılması, timpanik membranın atrofik olması, tüpün modeli ve oluşan oton perforasyon ile ilişkilidir⁽⁴⁾. T tüp sonrası kronik perforasyon oranı yaklaşık %11,5 olarak bulunmuştur^(86,114). Perforasyonu önlemek için T tüp ve geniş kenarlı tüplerde, tüp çıkartıldıktan veya atıldıktan sonra perforasyon kenarlarını tazelemek ve üzerine ince bir tabaka (kâğıt, steristrip, sponge, jelâtin) örtmek uygun olabilir⁽¹¹⁵⁾.

G-Segmental atrofi, Atelektazi, Timpanoskleroz

Ventilasyon tüpü tatbiki sonrasında timpanoskleroz, retraksiyon veya atrofi de görülebilir^(90,116,117). Uzun dönem incelemede %40 hastada VT ardından timpanoskleroz tespit edilmiştir⁽¹¹⁸⁾. Bu gibi komplikasyonlar aslında VT takılmaması durumunda da EOM sekeli olabilecek patolojilerdir⁽⁴⁾. Ne var ki VT uygulamaları sonrasında atrofi ve atelektazi en az 2 kat; timpanoskleroz ise 5–6 kat daha fazla görülür⁽¹¹⁹⁾. VT takılmadan doğrudan EOM sekeli olarak görülen atrofi ve atelektaziler üst-arka kadranda ya da attikte görülürler ki bunların klinik önemi fazladır. Tüp sonrası atrofi ve atelektazilerse daha çok tüpün takıldığı ön kadrarlarda gözüktür. Bunlar diğer bölgelere göre daha az destrüktiftir⁽⁴⁾. Tos ve Poulsen VT sonrası 5–8 yıl takip edilen hastalarda %13,6 oranında timpanoskleroz tespit etmişlerdir. Ancak bunların hiç birinde işitme kaybı olmamıştır⁽¹²⁰⁾.

H-İşitme Kaybı

En önemli VT takılması komplikasyonu sensörinörial işitme kaybıdır. Postero-inferior kadrana tüp takılırken yuvarlak pencere yaralanmasına bağlı olarak görülür⁽¹²¹⁾. Erken dönemde ortaya çıkan iletim tipi işitme kaybı ise hatalı bir manüplasyona, kemikçik zincirinde oluşabilecek travmalara, çok geniş bir insizyona ya da aspiratörün uzun süre ve derin kullanımına bağlı olabilir⁽⁴⁾. Geç dönemdeki işitme kayıpları timpanik membranda ya da timpanik kavitede oluşabilecek değişikliklere (perforasyon, retraksiyon, timpanoskleroz ...) ve oture durumlarında *Pseudomonansların* yuvarlak pencere yoluyla toksik etkisine bağlı olabilir⁽⁶³⁾.

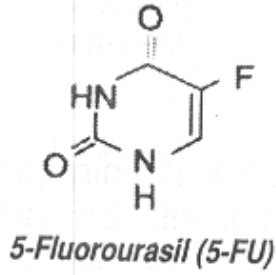
I-Tüpün Orta Kulağa Kaçması

İnsizyonun geniş olması önemli bir nedendir.

Günümüzde MMC ve 5-FU KBB pratiğinde antiproliferatif etkileri nedeniyle çok çeşitli alanlarda kullanılmaya başlayan iki moleküldür. Bunlarla ilgili yayınlar özellikle 1980'lerin sonu; 1990'ların başından itibaren sıklık kazanmıştır. Aşağıda bu iki molekülün özellikleri ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Beş-Fluorourasil

Florlanmış bir primidin analogu olan 5-Fluorourasil (5-FU) ilk kez 1957'de Dushinski tarafından sentezlenmiştir^(122,123). Urasil halkasının 5. pozisyonunda hidrojen atomu yerine fluor atomu taşımaktadır⁽¹²⁴⁾ (Şekil 1).



Şekil 1: 5-Fluorourasil

Antimetabolit grubundan olup; çeşitli tümör türlerinde hücrelerin, primidin bazı olan urasili normal vücut hücrelerine göre daha fazla kullandığının gözlenmesi üzerine sentezlenmiştir⁽¹²²⁾. 5-FU'nun antineoplastik etkisi yoktur ve etkili olabilmesi için deoksiribonükleotidinde (5-FdUMP) çevrilmesi gerekmektedir. 5-FdUMP, deoksiuridin monofosfatla timidilat sentetaz enzimi için yarışır⁽¹²⁴⁾. 5-FdUMP bu enzimin gerçek substratı değildir ve enzim ile N⁵,N¹⁰ metilen tetrahidrofolik asit ko-enzimine bağlanıp bir kompleks oluşturduğunda normal ürünlerin oluşumunu engeller⁽¹²⁴⁾. Hücrede timidin bulunmadığından DNA sentezi yavaşlar ve hücre gelişmesinde yeterli DNA sentezi olmayınca hücre büyümesi, hücre ölüm dengesinde bozulmaya yol açar⁽¹²⁴⁾.

5-FU ikincil önemi olan bir diğer metabolizma ile sitotoksik etki yapar⁽¹²²⁾. Vücutta oluşan fluorouridilat, RNA yapısına katılır ve böylece RNA fonksiyonlarını, bu arada hücrede protein sentezini bozar⁽¹²²⁾. Bu etkisi çoğalan hücrelerde istirahat halindeki hücrelere göre daha fazladır. Fakat döneme özgü olma özelliği diğer antimetabolit ilaçlar kadar belirgin değildir⁽¹²²⁾.

5-FU'nun eliminasyon yarı ömrü 0,3 saattir⁽¹²²⁾. Önemli ölçüde ilk geçiş eliminasyonuna uğrayan 5-FU'nun mide ve barsak kanalından biyoyararlanımı %75'i geçmez. Oral biyoyararlanımının düşüklüğü nedeniyle oral yoldan ziyade IV enjeksiyon veya infüzyon şeklinde kullanılabilir⁽¹²²⁾.

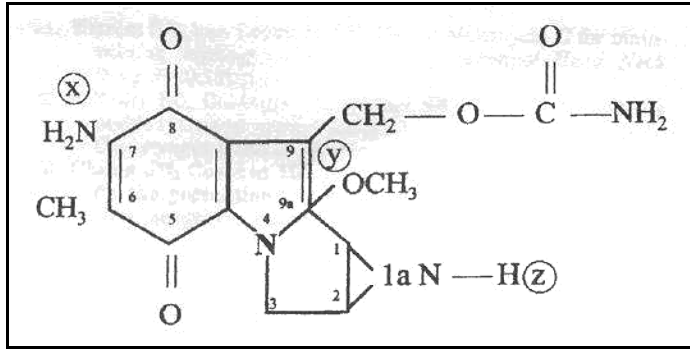
5-FU solid tümörlerin tedavisinde endikedir⁽¹²²⁾. Dissemine kolorektal kanserler, meme, over, mesane, uterus, endometrium, prostat, baş-boyun, pankreas ve karaciğer kanserinin tedavisinde kullanılır⁽¹²²⁾. Cildin bazal hücreli kanserinde ve baş-boyun bölgesindeki aktinik keratozlarda %2–5 oranında ilaç içeren merhem formları kullanılabilir. Başlıca yan etkileri anoreksi, bulantı kusma ve lökopeniyle sonuçlanan belirgin kemik iliği depresyonudur^(122,124). Yapılan çalışmalarda 5-FU'nun vestibuler ve koklear hasar yapmasıyla karşılaşılmamıştır. Dermatolojik literatürde lokal 5-FU'nun en büyük komplikasyonu kronik ülserasyondur. Bunun dışında ağrı, kaşıntı, hiperpigmentasyon, epifora, blefarit, konjonktivit, sikatrisyel ektopriyonda yapabilir⁽¹²²⁾.

Çinçilya temporal kemiğinde yapılan bir çalışmada, kolesteatoma oluşturmaya amacıyla orta kulağa propilen glikol tatbik edilmiş; ardından 0,5 ml %5 lik 5-FU timpan membran lateraline topikal olarak uygulanmıştır. 1 ay sonra hayvanlar sakrifiye edilip temporal kemikleri histolojik olarak incelenince hiçbirinde makroskopik olarak kolesteatoma bulunamamıştır⁽¹²⁵⁾. Sonuç olarak 5-FU'nun çinçilyaların temporal kemiklerinde propilen glikol sonrasında orta kulaklarında deri ve konnektif doku proliferasyonunu engellediği, epitelyal migrasyonu önlediği belirtilmiştir.

Karim ve ark. endonasal lazer dakriosistorinostomi sonrasında 5-FU'yu 0,5 mg/ml dozunda topikal olarak uygulamışlardır. Çalışma sonucunda 5-FU ile dakriosistorinostomisinin açık kalması arasında anlamlı bir ilişki kuramamışlardır⁽¹²⁶⁾.

Mitomisin C

Mitomisin C (MMC) aminoglikozid türevi bir antibiyotiktir⁽¹²²⁾. MMC ilk kez Wakaki tarafından 1958 yılında “*Streptomyces caespitosus*” tan izole edilmiştir⁽¹³³⁾. Günümüzde antineoplastik drog olarak kullanılmaktadır. İlk zamanlarda antimikrobiyal⁽¹³³⁾ ve tümör büyümesini engelleyici⁽¹²⁷⁾ etkisi kullanılmasına rağmen son zamanlarda özellikle fibroblastları inhibe edici etkisinden faydalanılmaktadır^(128,129) (Şekil 2).



Şekil 2: Mitomisin C

Hücre içinde indirgendikten sonra etkinlik kazanır. DNA'yı çapraz bağlayarak alkiler ve onun sentezini bozar. Etkisi döneme özgü olmamakla beraber geç G₁ ve erken S dönemlerinde en fazladır. Mide bağırsak kanalından absorbe edilmez. Karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize edilir⁽¹⁴²⁾.

Fibroblast ve epitelyal hücre replikasyonunu önler; DNA kopyalanmasını durdurur^(127,128,129,130,131). Ayrıca migrasyonu ve kollagen üretimini engellediği; konjonktival, episkleral damarlarda vazokonstrüksiyona yol açtığı ve yara iyileşmesini etkilediği bildirilmiştir⁽¹³²⁾. Intravenöz olarak oral kavite, özefagus, pankreas, mide, seminom ve epitelyal tümör tedavisinde kullanılır. Mesane tümörlerinde topikal olarak kullanılır^(127,133).

MMC ve 5-FU ile ilgili yayınlar özellikle 1980'lerin sonu; 1990'ların başından itibaren sıklık kazanmıştır. Son yıllarda oftalmoloji ile KBB'de özellikle topikal etkisinden faydalanılmaya ve araştırılmaya başlanmıştır. Oftalmolojide glokom cerrahisinde trabekulotominin kapanmasını önlemek amacıyla kullanılır⁽¹³²⁾. KBB'de ise endoskopik dakriosistorinostomi, laryngeal ve trakeal stenoz, endolenfatik şant cerrahisinde kullanılmaya başlanmıştır^(134,135,136). 1999'da Yazawa ve ark.⁽¹³⁴⁾ Meniere hastalığında endolenfatik sac cerrahisinde, Chung ve ark.⁽¹³⁷⁾ endoskopik sinüs cerrahisinde adhezyonları önlemek amacıyla kullanmışlardır.

Ingrams ve ark. tavşanlarda antrostomi açmış ve MMC'nin antrostomi açıklığının kapanmasını geciktirdiğini bulmuşlardır⁽¹³⁸⁾.

Ostium stenozu ve adezyonlar endoskopik sinüs cerrahisinde revizyona en sık neden olan faktörlerdir^(139,140). 0,4 mg/ml MMC'nin fibroblast kültüründe antiproliferatif etki gösterdiği; daha yüksek dozlarda ise hücre ölümü yaptığı gösterilmiştir. Sadece 5 dakika topikal MMC uygulanımı 36 saat süreyle hücre proliferasyonunu etkilemektedir⁽¹⁴¹⁾. Topikal MMC'nin köpeklerde laringo-trakeal stenozu önlediği görülmüştür^(142,143). Chung ve ark. endoskopik sinüs cerrahisi yaptıkları hastaların orta mealarına 0,4 mg/ml MMC'li sponju 4 dakika boyunca yerleştirmişlerdir. Ameliyat sonrası takiplerinde topikal MMC'nin post operatif dönemde sineşi riskini azalttığını göstermişlerdir⁽¹³⁷⁾.

Oftalmoloji literatüründe glokom tekrarı, korneal ülser, perforasyon, katarakt, skleral kalsifikasyon, endoftalmitis gibi komplikasyonlar belirtilmektedir. Ama bu komplikasyonlar MMC'yi düzenli olarak kullanan hastalarda görülmektedir. Literatürde tek sefer topikal MMC kullananlarda komplikasyon rapor edilmemiştir⁽¹⁴⁴⁾.

Jassir ve ark. yaptıkları çalışmada miringotomi sonrasında MMC uygulanmış ve hastalara "*distorsiyon product otoakustik emisyon*" yapılmıştır. Sonuçta kontrol grubuyla MMC grubu arasında koklear fonksiyonlarda bir değişiklik bulunamamıştır. Ayrıca sistemik kullanımıyla beraber olan ototoksitesi ile ilgili henüz bir yayın yoktur⁽¹⁴⁵⁾.

Yapılan bir çalışmada kobay timpan membranına soğuk bıçak miringotomi yapıp daha sonra 0,2 mg/ml MMC emdirilmiş sponj orta kulak boşluğuna sadece bir kez 10 dakika, 20 dakika ve 7 gün boyunca günde 10 dakika tatbik edilmiştir. 8.gün tüm kobaylar dekapitize edilip temporal kemikleri ışık ve elektron mikroskobu altında incelendiğinde 7 gün boyunca günde 10 dakika MMC uygulanan grupta kobayların spiral ganglionlarındaki sinir hücrelerinin yapısal düzenlerini kaybettiği belirlenmiştir. Elektron mikroskobuyla bakısında bu grupta corti organında en çok spiral gangliondaki hücrelerde ağır dejenerasyon bulguları görülmüştür. Sonuç olarak miringotomi ardından kısa süreli MMC uygulamasının iç kulakta önemli ototoksik etkisi olmadığı belirtilmiştir⁽¹⁴⁶⁾.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızın başlangıcında T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Hastanesi Hayvan Etik Kurulundan deneysel hayvan çalışması onayı alındı. Çalışmamızda ağırlıkları 350–900 gr. arasında değişen toplam 30 tane dış kulak yolu ve kulak zarları sağlam, sağlıklı yaklaşık 6 haftalık kobaylar kullanıldı. Çalışma sırasında Helsinki Nihai Senedi’nde deneysel çalışmalarla ilgili maddelerin tümüne uyuldu. Kobaylara deney öncesi intraperitoneal ketamin hidroklorür (50 mg/kg), xylazin (10 mg/kg) ve isofluran inhalasyon anestezisi verildi. Görüntüleme “ZEISS OPMI-pico” diseksiyon mikroskobu (10x, 16x, 25x) kullanıldı. Görüntüler “Sony Handycam” aracılığıyla S-Video bağlantısı yapılarak “Pinnacle 500 plus” video capture kartı bulunan bir bilgisayara aktarıldı. Fotoğraflar bilgisayar ortamında seçilip “Adobe Photodeluxe” ve “Paint Shop Pro5” programları ile yapılan gerekli düzenlemenin ardından “Joint Photographic Expert Group” (JPEG) formatında dosyalandı. Tüm kobayların cerrahi mikroskop altında spekulum eşliğinde timpan membranları açığa konuldu (Resim 6). Timpan membran pars tensa kısımlarının

arka üst kadranına malleus boynuna yakın “Storz” marka “Morgenstein” piki yardımıyla 2 mm çapında deneysel perforasyonlar oluşturuldu (Resim 7).



Resim 6: Miringotomi öncesi kobay timpan membranı



Resim 7: Miringotomi sonrası kobay timpan membranı

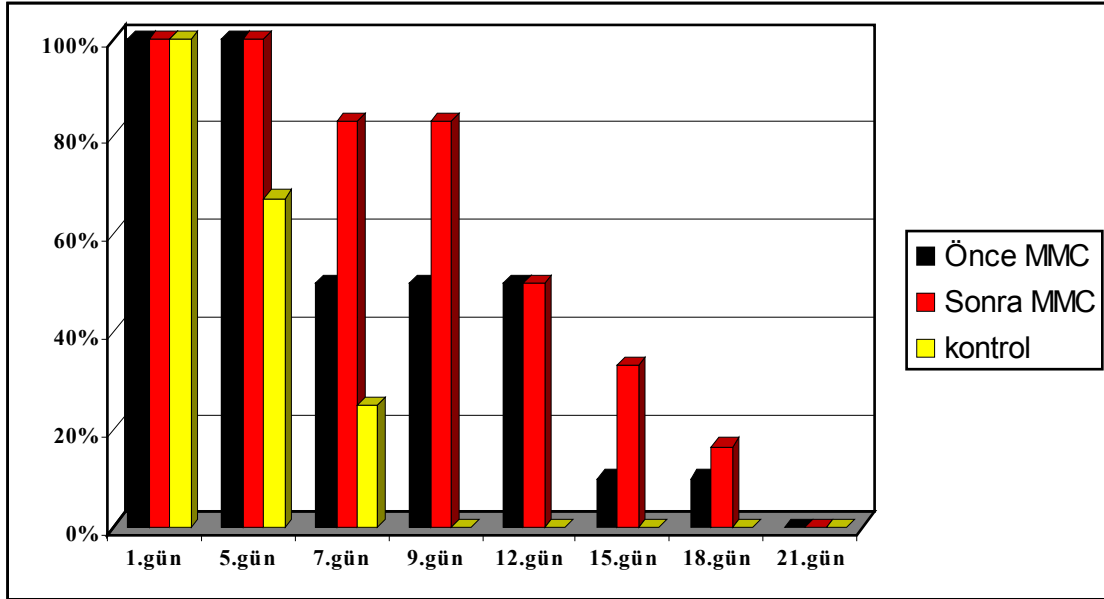
Çalışma grubundaki kobaylar 4 alt gruba ayrıldı. A grubunda 12 kobay timpan membranı üzerine (n=6) 5 dakika süreyle 0,4 mg/ml MMC emdirilmiş 2 mm³'lük sponj miringotomi yapıldıktan sonra; B grubunda 10 kobay timpan membranına (n=5) ise aynı doz MMC'li sponj yine 5 dakika süreyle miringotomi yapılmadan önce yerleştirildi. C grubunda 12 kobay timpan membranı üzerine (n=6) 5 dakika süreyle 50 mg/ml 5-FU emdirilmiş 2 mm³'lük sponj miringotomi yapıldıktan sonra; D grubunda 10 kobay timpan membranına (n=5) aynı doz 5-FU'lu sponj yine 5 dakika süreyle miringotomi yapılmadan önce yerleştirildi. Uygulama bittikten sonra sponjlar alligator yardımıyla alındı. Kontrol grubunda 16 kobay timpan membranına ise (n=8) yalnızca serum fizyolojik emdirilmiş sponj miringotomi sonrasında yerleştirildi. Kobaylar anesteziden uyanana kadar takip edildi. Çalışma gruplarının 3, 5, 7, 10, 14 ve 21. günlerinde, kontrol grubunun ise 1, 3, 5, 7 ve 9. günlerinde isofluran anestezisi altında kontrolleri yapıldı. Kapanma süreleri, otere ve oluşabilecek diğer komplikasyonlar kaydedildi. Klinik olarak kulak zarları kapanan kobaylar çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayar yardımıyla "Statistical Package for Social Sciences Release for Windows 10.0" (SPSS 10,0) programı kullanılarak yapıldı. Çalışma ve kontrol grubunda miringotomi yapılan kobaylarda kapanma günleri "Mann-Whitney U" testiyle karşılaştırıldı. 0,05'ten küçük "p" değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 30 kobayın toplam 60 kulağına işlem uygulandı. Bunlardan 8 kobayın 16 kulağı kontrol grubuna dahil edildi. Çalışma grubunun 3, 5, 7, 10, 14 ve 21. günlerinde, kontrol grubunun ise 1, 3, 5, 7 ve 9. günlerinde kontrolleri yapıldı. Her 2 Çalışma grubuna dahil kobaylarda MMC uygulanan kulaklardaki kapanma günleri Tablo 1'de verilmiştir. MMC uygulanan grupların kapanma günleri ile kontrol grupları arasındaki ilişki Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 1: Günlere göre MMC uygulanan kulaklardaki kapanma sayıları

GÜNLER	ÖNCE MMC	SONRA MMC	TOPLAM
7.	5	2	7
12.	0	4	4
15.	4	2	6
18.	0	2	2
21.	1	2	3
Toplam	10	12	22

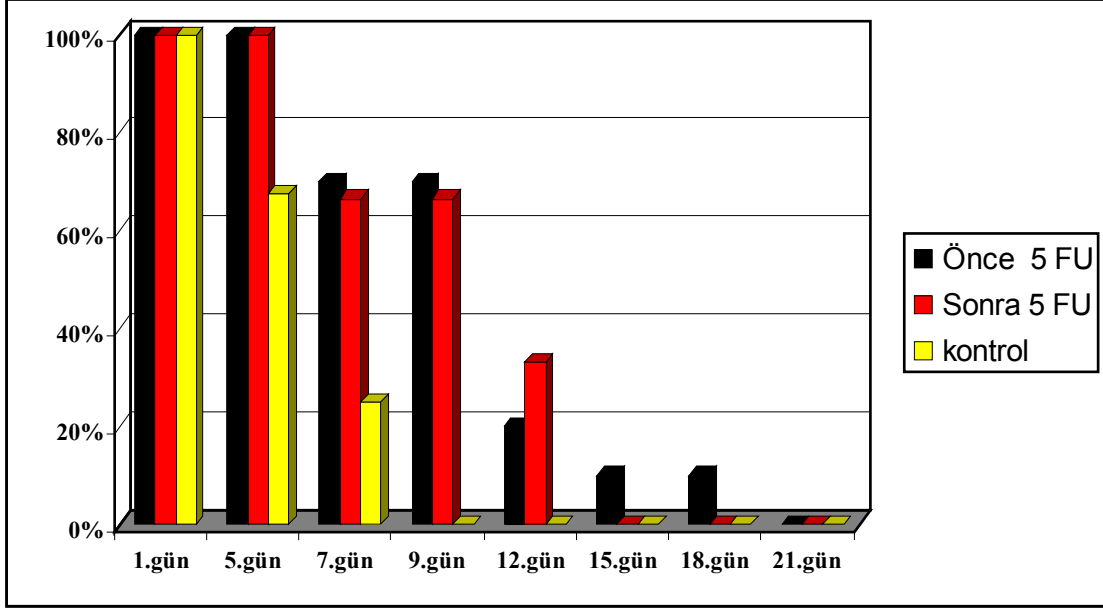


Şekil 3: Miringotomiden önce ve sonra uygulanan MMC ile kontrol gruplarının kapanma günleri

Çalışma grubuna dahil edilen kobaylarda 5-FU uygulanan kulaklardaki kapanma günleri Tablo 2’de verilmiştir. 5-FU gruplarının kapanma günleri ile kontrol grupları arasındaki ilişki Şekil 4’te gösterilmiştir.

Tablo 2: Günlere göre 5-FU uygulanan kulaklardaki kapanma sayıları

GÜNLER	ÖNCE 5-FU	SONRA 5-FU	TOPLAM
7.	3	4	7
12.	5	4	9
15.	1	4	5
18.	0	0	0
21.	1	0	1
Toplam	10	12	22



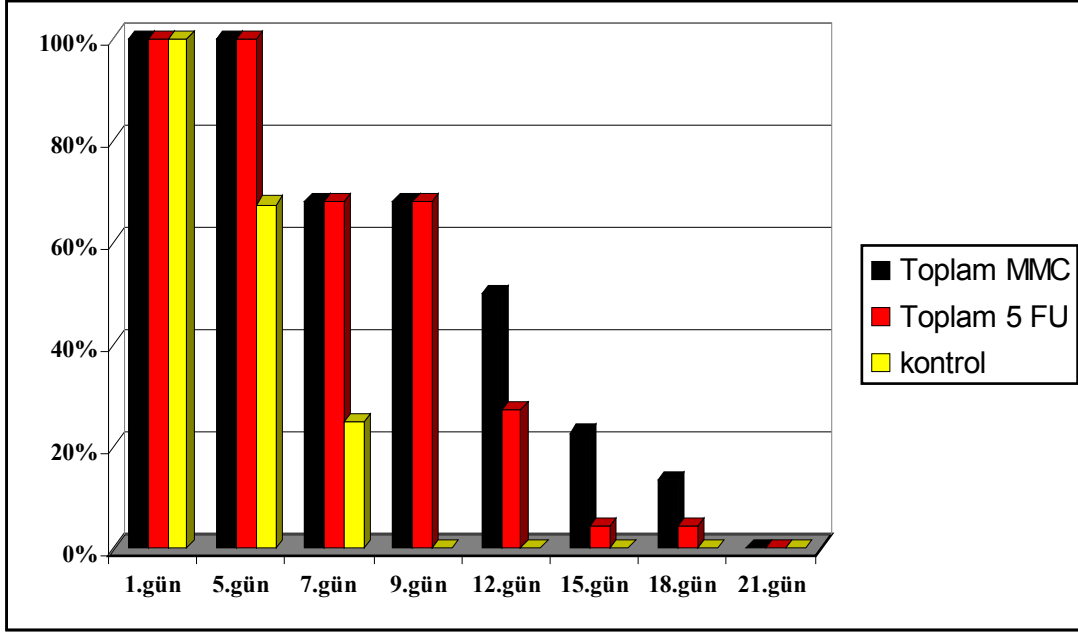
Şekil 4: Miringotomiden önce ve sonra uygulanan 5-FU ile kontrol gruplarının kapanma günleri

Kontrol grubuna dahil edilen kobay timpan membranlarındaki kapanma günleri ise Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Günlere göre kontrol grubunda olan kulaklardaki kapanma sayıları

GÜNLER	KONTROL GRUBU
1.	0
3.	0
5.	4
7.	8
9.	4
Toplam	16

Toplam MMC ve 5-FU gruplarıyla kontrol grubunun kapanma günlerinin karşılaştırması Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5: Toplam MMC ve 5-FU ile kontrol grubunun kapanma günleri

Miringotomiden önce MMC uygulanan grup ile kontrol grubunun ortalama kapanma süreleri ve standart sapmaları Tablo 4’te gösterilmiştir. Miringotomiden önce MMC uygulanan grubun kapanma süreleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzundur ($p < 0,05$).

Tablo 4: Miringotomiden önce MMC uygulanan grup ve kontrol grubu

	ÖNCE MMC		KONTROL		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kapanma süresi	11,60	5,17	7,00	1,46	0,036

Miringotomiden sonra MMC uygulanan grup ile kontrol grubunun ortalama kapanma süreleri ve standart sapmaları Tablo 5’te gösterilmiştir. Miringotomiden sonra MMC uygulanan grubun kapanma süreleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzundur ($p<0,001$).

Tablo 5: Miringotomiden sonra MMC uygulanan grup ve kontrol grubu

	SONRA MMC		KONTROL		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
Kapanma süresi	14,17	4,73	7,00	1,46	0,0001

Miringotomiden önce MMC uygulanan grup ile miringotomi ardından MMC uygulanan grubun ortalama kapanma süreleri ve standart sapmaları Tablo 6’da gösterilmiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6: Miringotomiden önce ve sonra MMC uygulanan gruplar

	ÖNCE MMC		SONRA MMC		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
Kapanma Süresi	11,60	5,17	14,17	4,73	0,314

MMC uygulanan toplam gruplar ile kontrol grubunun ortalama kapanma süreleri ve standart sapmaları Tablo 7’de gösterilmiştir MMC uygulanan toplam grubun kapanma süreleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzundur ($p<0,001$).

Tablo 7: MMC uygulanan toplam gruplar ve kontrol grubu

	TOPLAM MMC		KONTROL		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
Kapanma süresi	13,00	4,99	7,00	1,46	0,0001

Miringotomiden önce 5-FU uygulanan grup ile kontrol grubunun ortalama kapanma süreleri ve standart sapmaları Tablo 8’de gösterilmiştir. Miringotomiden önce 5-FU uygulanan grubun kapanma süreleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzundur ($p<0,01$).

Tablo 8: Miringotomiden önce 5-FU uygulanan grup ve kontrol grubu

	ÖNCE 5-FU		KONTROL		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	p
Kapanma süresi	11,70	4,27	7,00	1,46	0,002

Miringotomiden sonra 5-FU uygulanan grup ile kontrol grubunun ortalama kapanma süreleri ve standart sapmaları Tablo 9’da gösterilmiştir. Miringotomiden sonra 5-FU uygulanan grubun kapanma süreleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzundur ($p<0,01$).

Tablo 9: Miringotomiden sonra 5-FU uygulanan grup ve kontrol grubu

	SONRA 5-FU		KONTROL		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kapanma süresi	11,33	3,45	7,00	1,46	0,002

Miringotomiden önce uygulanan 5-FU ile miringotomi ardından uygulanan 5-FU grubunun ortalama kapanma süreleri ve standart sapmaları Tablo 10’da gösterilmiştir. Gruplar arasında kapanma süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 10: Miringotomiden önce ve sonra 5-FU uygulanan gruplar

	ÖNCE 5-FU		SONRA 5-FU		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kapanma süresi	11,70	4,27	11,33	3,45	0,923

5-FU uygulanan toplam gruplar ile kontrol grubunun ortalama kapanma süreleri ve standart sapmaları Tablo 11’de gösterilmiştir. Toplam 5-FU grubunun kapanma süreleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzundur ($p<0,001$).

Tablo 11: 5-FU uygulanan toplam gruplar ve kontrol grubu

	TOPLAM 5-FU		KONTROL		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kapanma süresi	11,50	3,75	7,00	1,46	0,0001

Miringotomiden önce uygulanan MMC ile miringotomiden önce uygulanan 5-FU grubunun ortalama kapanma süreleri ve standart sapmaları Tablo 12’de gösterilmiştir. Bu iki grup arasında kapanma süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 12: Miringotomiden önce uygulanan MMC ve 5-FU grupları

	ÖNCE MMC		ÖNCE 5-FU		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kapanma süresi	11,60	5,17	11,70	4,27	0,971

Miringotomiden sonra uygulanan MMC ile yine miringotomiden sonra uygulanan 5-FU grubunun ortalama kapanma süreleri ve standart sapmaları Tablo 13’te gösterilmiştir. Gruplar arasında kapanma süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 13: Miringotomiden sonra uygulanan MMC ve 5-FU'lu gruplar

	SONRA MMC		SONRA 5-FU		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kapanma süresi	14,17	4,73	11,33	3,45	0,178

MMC uygulanan toplam grupların ve 5-FU uygulanan toplam grupların ortalama kapanma süreleri ve standart sapmaları Tablo 14'de gösterilmiştir. Gruplar arasında kapanma süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 14: MMC ve 5-FU uygulanan toplam gruplar

	TOPLAM MMC		TOPLAM 5-FU		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Kapanma süresi	13,00	4,99	11,50	3,75	0,262

Çalışmamızda komplikasyonlar değerlendirildiğinde yapılan takiplerde MMC uygulanan toplam 22 timpan membranının 1 tanesinde miringoskleroz (%4,5); 5-FU uygulanan 22 timpan membranının 2'sinde miringoskleroz (%9), 1'inde ise geçici (%4,5) otere bulunmuştur. Kontrol grubunda ise timpan membranının içinde 1 tanesinde miringoskleroz saptadık(%6,25). Hiçbir kobayda kalıcı perforasyona rastlamadık.

TARTIŞMA

Sistemik veya lokal olarak enfeksiyon belirti ve bulguları olmaksızın sağlam kulak zarı arkasında sıvı toplanmasına EOM adı verilir^(1,2,3). Literatürde çok farklı prevalans değerleri bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda EOM prevalansı %11,20 ile %18,30 arasında değişmektedir⁽¹⁾. ABD’de yılda 2,2 milyon EOM atağı tanısı konmaktadır⁽²⁾.

EOM’de tedavinin amacı orta kulak ventilasyonunu yeniden sağlayıp semptomları azaltmak ve geri dönüşümsüz patolojilerin ortaya çıkmasını önlemektir. Bu amaçla günümüzde EOM’nin tedavisinde kullanılan en sık cerrahi yöntem VT uygulamasıdır. VT takılmadan yapılan insizyonel miringotomide oluşan açıklık 1–2 günde kapanır^(1,3,4). Bu kapanma hızı akut otitis media için yeterli iken EOM tedavisi için kısadır. Literatürde EOM’nin tedavisi için orta kulakta ventilasyonun ne kadar olması gerektiği; buna bağlı olarak orta kulak ventilasyonu için kullanılan tüpün ne kadar süre kalması gerektiğine dair fikir birliği yoktur^(147,148). Armstrong EOM tedavisi için 2–3 hafta açıklığın yeterli kalabileceğini belirtmiştir⁽²⁾. Silverstein ve ark. ÜSYE veya barotravma sonrası gelişen efüzyonlarda 2–4 haftalık ventilasyon süresinin yeterli olabileceğini belirtmişlerdir⁽¹⁴⁷⁾.

Günümüzde kullanılan tüplerin şekline ve yapıldığı materyale göre kulaktan atılım süreleri çok değişkendir. Uzun süre havalanmayı sağlayan bu tüplerin otore, kalıcı perforasyon, tüp tıkanması, timpanoskleroz, atrofi, kolesteatoma, polip oluşumu, kemikçik zincirde erazyon, sensörinörial işitme kaybı gibi çeşitli komplikasyonları mevcuttur^(14,96,97,98). Hughes ve ark. Sheppard tip VT ile yaptıkları çalışmada %5,6 oranında genel komplikasyon oranı vermişlerdir. Bunların içinde otore %3, perforasyon %1,5 , eksternal otit gelişmesi %0,23 , polip gelişimi %0,1 , VT’nin timpanik kaviteye kaçması %0,1 olarak bulunmaktadır⁽¹⁴⁹⁾. Luxford ve Sheehy 1005 kulakta yaptıkları çalışmada %19 oranında geçici, %2 oranında kalıcı otore saptamışlardır⁽¹⁵⁰⁾. Literatüre baktığımızda Herzon⁽¹⁵¹⁾ % 21,4 , Slack⁽¹⁵²⁾ %20,6 , Wright⁽¹⁵³⁾ %42 , Tavin⁽¹⁵⁴⁾ %16 oranında VT sonrasında otore bildirmektedirler. Sık görülen bir başka komplikasyon olan tüp tıkanması Sheppard model VT’lerde Weigel’e⁽¹⁰⁷⁾ göre %11, Tarek’e⁽¹⁰⁸⁾ göre ise %10,5 oranındadır. Diğer bir önemli komplikasyon olan kalıcı perforasyon oranını Kilby ve ark.⁽¹⁵⁵⁾ yaptıkları çalışmada %1,9; MacKinnon ve ark.⁽¹⁵⁶⁾ ise %2 olarak bildirmişlerdir. Bruce yaptığı çalışmada Donaldson

tüpünde perforasyon insidansını %1,8 , T tüpte ise %13,6 bulmuştur⁽¹⁵⁷⁾. EOM tedavisinde yaygın olarak kullanılan VT'lerin komplikasyonları ve sakıncaları nedeniyle orta kulakta ventilasyonu düzeltmeye yönelik yeni yöntemler araştırılmaktadır.

Bu amaçla VT'ye alternatif termal miringotomi ve CO₂ lazer miringotomi uygulanmaya başlamıştır. Goode ve Schultz insanlarda termal miringotomi sonrasında perforasyonun 4 hafta süreyle açık kaldığını ve olguların %50'sinde EOM'nin düzeldiğini bildirmişlerdir⁽¹⁵⁸⁾. Kent ve Rhys-Evans termal miringotomi uyguladıkları kobay timpan membranlarının 6 haftada herhangi bir komplikasyon gelişmeden iyileştiğini bildirmişlerdir⁽¹⁶⁹⁾. Ruckley ve Blair 36 çocuğun bir kulağına termal miringotomi diğer kulağına VT uygulamışlar; 3 ay sonra bulguları karşılaştırmışlardır. Termal miringotomi ile yapılan miringotomilerin ortalama 26 günde kapandığını, bunların %91'inde EOM'nin gerilediğini bildirmişlerdir⁽¹⁶⁰⁾. VT uygulanan tarafta ise 3 ay sonunda VT'lerin tümünün yerinde olduğunu ve efüzyon gerilemesinin %100 olduğunu bildirmişlerdir. Termal miringotomi yapılan tarafta rekürrens %19 oranında saptanırken, VT uygulanan tarafta rekürrens görülmemiştir⁽¹⁶⁰⁾. Lau ve ark. insanda termal miringotomiyle 1–2 mm'lik perforasyon oluşturmuşlar ve bu perforasyonların 1–3 haftada kapandığını tespit etmişlerdir⁽¹⁶¹⁾. Ardından çocuklarda %50, erişkinlerde %60 rekürrens rapor etmişler ve rekürrens sonrası bu hastalara VT uygulamışlardır.

Silverstein ve ark. insan timpan membranlarında lazer miringotomiyle 1–3 mm'lik perforasyon oluşturmuşlardır⁽¹⁴⁷⁾. Perforasyonlar 3. haftada kapanmış, ayrıca hiçbir hastada kalıcı perforasyon veya skarlı iyileşme olmamıştır. Söderberg ve ark. lazer miringotomiyle rat timpanik membranlarında 2–3 mm'lik perforasyon yapmışlar ve bunların 2–3 haftada kapandığını bulmuşlardır⁽¹⁶²⁾. Cohen ve ark. insan timpan membranında CO₂ lazer ile miringotomi yapmışlar; ortalama 2–3 hafta arası perforasyonda açıklığı sağlamışlardır⁽¹⁶³⁾. Fakat lazer yaptıkları hastalarının %47'sinde efüzyon 2 ay içinde tekrarlamıştır. Sedlemaire'in çalışmasında ise oluşan perforasyonlar ortalama 16,3 günde kapanmıştır⁽¹⁶⁴⁾.

Koopman ve ark. yaptıkları çalışmada EOM'si olan 1403 çocuğun bir kulağına iç çapı 1,1 mm olan Donaldson tüp (atelektazisi olan çocuklara ise Goode T tüp); diğer kulaklarına ise lazer miringotomi uygulamışlardır. Lazerle yaptıkları perforasyonların ortalama kapanma süresi 2,3 hafta, ventilasyon tüplerinde ise bu süre ortalama 3,8 aydır. Bu çalışmada lazerin başarı oranını yaklaşık olarak % 40 olarak bulmuşlardır. Altı aylık takipte lazerle yapılan %39,1 hastanın, ventilasyon tüpü takılan %70,7 hastanın sağlıklı olduğunu belirtmektedirler⁽¹⁶⁵⁾. Koopman çalışmasıyla literatür bulguları arasındaki bu ayrılığın nedenini bu çalışmaların hiç birinin kontrollü randomize olmamasına bağlamaktadır.

Bu çalışmalarda varılan ortak sonuç lazer ve termal miringotominin avantajının VT'ye göre komplikasyon oranında düşüklük sağlamış olmasıdır.

Estrem ve Batra rat timpan membranlarında KTP lazer ile ortalama 0,6 mm çapında perforasyon oluşturmuşlar. Ardından 2,0 mg/ml MMC'yi ayrı gruplara 10 ve 20 dakika topikal olarak uygulamışlar. Kontrol grubunda ise serum fizyolojik emdirilmiş sponj uygulamışlardır. Çalışmalarının sonucunda kontrol grubundaki hayvanlarda kapanma süresini ortalama 1,5 hafta, çalışma grubunda ise ortalama 5,5–6,5 hafta olarak tespit etmişlerdir⁽¹⁴⁸⁾.

ABD'de her yıl yaklaşık 1.000.000 ventilasyon tüpü takılmaktadır. Bu işlemlerin % 50'ye yakını genel anestezi altında çocuklara uygulanmaktadır. Clough ve ark.⁽¹⁶⁶⁾ 25 kulak üzerinde yaptıkları çalışmada, tümüne lokal anestezi altında termal miringotomiyle yaklaşık 1,2 mm'lik perforasyon oluşturmuşlardır. Perforasyonların çok büyük bir yüzdesi 1-3 haftada kapanmıştır. Çalışmalarının sonucunda hiçbir hastada kalıcı perforasyon oluşmamıştır. Yapılan takiplerde pediatrik gruptaki hastaların %50'sinde EOM tekrarlamış ve bunlara genel anestezi altında ventilasyon tüpü uygulanmıştır. Erişkin grubunun ise % 53'ünde VT uygulamaya gerek görmüşlerdir. Ardından Clough ve ark. bu işlemin yıllık maliyetini hesaplamışlar ve termal miringotomiyle yılda otuz milyon dolar daha az harcama yapılabileceğini belirlemişlerdir. Bu hesap Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Clough'un maliyet değerleri⁽¹⁶⁶⁾

Genel anesteziye tp maliyeti	1.000 \$ * 300.000 hasta	300.000.000 \$
Ofis şartlarında termal miringotomi maliyeti	400 \$ * 300.000 hasta	120.000.000 \$
%50 tekrarlama sonucu genel anesteziye tp maliyeti	1.000 \$ * 150.000 hasta	150.000.000 \$
Yıllık kazanç		30.000.000 \$

MMC ve 5-FU ile ilgili yayınlar özellikle 1980'lerin sonu; 1990'ların başından itibaren sıklık kazanmıştır. Bunlar KBB pratiğinde antiproliferatif etkileri nedeniyle çok çeşitli alanlarda kullanılmaya başlayan iki molekdr. Literatürde tekil olarak MMC ve 5-FU kullanımının miringotomi açıklığını uzattığını gösteren yayınlar varken, bunların uygulanmasının miringotomiden önce veya sonra olmasına değinen, ayrıca bu iki molekül arasında karşılaştırma yapan yayın yoktur. Yine literatürde bu tarz yayınların çoğunda miringotomi insizyonu kapanma süresini zaten uzatan lazer veya termal miringotomiyle yapılmıştır. Ülkemiz şartlarında bakıldığı zaman bu miringotomi teknikleri her yerde bulunmamakta; ayrıca maliyeti çok arttırmaktadırlar. Dolayısıyla gerek maliyetin ykseklıği gerekse bu cihazların her KBB nitesinde bulunmaması ayrıca daha önce literatürde soğuk bıçak ile yapılan miringotomi üzerinde bu iki molekülün denenmemiş olması sebebiyle böyle bir çalışma yapmayı uygun gördük. Çalışmamızın amacı soğuk bıçakla miringotomi uyguladığımız kobay timpan membranlarında MMC ve 5-FU'nun topikal olarak uygulanmasının miringotomiden önce ve sonra oluşturulan perforasyonun açık kalma süresini gözlemlemek; bu yöntemin ventilasyon tüpüne alternatif olup olamayacağını belirlemektir. Çalışmamızda miringotomiden önce uygulanan MMC'li kulakların ortalama kapanma süresi 11,6 gün, miringotomiden sonra MMC uygulanan kulaklarınki ise 14,17 gün olarak bulunmuştur. Yine miringotomiden önce uygulanan 5-FU'lu kulakların ortalama

kapanma süresi 11,7 gün, miringotomiden sonra 5-FU uygulanan kulakların ise 11,33 gün olarak bulunmuştur. Kontrol grubumuzun ortalama kapanma süresi ise 7,0 gün olarak tespit edilmiştir. Tüm MMC grubunun ortalama kapanma süresi 13,00 gün, tüm 5-FU grubunun ortalama kapanma süresi ise 11,50 gün olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre daha önce belirttiğimiz doz ve sürelerde hem MMC hem de 5-FU'nun miringotomiden önce veya sonra uygulanmasının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında perforasyonun kapanma süresini anlamlı derecede uzattığını gözledik. Bunun yanında MMC ve 5-FU gruplarını kendi aralarında karşılaştırdığımızda miringotomiden önce uygulanmasıyla sonra uygulanması arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Literatür araştırmamızda yapılan çalışmalarda MMC konsantrasyonunun 0,1 mg/ml ile 2 mg/ml arasında değiştiğini, 5-FU'nun ise topikal olarak 50 mg/ml uygulandığını gördük. Singh ve ark. pterjiyum eksizyonu sonrasında 1 mg/ml MMC'nin uzun süre kullanımda toksik olabileceğini 0,4 mg/ml MMC'nin aynı ölçüde etkin olduğunu ve toksik etki göstermediğini bildirmişlerdir⁽¹⁶⁷⁾. O'Reilly ve ark.⁽¹⁴⁾ topikal olarak MMC'yi 0,2 mg/ml, Uslu ve ark.⁽¹⁶⁸⁾ 0,4 mg/ml, Scott ve ark.⁽¹⁶⁹⁾ 2 mg/ml kullanmışlardır. Çakır ve ark.⁽¹⁷⁰⁾ 5-FU'yu topikal olarak 50 mg/ml kullanmışlardır. Biz de çalışmamızda MMC'yi 0,4 mg/ml, 5-FU'yu ise 50 mg/ml dozlarında kullandık.

O'Reilly ve ark. 24 rat üzerinde çalışmışlar; ratların kulaklarında anulus sağlam kalacak tarzda subtotal perforasyon oluşturmuşlardır⁽¹⁴⁾. Ardından 5 dakika süreyle 0,2 mg/ml MMC uygulamışlardır. Sonuç olarak MMC'nin kapanma zamanını geciktirdiğini bildirmişlerdir. Kontrol grubunun tümü 14. güne kadar kapandığı halde MMC grubunun % 32'sini kapalı bulmuşlardır. MMC'lerin %92,5'i ise 44. güne kadar kapanmıştır⁽¹⁴⁾. Bizim çalışmamızda da miringotomi sonrasında MMC uygulanan grupta ortalama 14,17 gün açıklık sağlanmıştır. O'Reilly'nin çalışmasıyla bizim çalışmamız sonucu arasındaki farkı perforasyonun büyüklüğüne bağlamaktayız.

Uslu ve ark. yaptıkları çalışmada toplam 20 adet kobayda 0,4 mg/ml MMC emdirilmiş sponju parasentez bıçağı ile yapılan miringotomi sonrası 10 dakika süreyle

timpan membran üzerinde tutmuşlardır⁽¹⁶⁸⁾. MMC'li kulaklarda perforasyonların ortalama kapanma süresi 16,38 gün; kontrol grubunda ise 6,33 gün olarak bulmuşlar ve istatistiksel olarak iki grup kapanma süreleri arasında anlamlı farkı tespit etmişlerdir ($p<0,001$). Bu sonuç miringotomi açıklığının kapanmasında MMC'nin, perforasyonun kapanmasını geciktirdiğini göstermektedir. Klinik olarak 2 grupta da aynı oranda (%27,7) miringoskleroz saptamışlardır⁽¹⁶⁸⁾. Bizim çalışmamızda miringotomiden sonra 0,4 mg/ml MMC emdiriliş sponju 5 dakika tuttuğumuz grupta ortalama kapanma süresi 14,17 gün olarak saptadık. Miringotomiden sonra MMC uygulanan grubun kapanma süreleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzundu ($p<0,001$).

Jassir ve ark. yaptıkları çalışmada, 40 kobay timpan membranını argon lazer ile perfore edip ardından 0,05 , 0,2 , 0,4 , 2,0 mg/ml MMC emdirilmiş sponju 10 dakika topikal olarak uygulamışlardır⁽¹⁷¹⁾. Kontrol grubundaki tüm hayvanların timpan membranları 7. güne kadar kapanmıştır. Doz olarak 0,05 mg/ml uyguladıkları hayvanların ise timpan membranları 14. güne kadar kapanmıştır. Tüm dozlarda açık kalma süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Ancak 0,4 mg/ml doz en uzun süre açık kalan dozdur. Bizim çalışmamızda MMC dozunu 0,4 mg/ml olarak uyguladık. Jassir'in çalışmasında 2,0 mg/ml uygulanan grupta tüm kobaylarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış otore ve orta kulak mukozasında hasar meydana gelmiştir⁽¹⁷¹⁾. Tablo 16'da dozlara göre ortalama kapanma günleri verilmiştir. Bizim çalışmamızda 5 dakika boyunca topikal uyguladığımız MMC'de kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde uzama meydana gelmişti. Bu anlamlı uzama hem miringotomiden önce, hem de sonra MMC uygulanan grupta mevcuttu. Jassir'in çalışmasında doz aynı olduğu halde kapanma süresinin 40.günlere göre uzamasının nedeni uygulama süresinin 10 dakika olması veya daha muhtemel olarak miringotomiyi argon lazerle yapmasına bağlı olabilir.

Tablo 16: Jassir'in MMC dozlarına göre ortalama kapanma süreleri⁽¹⁷¹⁾

SALİNE	0,05 MG/ML	0,2 MG/ML	0,4 MG/ML	2,0 MG/ML
3,5 ± 0	7 ± 1,6	30,5±4,6	46,6±7,5	22,2±4,2

MMC ve 5-FU'nun topikal olarak ne kadar süre uygulanması gerektiği de net değildir. MMC'nin 0,4 mg/ml konsantrasyonla 1 dakika uygulanmasının da 5 dakika uygulanmasındaki kadar fibroblast proliferasyonunu engellediği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Jampel ve ark. yaptıkları çalışmada insan tenon kapsül hücre kültüründe lokal olarak, hem 1 dakika hem de 5 dakika MMC uygulanmasının antiproliferatif etkisi aynı oranda bulunmuştur. 0,4 mg/ml MMC'nin 1 dakika topikal olarak uygulanması H timidine alınımını %77, 5 dakika durması ise %90 oranında inhibe etmiştir. Çalışmanın sonucunda tekrarlayan 5-FU enjeksiyonlarına göre 1 kez MMC infiltrasyonunu daha kârlı olduğu bulunmuştur. İnhibisyon yüzdeleri Tablo 17'de gösterilmiştir⁽¹⁷²⁾. Biz çalışmamızda MMC'yi ve 5-FU'yu 5 dakika süreyle topikal olarak uyguladık.

Tablo 17: Jampel'in insan tenon kapsül hücre kültüründeki dozlara göre inhibisyon yüzdeleri⁽¹⁷²⁾

İLAC	DOZ (MG/ML)	1 DAKİKA %	5 DAKİKA %
MMC	0,2	68 ± 15	84±4
MMC	0,4	77 ± 9	90±4
5-FU	5	3±47	43±18
5-FU	40	30±23	44±15

Scott ve ark. yaptıkları çalışmada 10 ratın dış kulak yoluna 2 mg/ml MMC'yi 15 dakika koymuşlar ardından KTP lazer ile ön alt kadrana parasentez yapmışlardır⁽¹⁶⁹⁾. Sonuç olarak kontrol grubunun ortalama 1,5 hafta, MMC'li grubun ise ortalama 9,5 hafta açık kaldığını saptamışlardır⁽¹⁶⁹⁾. MMC'yi önceden uyguladıklarından dolayı toksik bir etki görmemişlerdir. Biz de çalışmamızda 5 dakika süreyle miringotomiden önce 0,4 mg/ml MMC uyguladığımız grupta ortalama kapanma süresini 11,60 gün olarak bulduk. Bu değer

kontrol grubuna göre anlamlı olmasına karşın, Scott'ın 3 aya yaklaşan kapanma süresine göre çok kısa kalmaktadır. Bunun da yine muhtemel nedeni MMC dozu, uygulama süresi ve miringotomi tekniğidir.

Çakır ve ark. radyofrekans ile miringotomi yapıp topikal 5-FU kullanmışlardır⁽¹⁷⁰⁾. 30 kobay üzerinde yaptıkları çalışmada radyofrekans ile zarın anterioruna miringotomi yaptıktan sonra 15 dakika boyunca içinde 50 mg/ml bulunan 5-FU emdirilmiş sponju topikal olarak uygulamışlardır. Kontrol grubunda ise salin emdirilmiş sponj kullanmışlardır. Radyofrekansla yapılan miringotomide yaklaşık olarak kontrol grubuyla aynı sürede kapanma görmüşlerdir. Kontrol grupları 1 haftada, çalışma grupları ise 2-3 haftada kapanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın VT'ye alternatif olacak kadar uzun değildir. Çalışmalarında 5-FU'nun histopatolojik olarak eksternal kulak kanalında ve timpan membranda çok anlamlı değişiklikler yapmadığını görmüşlerdir. Bizim de çalışmamızda aynı doz 5-FU'yu 5 dakika süreyle uyguladığımız halde kulaklar ortalama 11,33 günde kapanmıştır. Bu fark kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek olduğu halde VT'ye alternatif olacak kadar uzun değildir. Çakır ve ark. kapanma sürelerinin bizim çalışmamızdan uzun olmasının muhtemel nedenleri uygulama sürelerinin daha uzun oluşu (15 dakika) ve insizyonlarını radyofrekansla yapmaları olarak düşünülebilir. Çakır ve ark. timpan membranın açık kalma süresinin EOM'de ventilasyonu sağlayacak kadar uzun olamamasına karşın radyofrekans miringotomiyle beraber 5-FU uygulanmasının komplikasyon içeren akut otitis media, hiperbarik oksijen tedavisi ve Meniere'de lokal gentamisin tedavisine yetecek kadar uzun kaldığını bildirmişlerdir⁽¹⁷⁰⁾.

5-FU'nun sistemik kullanımda insanlarda başlıca yan etkisi anoreksi, bulantı kusma ve lökopeniyle sonuçlanan belirgin kemik iliği depresyonudur^(122,123). Yapılan çalışmalarda 5-FU'nun vestibuler ve koklear hasar yapmasıyla karşılaşılması. Dermatolojik literatürde lokal 5-FU'nun en büyük komplikasyonu kronik ülserasyondur. Bunun dışında ağrı, kaşıntı, hiperpigmentasyon, epifora, blefarit, konjonktivit, sikatrisyel ektropium yapabilir^(122,126). MMC'nin ise oftalmoloji literatüründe glokom tekrarı, korneal ülser, perforasyon, katarakt, skleral kalsifikasyon, endoftalmitis gibi komplikasyonları belirtilmektedir. Ancak bu komplikasyonlar MMC'yi düzenli olarak kullanan hastalarda

gözükmektedir. Literatürde bir kez topikal MMC kullananlarda komplikasyon rapor edilmemiştir⁽¹⁴⁵⁾. MMC'nin aminoglikozid türevi bir antibiyotik olması ototoksik yan etkisi açısından şüphelenilmesine yol açmıştır. Jassir ve ark. yaptıkları çalışmada miringotomi sonrasında topikal olarak MMC uygulamış ve hastalara “*distorsiyon product otoakustik emisyon*” yapmışlar; sonuçta kontrol grubuyla MMC grubu arasında koklear fonksiyonlarda bir değişiklik bulamamışlardır. Ayrıca MMC'nin sistemik kullanımıyla beraber olan ototoksitesi ile ilgili henüz bir yayın yoktur⁽¹⁴⁵⁾.

Vakalarımızda yapılan takiplerde MMC uygulanan toplam 22 timpan membranın 1 tanesinde miringoskleroz (%4,5) saptadık. 5-FU uygulanan 22 timpan membranın 2'sinde miringoskleroz (%9), 1'inde ise geçici (%4,5) otere bulduk. Kontrol grubunda ise 16 timpan membranın 1 tanesinde miringoskleroz saptadık(%6,25). Uslu'nun çalışmasında ise hem MMC hem de kontrol grubunda %27,7 komplikasyon bildirilmiştir⁽¹⁶⁸⁾. Her 2 gruplarında da bildirdikleri tek komplikasyon miringosklerozdur. Bununla beraber kontrol grubunda da miringoskleroz gelişmesi işlemin MMC değil de miringotomiye bağlı olduğunu desteklemektedir. Estrem ve Batra çalışmalarında lazer ve MMC uyguladıkları ratların %11,7'sinde otere tespit etmişlerdir⁽¹⁴⁸⁾. Kalıcı perforasyon veya başka bir komplikasyona hiç rastlamamışlardır. Biz hem MMC, hem 5-FU grubumuzda sırasıyla % 4,5 ve % 9 oranında miringoskeroza rastladık. 5-FU uygulanan kulakların sadece 1 tanesinde (%4,5) geçici otere meydan geldi. Kalıcı perforasyon hiç gözlenmedi. Literatürle karşılaştırıldığında doz ve uygulama süremizin bunda etkili olduğunu düşünmekteyiz

Bunun yanında literatüre baktığımızda bu alternatif yöntemlerin dilendiği kadar ventilasyonu sağlamadığına da yönelik yayınlar vardır. Szeremata ve ark. adenoidektomiyle beraber 39 EOM'li çocuğa lazer, 26 çocuğa insizyonel miringotomi uygulamışlardır⁽¹⁷³⁾. İlk kontrol vizitinde insizyonel miringotomi ile lazer arasında anlamlı fark bulmuşlarsa da sonuç olarak uzamış ventilasyonun efüzyon prevalansını azaltmadığını göstermişlerdir. Ricardo yaptığı çalışmada 50 EOM'li çocukta bir kulaklarına 4 mg/ml mitomisini 5 dakika, diğer kulaklarına salin emdirilmiş sponj uyguladıktan sonra “*contact diyote lazer*” ile bilateral miringotomi uygulamıştır. Sonuç olarak kapanma süreleri açısından gruplar arasında fark bulamamıştır. Her 2 kulakta da yaklaşık perforasyon süresi 3–4 ay olmuştur

⁽¹⁷⁴⁾. Silverstein ve ark. lazeri insanlarda denemişler ve miringotominin ortalama 3,14 hafta açık olduğunu göstermişlerdir⁽¹⁷⁵⁾.

SONUÇLAR

MMC ve 5-FU antiproliferatif etkileri nedeniyle günümüzde KBB pratiğinde çeşitli alanlarda kullanılmaya başlanan iki moleküldür. Çalışmamızda kobay timpan membranlarına soğuk bıçak miringotomi uygulanmıştır. Gruplarına göre kobaylara MMC ve 5-FU topikal olarak hem miringotomiden önce; hem de miringotomiden sonra ayrı ayrı uygulanmış ve oluşan perforasyonların kapanma süreleri takip edilmiştir. Değerlendirme sonrası aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkmıştır:

- 1- MMC ve 5-FU kolay temin edildi. Maliyetleri ucuzdu.
- 2- MMC'nin miringotomiden önce ve sonra tatbiki ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında perforasyonların kapanma süreleri açısından anlamlı fark mevcuttu. Miringotomiden önce uygulanan MMC grubu ile miringotomiden sonra uygulanan MMC grubu arasında kapanma süreleri açısından anlamlı fark bulunamadı.
- 3- 5-FU'nun miringotomiden önce ve sonra tatbiki ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında perforasyonların kapanma süreleri açısından anlamlı fark mevcuttu.

Miringotomiden önce uygulanan 5-FU grubu ile miringotomiden sonra uygulanan 5-FU grubu arasında kapanma süreleri açısından anlamlı fark bulunamadı.

- 4- Komplikasyon açısından hem 5-FU hem de MMC gruplarında miringotomiden önce veya sonra uygulanmasına ait fark bulunamamıştır.
- 5- Toplam MMC grubunun ortalama kapanma süresi 13,00 gün olarak tespit edildi. Toplam 5-FU grubunun ortalama kapanma süresi 11,50 gün olarak tespit edildi.
- 6- EOM tedavisi amacıyla düşünülürse bu süreler yeterli ventilasyon miktarını karşılayamamaktadır. Fakat daha kısa bir süre ventilasyonun yeteceği komplikasyon yapmış AOM, hiperbarik oksijen tedavisi, orta kulağa lokal uygulamalar gibi endikasyonlarda ventilasyon tüpüne alternatif bir tedavi yöntemidir.
- 7- Ventilasyon tüpü takmaya göre düşük maliyeti, genel anesteziye ihtiyacının olmaması ve komplikasyon oranının çok daha az olması alternatif bir tedavi olduğu düşüncesini desteklemektedir.

ÖZET

Çalışmamızın amacı soğuk bıçakla perforasyon uyguladığımız kobay timpan membranlarında, 5-FU ve MMC'nin topikal olarak miringotomiden önce ve sonra uygulanmasının perforasyonlardaki kapanma süresine etkisini gözlemlemek; ventilasyon tüpüne alternatif olup olamayacağını belirlemektir. Bu amaçla ayrı gruplardaki kobay timpan membranlarına 0,4 mg/ml MMC ve 50 mg/ml 5-FU'yu miringotomi insizyonundan önce ve

sonra beşer dakika uyguladık. Sonuç olarak hem MMC hem de 5-FU uygulanan tüm gruplarda kapanma sürelerinde kontrol grubuna göre anlamlı uzama meydana geldi. Kendi aralarında karşılaştırıldığında ise MMC ve 5-FU'nun insizyondan önce veya sonra uygulanması arasında anlamlı fark bulunamadı. Çalışmamızda hiç kalıcı perforasyon oluşmadı. Toplam MMC grubunun ortalama kapanma süresi 13,00 gün, toplam 5-FU grubunun ortalama kapanma süresi ise 11,50 gün olarak tespit edildi. Elde ettiğimiz sonuçlar EOM tedavisinde kullanım amacıyla düşünülürse, kapanma süreleri yeterli ventilasyon miktarını karşılayamamaktadır. Fakat daha kısa bir süre ventilasyonun yeteceği komplikasyon yapmış AOM, hiperbarik oksijen tedavisi, orta kulağa lokal uygulamalar gibi endikasyonlarda insizyonla beraber MMC veya 5-FU uygulamasını ventilasyon tüpüne alternatif bir tedavi yöntemidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Miringotomi, Mitomisin C, 5-Fluorourasil

KAYNAKLAR

1. Akyıldız NA. Kulak Hastalıkları Ve Mikrocerrahisi. Cilt 1, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1998.
2. Rosenfeld MR, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion Otolaryngology-Head and neck surgery. May 2004; 130:95-115.
3. Belmont M.J. Myringotomy and Tympanocentesis. Ed:Alper C, Bluestone CD. Advanced Therapy of Otitis Media. pp: 58-61. BC Decker Inc. London 2004.
4. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. S: 116-143 1.Basım, Turgut Yayıncılık; İstanbul 2002.
5. [Cooper](#) G, [Schiller](#) AL. External anatomy. In: [Cooper](#) G, ed. [Anatomy of the Guinea Pig](#), Cambridge: Harvard Univ Pr, 1974:3-17.
6. Öztürk R. Guinea Pig Kulak Cerrahi Anatomisi. Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. KBB Uzmanlık Tezi, İstanbul 2003.
7. 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.
8. Sütbeyaz Y, Karaşen M. Guinea pig temporal kemik anatomisi. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 1998; 5; 3:173-7.
9. Kayhan FT, Algün Z. A histologic study on temporal bone of guinea pigs. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 2003; 10 (2):51-57.

10. Wang RG, Bingham B, Hawke M, Kwok P, Li JR. Persistence of the foramen of Huschke in the adult: an osteological study. *J Otolaryngol* 1991 Aug; 20(4):251-3.
11. Somers T, Goovaerts G, Schelfhout L, et al. Growth factors in tympanic membrane perforation. *Am J Otol* 1998; 19:428-34.
12. Hellstrom S, Laurent C. Hyaluronan and healing of tympanic membrane perforations. An experimental study. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1987; 442:54-61.
13. Stenfors LE. Treatment of tympanic membrane perforations with hyaluronan in an open pilot study of unselected patients. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1987; 442:81-7.
14. O'Reilly RC, Goldman SA, Widner SA, Cass SP. Creating a stable tympanic membrane perforation using mitomycin C. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Jan;124(1):40-5.
15. Paparella MM, Schachern P. New developments in treating otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1994 May; 163:7-10.
16. Jung TT, Hanson JB. Classification of otitis media and surgical principles. *Otolaryngol Clin North Am.* 1999 Jun; 32(3):369-83.
17. Iwano T, Kinoshita T, Hamada E, et al. Otitis media with effusion and eustachian tube dysfunction in adults and children. *Acta Otolaryngol* 1993; 500:66-9.
18. Ildız F, Hızalan İ. Dalgıçlıkta karşılaşılan otolaringolojik problemler ve bunlardan korunma yöntemleri. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi* 1997; 4:8-12.

19. Doyle WJ, Alper CM, Bluestone CD, et al. Middle ear physiology and pathophysiology. In: Lim DJ, Ed. Recent advances in otitis media. *Annals Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107:14-20.
20. Hellström S. What is known about middle ear pressures and what they really are? In Sade J, ed. *Infections In Childhood*, Elsevier 1994:17-20.
21. Officiers FE, Somers T. Gas Exchange in the middle ear: tuba or mucosa? In Sade J, ed. *Infections In Childhood*, Elsevier 1994:2-6.
22. Borges-Dinis P, Gomes A. Immunologic mechanisms in secretory otitis media-recent concept. *Allergol-Immunol* 1991; 23:81-7.
23. Sade J, Luntz M. The Eustachian tube lumen: A comparison between normal and inflamed specimens. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98:630-4.
24. Mravec J, Lewis DM, Lim DJ. Experimental otitis media with effusion: An immune complex-mediated response. *Otolaryngol* 1998; 114: 758-62.
25. Yıldırım İ, Kıroğlu M, Aydoğan B, Okur E, Tuncer Ü, Erken E. Effüzyonlu otitis mediada otoimmün etiyoloji. *Otoskop* 2001; 3:141,146.
26. Pappas DE, Owen H. Otitis media. A Scholarly review of the evidence. *Minevra Pediatr* 2003; 55:407-14.
27. Bernstein JM. The role of IgE-mediated hypersensitivity in the development of otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North Am.* 1992 Feb; 25(1):197-211.

28. Corey JP, Adham RE, Abbass AH, Seligman I. The role of IgE-mediated hypersensitivity in otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol*. 1994 Mar-Apr; 15(2):138-44.
29. Hurst DS. Allergy management of refractory serous otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990 Jun; 102(6):664-9.
30. Sipila P, Karma P. Inflammatory cells in mucoid effusion of secretory otitis media. *Acta Otolaryngol*. 1982 Nov-Dec; 94(5-6):467-72.
31. Becker S, Koch T, Philipp A. Allergic origin of recurrent middle ear effusion and adenoids in young children. *HNO*. 1991 May; 39(5):182-4.
32. McMahan JT, Calenoff E, Croft DJ, Barenholtz L, Weber LD. Chronic otitis media with effusion and allergy: modified RAST analysis of 119 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981 May-Jun; 89(3 Pt 1):427-31.
33. Osma Ü, Cüreoğlu S, Erteni H, Meriç F, Topçu İ. Sekretuar Otitis Mediada İnhalan Allerjenlerin Prick Test Sonuçlarıyla Değerlendirilmesi *Otoskop* 2000;1:20-24.
34. Bernstein JM. The role of IgE-mediated hypersensitivity in the development of otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North Am*. 1992 Feb; 25(1):197-211.
35. Cüreoğlu S, Osma Ü, Akkuç Z, Meriç F, Çelik Y, Topçu İ. Sekretuar otitis media frekansı ile meteorolojik parametreler arasındaki ilişki. *Otoskop* 2000; 1:25-28.
36. Hurst DS. Allergy management of refractory serous otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990 Jun; 102(6):664-9.

37. Watanabe T, et al. Adenoids and otitis media with effusion in children. In tonsils: Clinical oriented update. Otorhinolaryngology Basel Karger, 1992, vol 47:232-240.
38. Wake M, Smallman LA. Ciliary beat frequency of nasal and middle ear mucosa in children with otitis media with effusion. Clin Otolaryngol. 1992 Apr; 17(2):155-7.
39. Holborow C. Eustachian tubal function: changes throughout childhood and neuro-muscular control. J Laryngol Otol. 1975 Jan; 89(1):47-55.
40. Zechner G. Auditory tube and middle ear mucosa in nonpurulent otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1980 May-Jun; 89(3 Pt 2):87-90.
41. Ishii T, Toriyama M, Suzuki JI. Histopathological study of otitis media with effusion. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1980 May-Jun; 89(3 Pt 2):83-6.
42. Kubba H, Pearson JP, Birchall JP. The etiology of otitis media with effusion: a review. Clin Otolaryngol. 2000 Jun; 25(3):181-94.
43. Maxwell KS, Fitzgerald JE, Burleson JA, Leonard G, Carpenter R, Kreutzer DL. Interleukin-8 expression in otitis media. Laryngoscope. 1994 Aug; 104(8 Pt 1):989-95.
44. Yellon RF, Leonard G, Marucha PT, Craven R, Carpenter RJ, Lehmann WB, Burleson JA, Kreutzer DL. Characterization of cytokines present in middle ear effusions. Laryngoscope. 1991 Feb; 101(2):165-9.
45. Jones EA Jr, Thomas LR, Davis NC. The significance of secretory IgA in middle ear fluid. Ann Allergy. 1979 Apr; 42(4):236-40.

46. Jeep S. Correlation of immunoglobulins, the complement system and inflammatory mediators with reference to the pathogenesis of serous otitis media. *Laryngorhinootologie*. 1990 Apr; 69(4):201-7.
47. Willett DN, Rezaee RP, Billy JM, Tighe MB, DeMaria TF. Relationship of endotoxin to tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in children with otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998 Jan; 107(1):28-33.
48. Ovesen T, Ledet T. Bacteria and endotoxin in middle ear fluid and the course of secretory otitis media. *Clin Otolaryngol*. 1992 Dec; 17(6):531-4.
49. Post JC, Preston RA, Aul JJ, Larkins-Pettigrew M, Rydquist-White J, Anderson KW, Wadowsky RM, Reagan DR, Walker ES, Kingsley LA, et al. Molecular analysis of bacterial pathogens in otitis media with effusion. *JAMA*. 1995 May 24-31; 273(20):1598-604.
50. Okamoto Y, Kudo K, Shirotori K, Nakazawa M, Ito E, Togawa K, Patel JA, Ogra PL. Detection of genomic sequences of respiratory syncytial virus in otitis media with effusion in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1992 Oct; 157:7-10.
51. Shaw CB, Obermyer N, Wetmore SJ, Spirou GA, Farr RW. Incidence of adenovirus and respiratory syncytial virus in chronic otitis media with effusion using the polymerase chain reaction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Sep; 113(3):234-41.
52. Arola M, Ziegler T, Puhakka H, Lehtonen OP, Ruuskanen O. Rhinovirus in otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990 Jun; 99:451-3.
53. Fielau-Nikolajsen M. Epidemiology in secretory otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92:172-177.

54. Handler SD. Adenoidectomy for secretory otitis media. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990 Mar; 116(3):359.
55. Waldron MN, Matthews JN, Johnson IJ. The effect of otitis media with effusions on balance in children. Clin Otolaryngol. 2004 Aug; 29(4):318-20.
56. Goycoolea MV, Muchow D, Schachern P. Experimental studies on round window structure: function and permeability. Laryngoscope. 1988 Jun; 98:1-20.
57. Ito J, Naito Y, Honjo I. The influence of middle ear pressure on the lateral vestibulospinal tract neurons in cats. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1991; 248(5):262-4.
58. Bellussi L, Dhooge I, Downs MP, Karma P, Marchisio P, Ogra PL, Passali D, Stewart IA, van Cauwenberge PB, Vernon-Feagans L. Recent advances in otitis media. 8. Diagnosis and screening. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 2002 Mar; 188:95-101.
59. Lee KJ. Essential Otolaryngology (Çev: Metin Önerci) 8.Baskı Kitabevi, İstanbul, 2004. s:477-484
60. Kırış M, Müderris S, Mimaroglu C. Orta kulak efüzyonları ve azot protoksit .Türk ORL Arşivi 1989;27:148-149.
61. Dempster JH, MacKenzie K. Tympanometry in the detection of hearing impairments associated with otitis media with effusion. Clin Otolaryngol. 1991 Apr; 16(2):157-9.
62. Külekçi M, Develioğlu Ö, Avcı S, Çelik Ö. Sekretuar Otitis Mediada Otoinflasyon Tedavisi. KBB postası Cilt 13, sayı: 1 2003; 25-30.

63. Balle V, Sederberg-Olsen J, Thomsen J, Hartzen S. Treatment of children with secretory otitis media (SOM) with amoxicillin and clavulanic acid or penicillin-V. Bacteriological findings in the nasopharynx before and after treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998 Sep 15; 45(1):77-82.
64. Rosenfeld RM, Post JC. Meta-analysis of antibiotics for the treatment of otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992 Apr; 106(4):378-86.
65. Berman S, Casselbrant ML, Chonmaitree T, Giebink GS, Grote JJ, Ingvarsson LB, Linder T, Lous J, Maw AR, Paradise JL, Sando I, Stool SE, Takasaka T. Recent advances in otitis media. 9. Treatment, complications, and sequelae. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2002 Mar; 188:102-24.
66. Cantekin EI, Mandel EM, Bluestone CD, Rockette HE, Paradise JL, Stool SE, Fria TJ, Rogers KD. Lack of efficacy of a decongestant-antihistamine combination for otitis media with effusion in children. Results of a double-blind, randomized trial. *N Engl J Med*. 1983 Feb 10; 308(6):297-301.
67. Haugeo OK, Schroder KE, Mair IW. Secretory otitis media, oral decongestant and antihistamine. *J Otolaryngol*. 1981 Oct; 10(5):359-62.
68. Giebink GS, Batalden PB, Le CT, Lassman FM, Buran DJ, Seltz AE. A controlled trial comparing three treatments for chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J*. 1990 Jan; 9(1):33-40.
69. Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD. Efficacy of myringotomy with and without tympanostomy tubes for chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:270-7.

70. Çakır N. Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 1999.
71. Ada M, Toprak M, Öz F. CO₂ Lazer miringotomi. Türk ORL arşivi 1999;37:18-22
72. Brodsky L, Brookhauser P, Chait D, et al. Office-based insertion of pressure equalization tubes: the role of laser-assisted tympanic membrane fenestration. Laryngoscope 1999; 109:2009-14.
73. Silverstein H, Kuhn J, Choo D, Krespi YP, Rosenberg SI, Rowan PT. Laser-assisted tympanostomy. Laryngoscope. 1996 Sep; 106(9 Pt 1):1067–74.
74. Brodsky L, Brookhauser P, Chait D, Reilly J, Deutsch E, Cook S, Waner M, Shaha S, Nauenberg E. Office-based insertion of pressure equalization tubes: the role of laser-assisted tympanic membrane fenestration. Laryngoscope. 1999 Dec; 109(12):2009–14.
75. Mattila PS, Nykanen A, Eloranta M, et al. Adenoids provide a microenvironment for the generation of CD4(+), CD45RO(+), L-Selectin(-), CXCR4(+), CCR5(+) T lymphocytes, a lymphocyte phenotype found in the middle ear effusion. Int Immunol 2000; 12:, 1234-43.
76. Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD, Taylor FH, Colborn DK, Bachman RZ, Bernard BS, Schwarzbach RH. Efficacy of adenoidectomy for recurrent otitis media in children previously treated with tympanostomy-tube placement. Results of parallel randomized and nonrandomized trials. JAMA. 1990 Apr 18; 263(15):2066-73.
77. Gates GA, Avery CA, Prihoda TJ, Cooper JC Jr. Effectiveness of adenoidectomy and tympanostomy tubes in the treatment of chronic otitis media with effusion. N Engl J Med. 1987 Dec 3; 317(23):1444-51.

78. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Smith CG, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Adenoidectomy and adenotonsillectomy for recurrent acute otitis media: parallel randomized clinical trials in children not previously treated with tympanostomy tubes. *JAMA*. 1999 Sep 8; 282(10):945-53.
79. Dally KA, Hunter LL, Giebink GS. Chronic otitis media with effusion. *Pediatr Rev* 1999; 20:85-93.
80. Başak S, Başak O, Mutlu C ve ark. Seröz otitis media etyolojisinde adenoid hipertrofinin rolü. *P.A.Ü.T.F.Dergisi* 1998; 4: 20-4.
81. Valtonen H, Qvarnberg Y, Nuutinen J. Tympanostomy in young children with recurrent otitis media. A long-term follow-up study. *J Laryngol Otol*. 1999 Mar; 113(3):207-11.
82. Palva T, Virtanen H, Makinen J. Acute and latent mastoiditis in children. *J Laryngol Otol*. 1985 Feb;99(2):127-36.
83. Presswood G, Zamboni WA, Stephenson LL, Santos PM. Effect of artificial airway on ear complications from hyperbaric oxygen. *Laryngoscope*.1994 Nov; 104:1383-4.
84. Clements KS, Vrabec JT, Mader JT. Complications of tympanostomy tubes inserted for facilitation of hyperbaric oxygen therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 Mar;124 (3):278-80.
85. Vrabec JT, Clements KS, Mader JT. Short-term tympanostomy in conjunction with hyperbaric oxygen therapy. *Laryngoscope*. 1998 Aug; 108:1124-8.
86. Goode RL. Long-term middle ear ventilation with T tubes: the perforation problem. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996 Dec; 115(6):500-1.

87. Stickler GB. The attack on the tympanic membrane. *Pediatrics*. 1984 Aug; 74(2):291-2.
88. Prichard AJ, Marshall J, Skinner DW, Narula AA. Long-term results of Goode's tympanostomy tubes in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1992 Nov; 24(3):227-33.
89. Schilder AG, Hak E, Straatman H, Zielhuis GA, van Bon WH, van den Broek P. Long-term effects of ventilation tubes for persistent otitis media with effusion in children. *Clin Otolaryngol*. 1997 Oct; 22(5):423-9.
90. Le CT, Freeman DW, Fireman BH. Evaluation of ventilating tubes and myringotomy in the treatment of recurrent or persistent otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1991 Jan; 10(1):2-11.
91. Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD, Paradise JL, Nozza RJ. Efficacy of myringotomy with and without tympanostomy tubes for chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J*. 1992 Apr; 11(4):270-7.
92. Weigel MT, Parker MY, Goldsmith MM, Postma DS, Pillsbury HC. A prospective randomized study of four commonly used tympanostomy tubes. *Laryngoscope*. 1989 Mar; 99(3):252-6.
93. Prichard AJ, Marshall J, Skinner DW, Narula AA. Long-term results of Goode's tympanostomy tubes in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1992 Nov; 24(3):227-33
94. Bluestone CD. *Otitis Media. Current concepts*. Michigan: Upjohn Company, 1993.
95. Egeli E, Kiris M. Is aspiration necessary before tympanostomy tube insertion? *Laryngoscope*. 1998 Mar; 108(3):443-4.

96. Clements KS, Vrabc JT, Mader JT. Complications of tympanostomy tubes inserted for facilitation of hyperbaric oxygen therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Mar; 124(3):278-80.
97. Luxford WM, Sheehy JL. Myringotomy and ventilation tubes: a report of 1,568 ears. *Laryngoscope.* 1982 Nov; 92(11):1293-7.
98. Gordts F, Clement PA, Derde MP. Lens tube vs. Donaldson tube: results of a prospective study comparing a new with a conventional ventilation tube. *Clin Otolaryngol.* 1993 Oct; 18(5):410-4.
99. Meyerhoff WL, Morizono T, Wright CG, Shaddock LC, Shea DA, Sikora MA. Tympanostomy tubes and otic drops. *Laryngoscope.* 1983 Aug; 93(8):1022-7.
100. Slack RW, Gardner JM, Chatfield C. Otorrhea in children with middle ear ventilation tubes: a comparison of different types of tubes. *Clin Otolaryngol.* 1987 Oct;12(5):357-60.
101. Baldwin RL, Aland J. The effects of povidone-iodine preparation on the incidence of post-tympanostomy otorrhea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990 Jun;102(6):631-4.
102. Giebink GS, Daly K, Buran DJ, Satz M, Ayre T. Predictors for postoperative otorrhea following tympanostomy tube insertion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 May; 118(5):491-4.
103. Salam MA, Cable HR. The use of antibiotic/steroid ear drops to reduce post-operative otorrhea and blockage of ventilation tubes. A prospective study. *J Laryngol Otol.* 1993 Mar; 107(3):188-9.

104. Shinkwin CA, Murty GE, Simo R, Jones NS. Per-operative antibiotic/steroid prophylaxis of tympanostomy tube otorrhoea: chemical or mechanical effect? *J Laryngol Otol.* 1996 Jun; 110(6):531-3.
105. Gross RD, Burgess LP, Holtel MR, Hall DJ, Ramsey M, Tsai PD, Birkmire-Peters D. Saline irrigation in the prevention of otorrhea after tympanostomy tube placement. *Laryngoscope.* 2000 Feb; 110:246-9.
106. Siddiq MA, Narula AA. Persistent otorrhoea after ventilation tube insertion: a treatment protocol. *Int J Clin Pract.* 2003 Nov; 57(9):775-7.
107. Weigel MT, Parker MY, Goldsmith MM, Postma DS, Pillsbury HC. A prospective randomized study of four commonly used tympanostomy tubes. *Laryngoscope* 1989; 99:252-6.
108. Basut O, oşkun H, Erişen L, Ertürk A, Tezel İ, Onat S. Paparella ve sheppard ventilasyon tüplerinin etkinliği ve komplikasyonları. *Otoskop* 2000; 1:16-9.
109. Hussain SS. Extrusion rate of Shah and Shepard ventilation tubes in Children. *Ear Nose Throat J.* 1992 ;71:273-5
110. Tuncel Ü, Özcan M, Dural K, Kaymakçı M, Ünal A. Postoperatif Tüp Blokajının Önlenmesi İçin Oksimetazolin Kullanılması. *KBB Postası.* 2003; 13: 20-24.
111. Pearson CR, Thomas MR, Cox HJ. A cost benefit analysis of the post operative use of antibiotic ear drops following grommet insertion. *J Laryngol Otol.* 1996; 110: 527-30.

- 112.Hüseyin D, Özcan İ, Şemi Ö. Kronik efüzyonlu otitis media tedavisinde modifiye Goode T tüp ile Paprella tip 1 tüpün karşılaştırılması. KBB Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1997; 4: 201-5.
- 113.Nichols PT, Ramadan HH, Wax MK, Santrock RD. Relationship between tympanic membrane perforations and retained ventilation tubes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998 Apr; 124(4):417-9.
- 114.Goode RL. Long-term middle ear ventilation with T tubes: the perforation problem. Otolaryngol Head Neck Surg. 1996 Dec; 115(6):500–1.
- 115.Morris MS. Tympanostomy tubes: types, indications, techniques, and complications. Otolaryngol Clin North Am. 1999 Jun; 32(3):385-90.
- 116.Buckingham RA. Cholesteatoma and chronic otitis media following middle ear intubation. Laryngoscope. 1981 Sep; 91:1450-6.
- 117.Lildholdt T. Ventilation tubes in secretory otitis media. A randomized, controlled study of the course, the complications, and the sequelae of ventilation tubes. Acta Otolaryngol Suppl. 1983; 398:1-28.
- 118.Lesser TH, Williams KR, Skinner DW. Tympanosclerosis, grommets and shear stresses. Clin Otolaryngol. 1988 Oct; 13(5):375-80.
- 119.Schilder AG. Assessment of complication of the condition and of the treatment of otitis media with effusion. In Pediatr Otorhinolaryngol 1999; 1:247-51.
- 120.Tos M, Poulsen G. Secretory otitis media: late results of treatment with grommets. Archs.Otolaryngol.1976: 102,672-75.

121. Emery M, Weber PC. Hearing loss due to myringotomy and tube placement and the role of preoperative audiograms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Apr; 124(4):421-4.
122. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji. S: 390-396 1.Cilt 9.Basım Hacettepe-Taş Kitabevi, Ankara, 2000.
123. Loon SC, Chew PT. A major review of antimetabolites in glaucoma therapy. *Ophthalmologica.* 1999;213(4):234-45
124. Mycek M., Harvey R. Lipincott's Illustrated Reviews Farmakoloji s: 382-383 2. Baskı (Çev: Şule Oktay). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1998.
125. Wright CG, Bird LL, Meyerhoff WL. Effect of 5-fluorouracil in cholesteatoma development in an animal model. *Am J Otolaryngol.* 1991 May-Jun; 12(3):133-8.
126. Karim B, Nick SJ, Downes R, Sadiq A. Intraoperative Fluorouracil in Endonasal Laser Dacryocystorhinostomy. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129; 2003:233-5.
127. Oboshi S, Matsui M, Ishii S, Masago N, Wakaki S. Antitumor studies on mitomycin derivatives. II. Effect of solid tumor of sarcoma-180. *Gann.* 1967 Aug; 58(4):315-21.
128. Bradner WT. Mitomycin C: A clinical update. *Cancer Treat Rev.* 2001 Feb; 27(1):35-50.
129. Crooke ST, Bradner WT. Mitomycin C: a review. *Cancer Treat Rev.* 1976 Sep; 3(3):121-39.
130. Costa VP, Spaeth GL, Eiferman RA, Orengo-Nania S. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg.* 1993 Mar; 24(3):152-70.

131. Verweij J, Pinedo HM. Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations. *Anticancer Drugs*. 1990 Oct; 1(1):5-13.
132. Megevand GS, Salmon JF, Scholtz RP, Murray AD. The effect of reducing the exposure time of mitomycin C in glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology*. 1995 Jan; 102(1):84-90.
133. Miyamura S, Shigeno N, Matsui M, Wakaki S, Uzu K. The biological studies on mitomycin I. Antibacterial activities of mitomycin derivatives. *J Antibiot*. 1967 Mar; 20(2):72-6.
134. Yazawa Y, Suzuki M, Kitano H, Kitajima K. Intraoperative mitomycin C in endolymphatic sac surgery for Meniere's disease: A pilot study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1999 Jul-Aug; 61(4):188-94.
135. Selig YK, Biesman BS, Rebeiz EE. Topical application of mitomycin-C in endoscopic dacryocystorhinostomy. *Am J Rhinol*. 2000 May-Jun; 14(3):205-7.
136. Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. Mitomycin: effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits, and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001 Jan; 110(1):1-6.
137. Chung JH, Cosenza MJ, Rahbar R, Metson RB. Mitomycin C for the prevention of adhesion formation after endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 May; 126(5):468-74.
138. Kenyon KR, Wagoner MD, Hettinger ME. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology*. 1985 Nov; 92(11):1461-70.

139. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1999 Jan; 109(1):27-9.
140. Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *Laryngoscope*. 1997 Apr; 107(4): 504-10.
141. Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB, Grierson I, Schultz G, McGorray S. Prolonged localized tissue effects from 5-minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch Ophthalmol*. 1993 Feb; 111(2):263-7.
142. Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R, Gramlich T, Strome M. Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis? *Laryngoscope*. 1999 Oct; 109(10):1594-600.
143. Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, Huang S, Page RN, Baranowski B, Luther M, McGehee B, Reinisch L. Preservation of function and histologic appearance in the injured glottis with topical mitomycin-C. *Laryngoscope*. 1999 Jul; 109:1125-9.
144. Kao SC, Liao CL, Tseng JH, Chen MS, Hou PK. Dacryocystorhinostomy with intraoperative mitomycin C. *Ophthalmology*. 1997 Jan; 104(1):86-91.
145. Jassir D, Buchman CA, Gomez-Marin O. Safety and efficacy of topical mitomycin C in myringotomy patency. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Apr; 124(4):368-73.
146. Cankaya H, Egeli E, Kuntsal L, Ozbek H, Icli M. Effects of topical mitomycin on inner ear: a light and electron microscopic study. *Tohoku J Exp Med*. 2002 Jun; 197(2):81-6.

147. Silverstein H, Kuhn J, Choo D, Krespi YP, Rosenberg SI, Rowan PT. Laser-assisted tympanostomy. *Laryngoscope*. 1996 Sep; 106(9 Pt 1):1067-74.
148. Estrem SA, Batra PS. Preventing myringotomy closure with topical mitomycin C in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Jun; 120(6):794-8.
149. Hughes LA, Warder FR, Hudson WR. Complications of tympanostomy tubes. *Arch Otolaryngol*. 1974 Aug; 100(2):151-4.
150. Luxford WM, Sheehy JL. Ventilation tubes: indications and complications. *Am J Otol*. 1984 Oct; 5(6):468-71.
151. Herzon FS. Tympanostomy tubes. Infectious complications. *Arch Otolaryngol*. 1980 Oct; 106(10):645-7.
152. Slack RW, Gardner JM, Chatfield C. Otorrhoea in children with middle ear ventilation tubes: a comparison of different types of tubes. *Clin Otolaryngol*. 1987 Oct; 12(5):357-60.
153. Wight RG, Jones AS, Connell JA, Buffin JT, Bull PD, Chapman DF. Three-year follow-up (1983–1986) of children undergoing bilateral grommet insertion in Sheffield. *Clin Otolaryngol*. 1987 Oct; 12(5):371-5.
154. Tavin ME, Gordon M, Ruben RJ. Hearing results with the use of different tympanostomy tubes: a prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1988 Feb; 15(1):39-50.
155. Kilby D, Richards SH, Hart G. Grommets and glue ears: two-year results. *J Laryngol Otol*. 1972 Sep; 86(9):881-8.

156. MacKinnon DM. The sequel to myringotomy for exudative otitis media. *J Laryngol Otol.* 1971 Aug; 85(8):773-94.
157. Bruce H. Incidence of perforation with GOODE T tube. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 21; 1991:1-6.
158. Goode RL, Schulz W. Heat myringotomy for the treatment of serous otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1982 Nov-Dec; 90(6):764-6.
159. Kent SE, Rhys-Evans PH. Thermal myringotomy in guinea pigs. *J Laryngol Otol.* 1987 Feb; 101(2):103-15.
160. Ruckley RW, Blair RL. Thermal myringotomy (an alternative to grommet insertion in childhood secretory otitis media?). *J Laryngol Otol.* 1988 Feb; 102(2):125-8.
161. Lau P, Shelton C, Goode RL. Heat myringotomy. *Laryngoscope.* 1985 Jan; 95(1):38-42.
162. Soderberg O, Hellstrom S, Stenfors LE. Myringotomy made by CO₂ laser-an alternative to the ventilation tube? An experimental study. *Acta Otolaryngol.* 1984 Mar-Apr; 97(3-4): 335-41.
163. Cohen D, Siegel G, Krespi J, Schechter Y, Slatkine M. Middle ear laser office ventilation (LOV) with a CO₂ laser flash scanner. *J Clin Laser Med Surg.* 1998 Apr; 16(2):107-9.
164. Sedlmaire B, Jivanjee A, Gutzler R, Huscher D, Jovanovic S. Ventilation time of the middle ear in otitis media with effusion after CO₂ laser myringotomy. *Laryngoscope.* 2002 Apr; 112(4):661-8.

165. Koopman JP, Reuchlin AG, Kummer EE, Boumans LJ, Rijntjes E, Hoeve LJ, Mulder PG, Blom HM. Laser myringotomy versus ventilation tubes in children with otitis media with effusion: a randomized trial. *Laryngoscope*. 2004 May; 114(5):844–9.
166. Clough S, Pauline L, Goode R. Heat Myringotomy. *Laryngoscope* January; 1985:38-41.
167. Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology*. 1988 Jun; 95(6):813-21.
168. Uslu B, Seven H. Kobaylarda topikal mitomisin C uygulanmasının miringotomi üzerine etkisi. *Kulak Burun Boğaz Klinikleri* 2001; 3(3):135-142.
169. Scott A, Baker T. Preapplication of MMC for enhanced patency of myringotomy. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 122; 3:346-8.
170. Cakir BO, Dadas B, Basak T, Cinar U, Ozdogan HC, Uslu B, Turgut S. Effect of topical 5-fluorouracil on closure time of myringotomies created by radiofrequency surgical unit in guinea pigs. *Otol Neurotol*. 2002 Mar; 23(2):146-51.
171. David J, Odabaşı O, Gomez O, Buchman A. Dose response relationship of topically applied mitomycin C for the prevention of laser myringotomy closure. *Otolaryngology Head and Neck Surg*. 129; 5:471-4.
172. Jampel HD. Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human Tenon's capsule fibroblasts. *Ophthalmology*. 1992 Sep; 99(9):1471-6.
173. Szeremeta W, Parameswaran MS, Isaacson G. Adenoidectomy with laser or incisional myringotomy for otitis media with effusion. *Laryngoscope*. 2000 Mar; 110(3 Pt 1):342-5.

174. D'eredita R. Contact diode laser myringotomy and mitomycin C in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jun; 130(6):742-6.
175. Silverstein H, Kuhn J, Choo D, et al. Laser asisted tympanostomy. *Laryngoscope* 1996; 106:1067-74.