



ARAŞTIRMA

MİRİNGOSKLEROZ GELİŞİMİ ve KULAK ZARI PERFORASYONU İYİLEŞMESİ ÜZERİNE FARKLI AJANLARIN ETKİLERİ

Dr. Bülent Ferdi ÖZEL¹, Dr. Hasan YASAN¹, Dr. Metin ÇİRİŞ²,
Dr. Harun DOĞRU¹, Dr. Özden ÇANDIR²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

ÖZET

Amaç: Daha önce yapılmış olan çalışmalarda antioksidan ve antiinflamatuvar bazı ajanların miringoskleroz üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmanın amacı, yara iyileştirici dekspantenol, oksidan H₂O₂ ve antioksidan erdosteinin kulak zarı perforasyonu kapanması ve miringoskleroz gelişimi üzerine etkilerini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** 20 adet Sprague-Dawley cinsi rat, iki taraflı miringotomi yapıldıktan sonra beş gruba ayrıldı. Grup 1'e hiçbir ajan uygulanmazken, 2, 3, 4 ve 5. gruplara sırasıyla %0,9'luk izotonik, dekspantenol, erdostein ve H₂O₂ emdirilmiş gelfoam uygulandı. Kulak zarı perforasyonunun kapanması yönünden otomikroskopik muayene periyodik olarak yapıldı. Uygulamanın 14. gününde alınan kulak zarları ışık mikroskopu ile değerlendirildi. **Bulgular:** Dekspantenol ve erdostein gruplarında kulak zarı perforasyonunun kapanması diğer gruplara göre daha kısa sürede olurken ($p < .05$), H₂O₂ grubunda ise diğer gruplardan daha uzun sürede idi ($p < .05$). Dekspantenol ve erdostein gruplarında miringoskleroz gelişimi diğer gruplara göre anlamlı derecede az görülmekteydi ($p < .05$). **Sonuç:** Erdostein ve dekspantenolün kulak zarı perforasyonu kapanmasını hızlandırıcı etkisi vardır. Ancak H₂O₂ kulak zarı perforasyon kapanmasını geciktirmektedir. Erdostein ve dekspantenol miringoskleroz gelişimini engellemekte, ancak bu etki sadece antioksidan sistem üzerinden değil, aynı zamanda yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri ile de olmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Antioksidan, dekspantenol, miringoskleroz, miringotomi, rat

THE EFFECTS OF DIFFERENT AGENTS ON THE DEVELOPMENT OF MYRINGOSCLEROSIS AND HEALING OF TYMPANIC MEMBRANE PERFORATION

SUMMARY

Background: The effects of some antioxidant and anti-inflammatory agents on the development of myringosclerosis had been investigated in some previous studies. The aim of this study was to evaluate the effects of wound healing agent dexpanthenol, oxidant agent H₂O₂ and antioxidant agent erdostein on the healing of tympanic membrane perforation and development of myringosclerosis. **Materials and Methods:** Twenty Sprague – Dawley rats were bilaterally myringotomized and divided into five groups. Group 1 received no agent, groups 2, 3, 4, and 5 were applied isotonic saline (0,9%), dexpanthenol, erdostein, H₂O₂ (1%) in gelfoam, respectively. All tympanic membranes were examined otomicroscopically with respect to the healing of perforation. Then, tympanic membranes were harvested and evaluated by light microscopy on day 14th. **Results:** The durations of closure of tympanic membrane perforation were shorter in groups of dexpanthenol and erdostein than others ($p < .05$). It was longer in H₂O₂ group than others ($p < .05$). Myringosclerosis was lesser observed in dexpanthenol and erdostein groups than others ($p < .05$). **Conclusions:** While erdosteine and dexpanthenol have positive effect on tympanic membrane healing, H₂O₂ has negative effect. Erdostein and dexpanthenol have preventive effect regarding to development of myringosclerosis. This effect is also by means of a mechanism not by means of solely antioxidant effect.

Keywords: Anti-oxidant, dexpanthenol, myringosclerosis, myringotomy, rat, tympanic membrane

GİRİŞ

Timpanoskleroz kulak zarı ve/veya orta kulak boşluğunu döşeyen epitel tabakasının lamina propriasındaki kollajen yapının kalsifiye olması ile karakterize bir durumdur. Otitis medianın en sık sekellerinden biri olan bu durum hiçbir klinik değişiklik yapmayabileceği gibi ciddi işitme kaybına da sebep olabilir.

İletişim kurulacak yazar: Dr. Bülent Ferdi ÖZEL, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, E-mail: hayasan2003@yahoo.com

Gönderilme tarihi: 28 Şubat 2005, revizyon isteme tarihi : 01 Mart 2005, yayın için kabul edilme tarihi: 19 Nisan 2005

Bu makale 17-20 Haziran 2005 tarihleri arasında Bulgaristan'ın Stara Zagora şehrinde düzenlenecek olan Pediatric Otolology kongresinde sunulmak üzere poster olarak sunulmuştur.

Cerrahi tedavisindeki güçlükler ve ciddi morbidite risklerinin yüksek olmasından dolayı gelişiminin önlenmesi daha önemlidir.¹⁻⁹ Mevcut çalışmanın amacı kulak zarı perforasyonları üzerine; antioksidan, yara iyileştirici, oksidan ve koterizan gibi farklı etkinlikteki ajanların, yara iyileşmesi, kulak zarı perforasyonu kapanma süresi ve miringoskleroz gelişimi yönünden etkinliklerini değerlendirmektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlıkları 270-310 gram arasında değişen 20 adet sağlıklı erkek Sprague – Dawley tipi rat kullanıldı. Çalışmaya alınan ratlar her bir grupta 8 adet kulak olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Cerrahi müdahale için ratlara intramusküler 40 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür ile anestezi uygulandı.



Otomikroskop altında kulak spekulumu vasıtasıyla miringotomi bıçağı kullanılarak her iki taraf kulak zarlarının üst arka kadranını içeren standart miringotomi yapıldı. Birinci gruptakilerin 8 kulağına miringotomi sonrası herhangi bir ajan uygulanmadı. İkinci gruptaki 4 ratın 8 kulağına miringotomiyi takiben %0,9'luk izotonik içeren gelfoam konuldu. Üç, dört ve beşinci gruptaki 4'er ratın her iki kulağına ise sırasıyla H₂O₂ (% 1), Erdosteine ve Dekspantenol emdirilmiş gelfoam konuldu. Gelfoam içine emdirilen ajanlar çalışmanın ikinci günü aynı kulaklara ikişer damla daha uygulandı ve bu uygulamadan 2 saat sonra dış kulak yolunda ve kulak zarı üzerindeki gelfoam kalıntıları aspire edildi. Daha sonra, denekler ikişer gün aralıklarla kulak zarı görünümleri, enfeksiyon varlığı ve kulak zarı perforasyonunun kapanması bakımından değerlendirildi. Çalışmanın 14. gününde otomikroskopik olarak miringoskleroz yönünden kulak zarları incelendi. Bu incelemede miringoskleroz için 4 puanlık bir skala kullanıldı. Bu skalaya göre gözle görülen sklerotik lezyon yok ise bir puan, sadece malleus kolunda veya bitişik sklerotik lezyon varlığında iki puan, malleus koluna bitişik ve pars tensanın üst ön bölgesinde sklerotik lezyon varlığında üç puan, malleusa bitişik ve anulus boyunca ilerleyen sklerotik lezyon varlığında dört puan verildi. Bu değerlendirmeden sonra, ratlar intraperitoneal tiopental sodyum enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Dekapitasyon sonrası ratların, bullaları çıkarılıp, bir gün %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edildikten sonra %10'luk formik asit solüsyonu ile dekalsifiye edildi. Manibrium malleiye dik kesitler alınabilecek şekilde spesmenler parafine gömüldükten sonra, kulak zarlarının pars tensa kısımlarından 5 mikronluk seri kesitler alındı. Alınan ardışık 6 kesitten 1, 3, 5'inciler Hematoxylen Eozin ile 2, 4, 6. kesitler ise Masson Trikrom ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu ile histopatolojik değerlendirme yapıldı. Sklerotik lezyonların ışık mikroskopik değerlendirilmesi dört puanlık skala ile yapıldı. Histolojik incelemede sklerotik lezyon yoksa 1, incelenen kesitlerin sadece bir mikroskopik alanında sklerotik lezyon varsa 2, tüm mikroskopik alanlarda ayrı ayrı ve seyrek sklerotik lezyon varsa 3, tüm mikroskopik alanlarda ve bir arada bulunan (geniş) sklerotik lezyon varlığı 4 puan ile değerlendirildi.

İstatistiki değerlendirme Wilcoxon ve Friedman testleri ile yapıldı. P değerleri .05'den küçük olanlar istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hiçbir ajan uygulanmamış kontrol grubu ratlardan 4'ünün 7 kulağı değerlendirmeye alındı.

Ratlardan birinin tek kulağı manüplasyon esnasında hasar gördüğü için çalışma dışı bırakıldı. İzotonik ve H₂O₂ gruplarına ait 4'er adet ratın 7'ser kulağı çalışmaya alınırken 1'er kulak çalışma dışı bırakıldı. Erdosteine ve dekspantenol gruplarından 8'er kulak değerlendirmeye alındı.

Kulak zarı perforasyonunun kapanma sürelerine göre karşılaştırma yapıldığında dekspantenol ve erdosteine'in, kontrol, izotonik ve H₂O₂'ye göre istatistiki olarak anlamlı derecede faydalı olduğu (daha erken kapandığı) görüldü (p< .05). İzotonik ile kontrol, dekspantenol-izotonik ve erdosteine-dekspantenol arasında anlamlı bir fark görülmezken, H₂O₂'nin kulak zarı perforasyonunun kapanma süresini istatistiki olarak anlamlı derecede uzattığı görüldü (Tablo 1, 2).

Otomikroskopik muayene bulgularına göre 14. günde yapılan değerlendirme sonucu miringoskleroz değerlendirmesinde; dekspantenol ve erdosteine gruplarında kontrol, izotonik ve H₂O₂ gruplarına göre daha az miringoskleroz oluştuğu görüldü (p< .05). Erdosteine ve dekspantenolün miringoskleroz gelişimini önlemede birbirlerine üstün olmadığı görüldü. Diğer yandan izotonik - kontrol, H₂O₂ - kontrol, H₂O₂ - izotonik grupları arasında otomikroskopik miringoskleroz varlığı için faydalı veya zararlı yönünde bir fark tespit edilmedi (Tablo 3, 4).

Histopatolojik değerlendirmeye göre, 14. günde yapılan değerlendirme sonucu miringoskleroz değerlendirmesinde; dekspantenol ve erdosteine gruplarında kontrol, izotonik ve H₂O₂ gruplarına göre daha az miringoskleroz oluştuğu görüldü (p< .05). Erdosteine ve dekspantenolün miringoskleroz gelişimini önlemede birbirlerine üstün olmadığı görüldü. Diğer yandan izotonik-kontrol, H₂O₂ - kontrol, H₂O₂ - izotonik grupları arasında histolojik miringoskleroz varlığı için faydalı veya zararlı yönünde bir fark tespit edilmedi (Tablo 5, 6).

TARTIŞMA

Timpanoskleroz akut ve kronik orta kulak inflamasyonları veya travmalarını takiben ortaya çıkan kulak zarı ve orta kulak submukozasında elastik liflerin hyalin dejenerasyonu ile karakterize geri dönüşümsüz ve nonspesifik patolojik bir durumdur. Orta kulak kemikçiklerinin tutulumuna bağlı işitme kaybı oluşabilir. Vakaların %50'sinde stapes tutulumu görülür.¹⁰ Timpanosklerozun sadece kulak zarını etkilemesine miringoskleroz adı verilir. Miringoskleroz rekürren otitis media, efüzyonlu otitis media, kronik otitis media ve ventilasyon tübü uygulamasının sık görülen bir sekelidir.^{1,8-13} Karlıdağ ve ark.⁸ yaptıkları çalışmada KOM'lu hastalarda



timpanoskleroz gelişiminde nitrik oksit, serbest oksijen radikalleri ve katalazın rol oynayabileceğini belirtmişlerdir.

Eşleştirilmiş gruplar	P
İzotonik – Kontrol	.317
Dekspantenol - Kontrol	.046*
Erdosteın – Kontrol	.014*
H ₂ O ₂ – Kontrol	.014*
Dekspantenol - İzotonik	.083
Erdosteın – İzotonik	.025*
H ₂ O ₂ – İzotonik	.008*
Erdosteın - Dekspantenol	.083
H ₂ O ₂ – Dekspantenol	.015*
H ₂ O ₂ – Erdosteın	.014*

Tablo 1: Kulak zarlarının iyileşme sürelerine göre grupların istatistiki olarak karşılaştırılması. (*) İstatistiki olarak anlamlı.

Grup	6. gün	8. gün	10. gün	12. gün	14. gün
Boş	-	2	4	1	-
İzotonik	-	3	3	1	-
Dekspantenol	1	3	3	1	-
Erdosteın	1	5	2	-	-
H ₂ O ₂	-	-	3	3	1

Tablo 2: Grupların kulak zarı perforasyonu iyileşme sürelerine göre dağılımı

Eşleştirilmiş gruplar	P
İzotonik – Kontrol	.157
Dekspantenol - Kontrol	.017*
Erdosteın – Kontrol	.016*
H ₂ O ₂ – Kontrol	.083
Dekspantenol - İzotonik	.016*
Erdosteın – İzotonik	.016*
H ₂ O ₂ – İzotonik	.317
Erdosteın - Dekspantenol	.083
H ₂ O ₂ – Dekspantenol	.014*
H ₂ O ₂ – Erdosteın	.014*

Tablo 3: Kulak zarlarının miringoskleroz bakımından otomikroskopik muayene bulgularına göre grupların istatistiki karşılaştırılması. (*) İstatistiki olarak anlamlı.

Grup	Sağlam	Az	Orta	Şiddetli
Boş	-	1	1	5
İzotonik	-	1	3	3
Dekspantenol	5	1	2	-
Erdosteın	6	2	-	-
H ₂ O ₂	-	1	4	2

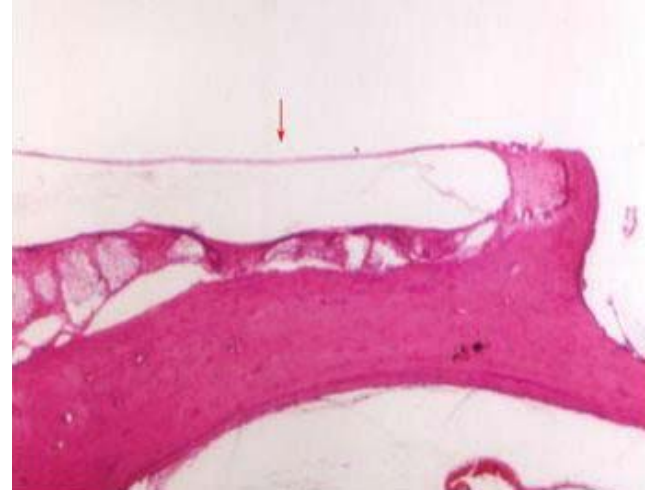
Tablo 4: Otomikroskopik değerlendirmeye göre timpanoskleroz bulguları

Eşleştirilmiş gruplar	P
İzotonik – Kontrol	.317
Dekspantenol - Kontrol	.015*
Erdosteın – Kontrol	.015*
H ₂ O ₂ – Kontrol	.317
Dekspantenol - İzotonik	.015*
Erdosteın – İzotonik	.014*
H ₂ O ₂ – İzotonik	.157
Erdosteın - Dekspantenol	1.000
H ₂ O ₂ – Dekspantenol	.014*
H ₂ O ₂ – Erdosteın	.015*

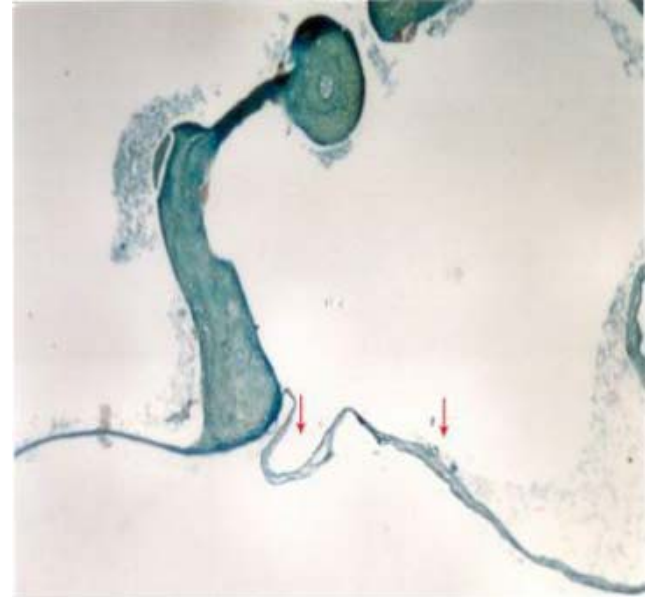
Tablo 5: Kulak zarlarının miringoskleroz bakımından histopatolojik değerlendirmeye göre grupların istatistiki karşılaştırılması. (*) İstatistiki olarak anlamlı

Grup	Sağlam	Az	Orta	Şiddetli
Boş	-	1	1	5
İzotonik	-	-	2	5
Dekspantenol	2	2	4	-
Erdosteın	2	3	2	1
H ₂ O ₂	-	1	2	4

Tablo 6: Histopatolojik değerlendirmeye göre timpanoskleroz bulguları



Resim 1: Hematoxilen Eozin ile boyanmış spesimde (X 40) ok normal kulak zarını göstermektedir.



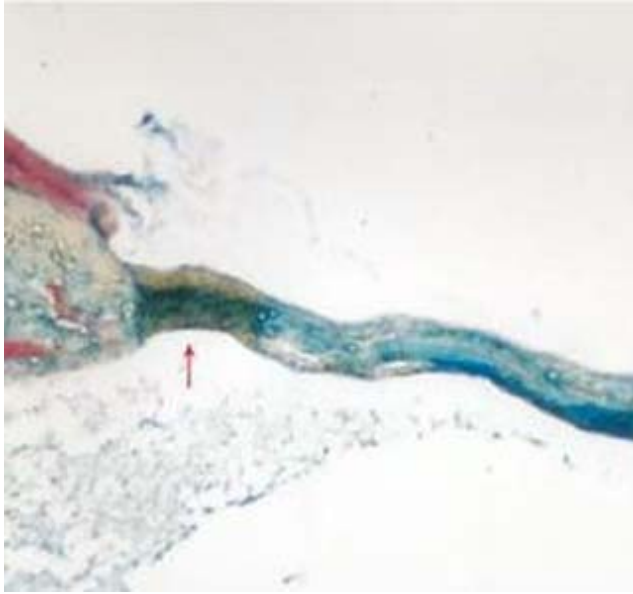
Resim 2: Masson Trikrom (X 40) ile boyanmış spesimde kulak zarına yapışık malleus izlenmektedir. Ok ile işaretlenmiş kulak zarı bölgesinde hafif düzeyde kalınlaşma ve skleroz görülmektedir.

Spratley ve ark.⁵ bir antioksidan ajan olan askorbik asitin topikal uygulanmasının ratların perfore kulak zarlarında miringoskleroz gelişimini azalttığını göstermişlerdir. Bazı çalışmalarla da perfore kulak zarına serbest oksijen radikali temizleyicileri uygulanarak timpanosklerozun önlenilebileceği gösterilmiştir. Antioksidan ajanların yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu

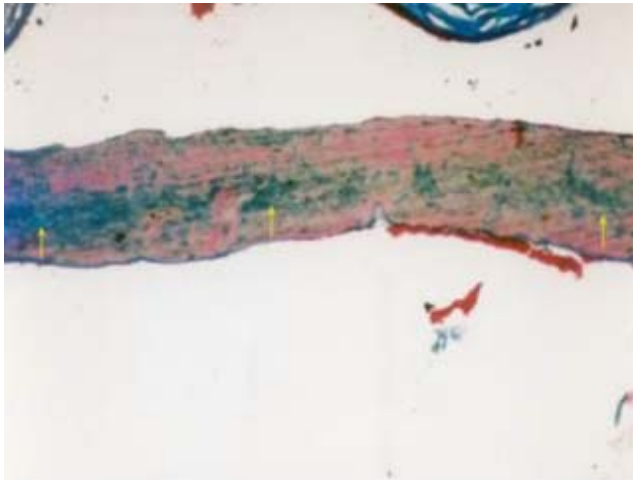


bilinmektedir. Çalışmamızda kullanılan ajanlardan erdostein ve dekspantenolün kulak zarı perforasyonu kapanması üzerine faydalı etkisi görülürken H₂O₂'nin ise kulak zarı perforasyonunu geciktirdiği görülmektedir.

Hiperoksik zedelenmeye neden olan serbest radikallerin başlıcaları oksijenin belirli koşullarda kimyasal indirgenmesi sonucu oluşan çok kısa ömürlü ve güçlü oksidan nitelikli oksijen metabolitleri olan; hidrojen peroksit (H₂O₂), süperoksit anyonu (O₂⁻) ve hidroksil (OH) radikalidir.⁴ Çalışmada kullanmış olduğumuz H₂O₂ de hem yara iyileşmesini geciktirmiş hem de miringoskleroz gelişimini artırmıştır.



Resim 3: Masson Trikrom (X 100) ile boyanmış spesimende kulak zarı bölgesinde orta düzeyde timpanoskleroz ve zarda belirgin kalınlaşma izlenmektedir (orta kulak tarafındaki ok ile belirtildiği gibi).



Resim 4: Masson Trikrom (X 100) ile boyanmış spesimende kulak zarında şiddetli kalınlaşma ve timpanoskleroz izlenmektedir. Okla işaretli yeşil bölgeler sklerozu göstermektedir.

Çalışmamızda erdostein sistemik kullanılmayıp topikal olarak uygulanmıştır. Dolayısı ile antioksidan etkinliği gösterebilmesi için karaciğerden geçip SH grubu içeren aktif forma dönüşmemiştir. Ancak erdosteinin hem perforasyon kapanmasına hem de sklerotik lezyon gelişiminin önlenmesinde faydalı olduğu görülmektedir. Bu durum erdosteinin antioksidan etkinliği dışında ve metabolize olmadan da lokal olarak dokular üzerinde faydalı etkileri olduğunu ve bunu da farklı mekanizmalarla gerçekleştirdiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda kullandığımız dekspantenol bir pantotenik asit derivativesidir. Pantotenik asitin serbest oksijen radikalleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu bileşik ve derivelerinin lipid peroksidasyonuna bağlı oluşan kalp ve karaciğer hastalıklarında yararlı etkileri olduğu belirtilmiştir. Miringoskleroz gelişimi ile kulak zarı perforasyonu iyileşmesi arasında ters orantılı bir durum görülmektedir. Bu durum miringoskleroza sebep olan etkenlerin aynı zamanda kulak zarı perforasyonu iyileşmesini de geciktirdiğini düşündürmektedir. Bu durum yapılacak klinik çalışmalarda yara iyileşmesini hızlandırıcı ajanların kullanıldığı hastalarda miringoskleroz gelişip gelişmediğini kontrol ederek aydınlatılabilir.

Sadece antioksidan etkinliği olan ajanlar değil aynı zamanda yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olan ajanlar da miringoskleroz ve/veya timpanoskleroz gelişimini engelleyebilmektedir. Bunun yanında yara iyileşmesini bozan ve aynı zamanda serbest oksijen radikalleri içeren H₂O₂ hem kulak zarı perforasyonu kapanmasını geciktirmekte hem de sklerotik lezyon oluşumunu artırmaktadır. Yara iyileşmesine olumlu etkileri olan ajanların miringoskleroz ve/veya timpanoskleroz gelişimini önlediği söylenebilir. Bu durum kulak cerrahisinde ve/veya otitis medianın her tipinde yara iyileşmesini hızlandırıcı ajanların faydalı olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Ozcan C, Gorur K, Cinel L, Talas DU, Unal M, Cinel I. The inhibitory effect of topical N-acetylcysteine application on myringosclerosis in perforated rat tympanic membrane. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 63:179-184. (PMID: 11997152).
2. Tos M, Bonding P, Poulsen G. Tympanosclerosis of the drum in secretory otitis after insertion of grommets. A prospective, comparative study. *J Laryngol Otol* 1983; 97; 489-496. (PMID: 6683295).
3. Schilder AG. Assessment of complications of the condition and of the treatment of otitis media with effusion, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol (suppl 1)* 1999; 49:247-251. (PMID: 10577815).



4. Mattsson C, Hellstrom S. Inhibition of the development of myringosclerosis by local administration of fenspiride, an anti-inflammatory drug. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254;425-429. (PMID: 9438111).
5. Spratley JE, Hellstrom SO, Mattsson CK, Pais-Clemente M. Topical ascorbic acid reduces myringosclerosis in perforated tympanic membranes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110;585-591. (PMID: 11407852).
6. Akyıldız NA, Kemaloğlu YK. *Otitis media*. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000.
7. Tos M, Stangerup SE, Laesn P. Dynamics of eardrum changes following secretory otitis. A prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113;380-385. (PMID: 3814387).
8. Karlidag T, Ilhan N, Kaygusuz I, Keles E, Yalcin S. Comparison of free radicals and antioxidant enzymes in chronic otitis media with and without tympanosclerosis. *Laryngoscope* 2004; 114;85-89. (PMID: 14710000).
9. Barfoed C, Rosborg J. Secretory otitis media. Long-term observations after treatment with grommets. *Arch Otolaryngol* 1980; 106;553-556. (PMID: 7190819).
10. Safak MA, Celik H, Bayiz U, Ceylan K, Ozdek A, Ozeri C. Stapedectomy in tympanosclerosis. *International Congress Series*. 2003; 1240;115-119.
11. Lildholdt T. Ventilation tubes in secretory otitis media. A randomized, controlled study of the course, the complications, and the sequelae of ventilation tubes. *Acta Otolaryngol Suppl* 1983; 398;1-28. (PMID: 6316711).
12. Friedman EM, Sprecher RC, Simon S, Dunn JK. Quantitation and prevalence of tympanosclerosis in a pediatric otolaryngology clinic. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 60;205-211. (PMID: 11551611).
13. Maw AR. Development of tympanosclerosis in children with otitis media with effusion and ventilation tubes. *J Laryngol Otol* 1991; 105;614-617. (PMID: 1919311).
14. Moller P. Tympanosclerosis of the ear drum in secretory otitis media. *Acta Otolaryngol Suppl* 1984; 414;171-177. (PMID: 6598264).