

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
DR.LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
1.KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ  
Şef: Op. Dr. ŞEREF ÜNVER

**EVEROLİMUS KAPLI TİMPANOSTOMİ TÜPÜ  
UYGULAMASININ VE İNSİZYONEL  
MİRİNGOTOMİDEN SONRA UYGULANAN TOPİKAL  
EVEROLİMUSUN SIÇAN TİMPAN MEMBRANINA  
ETKİLERİ**

**Dr.HANDE ALTINTAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL- 2008**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bana her konuda ışık tutan, değerli bilgi ve becerisini her zaman paylaşıp destek olan değerli klinik şefimiz Op. Dr. Şeref Ünver'e ve Şef Yardımcımız Op.Dr. Temel Çoşkuner'e,

Bilgi ve becerimin artmasında katkıları olan Op.Dr.Derya Berk, Op.Dr. Ozan Sezen ve Op. Dr. Utku Kubilay'a,

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan ve yardım eden Op.Dr.Sevtap Akbulut'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

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

Ayrıca desteğini asla esirgemeyen anneme, babama, ağabeylerime ve de değerli eşim Op. Dr. Mehmet Altıntaş'a,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr.Hande ALTINTAŞ

# İÇİNDEKİLER

<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1- 2</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3-36</b>
2.1 Sıçanlar	
2.2 Orta Kulak ve Östaki Tüpü Embriyolojisi, Anatomisi, Histolojisi ve Fizyolojisi	
2.3 Efüzyonlu Otitis Media	
2.4 Ventilasyon tüpleri	
2.5 Ventilasyon tüpü komplikasyonları	
2.6 Everilimus	
<b>3.MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>37-40</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>41-47</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>48-59</b>
<b>6.SONUÇLAR.....</b>	<b>60</b>
<b>7.ÖZET.....</b>	<b>61</b>
<b>8.KAYNAKLAR.....</b>	<b>62-68</b>

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Armstrong 50 yıl önce ilk kez timpanostomi prosedürünü tanıtmıştır (1). Günümüzde ventilasyon tüpü uygulanması, efüzyonlu otitis mediada (EOM), medikal tedaviye veya profilaksiye dirençli rekürren akut otitis mediada (AOM) tüm dünyada artık kabul görmüş ortak tedavi yöntemidir. Amerika'da çocuklarda en sık uygulanan cerrahi tedavidir (2). Ventilasyon tüpü takılmadan yapılan insizyonel miringotomide oluşan açıklık 1–2 günde kapanır (3,4). Bu kapanma hızı AOM tedavisinde yeterli iken EOM tedavisi için kısadır.

Uzun süre havalanmayı sağlayan tüplerin otore, kalıcı perforasyon, tüp tıkanması, timpanoskleroz, atrofi, kolesteatoma, polip oluşumu, kemikçik zincirde erozyon, sensorinöral işitme kaybı gibi çeşitli komplikasyonları mevcuttur (1,2,3,5,6). Komplikasyonları en aza indirerek yeterli orta kulak havalanmasını sağlayacak ideal yöntem arayışları sürmektedir. Bu nedenle değişik boyutlarda, şekillerde, silikon, paslanmaz çelik, titanyum, altın gibi farklı materyallerden yapılmış birçok timpanostomi tüpü kullanılmıştır. Orta kulak havalanmasını sağlamak için laser miringotomi, daha az yabancı cisim reaksiyonu yaratacak şekilde tasarlanmış ventilasyon tüpleri gibi alternatif yöntemler denenmiştir. Miringotomi sonrası oluşturulan perforasyonun açık kalma süresini uzatmak için antineoplastik ajanlar, timpanosklerozu azaltmak için antioksidan ajanlar topikal olarak uygulanmıştır (7,8,9,10,11,12,13,14).

Timpan membranda (TM) atrofi veya sklerotik plak oluşumu ventilasyon tüpüne bağlı komplikasyonların en sık görülenidir. İmmunolojik reaksiyonlar, enfeksiyon, enflamasyon, genetik yatkınlık ve travmanın bunda rolü olduğu düşünülse de timpanoskleroz patogenezi hala belirsizdir (11,15).

Everolimus allojenik böbrek, kalp, akciğer, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda akut ve kronik rejeksiyonları önlemek için üretilmiş immünsüpresan, antiproliferatif bir makrolittir. Romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalığında antikanser ajan olarak kullanımı da denenmiştir (16). Son yıllarda stent restenozunu azalttığı için koroner stentleri kaplamada kullanılmaktadır (17,18).

Bu çalışmamızın iki ayrı amacı vardır: birinci olarak soğuk bıçakla parasentez uyguladığımız sıçan timpan membranlarına, ilaç salan koroner stentler model alınarak hazırlanan everolimus ile kaplı ventilasyon tüpü yerleştirerek tüp atılımı, tüp tıkanıklığı ve membranda atılım sonrası oluşan timpanosklerozis derecesini değerlendirmek. İkinci olarak da soğuk bıçakla perforasyon uyguladığımız sıçan timpan membranlarına topikal olarak everolimus uygulayarak perforasyonun kapanma süresini gözlemlemek, topikal everolimusun ventilasyon tüpüne alternatif olup olamayacağını belirlemek ve timpanosklerozis derecesini değerlendirmektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.SIÇANLAR

Deneysel tıp, Fransa'da "Fransız Araştırma Okulu"nun kurulmasından sonra, 19. yy.da Claude Bernard'ın çalışmaları ile hız kazanmıştır. Bernard fizyolojik deneyler için canlı hayvan kullanımının gerektiğini 1865'de kesin bir dille anlatmıştır.

Kayıtlara göre sıçanlar 1877'lerden beri laboratuvarlarda yetiştirilmektedirler. İlk albino sıçan ise 1906'da koloni standardizasyonu yapılmaya çalışılırken bir Amerikalı tarafından bulunmuştur. Daha sonra bu sıçanlardan farklı ırklar oluşturulmuştur.1906 yılında üretilen koloniden bugünkü laboratuvar sıçanlarının ataları ortaya çıkmıştır. Wistar Enstitüsü üretimini sürekli artırarak 1911-1928 yılları arasında A.B.D. içinde ve dışında birçok laboratuvar ve Enstitüye satış yapmış ve daha sonra başka isimlerle üretilen koloniler büyük ölçüde Wistar Enstitüsünün kolonilerinin melezlemelerinden ortaya çıkmıştır. Günümüzde 130'dan fazla sıçan soyu sayabiliyoruz. Bunların 50'den fazlası kısmen ya da tamamen Wistarlardan üretilmiştir (19).

Çeşitli sıçan soyları

- Wistar albino
- Lewis
- Sprague Dawley
- Brown norvegian
- Fisher 344

## Sprague-Dawley Kolonisi

Örneğin bugün Wistar albinolar gibi araştırmalarda çok sık kullanılan Sprague-Dawley kolonisi, (Resim-1) Wisconsin Üniversitesi'nden Robert Dawley tarafından büyük olasılıkla Wistar Enstitüsünden sağlanan sıçanların ıslahı ile üreilmeye başlanmıştır. Bu koloni adını R. Dawley'in kendi soyadını eşinin kızlık soyadı ile birleştirmesinden almıştır.



**Resim 1:** Sprague-Dawley kolonisi

Çoğu otolaringolojist çalışmalarında Guinea pig ve sıçanı deney modeli olarak tercih etmektedir. Bu çalışmalar için bu hayvanların kulak anatomisini bilmek çok önemlidir. Sıçanların cerrahi anatomisi yapılan otolojik deneysel çalışmada anlatılmıştır (19).

Sıçanlarda dış kulak yolu, hilal benzeri yapıda olan tabandaki üç adet kemik

halka ve yukarıda aurikular kıkırdağın devamı olan bir adet kıkırdak halka tarafından

oluşturulur. Dış kulak yolunun en medial kısmını oluşturan bulla inferiorda huni şeklinde genişler

ve internal olarak yerleşen anulusa yataklık eder. Bulla insandaki mastoid benzeri geniş havalı

hücredir. Dış kulak yolundan bakıldığında zarın ½'sinden daha azının görölmesinin sebebi

bullanın yaptığı bu ölü boşluktur. Bu transkanal veya intakt kanal yaklaşımları sıçanda neredeyse

imkansız hale getirir. Sıçanların orta kulağında insan orta kulağında olan yapıların hepsi

mevcuttur. Fasial sinir sıçanlarda temporal kemikte daha süperfisyal ve anterorostral

pozisyonundan çıkar. Canlı hayvanlarda yapılan çalışmalarda fasial sinire zarar vermemeye dikkat edilmelidir. Fasial paralizi oluşan sıçanlarda yeterli beslenme olamayacağı için posoperatif dönemde ölüm olabilir. Kemikcikler insan standart boyunun dörtte biri büyüklüğündedir ve tamamı epitimpanumda saklanmışlardır. Büyük vital arter, internal karotid arter (stapedial arter) direkt stapes cruralarının arasından geçerek boyundan beyine uzanır. İyi bir hemostaz için internal karotid arterin bu seyri göz önüne alınarak dikkat edilmelidir.

## **2.2.ORTA KULAK VE ÖSTAKİ BORUSUNUN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ (3,20,21)**

Orta kulak ve östaki borusu timpanomastoid kompartman şeklinde, fetal hayatın 3. haftasında birinci endodermal oluğun dışa doğru tubotimpanik resess şeklinde uzaması ile meydana gelmiştir. Tubotimpanik resessin lateral bölümü orta kulağı oluşturur. Orta kulak ile farenksin orta hat yapıları arasındaki geçişi farengotimpanik veya östaki tüpü sağlar.

Dış kulak yolu, 1. eksternal farengeal yarığın üst ucunda ektoderm kalınlaşmasıyla gelişir.

Timpanik membran, tubotimpanik resesse endodermal ve ektodermal yüzeyler arasındaki birleşmeden oluşur.

Birinci ark kartilajı (Mechel's kartilajı) tubotimpanik resessin önünde, ikinci Ark kartilajı (Reichert's kartilajı) tubotimpanik resessin arkasında uzanır. İki kartilaj sonunda fibröz doku ile birbirine bağlanır. Malleus ve inkus kemikcikleri bu iki kartilajın yoğunlaşmasından oluşur. Timpanik halka, TM'nin etrafında meatal tıkaç ve tubotimpanik resessin birleşme yerinde membran olarak şekillenir ve doğumdan sonra intramembranöz ossifikasyonla uzar. Stapes kemikciğinin ise Reichert's kıkırdağının üst ucunun yoğunlaşmasından oluştuğu düşünülmektedir.

Orta kulak ve timpanik kavite ses iletiminden sorumlu mekanizmaları, fasial sinirin timpanik segmenti ve bir damar sinir kompleksini içermektedir. Temporal kemik lateralde timpanik membran, medialde kemik labirent ile sınırlandırılmış boşluktur. Bu boşluğun ön arka çapı 15 mm, mediolateral çapı ise üstte 6 mm, iken, umbo hizasında 2 mm,dir. Orta kulak boşluğunun 6 tane duvarı vardır:

1. Tavan: Tegmen timpani adını alır ve orta fossa ile komşudur.
2. Taban: Bulbus vena jugularis ve vena jugularis ile komşudur. Ayrıca arka kısımda stiloid çıkıntı ile komşuluğu vardır.
3. Arka duvar: Arka kısmında mastoid kavite ile ilişkilidir. Burada musculus.stapedius ve tendonunun içinde yerleştiği eminentia pyramidarum bulunur.
4. Ön duvar: Arteria carotis interna'nın yaptığı çıkıntı, östaki borusu ve musculus. tensor timpani bulunur.
5. İç duvar: Promontoriumun yaptığı çıkıntı ve iç kulak ile komşuluk gösterir.
6. Dış duvar: Yukarıdan aşağı doğru skutum, kulak zarı ve hipotimpanium diye üç kısma ayrılır.

Orta kulak üç bölümden oluşur;

1. Hipotimpanium: Kulak zarının altında kalan orta kulak bölümüdür. Oldukça dar olan bu bölüm bazen derin olabilir ve recessus hipotimpanicum adını alır.
2. Epitimpanium: Üstte tegmen timpani ile sınırlanmıştır. Alt sınırını processus cochleariformis ve musculus tensor timpani yapar. İç sınırını ise lateral yarım daire kanalı ve 7. kranial sinir oluşturur. Fossa incudis epitimpanumun arka, iç, ve alt köşesini yapar. Skutum ise lateral sınırını oluşturur.
3. Mezotimpanium:Kulak zarı hizasına rastlayan orta kulak boşluğudur.Anatomisi son derece karışıktır. Bölgenin önemli noktası eminentia pyramidarumdur.

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. Kulak zarı sulkus timpanikus içine oturur. Buna timpanomeatal halka denir. Halkanın üst ucu açık kalır (Rivinus çentiği). Burayı skuamöz kemiğin aşağıya doğru giden uzantısı doldurur. bu parçaya scutum adı verilir. Kulak zarı, sulkus timpanikus içine anulus fibrozus ile tespit edilmiştir (3). Timpanik kemiğin her iki uzantısının bitim noktalarından malleusun başına doğru iki plika uzanır ve bunlar kulak zarını malleusa bağlar. Bunlara plika malleolaris anterior ve posterior adı verilir . Zarın timpanik kemik içindeki parçası pars tensa, gergin ve esas titreşen kısımdır. 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 (3)

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 (3). Sirküler tabakada parabolik, semisirküler ve transfer lifler vardır. Pars tensadaki fibröz tabaka pars flaksidada yoktur. Pars flaksidada zengin bir kapiller ağı ve sinirler bulunur (3).

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 (4). Kulak zarının hissi sinirleri esas olarak Nervus Trigemini (V) ve Nervus Vagus (X) gelir. Nervus Fasialis (VII) arka kısma hissi dallar verir. İç yüzün hassasiyetini ise Nervus Glossofaringeus (IX) sağlamaktadır (3).

Orta kulak boşluğunda kulak zarı ile iç kulak arasında yer alan üç tane hareketli küçük kemikçik vardır. Bunlardan en dışta ve büyük olanı malleus, en içte ve küçük olanı stapes, arada kalan ise inkusdur. Kemikçikler timpan boşluğunun üst ve arka kısmında yerleşmişlerdir. Birbiriyle az oynar eklemler yaparlar ve bir zincir meydana getirirler. Bu zincir kulak zarı ile iç kulak arasında ses titreşimlerini iletici bir rol oynar.

Östaki borusu orta kulak boşluğunun nazofarenkse birleştiren kemik ve kıkırdaktan yapılmış bir borudur. Anteromedial kısmı kıkırdaktan (24 mm), posterolateral kısmı ise kemikten (11 mm) oluşmaktadır. Bunların arasında isthmus denilen kısım östaki borusunun en dar yerini oluşturur . Doğumda horizontal olmakla birlikte, erişkinde 45<sup>0</sup> lik bir açıya sahiptir. Doğumda 17-18 mm, olan ve erişkinlerde 35-36 mm'ye ulaşan östaki borusunun nazofarengeal orifisi sert damak düzleminin yaklaşık 20 mm, üzerindedir ve torus tubarius denilen dar kabarıklıkla posterolateral duvarda sonlanır. Östaki borusunun timpanik orifisi 2x5 mm, nazofarengeal orifisi 2x1 mm boyutundadır. Östaki borusunun kasları tensor veli palatini ve levatör veli palatini'dir. Tensor veli palatini borunun açılmasında aktif olarak rol oynayan tek kastır. Bu kas kısa sürede kuvvetli ve çabuk kasılan beyaz liflerden yapılmıştır. Bu lifler kasın %60'ını oluşturur, geri kalan %40 ise kırmızı renkli yavaş ve uzun süreli kasılan liflerden oluşur. Levatör veli palatini kasının östaki borusunun açılıp kapanmasında direkt etkisi yoktur, çünkü borudan önemli sayılabilecek uzaklıktadır. Bu kasda beyaz kas lifleri ve yavaş ve uzun süreli kasılan kırmızı lifler eşit olarak bulunur.

Orta kulak da promontorium ön kısmında, hipotimpaniumda ve östaki borusu ağzı etrafında silialı silindirik epitel ve yer yer goblet hücreleri bulunur. Östaki borusunun kemik kısmında silialı küboik epitel ve nadir goblet hücreleri gözlenirken, kartilaj kısmında psödostrafiye silialı epitel ve % 20'ye varan oranda goblet hücreleri gözlenir.

Östaki borusunun üç önemli fonksiyonu vardır:

1. Ventilasyon: Orta kulak basıncını atmosferle eşitler. Normal insanda hava akımı temin etmek için 200-300 mm H<sub>2</sub>O basınca ihtiyaç vardır. Orta kulaktaki havayı dışarı atmak daha zordur. Orta kulakda basınç 400 mm H<sub>2</sub>O'yu aşarsa 15 dakikada transuda meydana gelir. Eğer bu basınç daha da artarsa östaki kaslarının açılışını kilitleyebilir. Orta kulak basıncı 1300 mm H<sub>2</sub>O'yu aşarsa timpan membran yırtılabilir. Östaki borusu normal şartlarda kapalıdır. Yutkunma, esneme, hapşırma hareketleri sonucunda açılarak orta kulağa hava giriş ve çıkışını sağlar. Yutkunma erişkinde dakikada 1 defa, çocuklarda ise dakikada 5 defa meydana gelir.
2. Klirens: Timpanik kavitede toplanan her çeşit normal veya patolojik sekresyonların nazofarenkse boşaltılmasıdır. Timpanik kaviteden nazofarenkse drenajı etkileyen faktörler: östaki borusunun fonksiyonel durumu, atılacak maddenin ağırlığı, borunun ve orta kulağın mukosilier aktivitesi, orta kulaktaki havanın basıncıdır.  
Orta kulaktaki basınç dış ortama göre negatif olduğu zaman orta kulak salgılarının östaki borusu yoluyla drenajı mümkün değildir, ancak basınç dengelendiği zaman boşaltım sağlanabilir.
3. Koruma: Östaki borusu nazofarenksdeki materyalin orta kulağa geçmesini önler. Ayrıca lümenin kapalı tutulmasını sağlayan elastin, mukozal yerleşen lenfoid dokular ve Ostmann'in yağ dokusu da nazofarenksden orta kulağa reflü olmasını engeller. Östaki borusunun koruyuculuk görevinin yetersiz olduğu durumlarda, nazofarenksdeki bakteriler

ve patolojik materyal orta kulağa kolaylıkla geçebilmekte ve enfeksiyona neden olabilmektedir. Çocuklarda östaki borusunun daha kısa olması nedeniyle nazofarenksden aspirasyon daha kolay olabilmektedir. Günümüzde rekürren otitis media'nın etyopatogenezinde rol oynayan en önemli faktörlerden birisi olarak bu kabul edilmektedir.

### **2.3 EFÜZYONLU OTİTİS 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. 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 (3,5). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda EOM prevalansı %11,20 ile %18,30 arasında Değişmektedir (3). 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.

#### **Fizyopatoloji 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, yarık damak gibi anatomik sorunlar da mekanik sorun ve pasif fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Patent östaki tüpü, sümkürme 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 (22).

Politzer'e ait 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 (3). 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 (23).

Orta kulak havalanmasındaki en önemli nokta, östaki borusunun periyodik açılması ve her seferinde bu yol ile belli bir miktar havanın orta kulak ve mastoid boşluğa geçmesidir (22).

Orta kulağın gaz değişiminin östaki tüpünden çok orta kulak epitelinden difüzyonla sağlandığı bulgularla desteklenmiştir. Mastoid hücreleri kaplayan mukozanın altında bulunan damarlardan gaz değişimi yoluyla O<sub>2</sub> girer, CO<sub>2</sub> 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 diffüzyonla sağlanır (24).

Orta kulak efüzyonu daha çok aktif bir şekilde oluşur. Orta kulakta havalanma bozukluğu pCO<sub>2</sub> 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.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada mastoid havalı hücrelerinin gaz değişim fonksiyonlarının olduğunu, bu fonksiyonları ile orta kulak basıncının ayarlanmasında östaki tüpü ile birlikte çalıştığı gösterilmiştir. Orta kulaktaki basınç farklarına göre mastoid hücreleri örten mukozanın üzerindeki sayısız damarlardan yavaş yavaş gaz değişimi olur. Orta kulak basıncının düzenlenmesindeki aksaklık östaki disfonksiyonunun düzelmesini de zorlaştırır. Bütün bu fonksiyonlardaki aksaklıklar kolesteatoma veya adezive otit gibi kronik olaylara yol açar (25). Uzun süren EOM çocuklarda işitmeyi bozmakla kalmayıp havalı mastoid hücrelerinin gelişimine de engel olur. Bu nedenle EOM'yu mastoid havalı hücre gelişimi tamamlanmadan tedavi etmek önemlidir.

Multifaktöryel orijinli hastalıklarda immunolojik mekanizmaların rolü oldukça fazladır. EOM'nin etyopatogenezinde inflamasyona neden olan immunolojik mekanizmalar günümüzde daha detaylı olarak araştırılmaktadır (3).

EOM'nin allerjik rinitli çocuklarda ve atopik bireylerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Tedaviye dirençli olgularda özellikle ev tozu ve yiyecek allerjisi de göz önünde bulundurulmalıdır (26).

EOM birçok konjenital kraniofasial malformasyon ve sendromlarla beraber görülebilir. Down, Turner, Hunter, Hurler, Patau, Cruzon Sendromu bunlara örnektir (3,5).

Nazofarenkstekki lenfoid doku kolonizasyonu doğumdan hemen sonra başlar. Burada 2 yaşına kadar olan çocuklarda non-typeable *Haemophilus influenza'*ların kolonize olduğu gösterilmiştir. Bu lenfoid doku 6–12 ay arasında görünür hale gelir. EOM'li çocuklarda adenoid dokusunun normalden büyük olduğu, klinik olarakda obstrüksiyon yaptığı saptanmıştır. Adenoid dokusunun varlığı nazofarenkste patojen kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır (3). Nazofarengeal flora ile kulak efüzyonundan elde edilen patojenler hemen hemen birbirinin aynıdır. Orta kulaktaki sıvı mukoidleştikçe bakteri bulunma oranı azalır. Sonuç olarak adenoid vejetasyon EOM patogenezi

açıklamakta tek başına yeterli değildir. Adenoid doku rekürren veya kronik enfeksiyon kaynağı oluşturarak EOM riskini arttırmaktadır (3).

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. 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 (5).

EOM'li çocukların orta kulak mukozalarında plazma hücresi ve lenfositten zengin infiltrasyon olan vasküler proliferasyon mevcuttur. Visköz sıvı salgılayan sekretuar tipte goblet hücre proliferasyonu bulunur. Orta kulaktaki mukus su, lenfosit ve makrofajlar, hücre artıkları, musin, protein, lipid, immunoglobulin, lizozim, laktoferrin, komplemenler, antimikrobiyal peptid, lökotrienler ve sitokinlerden oluşur. Ig A ve Ig G orta kulağa plazma konsantrasyonlarından daha fazla salgılanır. Amaç bakterilere karşı koruyucu bir bariyer oluşturmaktır (27).

#### **Mikrobiyoloji:**

Eskiden steril olduğu düşünülen EOM sıvısında yeni yapılan çalışmalarda % 30 ile %60 arasında bakteri üremesine rastlanmıştır.Yapılan çalışmalarda efüzyonlarda %40'a varan düzeylerde *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* bulunmuştur (28). 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*, *Rinovirus* ve *Adenovirus* nükleik asitleri efüzyonlardan identifiye edilmiştir (29). Anaerobik bakterilerin rolü bilinmemekle beraber efüzyon sıvısında % 10 oranında rastlanmaktadır.

**Sekel ve komplikasyonlar (2,3,4,5) :**

- .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
- .Kolesteatom

Özellikle akılda tutulması gereken AOM'de, enfeksiyon bulguları ortadan kalktıktan sonra orta kulaktaki efüzyonun 2-3 aya kadar devam etmesinin doğal olduğudur. 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 (5).

### **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. 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.

### **Tanı Yöntemleri**

EOM 'de otoskopi ve otomikroskopide çoğunlukla timpan membranın beyaz renginden ve şeffaf görünümünden sapmalar olabilir. Genelde ışık üçgeni kaybolmuştur. Görünüm efüzyonun tipine göre değişir. Efüzyon sıvısı seröz ise 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, manubrium malleide medializasyon oluşur (3).

EOM tanısını en önemli belirteçlerinden biri de timpan membranın hareketliliğidir. Bu amaçla pnömotik otoskopi yapılır. Pnömotik otoskopi ile zara pozitif ve negatif basınç verilerek timpan membranın hareketliliği ve buna bağlı olarak orta kulağın içeriği hakkında bilgi elde edilir. Zarın hareketsiz olması ya da hareketinin kısıtlı olması orta kulakta efüzyon olduğunu gösterir. EOM tanısında pnömotik otoskopinin duyarlılığı %90, spesifikliği % 80'dir. Rinne testinin negatif bulgu vermesi, unilateral kuşkulu patolojilerde Weber'i o kulağa lateralize edilmesi, görülen otoskopik bulguyla beraber bir iletim tipi işitme kaybı olduğunu doğrular.

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 değişiklikler 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. 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.

. Tip B: Flat tarzı eğri gözüktür. 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.

. Tip C: Negatif basınç bölgesinde pik vardır. Orta kulak basıncı negatiftir. Retrakte timpanik membran ve östaki tüpünün fonksiyonel olmaması durumunda ortaya çıkar.

. Tip As: Çok düşük amplitüdü tepe noktası vardır. Kemikçik zincirde fiksasyonu veya zarda mobilite azalmasını gösterir.

. Tip Ad: Çok yüksek amplitüdü tepe noktasıyla karakterizedir. Orta kulak kemikçik sisteminde kopukluk, aşırı hareketliliği ya da flassid bir timpan membranı gösterir.

## **Tedavi**

EOM tedavisinde konservatif, medikal ve cerrahi tedavi yöntemlerinin yeri vardır. Günümüzde EOM tedavisinde en çok kullanılan cerrahi yöntem olan ventilasyon tüpü(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.

Timpanik membranda retraksiyon, 40 dB'i aşan bilateral kayıp, sensörinöral işitme kaybı, üç ayı aşan bir efüzyon olmadıkça hastalar aylık olarak izlenir (2,3,4,5). 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. Medikal tedavide antibiyotikler, dekongestanlar ve antihistaminikler, östaki tüpü ventilasyonu için egzersizler (valsalva manevrası, Toynbee manevrası, sakız çiğneme, politzer manevrası), alerjik hiposentizasyon ayrıca kortikosteroidler kullanılmaktadır (5).

EOM'de cerrahi tedavi endikasyonları: timpanik membranda retraksiyon, manubrium malleide dikleşme, inkusa temas, ek sensörinöral 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 (2,4,5,30).

Cerrahi tedavide kullanılan yöntemler şöyle sıralanabilir (2):

*Orta kulağın ventilasyonuna yönelik:*

. Miringotomi (soğuk bıçak miringotomi, lazer miringotomi)

. Ventilasyon tüpü

. Mastoidektomi

*Risk faktörlerine yönelik:*

. Adenoidektomi

. Tonsillektomi

. Yarık damar tamiri vb.

## **Miringotomi**

Timpanik membrana yapılan insizyona miringotomi, tanı amaçlı orta kulak boşluğundaki materyalin aspirasyonuna ise timpanosentez adı verilir (4). Miringotomi ilk kez ‘Sir Ashley Cooper’ tarafından 1802 yılında uygulanmıştır. Popülaritesi antibiyotiklerin kullanıma başlandığı 1940’lı yıllara kadar devam etmiştir (3). Antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasından sonra ancak spesifik endikasyonlarda kullanılır hale gelmiştir.

Miringotomi insizyonu günümüzde en çok EOM’li hastalarda tüp takılmadan önce uygulanır. Miringotominin yarattığı perforasyon 24–48 saat arasında kapanacağından bu yöntem EOM tedavisinde yetersiz kalır (2,3,4). Miringotomi ile hiçbir şey yapmadan izleme arasında anlamlı fark bulunamamıştır (31). Miringotominin yarattığı perforasyonun daha uzun süre ventilasyonuna yönelik alternatif yöntemler halen araştırılmaktadır.

Miringotomi endikasyonları (4,5):

. Medikal tedaviyle gerilemeyen akut otitis media (AOM),

. Akut mastoidit veya akut fasyal paralizi gibi komplikasyona neden olan AOM,

. AOM'de ağrıyı azaltmak amacıyla,

. İmmunolojik defekti olan çocuklarda AOM'ye etken olan organizmayı bulmak amaçlı orta kulak sıvısının örneklenmesi için

Resim 2'de ideal miringotomi yerleri görülmektedir.

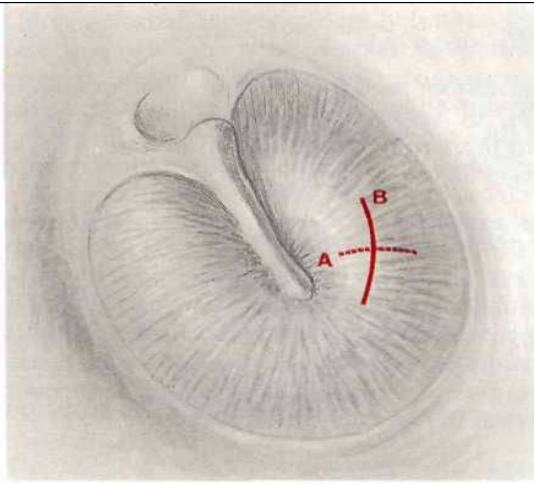


Fig. 4.11  
A: incision for paracentesis  
B: alternative

### **Resim 2:**İdeal miringotomi sahaları

Miringotominin yarattığı perforasyon 24–48 saat arasında kapanacağından bu yöntem EOM tedavisinde yetersiz kalır (3,4,5). 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 (12). Bunlar arasında termal miringotomi, lazer miringotomi veya miringotomi sonrası oluşan perforasyonun daha uzun süre açık kalması için topikal olarak antiproliferatif ajan kullanılması bulunmaktadır.

### *Timpan Membran Yara iyileşmesi*

Timpan membran perforasyonlarının çoğu kendiliğinden iyileşir (32). 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 (32)

### *Lazer miringotomi:*

Günümüzde tedavide yerini almaya çalışmaktadır. Lazer genellikle gaz veya kristal içeren ortama sahip elektro optik bir alettir. İçerdiği ortama göre CO<sub>2</sub> lazer, Nd-Yag lazer, Argon lazer, Kripton lazer, KTP lazer türleri mevcuttur. Genelde poliklinik koşullarında tek bir şutlamayla yapılabilir. Miringotomi yeri 2–3 hafta açık kalarak EOM iyileşmesine yardımcı olur (33). Literatürde lazer miringotomide %46–83 arasında başarı mevcuttur. Bununla beraber henüz lazer miringotominin endikasyon sınırları tam belirlenememiştir (7,8). Yüksek tekrarlama oranına rağmen pratik uygulanması, genel anesteziye gerek duyulmaması ve komplikasyonlarının daha az olması nedeniyle lazer miringotomi, ventilasyon tüplerine alternatif bir tedavi metodudur.

## **2.4.VENTİLASYON TÜPLERİ:**

17. yüzyılda EOM'nın tanınmasıyla, timpanik membran ve orta kulağa müdahale ederek hastalığı iyileştirme çalışmaları başlamıştır. Riolan (1649), iyileşmeyi sağlamak amacıyla timpanik membranı lasere etmiştir. 1799'da Homefil ve insan kulağının karşılaştırmalı anatomisi üzerinde çalışmıştır. Cooper (1801) timpanik membranın delinerek sıvının alınması ile hastada iyileşmenin anında olduğunu bildirmiş, fakat sonuçlar kalıcı olmamıştır. Ballis (1926) miringotomilerin EOM insidansını azalttığını fakat perforasyonların hızla iyileştiğini bildirmiştir (5).

Politzer 1860'da timpanik membrana sert lastik bir tüp koyan ilk kişidir. Şaşırtıcı olarak kullandığı tüpün dizaynı bugünkü tüplere benzemektedir. Armstrong 1954'de sekretuar kronik otitis media tedavisinde timpanik membrana dokuz numara polietilen tüp yerleştirmiş, yerinde kaldığı ve açık olduğu sürece iyi fonksiyon gördüğünü bildirmiştir (4).

Bu tarihten itibaren birçok materyal, şekil ve ebatta ventilasyon tüpü geliştirilmiştir. VT'ler timpanik membrana insizyonla takılan ve orta kulakla dış kulak yolu arasında geçiş sağlayan küçük tubüleri implantlardır. Amacı orta kulağın ventilasyonunu sağlayarak buradaki gaz konsantrasyonunu, gaz basıncını normale çevirmek ve de drenaj sağlamaktır.

### **Ventilasyon tüpü endikasyonları (2-6):**

- A. Efüzyonlu otitis media
- B. Rekürrent otitis media
- C. Hiperbarik oksijen tedavisinde
- D. Komplikasyon yapmış AOM'de
- 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. Hemotimpanu

### **A. Efüzyonlu otitis media:**

Daha önce ilgili bölümde anlatılmıştır.

### **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 (3). Bir olguya ROM tanısının konabilmesi için en son atak ile yeni atak arası sürenin 6 ayı geçmemesi gerekmektedir. 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 (3).

ROM oluşmasında çevresel ve bünyesel faktörler mevcuttur. Çevresel faktörlerin başında anaokulu ve kreşler gelmektedir. Ayrıca kalabalık ailede yaşam, kısa dönem anne sütü alımı, 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. Östaki tüpünün 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 (3).

Tedavide ilk adım risk faktörleriyle mücadeledir. Ev tozlarının ortadan kaldırılması, kreşlerden uzak durma, allerjenlerden uzaklaşma, dietin düzenlenmesi, kişisel hijyen sağlanması, sigara içilen bölgelerden uzaklaşma, mümkün olduğu kadar çok anne sütü ile besleme 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 (3). 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. 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 polivalent bir aşı kullanılmaktadır (2). 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 (3).

### **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. HBO tedavisinin en sık komplikasyonlarından biri orta kulak barotravmasıdır. Hasta, basınç arttıkça otoinflasyonla basıncı dengelemeye çalışır. 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 (34). VT uygulanan 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. HBO tedavisi ortalama 4 hafta uygulanmaktadır. VT'ler timpan membranda daha uzun süre kaldığından dolayı kısa süre açık kalacak timpanostomi tekniklerine ihtiyaç vardır (35,36). Yapılan bir çalışmada HBO uygulanan hastalarda lazer miringotomi ile T tüpü karşılaştırmışlar; sonuçta düşük komplikasyon oranı nedeniyle lazer miringotomiyi HBO'da efektif bir koruyucu metod olarak önermişlerdir (35).

### **D. Komplikasyon Yapmış Akut Otitis Media tedavisinde**

Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önceki ve sonraki dönemlerden komplikasyonların görülme sıklığı, çeşidi ve tedavi yöntemleri arasında önemli farklar vardır (5). Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önce akut otitis mediaya ait komplikasyonlar antibiyotik sonrası döneme göre oldukça fazladır. Günümüzde ise komplikasyonların hem oran olarak azaldığı hem de daha çok kolesteatomalı kronik otitis mediaya bağlı olduğu söylenebilir. Yine akut mastoidit, akut

labirentit, akut fasyal paralizi gibi komplikasyonlara yol açmış AOM'de parasentez yapıp gerekirse VT takılmalıdır. Bu sayede hem drenaj sağlanır ve hastanın semptomları geriler, hem de uygun antibiyoterapi için sıvıdan kültür alma şansı doğar (5).

#### **E. Meniere Hastalığında Lokal Gentamisin Tedavisi Amacıyla**

Son yıllarda Meniere hastalığında intratimpanik kimyasal labirentektomi uygulaması yaygınlaşmıştır. Aminoglikozidler orta kulak boşluğuna enjekte edildiklerinde büyük kısmı yuvarlak pencere yoluyla iç kulağa geçer. Burada özellikle titrek tüylü hücrelere ve ganglion hücrelerine toksik etki yaparlar. Meniere hastalığında VT kulak zarı alt kadrana yuvarlak pencere karşısına yerleştirilir. Ancak orta kulak hacminin çok küçük olması nedeniyle dış kulak yolundan dental iğne ile verilen genta solüsyonunun VT aracılığıyla orta kulağa geçmesinde sorun olur. Bu problemi gidermek için çift VT kullanımı önerilmiştir. İkinci VT'nü ön kadranda tubaya yakın bir yere takılıp solüsyonun kolayca orta kulağa geçmesi sağlanabilir (3,5).

#### **F. Koklear Kökenli Tinnitusta Lokal Steroid Tedavisi Amacıyla**

Meniere hastalığında kullanıldığı methodla steroid tedavisi amacıyla VT uygulanır (3,6).

#### **G. Patent Östaki Tüpü**

Patent östaki tüpü, östaki tüpünün yeterli şekilde kapanamaması ve sürekli açık kalması durumudur. Hasta her solunum hareketinde soluğunu duyar. Basit vakalarda VT takılması şikayetleri azaltır (3,6).

#### **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 değişen bir spektrum olabilir. Hafif formlarında VT ile düzelme sağlanabilir (3,6).

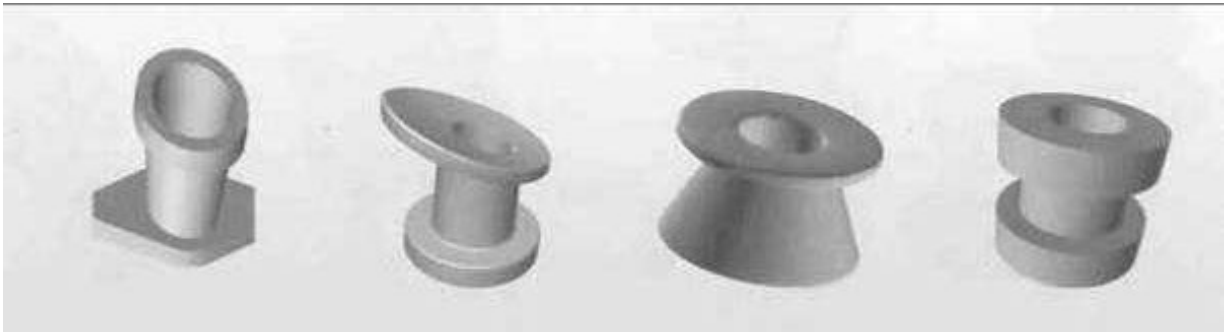
### **İ. Kolesterol Granülomu**

Kolesterol granülomu uzun süren efüzyonlar sonucu ortaya çıkar. Kulak zarının tamamında ya da bir kısmında mavi refle vardır. Yaygın görüş kolesterol granülomunun 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 (3).

### **J. Hemotimpanum**

Spontan rezolüsyona uğramayan hemotimpanumlara VT takılmalıdır (3,6).

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 ve kalıcı perforasyonlara neden olmamalıdır (9). Bu koşulları sağlamak için birçok materyalden VT yapılmıştır: teflon, silikon, politetrafluoroetilen, paslanmaz çelik veya titanyumdan gibi. Ama hiç biri yukarıdaki koşulları tam olarak sağlayamamaktadır. Çabuk atılmayı önlemek için VT'ler genişletilmiştir. Ancak bu enfeksiyon ve kalıcı perforasyon riskini artırır. VT'lerinin boyu uzadığı zaman enfeksiyon olasılığı azalmış buna karşın uzun VT'lerin daha kolay tıkağı görülmüştür (3,5,6.). Sonuç olarak hiçbir ventilasyon tüpü ideal değildir. Resim 3'de çeşitli ventilasyon tüpleri görülmektedir.



**Resim 3:** Çeşitli ventilasyon tüpleri

Shepard, Donaldson, Reuter-Bobbin ve polietilen tüpler on aydan az kalırlar (37). Goode T tüp silastiktir, uzun ve kısa süre kalım için kullanılabilir. T tüp ortalama 33 ay fonksiyon verir. Armstrong uzun aktivite tüpü ortalama 22.7 ay fonksiyon görür (38,39). Genelde kullanılan kısa süre için Paparella tip 1 ve Shepard modelleri, uzun süreli kullanım için ise Paparella tip 2 veya T tüpler tercih edilmelidir. Armstrong ve Pope ventilasyon tüplerinin sapı dışkulak yolu boyunca uzanacak şekildedir. Prematür infantlar ve Down sendromlularda dış kulak yolu çok dar olduğundan mini tüpler tercih edilmelidir.

VT'ler pars tensanın ön kadranına takılır (3,5). 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. 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 (3).

Parasentez insizyonu fibroz tabaka liflerine paralel olmalıdır. Ön kadran için düşüncecek olursak umbodan anulusa doğru yapılmalıdır. Bu şekilde lifler ortadan ikiye aralanmış olur (4). Ayrıca damarlar liflere paralel seyrettiğinden dolayı kanama daha az olur. Tüp takıldıktan sonra orta kulaktaki sıvı aspire edilebilir veya orta kulak saline yıkanabilir. Aspirasyon sırasında akustik travma riski mevcuttur.

VT takılması ile tedavi tamamlanmamaktadır. Düzenli takip ve korunma gerekmektedir. VT'lerde su kaçsa bile sadece %5 vakada komplikasyon bildirildiği halde yine de kulağın sudan korunması gerektiğini söylemek doğru olacaktır (3,4,5).

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 hücreler VT'lerin yakınında yoğunlaşır. VT atılmasında en önemli etken VT'nin shaftında veya 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 (3).

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 tüpün usulüne uygun yerleşmemiş olmasıdır. Bunun dışında postoperatif akıntı da ilk birkaç ayda atılmaya neden olur (3,5).

## **2.5 VENTİLASYON TÜPÜ KOMPLİKASYONLARI**

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 bulunmuştur (40).

VT komplikasyonları şu şekilde sıralanabilir:

1. Otore
2. Tüpün tıkanması
3. Polip yada granülasyon dokusu oluşması

4. Kolesteatoma
5. Erken atılma
6. Kalıcı perforasyon
7. Segmental atrofi, atelektazi, timpanoskleroz
8. İşitme kaybı
9. Tüpün orta kulağa kaçması

### ***1-Otore***

VT'ye bağlı en sık görülen komplikasyon otoredir (41,42). Postoperatif dönemde erken ya da geç evrede görülebilir. Literatürde oranı %15–50 arasında değişmektedir (3,5,10). Otoreye yol açan faktörler arasında yaş, takılan tüpün cinsi, aspire edilen sekresyonun karakteri sayılabilir.

Erken otorelerin enflamasyonlu ve ödemli orta kulak mukozası veya efüzyonun mukoid veya pürülan olduğu durumlarda sıklıkla görülebileceği bilinmektedir (41). 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 (3). 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 (3,5).

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 (41).

Tedaviye dirençli otorelere genellikle etken olarak *Pseudomonans*, *Proteus* ve *Staphylococcus aerus* neden olmaktadır (6). 3 yaşın altında çocuklarda genelde etken olarak AOM'de rastlanan bakteriler bulunur. Bu gruptaki çocuklar AOM tedavisine benzer şekilde tedavi edilmelidir. 3 yaşın altındaki çocuklarda akıntılarda oral antibiyotikler verilirken büyük çocuklar ve erişkinlerde lokal antibiyotikli damlalar önerilmektedir. .Akıntı tedaviye rağmen devam ederse tüp çıkartılır (3,5).

## **2-Tüpün Tıkanması**

VT takibinde karşılaşılan en sık sorunlardan biri de tüpün tıkanmasıdır (3). Literatürde yaklaşık olarak % 10 oranında görüldüğü bildirilmektedir (37,43). Tüpün tıkanması yerleştirme anında veya daha sonra olabilir. Yerleştirme anında olursa bunun nedeni kanamadır. Önlemek için tüpü takmadan önce hemostazın sağlanmasına, takıldıktan hemen sonra da aktif kanamanın durdurulmasına özen gösterilmelidir (44). Ayrıca sekresyonun viskozitesi de önemli bir faktördür. Çok viskoz sıvılar genellikle ventilasyon tüpünü tıkamaktadır. Tıkanma sorununu azaltmak için tüplerin üretim aşamasında model, madde ve yöntem farklılıkları önerilmiştir. Tıkanmayı azaltmak için silikon tüplerin yüzeyine yüksek enerjili argon iyonlarının bombardımanıyla pürüzsüz yüzey oluşturulması denenmiştir. Yine bu amaçla paslanmaz çelik, titanyum tüpler üretilmiştir.

Tüpler genelde pıhtı veya efüzyonun lümende kurumasıyla tıkanır. Tıkanan tüplerde bazen dental iğneyle manüpile edilerek tıkaç temizlenmeye çalışılır. Hidrojen peroksit ya da asit borikli (%2 lik) damlalar kullanılarak buşon yumuşatılıp aspire edilmelidir (3).

### ***3-Polip veya Granülasyon Dokusu Oluşumu***

Genellikle düzenli olarak kontrole gelmeyen olgularda görülen gecikmiş bir inflamasyon bulgusudur (5). 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 (3).

### ***4-Kolesteatoma***

Ventilasyon tüpleri, takılması esnasında implantasyon yoluyla veya oluşturabileceği perforasyon yoluyla kolesteatomaya yol açabilir. Seyrek rastlanılan bir komplikasyondur (6). Kolesteatoma insidansı 5 yaşından küçük, T tüp kullanılan, birden fazla kere tüp takılan, otoresi sık tekrarlayan, tüpü 12 aydan uzun süre kalanlarda ve özellikle arka kadrındaki retraksiyon cebine VT takılanlarda yüksektir (37). 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 (3).

### ***5-Erken Atılma***

Erken atılmaya yol açan faktörler yanlış takılma, timpanik membranın atrofik oluşu, tüp blokajı, masif otere ve erken yaştır (6). 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. Ameliyat sonrası eğer otere oluşumu önemli miktardaysa tüpü laterale sürükleyerek yerinden çıkmasına neden olabilir.

### ***6-Kalıcı Perforasyon***

VT takılmasına bağlı olarak kalıcı perforasyon da meydana gelebilir. Tüp atıldıktan yada çıkartıldıktan sonra 6 ay–1 yıl devam eden perforasyon kalıcı olarak kabul edilir (38). Eğer tüp 36 ay içinde spontan atılmazsa kalıcı perforasyon riski artar (6). Ayrıca tekrarlayan tüp takılması, timpanik membranın atrofik oluşu, tüpün modeli ve oluşan otore kalıcı perforasyon ile ilişkilidir. T tüp sonrası kronik perforasyon oranı yaklaşık %11,5 olarak bulunmuştur (46). T tüp ve geniş kenarlı tüplerde tüp çıkartıldıktan veya atıldıktan sonra kalıcı perforasyonu önlemek için perforasyon kenarlarını tazelemek ve üzerine ince bir tabaka kâğıt, steristrip, sponge veya jelâtin ile örtmek uygun olabilir (6).

### ***7-Segmental atrofi, Atelektazi, Timpanoskleroz***

Ventilasyon tüpü tatbiki sonrasında timpanoskleroz, retraksiyon veya atrofi de görülebilir. Bu gibi komplikasyonlar aslında VT takılmaması durumunda da EOM sekeli olabilecek patolojilerdi (47). Ne var ki VT uygulamaları sonrasında atrofi ve atelektazi en az 2 kat; timpanoskleroz ise 5–6 kat daha fazla görülür. VT takılmadan doğrudan EOM sekeli olarak görülen atrofi ve atelektaziler arka-üst 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. Timpanoskleroz 11-14 ve daha küçük yaşlarda yüksektir, daha büyük çocuklarda sıklık düşer (5).

Tos ve Poulsen VT sonrası 5–8 yıl takip edilen hastalarda %13,6 oranında timpanoskleroz tespit etmişlerdir. Ancak bunların hiç birinde işitme kaybı olmamıştır (47). Kay ve arkadaşları yaptıkları çalışmada VT takılan kulakların %32'sinde (%7-%64) oranında timpanoskleroz oluştuğunu görmüşlerdir (6).

Birçok araştırmacı skarın enflamasyon sürecinin son basamağında olduğunu düşünür. Akut gelişen enflamasyonda fibrositler lamina propriaya gelir, burada birikir ve hyalinize olur. Hyalinize debris kalsifiye olur ve karakteristik miringosklerotik plak şeklini alır (48) Gelişiminde immunolojik reaksiyonlar, enfeksiyon, enflamasyon, genetik yatkınlık ve travmanın rolü olduğu düşünülse de timpanoskleroz patogenezi hala belirsizdir (11,15).

### ***8-İşitme Kaybı***

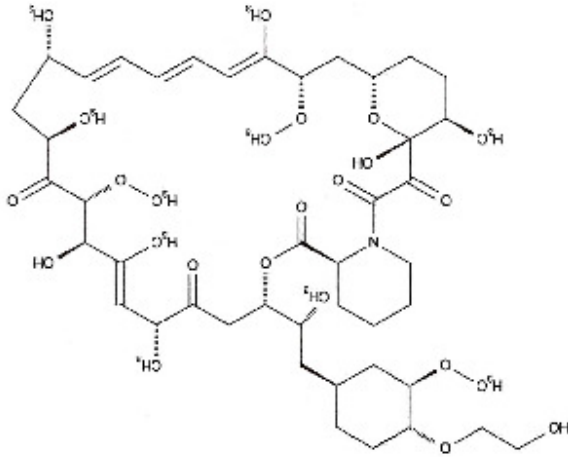
En önemli VT takılması komplikasyonu sensörinörial işitme kaybıdır. Posteroinferior kadrana tüp takılırken yuvarlak pencere yaralanmasına bağlı olarak görülür (49).Erken dönemde ortaya çıkan iletim tipi işitme kaybı ise hatalı bir manüpilasyona, kemikçik zincirinde oluşabilecek travmalara, çok geniş bir insizyona ya da aspiratörün uzun süre ve derin kullanımına bağlı olabilir (5). Geç dönemdeki işitme kayıpları timpanik membranda ya da timpanik kavitede perforasyon, retraksiyon, timpanoskleroz gibi oluşabilecek değişikliklere ve otore durumlarında *Pseudomonans* enfeksiyonunun yuvarlak pencere yoluyla iç kulakda oluşturduğu toksik etkisine bağlı olabilir.

### ***9-Tüpün Orta Kulağa Kaçması***

İnsizyonun geniş olması önemli bir nedendir (5).

## 2.6 EVEROLİMUS

Everolimus (RAD, [40-O-[2-hydroxyethyl]-rapamycin], Certican®, SDZ RAD, RAD001) allojenik böbrek, kalp, akciğer, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda akut ve kronik rejeksiyonları önlemek için üretilmiş immunsupresan bir makrolittir (50,51). Rapamycin ailesindedir. Yapısal formülü şekil 1' de gösterilmektedir. Everolimusun romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalığında antikanser ajan olarak kullanımı da denenmiştir (16).



**Şekil 1:** Everolimus yapısal formülü

Etkisini T hücresine spesifik interlökinler (IL-2 ve IL-5) tarafından yönlendirilen, antijen etkisiyle aktive olmuş T hücrelerinin çoğalmasını ve dolayısıyla da klonlanmasını inhibe ederek gösterir. Everolimus, söz konusu T hücresi büyüme faktörlerinin kendi reseptörlerine bağlanmasıyla harekete geçen ve normal olarak hücre çoğalmasına neden olan bir hücre içi sinyal

yolunu inhibe etmektedir. Bu sinyalin everolimus tarafından bloke edilmesi T hücre proliferasyonunun hücre siklusunun G1 evresinde durmasıyla sonuçlanır.

Moleküler ve hücresel düzeyde, everolimus sitoplazmadaki FRAP ( key regulating protein, FK-binding protein 12, rapamycin associated protein, m TOR [mammalian target of rapamycin] ) olarak isimlendirilen anahtar düzenleyici proteinin fonksiyonunu bloke ederek büyüme faktörü stimülasyonuna bağlı hücresel proliferasyonu, hücre siklusunu durdurur. mTOR hücre büyümesi, proliferasyonu, angiogenesis, otofaji ve hücre metabolizması olmak üzere birçok hücre içi olayı yöneten son derece önemli bir proteindir. Yapılan yeni çalışmalarda m TOR'un kanser, diabet, obesite, kardiovasküler ve nörolojik birçok hastalıkla ilgili olduğu düşünülmektedir (52).

Everolimus, yalnızca T hücreleri üzerinde etkili değildir. Hematopoetik hücrelerle hematopoetik olmayan hücrelerin, örneğin damarlardaki düz kas hücrelerinin büyüme faktörleriyle uyarılan genel proliferasyonuna engel olur.

***Everolimusun diğer kimyasal ve fiziksel özellikleri aşağıda özetlenmiştir;***

*Kimyasal ismi:* (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23R,24E,28E,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxy-12-(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hidroxyethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.0.1.0<sub>4,9</sub> hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

*Moleküler formülü:* C<sub>53</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>14</sub>

*Moleküler ağırlık:* 958.2

*Fiziksel formu:* Sarıya bakan beyaz pudra şeklindedir.

Oral dozdan 1-2 saat sonra kandaki konsantrasyonu ölçülür. Çözünabilir tabletlerin biyoyararlanım oranı 0.90'dır. Büyük bölümü (%80) dışkıda, yalnızca küçük bir bölümü (%5) idrarda

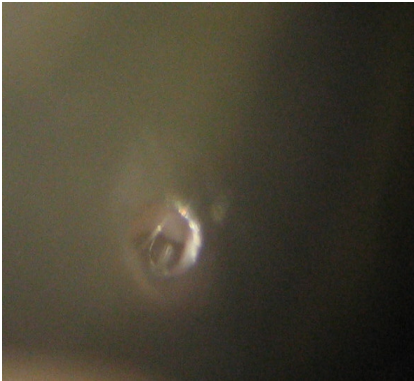
atılmaktadır. Kullanıma bağlı lökopeni, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi sık görülen yan etkilerdir. Bunların dışında immünsüpresiv tedavinin derecesine ve tedavisine bağlı olarak trombositopeni, anemi, koagülopati, karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma akne gibi yan etkilere yol açabilir (16).

Everolimus, paclitaxel ve sirulimus gibi koroner stentlerin kaplanmasında kullanılan bir ajandır. Everolimus kaplı stentler implantasyon sonrası koroner damarlarda oluşan doku proliferasyonunu ve restenozu azaltırlar (17,18,53). Bu stentler 2006'da Avrupa ve Asya Pasifikde kullanılmaya başlanmış olup, Amerikada kullanımı 2007'de (FDA onayı) onaylanmıştır.

### 3.MATERYAL VE METOD:

Çalışmamızın başlangıcında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulundan proje onayı alındı. Bu çalışmada 16 adet sağlıklı, aynı yaşlarda, ortalama 300-450 gr ağırlığında erkek Sprague-Dawle cinsi sıçan kullanıldı. Çalışma sırasında Helsinki Nihai Senedi'nde deneysel çalışmalarla ilgili maddelerin tümüne uyuldu. Bütün hayvanlar Marmara Üniversitesi Deneysel Araştırma Hayvan laboratuvarından temin edilip, aynı yerde sıradan kafeslerde standart koşullarda barındırıldı ve beslendi. Bütün hayvanlar çalışma başlangıcında "ZEISS OPMI-pico" diseksiyon mikroskobu (10x, 16x, 25x) altında herhangi bir kulak hastalığı olup olmadığı yönünde değerlendirildi. Cerrahi öncesi ve sonrasında herhangi bir kulak hastalığı belirtisi gösteren hayvanlar çalışmaya dahil edilmedi.

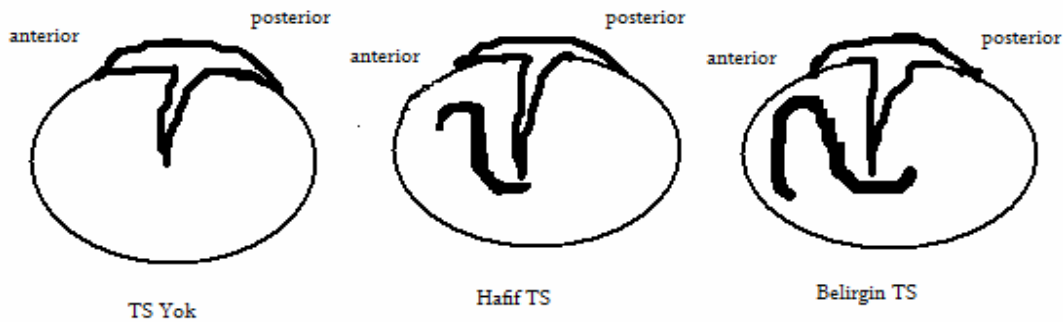
Hayvanlar randomize olarak 4 alt gruba ayrıldı. Bütün hayvanlara intraperitoneal 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar; Pfizer, New York, NY), 10 mg/kg xylazin (Rompun; Bayer) intraperitoneal olarak verilerek anestezi sağlandı. Tüm sıçanların cerrahi mikroskop altında spekulum eşliğinde timpan membranları açığa konuldu (Resim 4).



**Resim 4:** Normal sıçan timpan membranı otoskopik görüntüsü

Timpan membran pars tensa kısımlarının arka üst kadranına malleus boynuna yakın miringotomi bıçağı yardımıyla 2 mm çapında deneysel perforasyonlar oluşturuldu. Birinci grupta yer alan 4 sıçanın TM'lerine bilateral olarak (n=8) miringotomi sonrası everolimus ile kaplı fluoroplastik ventilasyon tüpü yerleştirilirken, grup 2 deki 4 sıçanın TM'lerine bilateral (n=8) parasentez sonrası sıradan fluoroplastik VT yerleştirilmiştir. sadece miringotomi yapıldı. Grup 3 deki 4 sıçanın TM'lerine bilateral (n=8) parasentez sonrası 0.25 mg everolimus topikal olarak uygulanırken, Grup 4'de yer alan 4 sıçanın TM'lerine bilateral (n=8) ise parasentez uygulandı. Sıçanlar anesteziden uyanana kadar takip edildi.

TM'lerin ve tüplerin durumu rutin olarak postoperatif bir ay boyunca gün aşırı olarak eter anestezisi ile otomikroskop altında kontrol edildi. Tüplerin atılma süreleri, perforasyon kapanma süreleri, otore, tüp ağzında oluşan krutlanma, tıkanıklık ve oluşabilecek diğer komplikasyonlar standart protokol formlarına kaydedildi. 31. günün sonunda sıçanlar ağrısız bir şekilde yüksek doz pentobarbital sodium (Pentobarbitalnatrium, Apoteksbolaget, Stockholm, Sweden) ile sakrifiye edildi. TM'ler otomikroskop altında tekrar değerlendirilerek timpanosklerotik odaklar 3 puanlı skala (yok, hafif, belirgin) ile değerlendirildi (şekil 2). TM'lerden dikkatlice çıkartılan tüplerin ağızları tıkanıklık yönünden değerlendirildi.



**Şekil 2:** Otomikroskop altında timpanosklerotik (TS) odakların değerlendirilmesi.

### ***Histolojik Değerlendirme***

Sıçanların ayrı ayrı bulla timpanikaları açılıp tüm TM'ler çıkartılarak histolojik inceleme için % 10'luk formaldehid solüsyonu içinde fikse edilip, %10'luk formik asit solüsyonu ile dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon sonrası alkol banyolarında dehidre edilen spesmenler, hematoksilin-eosin ve Masson's trichrome boya ları ile boyandı. Işık mikroskopi altında fibrosiz üç puanlı skala ile değerlendirildi: lamina propria da fibrosiz yok, hafif-orta derecede var ve belirgin var. Aynı şekilde inflamasyon ışık mikroskopi altında inflamatuvar hücre yoğunluğuna göre üç puanlı skala ile değerlendirildi: inflamasyon yok, hafif-orta derecede mevcut ve belirgin var.

### ***Ventilasyon Tüplerinin Üretimi***

Fluoroplastik VT'ler Duysan İşitme Aletleri Tıbbi Cihaz Merkezi San. Tic. Ltd. Şirketi tarafından aşağıda belirtilen ölçülerde üretildi: 0.60 mm iç çap, 1.1 mm dış çap, ve 1.2 mm uzunluk. Üretilen tüpler Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmosatik Biyoteknoloji Anabilim Dalı labrotuarlarında aşağıda tarif edildiği şekilde RAD ile kaplandı.

### ***Everolimus Absorbe Etmiş Tüplerin ve Lokal Olarak Kullanılacak İlacın Hazırlanması***

Everolimus (Certican; Novartis) içeren tabletler porselen havanda iyice toz edildikten sonra ekstraksiyon amacı ile ayrı ayrı borosilikat steril renkli şişelere alınarak üzerlerine konsantre etanol ilave edildi (%99.9 h/h, Carlo Erba, İtalya) ve şişeler manyetik çalkalayıcıda 50 rpm'de çalkalanmaya bırakıldı. Periyodik aralıklarla alınan 10µl'lik örneklerin absorbansları spektrofotometrede (BioSpe 1601, Shimadzu, Japonya) 279 nm'de saptandı ve örneklerin absorbansları sabit kalıncaya kadar deneye devam edildi. Daha sonra ekstraksiyon numuneleri ekspianlardan ayrılmak üzere santrifüjlenerek steril şişelere alındı. Ekstraksiyon numunelerinin bir bölümü lokal kullanılmak üzere ayrılan steril enjektörlere çekildi. Geride kalan numune içeren

steril şişelerin içlerine kaplanacak plastik tüpler konuldu (8 adet numune + 3 adet kontrol) ve tüpler kaplanıncaya kadar yukarıda anlatıldığı şekilde işleme devam edildi. Çalkalanma işlemi tüplerin içinde bulunduğu etanol çözeltinin absorbansı sabitleninceye kadar devam edildi ve everolimus kaplı tüpler 120 °C de 15 dakika sterilize edildikten sonra steril ependorf tüpler içinde in vivo deneylerde kullanılmak üzere hazır hale getirildi.

Kontrol olarak hazırlanan everolimus absorbe etmiş tüpler konsantre etanol ile çalkalanıp desorbe edildi. Everolimus konsantrasyonu spektrometrede 279 nm'de ölçüldü ve everolimus miktarı standart eğri şeklinde hesaplandı (200±10 µg).

### ***İstatistiksel Analiz***

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4.BULGULAR

Çalışma Mayıs 2007 ve Haziran 2007 Tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Deneysel araştırma laboratuvarında toplam 16 sıçan üzerinde yapılmıştır. Timpan membranlarına bilateral olarak everolimus ile kaplanmış VT takılan 4 sıçan (n=8) “Grup I”, bilateral sıradan flouoplastik VT takılan 4 sıçan (n=8) “Grup II”, bilateral parasentez yapıp sonrasında topikal everolimus uygulanan 4 sıçan (n=8) “Grup III” ve bilateral sadece parasentez uygulanan 4 sıçan (n=8) “Grup IV” olarak adlandırılmıştır. Postoperatif 2. günde sadece parasentez yapılan kulağında otore gelişen bir sıçan çalışma dışı bırakılmış ve yerine başka bir sıçan dahil edilmiştir.

Gruplarda yer alan TM’ler otomikroskop altında sklerotik odak dereceleri açısından değerlendirilmiştir. Grup I’de TM’lerin %87.5’inde (n=7) sklerotik odak oluşurken, bunların %37.5’inde (n=3) hafif, %50’sinde (n=4) belirgin yoğunlukda sklerotik odaklar görülmüştür. Grup II’deki TM’lerin% 37.5 inde (n=3) hafif, %62.5’inde (n=5) belirgin yoğunlukda olmak üzere %100’ünde (n=8) sklerotik odak oluşmuştur. TM’lerde sklerotik odak gelişme dereceleri yönünden değerlendirildiğinde everolimus ile kaplı tüp kullanılan Grup I ve sıradan flouoplastik tüp kullanılan Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p>0.05). Grup III’deki TM’lerin sadece %12.5’inde (n=1) hafif sklerotik odak geliştiği gözlenmiştir. Grup IV’de %37.5’i (n=3) hafif, %12,5’i (n=1) belirgin olmak üzere ise TM’ların %50’sinde (n=4) sklerotik odak gelişmiştir. Grup III ve Grup IV arasında sklerotik odak gelişme dereceleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p>0.05). Grup I (%87.5) ve Grup II’de (%100) otomikroskopik olarak sklerotik odak görülme oranı Grup III ve Grup IV’den anlamlı düzeyde yüksektir (p<0.01). Grup I (%50) ve Grup II’de (%62.5) otomikroskopik olarak

sklerotik odağın belirgin olma oranı Grup III ve Grup IV'ten anlamlı düzeyde yüksektir ( $p < 0.01$ ).

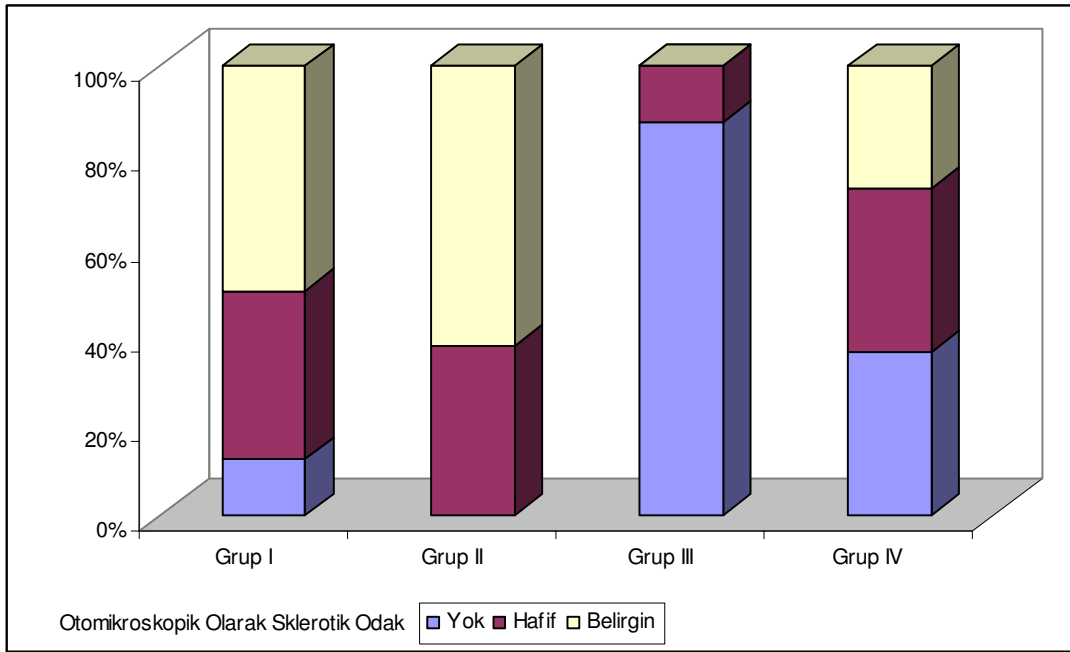
Tablo-1 gruplarda yer alan TM'lerdeki sklerotik odakların otomikroskopik değerlendirme sonuçlarını göstermektedir. Şekil-3 yoğunluğuna göre sklerotik odak dağılımını göstermektedir.

**Tablo-1: Otomikroskop Altında TM'da Sklerotik Odakların Değerlendirilmesi**

		Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV	P
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Otomikroskopik Olarak sklerotik odak</b>	<b>Yok</b>	1 (% 12,5)	-	7 (% 87,5)	4 (% 50,0)	<b>*0,009**</b>
	<b>Hafif</b>	3 (% 37,5)	3 (% 37,5)-	1 (% 12,5)	3 (% 37,5)-	
	<b>Belirgin</b>	4 (% 50,)	5 (% 62,5)	-	1 (% 12,5)	

Ki-kare test kullanıldı

\*\*  $p < 0.01$



**Şekil 3: Otomikroskopik incelemede gruplardaki sklerotik odak yoğunluğunun dağılımı**

Grup I'de TM'a yerleştirilen everolimus ile kaplanmış VT'lerin % 12.5'i (n=1) atılırken, Grup II'de yerleştirilen sıradan flouoplastik VT'lerin %37.5'in (n=3) atılmıştır. Grup I ve Grup II'de ventilasyon tüpü atılma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). Grup I'de VT'lerinin düşmesi 3. günde olmuştur. Grup II'de 3. günde, 11. günde ve 23. günde VT'ler atılırken; ortalaması 12.33±10. gün, medyanı 11. gündür. Grup I'deki VT'lerin % 14.3'ü (n=1) ağzında tıkanıklık olmuşken, Grup II'deki VT'lerin % 40'ının (n=2) ağzında tıkanıklık oluşmuştur Tüp ağzında krutlanma ve tıkanıklık görülme oranları yönünden Grup I ve Grup II'de arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 2).

**Tablo-2: Ventilasyon Tüpü Atılması ve Tüp Ağzında Tıkanıklık Görülmesine İlişkin Değerlendirmeler**

		<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>P</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Tüp Atılması</b>	<b>Var</b>	1 (% 12,5)	3 (%37,5)	<b>0,569</b>
	<b>Yok</b>	7 (% 87,5)	5 (62,5)	
<b>Tüp Ağzında Tıkanıklık</b>	<b>Var</b>	1 (% 14,3)	2 (%40,0)	<b>0,523</b>
	<b>Yok</b>	6 (% 85,7)	3 (%60,0)	

*Fisher's Exact Test*

Grup III'te parasentez sonrası oluşan perforasyonların % 75'i (n=6) kapanırken, Grup IV'de oluşturulan perforasyonların %100'ü (n=8) kapanmıştır. Grup III ve Grup IV'te perforasyon kapanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen ( $p>0.05$ ), perforasyon kapanma süresine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.01$ ). Parasentez ile TM'larda oluşturulan perforasyonlara ilişkin değerlendirmeler tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo-3: Perforasyona İlişkin Değerlendirmeler**

		<b>Grup III</b>	<b>Grup IV</b>	<b>P</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>◆Perforasyon</b>	<b>Kapandı</b>	6 (% 75,0)	8 (%100)	<b>0,467</b>
	<b>Kapanmadı</b>	2 (% 25,0)		
		<b>Ort±SD</b>	<b>Ort±SD</b>	
		<b>(Medyan)</b>	<b>(Medyan)</b>	
<b>●Perforasyon kapanma süresi</b>		21,00±6,81	8,00±3,70	<b>0,004**</b>
<b>(gün)</b>		(21)	(8)	

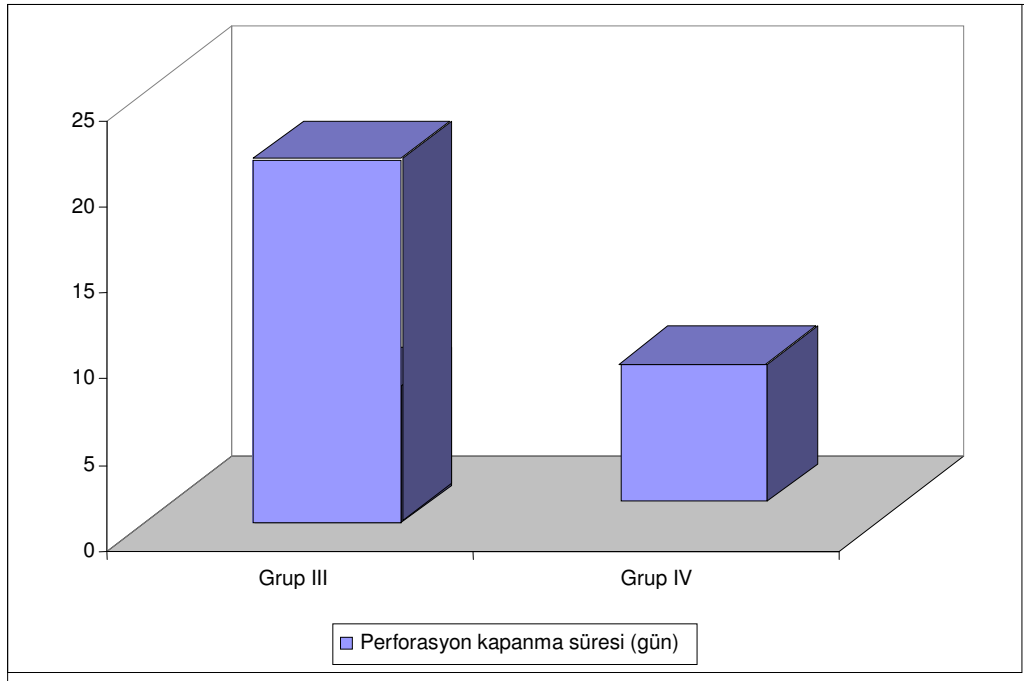
◆Fisher's Exact Test

● Mann Whitney U Test

\*\*  $p<0.01$

Miringotomi sonrası lokal everolimus uygulanan Grup III'deki TM'larda parasentez sonrası perforasyon kapanma süresi ortalama 21 gün olup, bu grupta bir hafta sonra TM'ların %50'si kapanmıştır. Sadece miringotomi yapılan Grup IV'deki TM'larda kapanma süresi ortalama 8

gündür. Grup III'deki TM'lardaki kapanma süresi ortalaması Grup IV'den anlamlı düzeyde uzundur ( $p<0.01$ ). Grup III ve Grup IV'e göre perforasyon kapanma süresi dağılımı şekil 4'de görülmektedir.



**Şekil 4: Grup III ve Grup IV'e Göre Perforasyon Kapanma Süresi Dağılımı**

TM'lerde histolojik olarak belirgin fibrosizin görülme oranı Grup I'de % 62,5 (n=6), Grup II'de % 100 (n=8), Grup III ve IV'de % 25 (n=2). Gruplarda histolojik olarak fibrosiz düzeylerinin görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0.05$ ). Grup II'de histolojik incelemede belirgin fibrozis görülme oranı (%100) diğer üç gruptan anlamlı derecede yüksektir ( $p<0.01$ ). Ayrıca Grup I'de belirgin fibrozis görülme oranı (% 62,5) Grup III ve Grup IV'ten anlamlı derecede yüksektir ( $p<0.01$ ). Tablo-4'de TM'lardaki fibrozis ve inflamasyonun üç

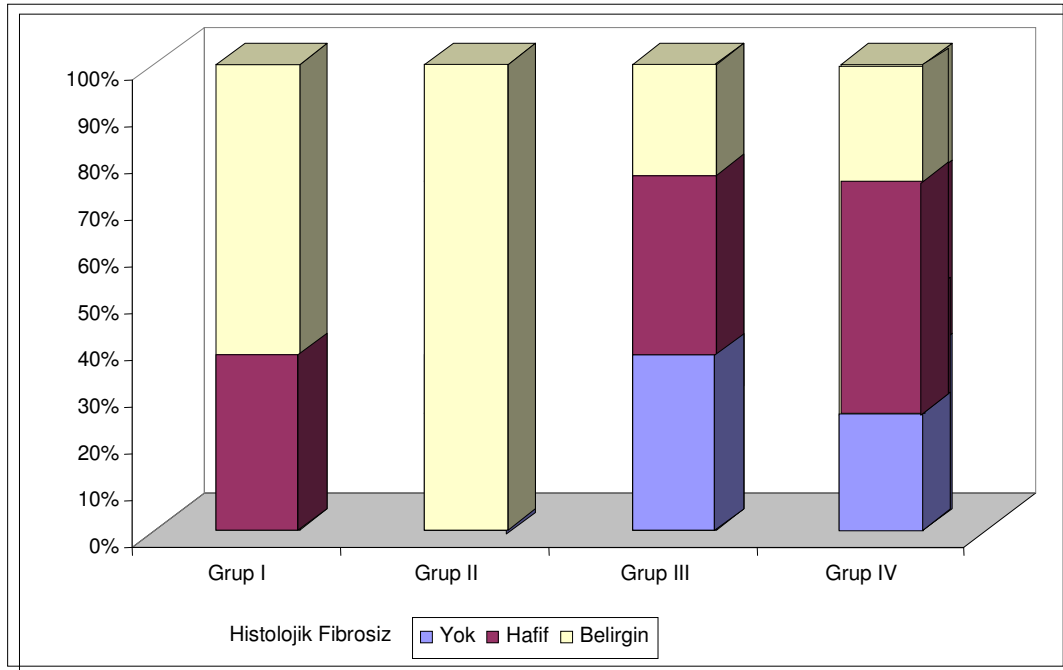
puanlı skala sonuçları verilmiştir. Şekil 5’da tüm gruplarda histolojik fibrozisin yoğunluğa göre dağılımı gösterilmektedir.

**Tablo-4: Histolojik olarak TM’deki Fibrosiz ve İnflamasyonun Değerlendirilmesi**

		<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>Grup III</b>	<b>Grup IV</b>	<b>P</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n(%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Histolojik Fibrosiz</b>	<b>Yok</b>	-	-	3 (% 37,5)	2 (% 25,0)	<b>0,022*</b>
	<b>Hafif</b>	3 (% 37,5)	-	3 (% 37,5)	4 (% 50,0)	
	<b>Belirgin</b>	5 (% 62,5)	8 (% 100)	2 (% 25,0)	2 (% 25,0)	
<b>Histolojik İnflamasyon</b>	<b>Yok</b>	2 (% 25,0)	-	-	-	<b>0,179</b>
	<b>Hafif</b>	4 (% 50,0)	3 (% 37,5)	4 (% 50,0)	2 (%25,0)	
	<b>Belirgin</b>	2 (% 25,0)	5 (% 62,5)	4 (% 50,0)	6 (%75,0)	

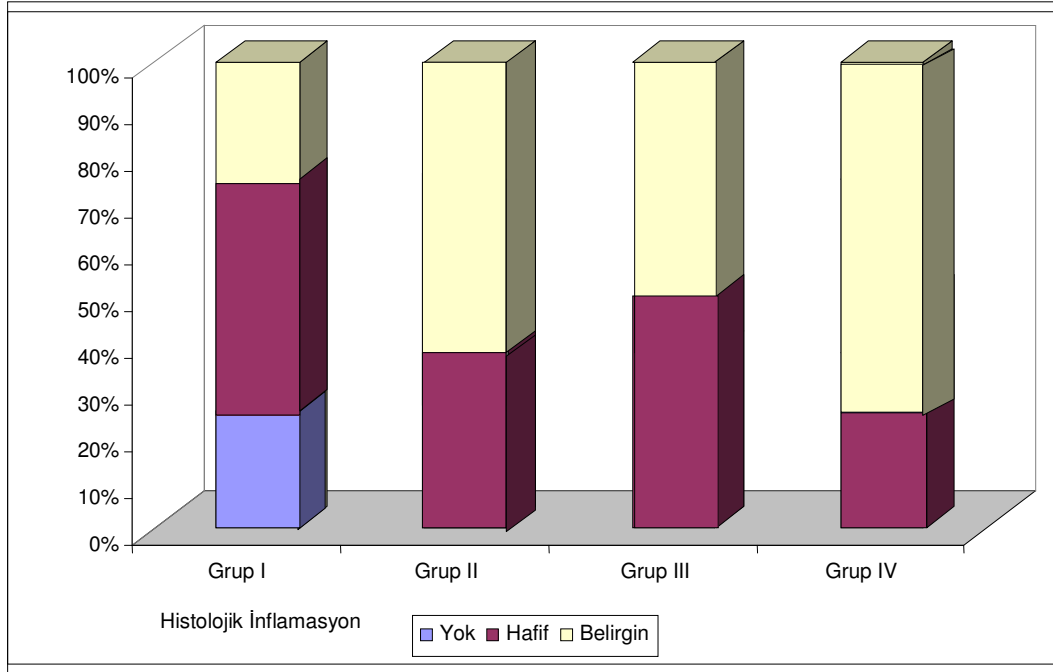
*Ki-Kare Testi*

*\* p<0.05*



**Şekil 5: Gruplara Göre Histolojik Fibrosiz Dağılımı**

Histolojik kesitlerinde Grup I'deki TM'lerin %25'inde (n=2) inflamatuvar hücreye rastlanmamışken, %50'sinde (n=4) hafif, % 25'inde (n=2) belirgin inflamasyon görülmüştür. Grup II'deki TM'lerin %37.5'inde (n=3) hafif, %62.5'inde belirgin inflamatuvar hücreye rastlanmıştır. Grup III'deki TM'lerin %50'sinde (n=4) hafif, %50'sinde (n=4) belirgin inflamatuvar hücre görülmüştür. Grup IV'deki TM'lerin %25'inde (n=2) hafif, % 75'inde (n=6) belirgin inflamatuvar hücre görülmüştür. Gruplara göre histolojik olarak inflamasyon düzeylerinin görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Belirgin yoğunlukta inflamatuvar hücre görülme oranı grup I'de diğer üç gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ( $p<0.05$ ). Şekil 6 histolojik incelemede inflamatuvar hücre yoğunluğunun tüm gruplarda dağılımı gösterilmektedir.



**Şekil 6: Gruplara Göre Histolojik inflamasyon Dağılımı**

## 5. TARTIŞMA

Orta kulak basınç dengesinin sağlanmasında miringotomi ve VT takılmasının etkisi tartışmasızdır. VT takılmadan yapılan insizyonel miringotomide oluşan açıklık 1–2 günde kapanır (2,3,4). 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 da orta kulak ventilasyonu için kullanılan tüpün ne kadar süre kalması gerektiğine dair fikir birliği yoktur. Armstrong EOM tedavisi için 2–3 hafta açıklığın yeterli kalabileceğini belirtmiştir(1). Silverstein ve ark. üst solunum yolu enfeksiyonu veya barotravma sonrası gelişen efüzyonlarda 2–4 haftalık ventilasyon süresinin yeterli olabileceğini belirtmişlerdir (7).

İdeal VT inert olmalı, en az 8 ay açık kalmalı ve de tüp atılması sonrası TM intakt kalmalıdır. Erken atılmaya, bakteriyel kontaminasyona ve tıkanmaya dirençli olmalıdır (9). Bu nedenle tüp boyutlarında ve şekillerinde yüzlerce modifikasyon yapılmış, farklı materyallerden oluşan VT'ler üretilmiştir. Alternatif olarak laser miringotomi, daha az yabancı cisim reaksiyonu yaratacak şekilde tasarlanmış VT'ler ve topikal antineoplastik ajanlar uygulamak gibi alternatif yöntemler denenmiştir (7,8). Literatürde mitomysin-C, 5-flourourasil gibi ajanlar miringotomi sonrası kullanılmış, ventilasyon tüpleri gümüş-oksit, insan serum albumini, vitamin E ile kaplanmıştır ve bir dereceye kadar iyi sonuçlar elde edilmiştir (9,10,11).

Rapamycin ailesinden gelen Everolimus aktif immunsupressif ve antiproliferatif ilaçtır. Allojenik böbrek, kalp, akciğer, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda akut ve kronik rejeksiyonları önlemek için üretilmiştir (16,50,51). Everolimus hücre içinde hücre büyümesi, proliferasyon,

angiogenesis, otofaji ve metabolizma gibi birçok fonksiyonda anahtar rol oynayan mTOR proteinini inhibe ederek etki eder ve hücre siklusunu G<sub>1</sub> evresinde durdurur (52,53). Son derece önemli bir protein olan mTOR'un kanser, diabet, obesite, kardiovasküler ve nörolojik bir çok hastalıkla ilgili olduğu düşünülmektedir. Damarlarda doku proliferasyonunu ve restenozu azalttığı gösterilen bu ajan son yıllarda koroner stentleri kaplamada kullanılmaktadır (17,18,53). 32 hastanın dahil edildiği bir çalışmada everolimus salan stent yerleştirilen hastalarda 6 ay sonunda restenoz oranı %0 bulunmuştur (54). 106 hastada yapılan başka bir prospektif çalışmada ise 6 aylık takip sonunda everolimus salan stentlerde intravasküler ultrasound ile değerlendirilen minimum lümen alanı çıplak metal stentlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak büyük bulunmuştur (18).

TM'de oluşturulan perforasyonun iyileşmesinde birçok büyüme faktörünün de etkili olduğu bilinmektedir (32). Bu hayvan çalışmamızda everolimusun mTOR proteini üzerinden etkisi, soğuk bıçakla miringotomi yapılmış TM'lerde perforasyon kapanmasını engelleyerek klasik ventilasyon tüplerine alternatif olup olamayacağı değerlendirilmiştir. TM'lerin bir kısmına everolimus topikal uygulanmış, bir kısmına da ilaç kaplı ventilasyon tüpleri yerleştirilerek etkileri değerlendirilmiştir. Bilgimize göre bizim çalışmamız everolimusun miringotomi yapılmış timpanik membran üzerindeki etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Oral kullanımda immünsüpresif tedavinin derecesine bağlı olarak trombositopeni, anemi, koagülopati, karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma, akne gibi yan etkiler görülse de çalışmamızda çok düşük dozda ve topikal kullanıldığı için bu tarz yan etki beklenmemektedir.

Uzun süre havalanmayı sağlayan ventilasyon tüplerinin otore, kalıcı perforasyon, tüp tıkanması, timpanoskleroz, atrofi, kolesteatoma, polip oluşumu, kemikçik zincirde erozyon, sensörinörial

işitme kaybı gibi çeşitli komplikasyonları mevcuttur (2,3,4,5). 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 (40).

EOM ve rekürren AOM olan 630 hastanın dahil olduğu çalışmada hastalar parasentez sonrası 1254 adet gümüş oksit ile kaplanmış silastik tüp kullanılarak tedavi edilmiştir (10). Timpanostomi sırasında mukoid veya pürülan efüzyon gelen kulaklarda ve kanama olanlarda postoperatif dönemde profilaktik olarak 5 gün antibiotik (sulfazetamide sodium-prednisolone acetate or neomycin sulfate-polymyxin B sulfate-hidrookortison) kullanılmıştır. Birinci haftada otore görülme insidansı %5.6 olarak bulmuşlardır. Bu insidansın üç yaşın altındaki hastalarda %7.8, operasyonda parasentez sonrası mukoid sekresyon gelenlerde %8.6, mukoid sekresyon gelen üç yaşın altındaki hastalarda ise %15.2 olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucunda gümüş oksit kaplanmış timpanostomi tüpünün postoperatif otoreyi azalttığı, koyu orta kulak efüzyonu olan hastalarda ve 3 yaşın altındaki hastalarda otore gelişme insidansının daha fazla olduğu görülmüştür.

Tüp ağzının tıkanması ve tüplerin atılması VT uygulamasında istenmeyen olaylardır. Tüp tıkanıklığı Sheppard model VT'lerde Weigel'e göre %11, Basut'a göre ise %10.5 oranındadır (37,43). Tüpün tıkanması yerleştirme anında veya daha sonra gelişebilir. Yerleştirme anında geliyorsa bunun nedeni kanamadır. Önlemek için tüpü takmadan önce hemostazın sağlanmasına, takıldıktan hemen sonra da aktif kanamanın durdurulmasına özen gösterilmelidir (44). Yapılan bir çalışmada ameliyat esnasında 2 ml %0,05 oksimethazolin damlatıldığında

kontrol grubunda %14 oranında tıkanma bulunurken oksimethazolin grubunda %2 oranında tıkanma bulunmuştur (45).

Kinari ve ark. yaptıkları klinik çalışmada insan serum albumini (HSA) ile kaplı tüpler kullanmışlardır (9). HSA arteryel grafların yüzeyini kaplamada 10 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Bu çalışmada bilateral persistan EOM tanılı 170 çocuğun bir kulağına orijinal titanyum timpanostomi tüpü, diğerine ise HSA kaplı timpanostomi tüpü takılmıştır. Çalışmada ortalama ventilasyon süresi HSA kaplanmış tüplerde 7.1 ay iken HSA kaplı olmayan tüplerde 6.8 ay olarak bulunmuştur. Dokuzuncu ay takiplerinde HSA-kaplı tüp bulunan kulaklarda %28 oranında, karşı tarafda ise %31 oranında otore gelişmiştir. Bu süre içinde HSA ile kaplanmış tüplerin %26'sı, HSA kaplanmamış tüplerin %23'ü atılmıştır. VT'lerin tıkanma oranı 3. ay sonunda HSA kaplı olanlarda %7 iken diğerlerinde bu oran %14'tür. Dokuzuncu ay sonundaki değerlendirmede ise HSA kaplanmış ve kaplanmamış tüplerde tıkanıklık yönünden anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Aynı çalışmada timpanosklerotik plak HSA kaplanmış VT kullanılan TM'lerde %6 oranında, kaplanmamış VT kullanılmış TM'lerde % 7 oranında görülmüştür. Bu çalışma sonunda HSA kaplı tüplerin erken tıkanmayı önleyerek OK havalanma süresini uzattığı, VT sekellerini azalttığı gösterilmiştir Tüplerin HSA ile kaplanmasının TM'da oluşan timpanoskleroz üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (9). Bizim çalışmamızda everolimus ile kaplı tüplerin %12.5'i, everolimus ile kaplanmamış VT'lerin % 37.5'i atılmıştır. İlaç ile kaplanmış tüplerde VT 3. günde atılmıştır. Sıradan tüp kullanılan grupta 3, 11 ve 23. günlerde VT'ler atılırken; ortalaması 12.33±10. gün, medyanı 11. gündür. Muhtemelen her iki grupta 3. günde görülen erken atılmanın nedeni iyi yerleştirilememiş tüp veya geniş yapılmış parasentez olabilir. Everolimus ile kapladığımız tüplerde 3. günden sonra hiçbir atılma olmamıştır. Yapılan otoskopik değerlendirmede 31. gün sonunda everolimus kaplanmış tüplerde tıkanma oranı %14.3

iken, kaplanmamış tüplerde bu oran % 40'dır. Çalışmamızdaki tüp tıkanma oranlar Kinari ve ark. çalışmalarındaki %7'lik sonuçlarına göre yüksektir. Bunun nedeni sıçanların dış kulak yolunun dar ve TM'lerinin küçük olması nedeniyle manipülasyon zorluğu ve VT takılırken oluşan minimal kanama olabilir.

Resim 5'de VT takılmış sıçan kulağında parasentez ve VT takılması sırasında oluşan minimal kanama görülmektedir.

Çalışmamız sonunda ventilasyon tüplerinin everolimus ile kaplanmasının tüp atılımını ve tıkanmasını azaltarak ventilasyon süresini uzattığını gördük, fakat sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun nedeni denek sayımızın azlığı olabilir. Tüplerin HSA ile kaplanması ucuz ve de kolaydır, fakat kan kaynaklı HIV veya hepatit gibi viral enfeksiyonların bu tüplerle çok az da olsa bulaşma riski olduğu unutulmamalıdır. Everolimus ile kaplı tüplerde böyle bir risk yoktur.



**Resim 5:** VT takılmış sıçan TM ve işlem sırasında oluşan minimal kanama

Timpanoskleroz en sık görülen VT komplikasyonlardan biridir. Kay ve ark. çalışmalarında VT taktıkları kulakların %17'sinde (%3-%74) enfeksiyon oluştuğunu ve %32'sinde (%7-%64)

timpanoskleroz oluştuğunu görmüşlerdir (6). Tos ve Poulsen VT sonrası 5–8 yıl takip edilen hastalarda %13.6 oranında timpanoskleroz tespit etmişlerdir. Ancak bunların hiç birinde işitme kaybı olmamıştır (47). Dingle ve ark. boyut ve içerik olarak Grommet tüplerin TM üzerine etkilerini analize ettikleri çalışmalarında tüpün yapıldığı maddenin ve boyutunun timpanoskleroz oluşumunu etkileyen faktörler olmadığını göstermişlerdir (55). VT tüpü takılması TM ve orta kulakta oksijen konsantrasyonunu artırarak relatif olarak hiperoksik bir durum yaratır. Oluşan hiperoksijenasyon ve travma oksijen kaynaklı serbest radikallerin artarak sklerotik plak oluşum mekanizmasını başlattığı, inflamatuvar reaksiyondaki inflamatuvar hücrelerin sklerotik birikimler etrafında toplanarak odağı büyüttüğü düşünülmektedir (15). Daha önce yapılan çalışmalarda miringotomi sonrası antioksidan ajanlar kullanılmış ve bunun timpanoskleroz oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (56,57,59,60). Spratley ve ark. miringotomi yapılan sıçan TM'lara topikal ascorbic asit uygulamış ve miringoskleroz oluşumunun azaldığını göstermişlerdir (57).

Görür ve ark. ise çalışmalarında sistemik selenyum kullanımının (intraperitoneal) miringotomi yapılmış sıçankulaklarında miringosklerozu azalttığını saptamışlardır (58). Bir başka hayvan çalışmasında miringotomi sonrası TM'lara topikal vitamin E uygulanmıştır. Bu çalışmada birinci günün sonunda tedavi uygulanan grupta sklerotik değişikliklerin daha az olduğu, kemiluminans ölçümlerinde ise reaktif oksijen (ROS) seviyesinin daha az olduğu gösterilmiştir (59).

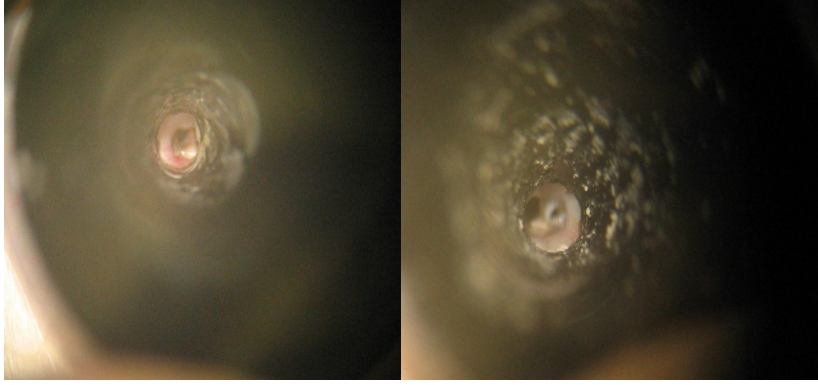
Üneri ve ark. ise çalışmalarında silikon timpanostomi tüplerini vitamin E ile kaplayıp sıçan TM'a yerleştirmişlerdir. Bu çalışmada kemiluminans ölçümleri yapılarak timpanoskleroz'den sorumlu olduğu düşünülen serbest radikal seviyeleri ölçülmüştür. Ventilasyon tüpü takılmasını takiben serbest radikal seviyesinin arttığı fakat vitamin E ile kaplı tüp yerleştirilen TM larda serbest radikal seviyelerinin belirgin olarak az olduğu belirtmiştir (11)

Özcan ve ark. ise çalışmalarında miringotomi sonrası 12 gün boyunca günde bir kez değişik miktarlarda topikal N-acetylcystein uyguladıkları sıçan TM'da otomikroskopik olarak sklerotik lezyon görülme oranının azaldığını, histolojik olarak da timpanosklerozda ve inflamatuvar hücre yoğunluğunda anlamlı derecede azalma olduğunu göstermişlerdir (60).

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Otomikroskop ile yapılan değerlendirmede kaplanmamış sıradan flouroplastik tüp ve everolimus ile kaplanmış tüp uygulanan iki grupta da sklerotik odak görülme oranının sadece parasentez uygulanan ve parasentez sonrası topikal everolimus uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $P<0.05$ ). Parasentez sonrası everolimus uygulanan gruptaki TM'ların %12.5'inde sklerotik lezyon oluşmuştur, bu oran istatistiksel olarak tüm gruplardan daha düşüktür ( $P<0.05$ ). Everolimus ile kaplanmış tüp uygulanan grupta otomikroskop altında sklerotik lezyon görülme oranı, sıradan tüp kullanılan gruba göre daha azdır fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Histolojik olarak incelediğimizde ise everolimus kaplanmış tüp kullanılan grupta belirgin fibrozis görülme oranı, kaplanmamış tüp kullanılan gruba karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır ( $P<0.05$ ). Ayrıca bu grupta histolojik incelemede timpanoskleroz patogenezinde rol oynayan inflamatuvar hücre görülme oranı da tüm diğer üç gruba oranla düşüktür. Hatta grubun %25'inde inflamatuvar hücre incelenen kesitlerde yok denecek kadar azdır, belirgin yoğunlukta inflamatuvar hücre görülme oranı ise tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ( $P<0.05$ ). Everolimus ile kaplanmış tüp kullandığımız gruptaki TM'lerin histolojik incelemesinde fibrozisin ve inflamasyonun histolojik olarak belirgin azalmasına rağmen, otomikroskopik olarak anlamlı azalmanın görülmemesinin nedeni takip

süremizin kısa olması olabilir. Resim 6'da VT takılmış ve ileri derece sklerotik plak oluşmuş TM'lar görülmektedir.



**Resim 6:** VT takılmış ve ileri derece sklerotik plak oluşmuş TM'lar.

EOM tedavisinde ventilasyon tüplerine alternatif olarak termal miringotomi ve CO<sub>2</sub> lazer miringotomi gibi yöntemler de uygulanmaya başlamıştır (7,8). 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.(61). Koopman, kendi çalışmalarının literatür bulguları ile uyumsuzluğunun nedenini diğer çalışmaların hiç birinin kontrollü randomize olmamasına bağlamaktadır.

Ruckley ve Blair çalışmalarında 36 çocuğun bir kulağına termal miringotomi yapmış, diğer kulağına VT uygulamışlar ve üç ay sonra bulguları karşılaştırmışlardır. Termal miringotomi ile yapılan miringotomilerin ortalama 26 günde kapandığını, bunların %91'inde EOM'nin

gerilediğini bildirmişlerdir. 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 (62).

Her ne kadar bu çalışmalarda lazer ve termal miringotominin VT'ye göre daha düşük komplikasyon oranı sağlama avantajı gösterilmişse de yüksek ekonomik maliyeti nedeniyle ülkemiz koşulları için çok da uygun olmayacağı düşünülmektedir.

Mitomisin C (MMC) ve 5-Fluorourasil (5-FU) antiproliferatif etkileri nedeniyle diğer birçok alanda olduğu gibi miringotomi açıklığını korumak için de kullanılmıştır. Kanemaru ve ark. yaptıkları klinik çalışmada EOM tanılı hastaların TM'larına randomize olarak tek doz 5-FU uygulayarak veya yalnızca miringotomi yapmışlar ve perforasyonların kapanma sürelerini değerlendirmişlerdir. Ortalama perforasyon kapanma süresini 5-FU uygulanan grupta 20.5 gün, tedavi uygulanmayan grupta ise 8.1 gün olarak bulmuşlardır (12).

Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer olarak soğuk bıçak miringotomi sonrası topikal tek doz everolimus uygulanan TM'larda perforasyon kapanma süresi ortalama 21 gündür. Bu grupta TM'ların % 70'e yakını 2 haftadan fazla açık kalmıştır. Sadece parasentez yaptığımız grupta ise TM'larda kapanma süresi ortalama 8 gün olup, tek doz everolimus uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede kısadır ( $P<0.05$ ).

Çakır ve ark. radyofrekans ile miringotomi yapıp topikal 5-FU kullanmışlardır (13). 30 kobay üzerinde yaptıkları çalışmada radyofrekans ile zarın anterioruna miringotomi yaptıktan sonra 15 dakika boyunca içinde 50 mg/ml bulunan 5-FU emdirilmiş sponjeli topikal olarak

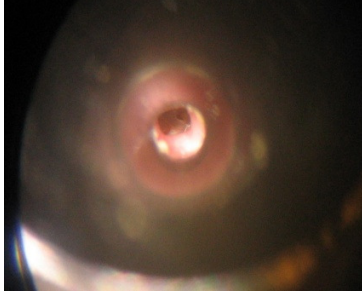
uygulamışlardır. Kontrol grubunda ise salin emdirilmiş sponj kullanmışlardır. Radyofrekansla yapılan miringotomide yaklaşık olarak kontrol grubuyla aynı sürede kapanma görmüşlerdir. Kontrol gruplarında 1. haftada, çalışma gruplarında ise 2–3 haftada oluşturulan perforasyonlar kapanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın VT'ye alternatif olacak kadar uzun değildir.

O'Reilly ve ark. 24 rat üzerinde çalışmışlar, sıçanların kulaklarında anulus sağlam kalacak tarzda subtotal perforasyon oluşturmuşlardır (14). Ardından 5 dakika süreyle 0,2 mg/ml MMC uygulamışlardır. Sonuç olarak MMC'nin perforasyon kapanma zamanını geciktirdiğini bildirmişlerdir. Kontrol grubunun 14. günde tüm perforasyonların kapandığı halde MMC uygulanan grupta perforasyonların %32'sini kapalı bulmuşlardır. MMC uygulanan grupta 44. Gün oluşturulan perforasyonların %92,5 kapanmıştır. Subtotal perforasyon oluşturulan bu çalışmanın sonuçları yaklaşık 2 mm'lik perforasyon oluşturduğumuz çalışmamız sonuçlarından uzundur.

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 üzerine uygulamışlardır (63). MMC uyguladıkları kulaklarda perforasyonların ortalama kapanma süresini 16.38 gün, kontrol grubunda ise 6.33 gün olarak bulmuşlar ve miringotomi açıklığının kapanmasında MMC'nin perforasyonun kapanmasını geciktirdiğini sonucuna varmışlardır. Klinik olarak iki grupta da aynı oranda (%27.7) miringoskleroz saptamışlardır (63). Bizim

çalışmamızda bulduğumuz perforasyon kapanma süreleri daha uzun olup topikal everolimus uyguladığımız grupta miringoskleroz diğer gruplara göre ileri derecede azdır ( $P<0.05$ ).

Resim 7’de 31. gün sonunda açık kalan miringotomi perforasyonu görülmektedir.



**Resim 7:** 31. gün sonunda açık kalan miringotomi perforasyonu

Bu çalışmada Everolimus ventilasyon tüplerini kaplamak için ve topikal olarak miringotomi sonrası kullanılmıştır. Topikal uygulamada daha fazla olmak üzere her iki uygulama şeklinde de otomikroskopik incelemede belirgin timpanosklerotik lezyon görülme oranı ve histolojik incelemede belirgin fibrosiz görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede az saptanmıştır ( $P<0.05$ ).

Sıçan TM’larına miringotomi sonrası çok düşük bir dozda topikal olarak everolimus damlatılan grupta TM’ların % 70’e yakını 2 haftadan fazla açık kalmıştır.

Bu, miringotomi sonrası everolimus solusyonunun çok düşük dozlarda tek seferlik topikal uygulanımının AOM tedavisinde, Meniere hastalığında topikal tedavi için ya da hiperbarik oksijen tedavisinde VT kullanılmadan yapılan miringotomi açıklığını korumak için kullanılabileceğini akla getirir. Ayrıca VT takılması mümkün olmayan TM’lara da uygulanabilir. Fakat bu tek uygulama EOM tedavisi için yeterli olmayabilir çünkü membranların sadece %25’inde perforasyon açıklığı 4 hafta korunmuştur. Everolimus tek doz yerine postoperatif

dönemde belirli bir süre topikal olarak kullanılmaya devam edilseydi belki EOM tedavisi için yeterli açıklık süresi sağlanabilirdi.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre EOM tedavisinde yeterli orta kulak havalanması için VT uygulaması daha uygundur. Everolimus kaplı tüp yerleştirilen grupta, tüp tıkanması ve atılması sıradan flouoplastik ventilasyon tüpü kullanılan gruba göre azaltmış olsada sonuçlar anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). Everolimus kaplı tüp kullanımında herhangi bir yan etki görülmemesine rağmen sıradan OK ventilasyon süresi yönünden flouoplastik tüplere üstünlüğü gösterilememiştir. Ayrıca sonuçların desteklenmesi için daha fazla sayıda denek ile yapılacak ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Yan etkileri en aza indirip OK ventilasyon süresini uzatacak ideal VT arayışları farklı kaplama maddeleri denenerek sürdürülmelidir.

## 6. SONUÇLAR

1. İlaçlı veya ilaçsız, TM'a VT takılması belirgin timpanosklerotik plak görülme oranını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmaktadır ( $p<0.05$ ).
2. Soğuk bıçakla yapılan miringotomi sonrası topikal olarak düşük doz everolimus uygulaması timpanosklerotik plak görülmeme oranını diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseltmiştir ( $p<0.05$ ).
3. İlaçlı veya ilaçsız, TM'a VT takılması histolojik incelemede belirgin fibrozis görülme oranını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmaktadır ( $p<0.05$ ).
4. Histolojik incelemelerde soğuk bıçakla yapılan miringotomi sonrası topikal düşük doz everolimus uygulanması, miringotomi ile karşılaştırıldığında fibrozis yönünden herhangi bir farklılık yaratmazken, ilaçla kaplanmış ve kaplanmamış VT kullanılan iki gruba göre belirgin fibrozis görülme oranını istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ( $p<0.05$ ).
5. Everolimus kaplı tüp kullanılması, otomikroskopik değerlendirmede flouoplastik sıradan tüple karşılaştırıldığında TM'da sklerotik lezyon görülme oranını düşürmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da membranların histolojik incelemesinde belirgin fibrozis ve inflamasyon görülme oranı kaplanmış tüplerde sıradan tüplere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ( $p<0.05$ ).
6. Everolimusun topikal olarak uygulanması perforasyonların açık kalma sürelerini istatistiksel olarak anlamlı derecede uzatmıştır ( $p<0.05$ ).
7. Everolimus ile kaplanmış VT kullanılması tüp tıkanmasını ve atılmasını azaltarak OK ventilasyon süresini sıradan flouoplastik tüplere oranla uzatsa da sonuçlar anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).

## 7.ÖZET

Çalışmamızın amacı soğuk bıçakla parasentez uyguladığımız sıçan timpan membranlarına, ilaç salan koroner stentler model alınarak hazırlanan everolimus ile kaplanmış VT yerleştirerek sıradan flouoplastik tüpe olan üstünlüğünü değerlendirmek ve parasentez sonrası tek doz uygulanan topikal everolimusun ventilasyon tüpüne alternatif olup olmayacağını belirlemektir.

Bunun için sıçanları dört gruba ayırdık. İlk iki grupta sıçanların kulaklarına parasentez sonrası everolimus ile kaplanmış VT veya sıradan flouoplastik VT yerleştirdik. Diğer iki gruptaki sıçanların kulaklarına sadece parasentez yaptık veya parasentez sonrası 0.25 mg everolimus topikal uyguladık.

Everolimus ile kaplanmış VT kullanılması tüp tıkanmasını ve atılmasını azaltarak OK ventilasyon süresini sıradan flouoplastik tüplere oranla uzatsa da anlamlı fark bulunamamıştır. TM'ler histolojik incelendiğinde sklerotik lezyonların prekürsörü kabul edilen fibrozis ve inflamasyon görülme oranının anlamlı düştüğü görülmüştür. Parasentez sonrası everolimusun tek doz topikal olarak uygulanan kulaklarda perforasyonların açık kalma süreleri ortalama 21 gün iken sadece parasentez yapılan grupta 8 gündür. Topikal everolimus uygulaması perforasyon açık kalma süresini anlamlı derecede uzatmıştır.

Kısa bir süre ventilasyonun yeterli olduğu komplikasyon yapmış AOM, hiperbarik oksijen tedavisi, orta kulağa lokal uygulamalar gibi endikasyonlarda parasentez sonrası tek doz topikal everolimus uygulanımı ventilasyon tüpüne alternatif bir tedavi yöntemidir. Elde ettiğimiz sonuçlar EOM tedavisi için yeterli olmayabilir. EOM tedavisinde VT uygulanması daha uygundur. Everolimus ile kaplanmış VT kullanımı fibrozis ve inflamasyonu azaltsa OK ventilasyon süresi yönünden flouoplastik tüplere üstünlüğü gösterilememiştir.

## 8.KAYNAKLAR

1. Armstrong BW. A new treatment for chronic secretory otitis media. *AMA Arch Otolaryngol* 1954;59:653-654
2. Rosenfeld MR, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM et al. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:95-115.
3. Akyıldız NA. Kulak Hastalıkları Ve Mikrocerrahisi. Cilt 1, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 1998.
4. Belmont MJ. Myringotomy and Tympanocentesis. In Alper C, Bluestone CD, eds. *Advanced Therapy of Otitis Media*. London BC Decker 2004:58-61
5. Andrew FI, George AG. Otitis media with effusion-Tympanostomy Tubes. In Cummings CW, eds *Otolaryngology Head and Neck Surgery* St. Louis Mosby 1998;4:4455-4464
6. Kay DJ, Nelson M, Rosenfeld RM. Meta-analysis of tympanostomy tube sequela. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:374-380
7. Silverstein H, Kuhn J, Choo D, Krespi YP, Rosenberg SI, Rowan PT. Laser-assisted tympanostomy. *Laryngoscope* 1996; 106(9):1067-1074.
8. Sedlmaire B, Jivanjee A, Gutzler R, Huscher D, Jovanovic S. Ventilation time of the middle ear in otitis media with effusion after CO<sub>2</sub> laser myringotomy. *Laryngoscope* 2002;112(4):661-8.
9. Kinari TJ, Rihkanen H,Laine T. Albumin coated tympanostomy tubes: prospective, double blind clinical study. *Laryngoscope* 2004;114:2038-2043
10. Gourin CG, Hubbell RN. Otorrhea after insertion of silver oxide-impregnated silastic tympanostomy tubes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:446-450

11. Uneri C, Sari M, Akboğa J, et al. Vitamin E coated tympanostomy tube insertion decreases the quantity of free radicals in tympanic membrane. *Laryngoscope*. 2006; 116:140–143
12. Kanemaru S, Nakamura T, Yamashita M. 5-Fluorourasil Ointment for the treatment of otitis media with effusion. *Laryngoscope* 2007;117:215–219
13. Cakir BO, Dadas B, Basak T, Cinar U et al. Effect of topical 5-fluorouracil on closure time of myringotomies created by radiofrequency surgical unit in guinea pigs. *Otol Neurotol* 2002;23(2):146-151.
14. O'Reilly RC, Goldman SA, Widner SA, Cass SP. Creating a stable tympanic membrane perforation using mitomycin C. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(1):40-45.
15. Koc A, Uneri C. Sex distribution in children with tympanosklerosis after insertion of a tympanostomy tube. *Eur. Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:16-19
16. Ali A, Hexham M, Panis C. Certican/ Everolimus investigators' Brochure 2006
17. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, et al. Six and twelve- month results from first human experience using everolimus-eluting stents bioabsorbable polymer. *Circulation* 2004;109(18):2168-2171
18. Tsuchiya Y, Lansky AJ, Costa RA, et al. Effect of everolimus-eluting stents in different vessel sizes. *Am J Cardiol* 2006;98(4):464-469
19. Richard F, Judkins, Hongyan LI. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:438-447
20. Barry JA, Davies J, Puckert LG. Embryology of the ear. In Paperella MM eds *Otolaryngology* (ed.3) Philadelphia W.B. Saunders 1991;1:3-20

21. Bojrad D, Wiet R. Surgical anatomy of the temporal bone through dissection. In Glasscock ME, Shambough GE eds :Surgery of the ear (ed.4). Philadelphia, Saunders 1990;599-602,
22. 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.
23. Ildız F, Hızalan İ. Dalgıcılıkta karşılaşılan otolaringolojik problemler ve bunlardan korunma yöntemleri. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 1997; 4:8-12.
24. Yamamoto Y. Gas exchange function through the middle ear mucosa in piglets: comparative study of normal and inflamed ears. Acta Otolaryngol 1999;119:72-77
25. Valtonen HJ, Dietz A, Qvarnberg YH, et al. Development of mastoid air cell system in children treated with ventilation tubes for early-onset otitis media: prospective radiographic 5-year follow up study. Laryngoscope 2005;115:268-273
26. Hurst DS. Allergy management of refractory serous otitis media. Otolaryngol Head Neck Surg 1990;102(6):664-669.
27. Jeep S. Correlation of immunoglobulins, the complement system and inflammatory mediators with reference to the pathogenesis of serous otitis media. Laryngorhinootologie 1990;69(4):201-207.
28. 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;107(1):28-33
29. 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;113(3):234-241

30. Paparella MM, Schachern P. New developments in treating otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1994;163:7-10.
31. 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(4):270-277.
32. Somers T, Goovaerts G, Schelfhout L, et al. Growth factors in tympanic membrane perforation. *Am J Otol* 1998;19:428-434.
33. 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;109:2009-2014.
34. Presswood G, Zamboni WA, Stephenson LL, Santos PM. Effect of artificial airway on ear complications from hyperbaric oxygen. *Laryngoscope* 1994;104:1383-1384.
35. Vrabc JT, Clements KS, Mader JT. Short-term tympanostomy in conjunction with hyperbaric oxygen therapy. *Laryngoscope* 1998;108:1124-1128.
36. Clements KS, Vrabc JT, Mader JT. Complications of tympanostomy tubes inserted for facilitation of hyperbaric oxygen therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(3):278-280.
37. Weigel MT, Parker MY, Goldsmith MM, et al. A prospective randomized study of four commonly used tympanostomy tubes. *Laryngoscope* 1989;99:252-256.
38. Hüseyin D, Özcan İ, Şemi Ö. Kronik efüzyonlu otitis media tedavisinde modifiye Goode tüp ile Paperella tip 1 tüpün karşılaştırılması. *KBB Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1997;4:201-205.
39. Armstrong BW. Prolonged middle ear ventilation: the right tube in the right place. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:582

40. Hughes LA, Warder FR, Hudson WR. Complications of tympanostomy tubes. Arch Otolaryngol 1974;100(2):151-154.
41. Baldwin RL, Aland J. The effects of povidone-iodine preparation on the incidence of posttympanostomy otorrhea. Otolaryngol Head Neck Surg 1990;102(6):631-634.
42. Luxford WM, Sheehy JL. Ventilation tubes: indications and complications. Am J Otol 1984;5(6):468-471.
43. Basut O, oşkun H, Erişen L, Ertürk A, Tezel İ, Onat S. Paparella ve sheppard ventilasyon tüplerinin etkinliği ve komplikasyonları. Otoskop 2000; 1:16-19.
44. Hussain SS. Extrusion rate of Shah and Shepard ventilation tubes in Children. Ear Nose Throat J 1992;71:273-275
45. Tuncel Ü, Özcan M, Dural K, Kaymakçı M, Ünal A. Postoperatif Tüp Blokajının Önlenmesi İçin Oksimetazolin Kullanılması. KBB Postası 2003;13:20-24.
46. Goode RL. Long-term middle ear ventilation with T tubes: the perforation problem. Otolaryngol Head Neck Surg 1996;115(6):500-501.
47. Tos M, Banding P, Poulsen G. Tympanosclerosis of the drum in secretory otitis media after insertion of grommets: a prospective, comparative study. J Laryngol Otol 1983; 97:489
48. Moller P. Tympanosclerosis of the eardrum: a scanning electronmicroscopic study, Acta Otolaryngol 1981;91:215
49. Emery M, Weber PC. Hearing loss due to myringotomy and tube placement and the role of preoperative audiograms. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124(4):421-424.
50. Pascual,J, Ioannis N, Boletis J M, et al. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. Transplantation Reviews 2006;20:1-18.

51. Eisen HJ, Tuzcu M, Dorent R, et al. Everolimus for the Prevention of Allograft Rejection and Vasculopathy in Cardiac-Transplant Recipients *N Engl J Med* 2003;349:847-858.
52. Tsang CK, Qi H, Liu LF. Targeting mammalian target of rapamycin (mTOR) for health and diseases. *Drug discov today* 2007;12:112-124.
53. Hartford CM, Ratain MJ. Rapamycin: something old, something new, sometimes borrowed and now renewed. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:381-388.
54. Grube E, Buellesfeld L. Rapamycin analogs for stent based local drug delivery. Everolimus and tacrolimus eluting stents *Herz*. 2004;29:162-166.
55. Dingle AF, Flood LM, Kumar BU, et al. The mini-grommet and tympanosclerosis: results at two years. *J Laryngol Otol* 1993;107:108-110.
56. Mattsson C, Marklund S, Hellström S. Application of oxygen free radical scavengers to diminish the occurrence of myringosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:513-518.
57. Spratley JE, Hellström S, Mattsson C. Topical ascorbic acid reduces myringosclerosis in perforated tympan membrane *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:585-591.
58. Görür K, Özcan C, Polat A. The anti-oxidant and anti-apoptotic activities of selenium in the prevention of myringosclerosis in rats. *J Laryngol Otol* 2002;116:426-429.
59. Polat S, Öztürk Ö, Üneri Ü. Determination of reactive oxygen species in myringotomized tympanic membran: effect of vitamin E treatment. *Laryngoscope* 2004;114:720-725.
60. Özcan C, Gorur K, Cinel L. The inhibitory affect of topikal N-acetylcystein application in perforated rat tympanic membrane. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;63:179-184
61. Koopman JP, Reuchlin AG, Kummer EE, et al. Laser myringotomy versus ventilation tubes in children with otitis media with effusion: a randomized trial. *Laryngoscope* 2004;114(5):844-849.

62. Ruckley RW, Blair RL. Thermal myringotomy (an alternative to grommet insertion in childhood secretoryotitis media?). J Laryngol Otol 1988;102(2):125-128.

63 Uslu B, Seven H. Kobaylarda topikal mitomisin C uygulanmasının miringotomi üzerine etkisi. Kulak Burun Boğaz Klinikleri 2001;3(3):135-142.