

EKSPERİMENTAL EFFÜZYONLU OTİTİS MEDIA'DA KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Cüneyt ALPER (1)

Şeref ÜNVER (2)

Cengiz YAĞIZ (3)

Temel COŞKUNER (4)

Effüzyonlu otitis media'ya bağlı klinik ve histopatolojik bulguları araştırmak amacıyla, deneysel bir hayvan modeli oluşturularak İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nde (DETAM) uygulandı. Fonksiyonel ve mekanik östaki tübü obstrüksiyonu yoluyla effüzyonlu otitis media geliştirebilmek için, materyal olarak kullanılan 20 adet guinea pig'e, cerrahi mikroskop ve mikroşürjikal aletler kullanılarak yarı damak, musculus tensor veli palatini kesisi, östaki tübü nazofaringeal orifisi koterizasyonu gibi cerrahi işlemler uygulandı. 5 kobaya ait 10 kulak kontrol grubunu oluşturdu. Bu işlemler sonucunda kobayların 30 güne kadarki takiplerinde % 20 oranında akut otitis media ve % 36.6 oranında effüzyonlu otitis media geliştiği gözlemlendi. Östakileri koterize edilen kulaklarda akut otit'in, tensor veli palatini kasları kesilen kulaklarda effüzyonlu otitis media'nın daha erken ve yüksek oranda görülmesi dikkat çekiciydi. Kulakların % 48'inde seröz effüzyon, % 6.8'inde pürulan effüzyon mevcuttu. Effüzyonların incelenen yaymaları klinik tanımlarla uyumlu olarak değişen oranda hücresel elemanların varlığını göstermekte idi. Doku kesitlerinde nonspesifik enflamatuvar değişiklikler gözlemlendi. Elde edilen sonuçların ilgili literatürle genel olarak uyumlu olduğu anlaşıldı.

An experimental animal model is established in order to examine the clinical and the histopathological findings resulting from otitis media with effusion. By this procedure, we found out that during their up to 30 days' follow-up, %20 of the guineapig had developed acute otitis media and %36.6 otitis media with effusion and the effusions and the tissue cross-sections that we have examined were similar with the findings.

GİRİŞ

MATERYAL VE METOD

Effüzyonlu otitis media (EOM), sağlam bir kulak zarı arkasında, beraberinde akut enfeksiyonun belirgin semptomları olmaksızın effüzyonun var olduğu bir hastalıktır (14, 16).

Effüzyonlu otitis media'nın etiyolojisi konusunda kesin bir birlik sağlanamamıştır. Birçok faktörün rolü üzerinde durulmaktadır. Bunlar, Ostaki disfonksiyonu, adenoid vegetasyon, allerjik nedenler, geçirilmiş akut otitis medianın yetersiz tedavisi, anormal mukosilier aktivite, antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve hipoaerasyon gibi nedenlerdir (1, 11, 19).

Östaki disfonksiyonu ya obstrüksiyona ya da anormal açıklığa bağlı olabilir. Östaki obstrüksiyonu ise fonksiyonel veya mekanik ya da bu ikisinin kombinasyonu şeklinde olabilir (9). Obstrüksiyonun; orta kulakta gaz absorpsiyonuna, negatif basınca ve sonuçta orta kulak boşluğunda seröz sıvı transudasyonuna yolaçtığı düşünülmektedir (2, 3).

(1) Kartal Devlet Hastanesi K.B.B. Uzmanı

(2) Kartal Devlet Hastanesi K.B.B. Klinik Şefi

(3) Vakıf Gureba Hastanesi K.B.B. Klinik Şefi

(4) Kartal Devlet Hastanesi K.B.B. Klinik Şef Muavini

Çalışma, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (DETAM) yürütüldü.

Çalışmada 25 adet kobay kullanıldı. Bunlardan 20 kobaya ait 40 kulak deney grubunu, 5 kobaya ait 10 kulak da kontrol grubunu oluşturmaktadır. Seçilen 3 aylık erkek kobayların ağırlıkları yaklaşık 400 gr. idi.

Deney grubunu oluşturan 20 kobaydan 5 tanesinde yarı damak oluşturuldu ve beraberinde sol Musculus Tensor Veli Palatini kesisi uygulandı. 5 tanesine yarı damak oluşturuldu ve beraberinde sol östaki tübünün nazofaringeal ağzı koterizasyonu uygulandı. 10 kobayda sadece yarı damak oluşturuldu. Cerrahi işlemler, Ketamin HCl anestezisi altında SOM-1 cerrahi mikroskop ve mikroşürjikal aletlerle yapıldı.

Kobaylar post-operatuar 5., 10., 15. ve 30. günü ether anestezisi ile uyutularak bulgular kaydedildi. Mikroskop altında şu kulak bulguları araştırıldı: retraksiyon, ışık reflesinin durumu, matite, hiperemi, bombelik, perforasyon, supurasyon. Parasentez yapılarak aspire edilen effüzyonların rengi ve kıvamı kaydedildi. Orta kulak mukozasının durumu değerlendirildi. Elde edilen kobay temporal kemiklerinden ve effüzyon yaymalarından oluşan materyalin histopatolojik incelemesi yapıldı.

BULGULAR

Östaki disfonksiyonu oluşturmak için kobaylara uygulanan cerrahi işlemlerin kulaklara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

1., 2. ve 3. grup kulakların muayene bulguları ve klinik tanıları Tablo 2'de birarada gösterilmiştir.

Tablo II: Kulakların Muayene Bulguları ve Tanıları

	5. gün		10. gün		15. gün		30. gün	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Değerlendirilen kulaklar	40	100	28	70	18	45	6	15
Işık refleksi kaybı	4	10	9	32.1	6	33.3	3	50
Retraksiyon	2	5	5	17.8	5	27.7	2	33.3
Matite	6	15	10	35.7	6	33.3	2	33.3
Hiperemi	5	12.5	4	14.2	2	11.1	1	16.6
Bombelik	1	2.5						
Perforasyon			1	3.5	1	5.5		
Supurasyon			1	3.5	1	5.5		
Effüzyonlu OM	4	10	9	32.1	6	33.3	2	33.3
Akut OM	5	12.5	5	17.8	3	16.6	1	16.6
Normal	31	77.5	14	50	9	50	3	50
Değerlendirme dışı kulaklar			12	30	22	55	34	85
TOPLAM	40		40		40		40	

Kontrol grubunu oluşturan kobayların her iki kulaklarının periyodik olarak yapılan otomikroskopik değerlendirmelerinde çalışma süresi olan 30 gün boyunca hiçbir patolojik bulgu tespit edilmedi ve bu grup tamamıyla normal olarak değerlendirildi.

Kobayların ve kulaklarının klinik değerlendirilmeleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo III: Kobayların ve Kulakların Klinik Değerlendirmeleri

Tanı	Kobay		Kulak	
	Sayı	%	Sayı	%
Değerlendirmeye dahil	15	75	30	75
Effüzyonlu OM	8	53.3	11	36.6
Akut OM	5	33.3	6	20
Normal	5	33.3	13	43.3
Değerlendirme dışı	5	25	10	25
TOPLAM	20		40	

Tablo I: Kulaklara göre Cerrahi İşlem Dağılımı

Grup	Sayı	Cerrahi İşlem
1	5	Yarık damak - Sol MTVP kesisi
2	5	Yarık damak - Sol ÖT Koterizasyonu
3	30	Yarık damak

MTVP-Muskulus Tensor Vali Palatini
ÖT - Östaki Tüpü

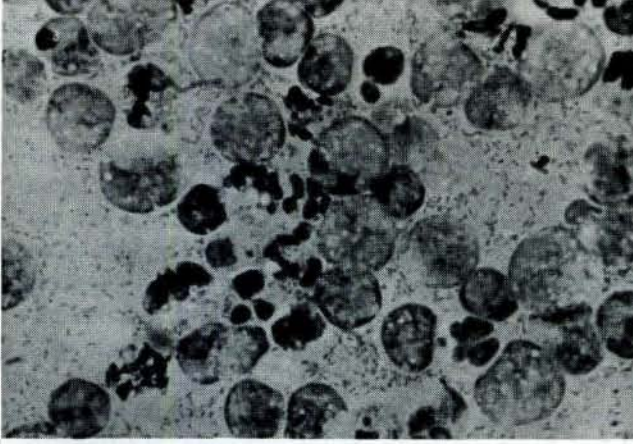
Deney grubunda mikroskop altında miringotomi uygulanan 29 kulağın bu işlemle elde edilen bulguları ve varsa effüzyonun karakteri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo IV. Miringotomi Uygulanan Kulaklarda Effüzyon Oranı ve Karakteri

Bulgu	EOM		AOM		Normal		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Effüzyon Seröz	11	37.9	3	10.3			14	48.2
Mucoid Purulan			2	6.8			2	6.8
Havalanma					13	44.8	13	44.8
TOPLAM	11	37.9	5	17.2	13	44.8	29	100

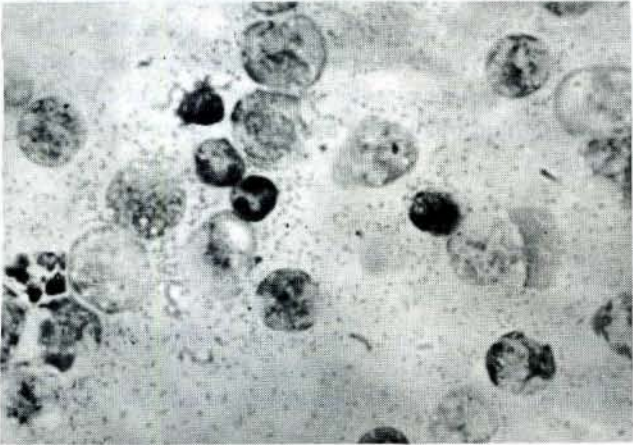
Kobaylara ait kulak mukozalarının miringotomi ve aspirasyon sonrası otomikroskopik incelemelerinde, effüzyonun varolduğu kulaklarda gross olarak hafif derecede ödem ve vaskülarizasyon artışı tespit edildi. Pürülan effüzyon varolan kulaklarda bu bulgular daha belirgindi.

Temporal kemiklerden hazırlanan preparatların incelenmesinde mukozada kapiller proliferasyon ve lenfosit infiltrasyonunun temel karakter olduğu görüldü. Goblet hücre dansitesinde hafif bir artış mevcuttu. Ancak yeni gland oluşumuna dair bulgu mevcut değildi. Hiperplazik ve hipertrofik değişiklikler varsa da metaplaziye ait kesin bulgular elde edilmedi. Elde edilen bulgular açısından seröz ya da pürülan effüzyon gelişen kulaklarda tanımlayıcı farklılıklar ortaya konamadı.



Resim 1

Klinik olarak akut otitis media tanısı konan bir kulaktan elde edilen materyalden hazırlanan yaymada çok sayıda makrofaj, polimorfonükleer lökosit, bir adet mononükleer lökosit, zeminde bakteri kümeleri ve sitolitik hücreler görülmektedir.



Resim 2

Effüzyonlu otitis media'lı bir kulaktan hazırlanan preparatta makrofajlar, mononükleer lökositler ve tek tük eozinofil lökosit görülmektedir.

TARTIŞMA

Eksperimental cerrahi işlemler sırasında en çok pentobarbital sodyum (4) yanında methoxyflurane ve butylate'lı hydroxytoluene (8) ve ketamin HCl (14) gibi değişik özellikte maddeler kullanılmıştır. Çalışmamızda işlemin kısa sürecek olması yanında spontan solunum ve laringeal reflekslerin devam etmesinin yeğlenmesi nedeniyle anestezi ketamin HCl kullanılmıştır.

Çalışma süresi içinde deney grubunu oluşturan koyalarda beklenenin üzerinde bir kayıp olmuştur. Bu kayıpta genel anlamda koyalara cerrahi işlemlere karşı dayanıksız olması yanında, sıvı gereksinimlerini karşıladıkları besinleri uyguladığımız cerrahi işlem nedeniyle yeteri kadar alamamaları rol oynamıştır.

Kobaylarda orta kulak basıncını ölçmeye yönelik çalışmalar yapan Eliacher (4), koyalara erken ölmeleri nedeniyle uzun süreli seröz effüzyon girişimlerinin başarısızlıkla sonuçlandığını öne sürmüştür. Diğer yandan, Lim ve Hussl'un (8) çalışmalarından eksternal cerrahi yaklaşımla östaki tüplerine obstrüksiyon uyguladıkları koyalara 30. güne kadar yaşatıldıklarını anlamaktayız. Bu otörler, 10. günde ve 30. günde öldürdükleri hayvanların temporal kemiklerinin ve oluşan effüzyonların incelenmesiyle orta kulak effüzyonunun araştırılabilirliğini ortaya koymuşlardır.

Koyalara kulak bulguları arasında ışık refleksi kaybı, retraksiyon ve matite Effüzyonlu Otitis Media (EOM) için, ışık refleksi kaybı, matite, hiperemi ve bombelik Akut Otitis Media (AOM) için, perforasyon ve süpürasyon ise akut süpüre otitis media için kriter kabul edilmiştir. Olguların kesin tanımlarının konabilmesi için kullanılacak timpanometrik incelemeler olanaklı olmamış, tanı bu nedenle klinik olarak konmuş ve bu tanımlar daha sonra miringotomi ve histopatolojik incelemeyle doğrulanmıştır.

Rankin (13), erişkin maymunlarda peritubal silikon enjeksiyonu sonucu gelişen effüzyonları otoskopik muayene ile takip etmiştir. Kuijpers (6), Proud (12), Lim ve Hussl (8) gibi otörler de çalışmalarına deney hayvanlarını, bizim de kabul ettiğimiz, otoskopik kriterlerle değerlendirmişlerdir.

Çalışmamızda yarık damak yanında sol MTVP kesisi uyguladığımız koyalara kulaklarından oluşan 1. grupta kısa süre içinde Östaki disfonksiyonu ve buna bağlı kulak zarı değişiklikleri başladığı gözlenmiştir.

Yarık damak yanında sol östaki tübü nazofaringeal orifisi koterizasyonu uyguladığımız koyalara kulaklarından oluşan 2. grupta AOM insidansının diğer gruplardan belirgin olarak yüksek olduğu, 5. gün % 40, 10. gün % 33.3 ve 15. gün % 50 gibi bir orana sahip olduğu gözlemlendi. Yine, tek süpüre kulağın bu grupta yer aldığını vurgulamak yerinde olacaktır.

Östakinin mekanik olarak tam blokajının AOM'ya eğilimi ne denli arttırdığı bu grup kulakların sonuçları ile ortaya konmaktadır. Blokaj yöntemi olan koterizasyonun Östaki ağzında enflamasyona ve nekrotik sahada enfeksiyona zemin hazırladığı öne sürülebilir.

Sadece yarık damak oluşturduğumuz 3. grup kulaklarda effüzyonlu otitis media lineer bir artış göstererek % 40'lara ulaşmaktadır. Bu grupta AOM % 20'lerde kalırken, normal kulaklarda sadece % 40 oranında görülmektedir.

Lim ve Hussl (8) eksternal cerrahi yaklaşımla mekanik östaki tüpü obstrüksiyonu gerçekleştirdiği 11 hayvandan 6'sında effüzyon geliştiğini, bunlardan 2'sinde seröz effüzyon gelişirken, 4'ünde serömüköz ya da seröpürülan effüzyon oluştuğunu ortaya koymuşlardır.

Giebnik (5) nazal yolla streptococcus pneumonia inoküle ettiği chinchillalarda % 67 oranında EOM geliştiğini % 17 oranında ise pürülan effüzyon oluştuğunu göstermiştir.

Kuijpers (6), çalışmasında östaki tüpü ağız koagülasyonu ile uyguladığı obstrüksiyon sonucu ilk haftadan itibaren serum benzeri sıvının biriktiğini ve ardından 4 hafta içinde % 90'a varan oranda enfektif orta kulak hastalığı geliştiğini ortaya koymuştur.

Van Der Beek (20) araştırmasında % 10 oranında kulaklağın erken post operatif enfeksiyon belirtisi verdiğini belirtmiştir ki bu, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularla uyumludur. Aynı çalışmada 3 ayı aşan östaki tüpü obstrüksiyonlarında pars tensa'nın lamina propria içinde hyalinizasyon gösteren kalsiferöz depozitlere bağlı beyaz tebeşirimsi bir görünüm aldı öne sürülmüştür.

Senturia (17) Östaki tübünün nazofaringeal orifisine koterizasyon uygulamasından sonra deney hayvanı olan 27 köpeğin kulaklarında 7. gün % 50 oranında pürülan effüzyon oluştuğunu göstermiştir. Bu bulgu bizim aynı metodu uyguladığımız 2. grup kulaklarda elde ettiğimiz sonuçla benzerlik göstermektedir.

Kuijpers (7) sıçan Östaki tübüne ventral yaklaşımla koterizasyon uygulamış ve bu işlemden birkaç gün sonra orta kulaklarında % 80'e varan oranda berrak sıvı birikimini gözlemiştir. Bir grup hayvanda 5 haftayı aşan izlemler sonucunda seröz effüzyonun % 50 oranında süperenfeksiyona bağlı pürülan hale geldiği ortaya konmuştur.

Proud (12) Östaki tüpü ligasyonu ile % 100 oranında effüzyon geliştiğini, kontrol grubu olarak aldığı östaki ligasyonu ile beraber patent miringotomi oluşturduğu kulaklarda effüzyon gelişmediğini göstermiştir.

Rankin (13) maymunlarda östaki tüpüne silikon enjeksiyonu ile % 93 oranında seröz otitis media elde ederken, damaga cerrahi travmanın effüzyon oluşumunda etkili olmadığını öne sürmüştür.

Odoi ve Proud (10), yarık damak oluşturduğu 33 kedinin 16'sında (% 48), pterigoid hamulotomi uyguladığı 43 kedinin ise 31'inde (% 72) effüzyon geliştiğini ortaya koymuştur.

Cantekin (19) maymunlarda MTVP eksizyonu ile östaki tüpü fonksiyonunun kronik olarak bozulduğunu ve seröz steril karakterde bir effüzyon geliştiğini ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda, izlem süresinin kısalığı nedeniyle effüzyonun kronik karakteri ortaya konamamış olsa da MTVP kesisi olanlarda daha fazla olmak üzere effüzyon gelişmiştir.

Senturia (18) koterizasyon uygulanan vakalarda nazofarinkste yüzeysel mukozal ülserasyonlar ve ilerleyen haftalarda polipoid granülasyon doku kitleleri görüldüğünü ve giderek bunun skar dokusuna dönüştüğünü öne sürmüştür. Senturia, orta kulak mukozasında hiperplazik değişikliklerin iki hafta içinde gelişmeye başladığını ancak metaplaziye aylar sonra raslandığını vurgulamaktadır.

Van Der Beek'in (20) eksperimental effüzyonlu otitis mediada yaptığı elektronmikroskopik çalışmada, tubal oklüzyon sonucu 3 gün sonra belirgin sıvı birikiminin başladığını, beraberinde timpanik membranın içe retraksiyonunun görüldüğünü, bir hafta içinde tüm timpanik kavitenin sıvı ile dolduğunu ve metaplaziye ait bulguların görülmeye başladığını ortaya koymuştur.

Sala ve De Stefani (15) guinea pig'lerde östaki tüpüne eksternal yaklaşımla obstrüksiyon gerçekleştirdikten sonra, hayvanları öldürerek orta kulak mukozalarını incelediklerinde, 8. günde orta kulakta ödem ve kapiller dilatasyon, 15. günde orta kulakta yaygın hiperplazi, 30. günde ise belirgin mukozal kalınlaşma ortaya konmuş ancak metaplazi gösterilememiştir.

Çalışmamızda, eksperimental effüzyonlu otitis media'ya bağlı olarak timpanik membran, orta kulak ve Östaki tüpü mukozası ile elde edilen effüzyonun histopatolojik incelemeleri ile saptanan nonspesifik akut enflamatuvar değişikliklerin literatür bilgileri ile uyumlu oldukları anlaşılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Ballantyne, J., Groves, J.: Scott-Browne's *Diseases of the Ear Nose and Throat*, 5th. Ed., Butterworhs, London, Vol. 2, 1987.
- 2- Cantekin, E.I. et al: Gas Absorbition in the Middle Ear. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 89-68. 71, 1980.
- 3- Chole, R.A.: Acute and Chronic Infections, Including Otitis Media With Effusion. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, St. Louis, Toronto, C.V. Mosby Co., 1986, pp: 2963-2988.
- 4- Eliachar, I., et al: Measurement of Middle Ear Pressure in Guinea Pigs. *Arch. Otolaryngol.*, 99: 172-176, 1974.
- 5- Giebnik, G.S., et al: Tympanometric Configurations and Middle Ear Findings in Experimental Otitis Media. *Ann. Otol.*, 91: 20-24, 1982.
- 6- Kuijpers, W., von der Beek, J.M.H.: The Role of Mycroorganisms in Experimental Eustachian Tube Obstruction. *Acta Otolaryngol. (Stockh), Suppl.*, 414:58-66, 1984.
- 7- Kuijpers, W., et al: The Effect of Experimental Tubal Obstruction on the Middle Ear. *Acta Otolaryngol.* 87: 345-352, 1979.
- 8- Lim, D., Hussl, B.: Tympanic Mucosa after Tubal Obstruction. *Arch. Otolaryng.* 91: 585-593, 1970.

9- Lim, D. De Meria, T.F.: Pathogenesis and Pathology of Otitis Media. *Otologic Medicine and Surgery*, Churchill Livingstone, N.Y., 1988, pp: 779-802.

10- Odoi, H., et al: Effects of Pyterigoid Hamulotomy upon Eustachian Tube function. *Laryngoscope*, 81: 1242-1244, 1971.

11- Paparella, M.N., et al: Celluler Events Involver in Middle Ear Fluid Production. *American Otological Society*, Inc., Hollywood Beach, Florida, April 19-20, 1970.

12- Proud, G.O., Odoi, H.: Effects of Eustachian Tube Ligation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 79:30-32, 1980.

13- Rankin, J.D., Karmody. C.S.: Serous Otitis Media. An Experimental Model. *Arch. Otolaryngol.*, ; 2:14-23, 1970.

14- Sade, J.: *Secretory Otitis Media and its Sequelea*, Chuchill Livingstone, N.Y., 1979, pp: 1-55, 64-101, 144-153, 171-284.

15- Sala, O., Stefani, G.: Modifications Caused by the Occlusion of the Tube on The Mucosa of the Middle Ear; Their Prevention by Steroids. *Laryngoscope*, 73:320-329, 1963.

16- Salen, B., etal.: eksperimentalny Induced Otitis Media With Effusion. *Acta Otolaryngol.* (Stockh), Suppl., 414: 67-70, 1984.

17- Senturia, B.H.: Middle Ear Effusions Produced Experimentally in Dogs. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 68: 1627-1637, 1959.

18- Senturia, B.H., et al: Middle Ear Effusions: Pathologic Changes of the Mucoperiosteum in The Experimental Animal. *Ann. Otol.*, 71: 632-648, 1962.

19- Shambough, E.G., Glascock, E.M.: *Surgery of The Ear*, 3rd. Ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1980, pp: 31-52.

20- Von der Beek, J.M.H., Kuijpeers, W.: The Mucoperiosteum of The middle Ear in Experimentally Induced Steril Otitis Media. *Acta Otolaryngol.* (Stockh), Suppl., 414: 71-79, 1984.