

Ratlarda Topikal Adrenalinin Miringotomi Sonrası Miringosklerozis Gelişimi Üzerine Etkisi

Effect of Topical Adrenalin On The Development Of Myringosclerosis After Myringotomy

Şeyda Belli^{1*}, Erol Egeli², Murat Alper³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Düzce

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada, deneysel modelde miringotomi sonrası adrenalin ile yapılan kanama kontrolünün serum fizyolojik uygulamasına göre, miringoskleroz (MS) gelişimi üzerine etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Deneysel 16 tane Wistar-Albino sağlıklı, erkek rat kullanıldı. Her ratın sağ ve sol kulağı kendi içinde kontrol grubu kabul edilerek, çalışmada kulaklar 4 gruba ayrıldı. Grup1; sekiz ratın sol kulağına miringotomiden sonra adrenalin uygulandı ve kulaklar 48 saat sonra incelendi. Grup 2; sekiz ratın sol kulağına miringotomiden sonra adrenalin uygulandı ve kulaklar 120 saat sonra incelendi. Grup 3; sekiz ratın sağ kulağına miringotomiden sonra serum fizyolojik uygulandı ve kulaklar 48 saat sonra incelendi. Grup 4; sekiz ratın sağ kulağına miringotomiden sonra serum fizyolojik uygulandı ve kulaklar 120 saat sonra incelendi. Grup 1 ve grup 3 teki ratlar 48 saat sonra , grup 2 ve grup 4 teki ratlar 120 saat sonra otomikroskopik olarak ve timpanik membran kesitleri histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında damar dilatasyonu, konjesyon, iltihabi hücre, lökosit sayısı, mast hücre degranülasyonu , bağ doku artışı ve skleroz açısından istatistik olarak anlamlı bir fark saptanamadı.

Sonuç: Bu çalışmamızla, miringotomi kenarlarından kanama ile miringotomi sahasına inflamatuvar hücre migrasyonunun artması ve inflamasyonun ilerlemesiyle miringosklerozis gelişimine zemin hazırlayabileceği görüşünü araştırdık. Adrenalinin lokal olarak uygulanmasının, vazokonstriktör etkisi sayesinde kanama miktarını azaltması ve bu yolla miringosklerozis gelişimini engelleyebileceği fikri önemlidir. Ancak bunun istatistik olarak anlamlılığının tespit edilebilmesi için daha geniş çalışma gruplarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Miringotomi, Miringosklerozis, Adrenalin, Serum Fizyolojik

ABSTRACT

Introduction: In this study, the effects of adrenaline bleeding control on myringosclerosis (MS) development after myringotomy in experimental model were investigated.

Materials and Methods: Sixteen Wistar-Albino healthy male rats were used in the experiment. The right and left ear of each rat were accepted as the control group and the ears were divided into 4 groups. Group 1: 8 rats, examined 48 hours after Myringotomy, with adrenaline applied to the left ear. Group 2: 8 rats, examined 120 hours after myringotomy, with adrenaline applied to the left ear. Group 3: 8 rats, examined 48 hours after myringotomy, with saline applied to the right ear. Group 4: 8 rats, examined 120 hours after myringotomy, with saline applied to the right ear. At the end of the experiment, ears of rats were examined otomicroscopically and histopathologically.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in terms of vascular dilatation, congestion, inflammatory cell, leukocyte count, mast cell degranulation, connective tissue increase and sclerosis.

Conclusion: In this study, we have investigated the view that hemorrhage from the margins of myringotomy and the development of inflammatory cell migration to the myringotomy site and the development of inflammation may contribute to the development of myringosclerosis. It is important that the local administration of adrenaline, by virtue of its vasoconstrictor effect, may reduce the amount of bleeding and thereby prevent the development of myringosclerosis. However, there is a need for wider study groups to determine its statistical significance.

Key Words: Myringotomy, Myringosclerosis, Adrenalin, Saline

Giriş

İnflamatuvar sürecin irreversible olan son evresinde orta kulak kavitesinde timpanosklerozis, timpanik

membranda miringosklerozis olarak adlandırılan sklerotik lezyonlar gelişir (1). Miringosklerozis kulak zarındaki kalker birikimleri olarak 1734 yılında Cassebohm tarafından tanımlanmıştır. 1883 yılında ilk

kez bu günkü anlamında Politzer tarafından tanımlanmıştır (2).

İntakt ve vibrasyon yapan timpanik membran normal bir işitme fizyolojisi için son derecede önemlidir (3). Miringosklerozis, ses titreşimlerinin orta kulağın yapıları boyunca iletilmesine engel olabileceğinden dolayı klinik öneme sahiptir (4). Miringosklerozis, mukozal hasar ile ortaya çıkan bir reaksiyonun son ürünü olduğu düşünülmektedir. Mukozal hasar yaratan travma; miringotomi insizyonu, ventilasyon tüpü tatbiki, enfeksiyon, fiziksel travma, koterize eden ajanlarla yapılan tedavi, allerji, çeşitli ilaçlar ve lokal metabolik değişiklikler olabilir. Maruz kalınan travma ne olursa olsun, miringosklerozis gelişimi için gerekli olan, lamina proprianın etkilenmesidir (1,5,6,7,8). Miringosklerozun etiopatogenezi henüz tam olarak anlaşılınmamış olmakla birlikte, gelişmesiyle ilgili birçok hipotez öne sürülmüştür; bunlar arasında, inflamatuvar hastalık, tüp yerleştirildikten sonra intratimpanik membran kanaması, oksijen basıncının artması sonucu artmış serbest oksijen radikallerinin miringotomiden sonra orta kulağa kolaylıkla ulaşması, travmatik tüp sokulması ve orta kulak sıvısının aşırı aspirasyonu sayılabilir (9, 10, 11).

Kanamayı azaltmak için adrenalin otolojik cerrahide sıklıkla kullanılır. Topikal 1:1000'lik adrenalin eğer 0.1 ml gibi küçük dozlarda topikal olarak uygulanırsa, hasta emniyeti ve hemostaz etkinliği açısından kabul edilebilir (12).

Biz bir hayvan modeli olarak ratların timpanik membranlarına yapılan miringotomi sonrasında topikal adrenalin uyguladık ve kulak zarında sağlanan hemostazın miringosklerozis gelişimi üzerine etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma başlangıcında üniversite tez danışma ve kabul komisyonundan onay alındı (Tez No 137864/2003). Deney prosedürü hayvan sağlığına zararlı olabilecek faktörlerden arındırılmış olarak planlandı. Araştırma süresinde hayvanlar için uygun fizyolojik ve çevresel koşullar sağlandı.

Deneyde 6 aylık 16 adet 280 ± 40 gr Wistar Albino sağlıklı, erkek rat kullanıldı. Her ratın sağ ve sol kulağı kendi içinde kontrol grubu olarak seçilerek, çalışmada kulaklar 4 gruba ayrıldı. Her grup sekiz rat kulağı içerecek şekilde oluşturuldu. Deney öncesi her bir ratın kulak zarı görünümü otoskop ile muayene edildi. Cerrahi öncesi hiçbir rat dış kulak ve orta kulak enfeksiyonu belirtisi göstermiyordu.

Ratlara cerrahi prosedür öncesi 50 mg/kg dozunda ketamin hidroklorid intramusküler yolla uygulanarak anestezi uygulandı. Ardından otomikroskop altında

kulak spekulumu kullanılarak, ön-alt kadrana lanset yardımıyla standart büyüklükte (≈ 1 mm) miringotomi yapıldı. Her bir ratın sol kulaklarına 0.5 ml adrenalin emdirilmiş gelfoam, sağ kulaklarına 0.5 ml serum fizyolojik emdirilmiş gelfoam iki dakika süre ile yerleştirilerek kanama kontrolü yapıldı. Ratların 48. saat ve 120. saat sonunda otomikroskop ile kulak zarları muayene edildi ve sklerotik plak gelişimi değerlendirildi. Deney sonunda ratlar yüksek doz intraperitoneal pentobarbital sodyum kullanılarak sakrifiye edildi. Timpanik bulla total olarak çıkarıldı ve timpanik membran ayrıldı. Doku %10 luk formaldehid içinde fikse edildi. Histopatolojik inceleme için hematoksilen eozin ve toluidin blue boyanarak, ışık mikroskopik inceleme yapıldı. Histopatolojik incelemede kulak zarı lamina propria tabakasındaki damarlarda dilatasyon, konjesyon, iltihabi hücrelerin varlığı, türü ve derecesi, epitel içine iltihabi hücre girişi ile fibroblastik proliferasyon yoğunluğu, skleroz derecesi ve mast hücre degranülasyon yoğunluğu değerlendirildi. Yoğunluk skorlaması yok, var (hafif, orta ve yoğun) şeklinde not edildi. (tablo 1)

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analiz SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Sciences) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için chisquare (χ^2) testi kullanıldı. $p < 0.05$ saptandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Otomikroskopi: Miringotomiden 48 saat sonra adrenalin uygulanan sol kulak zarında hafif derecede damarlarda dilatasyon ve konjesyon gözlemlendi. Bu konjesyon ve damar dilatasyonu 120. saatteki kesitlerde yok denecek kadar azalmıştı. Serum fizyolojik uygulanan sağ kulak zarlarında ise ilk 48 saatte damar dilatasyonu ve konjesyon oldukça yoğun seviyede idi. 120. saatte bu damar dilatasyonu ve konjesyon azalmakla birlikte orta derecede devam etmekteydi. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.213$). (tablo 2)

Işık Mikroskopisi: Miringotomiden 48 saat sonra adrenalin uygulanan sol kulak zarından alınan kesitlerde orta düzeyde iltihabi hücre infiltrasyonu mevcuttu. Lökosit infiltrasyonu orta derecede saptandı. Mast hücre degranülasyonu oldukça yoğundu. Buna karşılık bağ doku artışı ve skleroz oldukça hafif derecede gözlemlendi. 120. saatteki kesitlerde iltihabi hücre infiltrasyonu oldukça azalmıştı. Mast hücre degranülasyonu ve lökosit sayısı da oldukça azalmıştı. Buna karşılık bağ doku artışı oldukça yoğun olarak gözlemlendi. Ancak skleroz bu kesitlerde izlenmedi. (Tablo 2) Miringotomiden 48

Tablo 1. Çalışma grupları ve otomikroskopik ve histopatolojik inceleme bulguları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Damar dilatasyonu	1	0	3	2
konjesyon	1	0	3	2
İltihabi hücre	2	1	3	2
lökosit	2	1	3	1
Mast hücre degranülasyonu	3	1	3	1
Bağ doku artışı	1	3	2	3
skleroz	1	0	2	3

Grup 1. Adrenalin uygulanan, sol kulak, 48. saat

Grup 2. Adrenalin uygulanan, sol kulak, 120. saat

Grup 3. Serum fizyolojik uygulanan, sağ kulak, 48. saat

Grup 4. Serum fizyolojik uygulanan, sağ kulak, 120. saat

Bulgular. 0: yok 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli

saat sonra serum fizyolojik uygulanan sağ kulak zarından alınan kesitlerde iltihabi hücre infiltrasyonu, lökosit sayısı ve mast hücre degranülasyonu oranı oldukça yoğun seviyede idi. Bağ doku artışı ve skleroz derecesi orta yoğunlukta izlendi. Miringotomiden 120 saat sonra serum fizyolojik uygulanan sağ kulak zarında iltihabi hücre infiltrasyonu orta derecede devam etmekteydi. Buna karşılık lökosit sayısı ve mast hücre degranülasyonu oldukça azalmıştı. Bağ doku artışı ve skleroz ise yoğun derecede gözlemlendi. İltihabi hücre infiltrasyonu açısından gruplar arasında istatistiki bir fark saptanmadı ($p=0.238$). Gruplar arasında lökosit sayısı ($p=0.238$), mast hücre degranülasyonu oranında ($p=0.261$), bağ doku artışı açısından ($p=0.238$) ve skleroz derecesinde ($p=0.213$) istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Tartışma

Miringosklerozisin sebeplerini açıklayabilmek için birçok hipotez ileri sürülmüştür (13). Miringosklerozisin mukozal hasar ile ortaya çıkan bir reaksiyonun son ürünü olduğu düşünülmektedir. Günümüzde, miringoskleroz gelişiminde etyoloji ve patogenezi halen net olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, literatürde intratimpanik kanama, hiperoksijenasyon, doku travması, ventilasyon tüpünün yabancı cisim reaksiyonu, alerji, çeşitli ilaçlar, koterize eden ajanlarla yapılan tedavi ve otoimmün etyolojiden bahsedilmektedir (1,5,6,7,8,14). Ancak birçok çalışmada miringoskleroz gelişiminin çeşitli nedenlerle gelişen kulak zarı içine kanamalar ile ilişkili olduğunun varsayılabilirdiğinden bahsedilmektedir. Kanama sonunda kulak zarı tabakaları arasında serbest hemoglobini ortaya çıkar ve miringosklerozis süreci başlar (11, 15, 2).

Banerjee ve arkadaşları (12) miringotomi insizyonu kenarından intraepitelyal kanamayı mümkün olduğu kadar azaltmanın, miringosklerozis gelişimini

azaltabileceğini iddia etmiştir. Ancak ventilasyon tüpü takılan çocukları belli aralıklarla incelediklerinde miringosklerozis gelişimi üzerinde adrenalin ile yapılan kanama kontrolünün etkisini istatistiki olarak anlamlı bulamamışlardır. Sprem ve arkadaşları (15) ise guinea pigler üzerinde yapmış oldukları çalışmada orta kulak kavitesi içindeki kanamanın miringosklerozis gelişimini uyarıcı bir faktör olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Dawes ve arkadaşları da ventilasyon tüpü takılmadan önce orta kulak efüzyonları aspire edilen çocuklardan intraoperatif kanama olanlar ile timpanoskleroz gelişimi arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (16). Biz ise yapmış olduğumuz çalışmada, rat kulak zarının otomikroskopik incelemesinde miringosklerozis gelişimi üzerinde adrenalin ile yapılan kanama kontrolünün etkisini istatistiki olarak anlamlı bulamadık.

Parker ve arkadaşları (11) yapmış oldukları çalışmada, eğer ventilasyon tüpü takılan kulak zarında daha az kanama varsa, o kulak zarında istatistiki olarak anlamlı derecede daha az miringoskleroz tespit ettiklerini bildirmişler. Erdurak ve arkadaşları (9) da yaptıkları çalışmada, radyofrekans ile yapılan miringotomi sonrası takiplerinde intratimpanik kanamanın daha az olması sebebiyle miringosklerozis gelişimine daha az olarak rastlamışlardır. Biz bu oranı rat sayısının az olması ve takip süresinin kısa olması nedeniyle anlamlı olarak saptayamadığımız düşüncesindeyiz.

Yapılan araştırmalarda, miringosklerozis gelişiminde inflamasyonun rol oynadığı ve bu inflamasyonun engellenmesi ile miringosklerozis gelişiminin önlenilebileceği vurgulanmıştır (10,17,18). Her ne kadar miringosklerozisin etyolojisi ve patogenezi halen net olarak bilinmese de, çalışmalar bu hastalığın üç aşamada geliştiğini göstermektedir: kollajen lif hasarı ile karakterize olan ve geri dönüşümlü olması beklenen ilk faz; fibroblastik hücre invazyonu ile karakterize tamir fazı ve kalsifikasyonlarla karakterize olan ve geri dönüşümsüz son ve geç faz (19). Bu

Tablo 2. Adrenalin ve serum fizyolojik uygulanan gruplar arasındaki istatistiksel analiz

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
Damar dilatasyonu	yok	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0	0.213
	hafif	1 %100	0 %0	0 %0	0 %0	
	orta	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100	
	şiddetli	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	
	toplam	%100	%100	%100	%100	
konjesyon	yok	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0	0.213
	hafif	1 %100	0 %0	0 %0	0 %0	
	orta	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100	
	şiddetli	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	
	toplam	%100	%100	%100	%100	
İltihabi hücre	hafif	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0	0.238
	orta	1 %50	0 %0	0 %0	1 %50	
	şiddetli	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	
	toplam	%100	%100	%100	%100	
lökosit	hafif	0 %0	1 %50	0 %0	1 %50	0.238
	orta	1 %100	0 %0	0 %0	0 %0	
	şiddetli	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	
	toplam	%100	%100	%100	%100	
Mast hücre degranülasyonu	hafif	0 %0	1 %50	0 %0	1 %50	0.261
	şiddetli	1 %50	0 %0	1 %50	0 %0	
	toplam	%100	%100	%100	%100	
Bağ doku artışı	hafif	1 %100	0 %0	0 %0	0 %0	0.238
	orta	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	
	şiddetli	0 %0	1 %50	0 %0	1 %50	
	toplam	%100	%100	%100	%100	
Skleroz	yok	0 %0	1 %100	0 %0	0 %0	0.213
	hafif	1 %100	0 %0	0 %0	0 %0	
	orta	0 %0	0 %0	1 %100	0 %0	
	şiddetli	0 %0	0 %0	0 %0	1 %100	
	toplam	%100	%100	%100	%100	

P değeri: Chisquare istatistiksel inceleme ile kategorik değişkenlerin karşılaştırması (p<0.005)

durum adrenalinin vazokonstriktör etkisi ile inflamatuvar hücre migrasyonunu önlemesinin miringosklerozis gelişimini azaltabileceğini düşündürebilir. Ancak bu durumun nedenlerinin ve oranının saptanması için daha geniş çalışma gruplarına ihtiyaç vardır. Mattson ve arkadaşları (20) rat kulak zarına miringotomi yaparak deneysel miringosklerozis gelişimini histolojik olarak izlemişlerdir. Bu çalışmada kulak zarındaki sklerotik lezyonlar miringotomiden 24 saat sonra tespit edilmiştir. Orta yoğunluktaki inflamatuvar yanıt miringotomiden 9-12 saat sonra gelişmeye başlamış ve 12-24 saat sonra sonlanmıştır. Bizim çalışmamızda da inflamatuvar cevap adrenalin uygulanan kulak zarının histopatolojik incelemesinde serum fizyolojik uygulanan kulak zarına göre daha az yoğunlukta idi. Bunun sebebinin, adrenalin uygulanan

kulak zarında kapiller sızıntısının az olması ve bu durumun inflamatuvar hücre migrasyonunu önlemesine bağlı olabileceği düşünülebilir.

Mattson ve arkadaşları (19) yaptıkları çalışmada, sklerotik lezyonların gelişiminin erken dönemde (ilk 24 saat) başladığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise sklerotik birikimleri 48. Saatteki kesitlerde saptadık. Ancak miringosklerozis, serum fizyolojik uygulanan kulak zarında adrenalin uygulanan kulak zarındakine oranla daha yaygındı. Bu bize adrenalinin miringosklerozis gelişimini durdurmadığını fakat gelişimini yavaşlatarak, kulak zarının daha kısıtlı alanını tutmasını sağladığını düşündürmektedir.

Literatürde, inflamatuvar cevabı önlemenin miringosklerozis gelişimini önleyebileceği fikrinden

yola çıkan birçok çalışma mevcuttur. Üstündağ ve arkadaşları deksametazonun miringotomi uygulanan ratlarda inflamatuvar hücre göçünün kontrol grubuna nazaran daha az olarak saptandığını bildirmişlerdir. Bunun da miringosklerozis gelişiminin ilk fazı olan aktif fazı durdurarak miringosklerozis gelişimini önleyebileceğini bildirmişlerdir (14). Özcan ve arkadaşları da benzer sonuçları topikal N-asetil sistein ile almışlardır (19). Kökten ve arkadaşları da Nigella Sativa Oil ile yapmış oldukları çalışmada, guinea pig timpanik membranlarına miringotomi sonrası lamina propriadaki fibroblastik aktiviteyi ve inflamasyonu azalttığını ve bunun da miringosklerozis gelişimini önleyebileceğini ileri sürmüşlerdir (21). Biz çalışmamızda inflamasyonu önlemek yerine, adrenalinin kanamayı azaltarak, inflamatuvar hücre göçünü azaltıp miringosklerozisin aktif fazını azaltmada etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, miringotomi kenarlarından kanama ile miringotomi sahasına inflamatuvar hücre migrasyonunun artması ve inflamasyonun ilerlemesiyle miringosklerozis gelişimine zemin hazırlayabileceği görüşündeyiz. Adrenalinin lokal vazokonstriktör etkisinin kanama miktarını azaltması ile miringosklerozis gelişimini engelleyebileceği fikri önemlidir. Ancak bunun istatistikî olarak anlamlılığının tespit edilebilmesi için daha geniş çalışma gruplarına ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Ferlito A. Histopathogenesis of tympanosclerosis. *J Laryngol Otol* 1979; 93: 25-37.
2. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. 3. baskı. Ankara:Bilimsel Tıp Kitabevi; 1998.
3. Spratley JE, Hellström SO, Mattsson CK, Pais-Clemente M. Topical ascorbic acid reduces myringosclerosis in perforated tympanic membranes. A study in the rat. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110(6): 585-591.
4. Branco C, Monteiro D, Paço J. Actors fort he appearance of myringosclerosis after myringotomy with ventilation tube placement: randomized study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017 Jan;274(1):79-84. Tos M, Bak-Pedersen K. Middle-ear mucosa in tympanosclerosis. *J Laryngol Otol* 1974; 88(2): 119-126.
5. Dennis RG, Whitmire RN, Jackson RT. Action of inflammatory mediators on middle ear mucosa. A method for measuring permeability and swelling. *Arch Otolaryngol* 1976; 102(7): 420-424.
6. Schiff M, Poliquin JF, Catanzaro A, Ryan AF. Tympanosclerosis. A theory of pathogenesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1980 Jul-Aug;89(4 Pt 2):1-16. PMID: 6775569
7. Dündar R, İnan S, Muluk NB, Cingi C, İlknur AE, Katılmış H. Inhibitory effect of N-acetyl cysteine and ascorbic acid on the development of myringosclerosis: an experimental study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78(7): 1019-1025.
8. Erdurak SC, Coskun BU, Sakalli E, Tansuker HD, Turan F, Kaya D. Does the use of radiofrequency myringotomy for insertion of a ventilation tube reduce the incidence of myringosclerosis? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271(3): 459-462.
9. Possible inflammatory mediators in tympanosclerosis development. Forséni Flodin M, Hultcrantz M. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 63(2): 149-154.
10. Parker AJ, Maw AR, Powell JE. Intra-tympanic membrane bleeding after grommet insertion and tympanosclerosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1990; 15(3): 203-207.
11. Banerjee AR, Jennings C, Marshall JN, Narula AA. The effect of topical adrenaline on the development of myringosclerosis after tympanostomy tube insertion. *Am J Otol* 2000; 21(4): 482-484.
12. Asiri S, Hasham A, al Anazy F, Zakzouk S, Banjar A. Tympanosclerosis: review of literature and incidence among patients with middle-ear infection. *J Laryngol Otol* 1999; 113(12): 1076-1080.
13. Üstündağ M, Koçyiğit M, Bulut E, Altaner Ş, Taş A, Yağız R. Effect of topical dexamethasone for preventing experimentally induced myringosclerosis. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 55: 3-9.
14. Sprem N, Branica S, Dawidowsky K. Experimental hematotympanum--aspects to the tympanosclerosis development. *Coll Antropol.* 2002 Jun;26(1):267-72. PMID: 12137309
15. Dawes PJ, Bingham BJ, Rhys R, Griffiths MV. Aspirating middle ear effusions when inserting ventilation tube: does it influence post-operative otorrhoea, tube obstruction or the development of tympanosclerosis? *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991; 16: 457-461.
16. Mattsson C, Carlsson L, Marklund SL, Hellström S. Myringotomized mice develop myringosclerosis in the pars flaccida and not in the pars tensa. *Laryngoscope* 1997; 107(2): 200-205.
17. Mattsson C, Stierna P, Hellström S. Treatment with dexamethasone arrests the development of myringosclerosis after myringotomy. *Am J Otol* 2000; 21(6): 804-808.
18. Özcan V, Görür K, Cinel L, Talas DU, Ünal 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.
19. Mattsson C, Johansson C, Hellström S. Myringosclerosis develops within 9h of

- myringotomy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1999; 61(1): 31-36.
20. Kokten N, Egilmez OK, Dogan Ekici AI, Kalcioğlu MT, Tekin M, Yesilada E. The effect of *Nigella sativa* oil on prevention of myringosclerosis in a Guinea pig model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 88: 52-57.