

ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

Radyofrekans miringotomi ile insizyonel miringotominin miringoskleroz gelişimi üzerine etkileri

S. Baylanççek, E. Sakallı, E. Sözen, M. Yüksel, T. Başak, B. Dadaş

Özet

Amaç: Konservatif tedaviye yanıt vermeyen seröz otitis mediada, miringotomi ve eş zamanlı ventilasyon tüpü tatbiki en etkili cerrahi tedavi yöntemidir. Bununla birlikte ventilasyon tüpü uygulaması sonucu oluşan komplikasyonların sıklığı bu cerrahi girişime alternatif yeni yöntemlerin arayışına neden olmuştur. Bu komplikasyonlardan biri, belki de tedavisi en zor olanı miringoskleroz ve timpanosklerozdur. Literatürdeki son çalışmalar miringoskleroz gelişimi ile reaktif oksijen radikalleri arasında güçlü bir bağ kurmaktadır. Hatta antioksidan madde verilmesi veya bu maddelerle kaplı tüp kullanılmasının miringosklerozu azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışma ile miringotomi tekniğinin reaktif oksijen radikalleri üzerine etkisini dolayısıyla miringoskleroz gelişimi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma 27 sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Hayvanlar iki çalışma ve bir kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Radyofrekans grubunda bulunan 12 hayvanın (24 kulak zarı) her iki kulağına radyofrekans kullanılarak miringotomi uygulandı. Diğer çalışma grubundaki 10 hayvanın (20 kulak zarı) her iki kulağına miringotomi işlemi pik yardımıyla gerçekleştirildi. Kontrol grubunda bulunan 5 hayvanın (10 kulak zarı) ise kulak zarlarına hiçbir işlem uygulanmadı. İşlemden 24 saat sonra hayvanlar sakrifiye edilerek timpanik membranları ve orta kulak mukozaları eksize edildi. Çalışma grubunda bulunan hayvanların sağ kulak zarları luminol ile zenginleştirilmiş kemilüminesans yöntemi ile reaktif oksijen radikalleri ölçümü için, sol kulak zarları ise histolojik inceleme için kullanıldı. Kontrol grubundaki hayvanların ise her iki timpanik membranları biyo-

kimyasal ölçüm için kullanıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak One-way Anova testi kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Reaktif oksijen radikalleri değerleri radyofrekans uygulanan hayvanlarda ortalama 45.8 ± 9.01 olarak bulunurken, insizyonel yapılan grupta ise ortalama 55.9 ± 9.0 olarak bulunmuştur. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ise bu değer ortalama olarak 43.6 ± 7.6 tespit edildi ve insizyonel miringotomi ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Radyofrekans grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Histolojik incelemelerde insizyonel miringotomi grubunda lamina propria kalınlaşma, fibroblast sayısında artış ve subepitelyal tabakada kalınlaşma dikkat çekmiştir.

Sonuç: İnsizyonel miringotomiye göre daha az travmatik bir yöntem olan radyofrekans miringotomi tekniği ile reaktif oksijen radikalleri oluşumu azaltılabilmekte, böylece ileride gelişebilecek sklerotik süreci önlemek mümkün olabilecektir.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2008; 46(3): 171-174

Giriş

Konservatif tedaviye yanıt vermeyen seröz otitis mediada, miringotomi ve eş zamanlı ventilasyon tüpü tatbiki en etkili cerrahi tedavi yöntemidir. Bununla birlikte ventilasyon tüpü uygulaması sonucu oluşan komplikasyonların sıklığı bu cerrahi girişime alternatif yeni yöntemlerin arayışına neden olmuştur. Bu komplikasyonlardan biri, belki de tedavisi en zor olanı miringoskleroz ve timpanosklerozdur.

Dr. Serdar Baylanççek, Dr. Erdal Sakallı, Dr. Esra Sözen, Dr. Burhan Dadaş
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul

Dr. Meral Yüksel
Marmara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Laboratuvar Bölümü, İstanbul

Dr. Tülay Başak
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İstanbul

Timpanoskleroz (TS) orta kulak ve timpanik membranda bağ dokusunun kalsifikasyonu ile karakterize patolojik dejeneratif bir durumdur. Başlangıçta beyaz plaklar şeklinde görülen bu durum zaman ilerledikçe kalsiyum ve fosfor birikimi ile kemik ertliğinde katı bir materyale dönüşür.^{1,2} En sık görüldüğü yer timpanik membrandır ve tipik olarak lamina propria başlar.³ Histolojik olarak kollajen dokusunda artış ve hyaline dejenerasyon ile karakterizedir.⁴ Eğer bu süreç kemikçik sistemi de etkilemeye başlarsa, hastalarda işitme kaybı gelişmeye başlar ve bu durumun tedavi şansı düşüktür.^{5,6}

Ventilasyon tüpü uygulaması sonrası sıkça izlenen TS'nin nedeni kesin olmamakla birlikte etyolojide immünolojik hipersensitizasyon, enfeksiyon, enflamasyon, genetik yatkınlık ve travmanın rol oynadığı ileri sürülmüştür.⁷⁻¹⁰

Literatürdeki son çalışmalar miringoskleroz gelişimi ile reaktif oksijen radikalleri arasında güçlü bir bağ kurmaktadır. Hatta antioksidan madde verilmesi veya bu maddelerle kaplı tüp kullanılmasının miringosklerozu azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur.¹¹⁻¹⁴ İnsizyonel miringotomi esnasında oluşan travmatik proses TS'nin nedeni olabilir. Bu nedenle daha az travmatik bir miringotomi yöntemi teorik olarak oksijen radikallerinde azalmaya böylece TS gelişimine engel olabilecektir. Bu çalışma ile miringotomi tekniğinin reaktif oksijen radikalleri üzerine etkisini dolayısıyla miringoskleroz gelişimi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

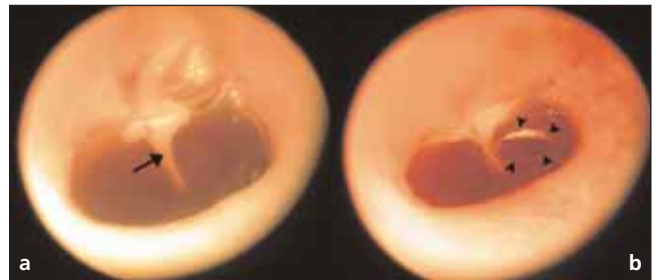
Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma 27 erişkin Sprague-Dawley sıçanı (280–400 g) üzerinde gerçekleştirildi. Hayvanlara intraperitoneal yolla verilen 50 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, Warner Lambert, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) ile genel anestezi sağlandı. Yapılacak işlemlerden önce kulak mu-

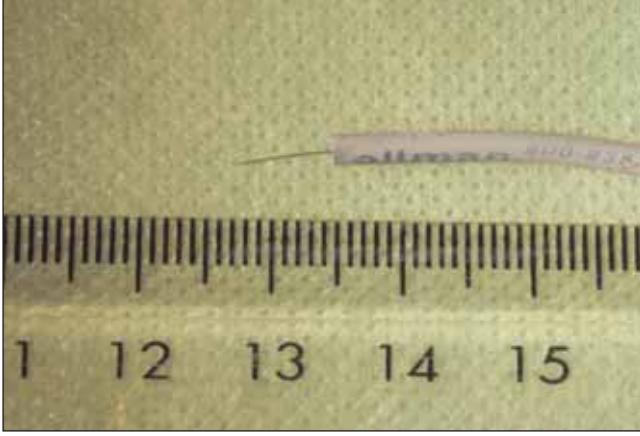
ayenesi yapıp enfeksiyon veya herhangi bir kulak patolojisi olan hayvanlar çalışmadan çıkarıldı.

Hayvanlar iki çalışma ve bir kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Radyofrekans grubunda bulunan 12 hayvanın (24 kulak zarı) her iki kulağına mikroskop (S1; Zeiss, Jena, Germany, 300-mm lens) altında steril şartlarda Elman Surgitron (Elman International, Inc., Oceanside, NY, U.S.A.) RF cihazı kullanılarak malleusun anterior bölgesine yaklaşık 1.5 mm boyutlarında perforasyon yapıldı (Resim 1). Miringotomi uygulaması RF cihazının Cut/Coag (fully rectified) modunda TEE 230 elektrodu (Resim 2) kullanılarak "6" güç şiddeti kullanılarak uygulandı. Bu işlem sırasında elektrodun dış kulak yoluna ve promontoryuma temas etmemesine dikkat edildi. Diğer çalışma grubundaki 10 hayvanın (20 kulak zarı) her iki kulağına miringotomi işlemi pik yardımıyla gerçekleştirildi. Kontrol grubunda bulunan 5 hayvanın (10 kulak zarı) ise kulak zarlarına hiçbir işlem uygulanmadı.

İşlemden 24 saat sonra hayvanlar yüksek doz intraperitoneal ketamin verilerek sakrifiye edildi ve mikroskop altında timpanik membranları ile orta kulak mukozaları eksize edildi. Çalışma grubunda bulunan hayvanların sağ kulak zarları luminol ile zenginleştirilmiş kemilüminesans yöntemi ile reaktif oksijen radikalleri ölçümü için, sol kulak zarları ise histolojik inceleme için kullanıldı. Kontrol grubundaki hayvanların ise her iki timpanik membranları biyokimyasal ölçüm için kullanıldı.



Resim 1. Radyofrekans miringotomi öncesi (a) ve sonrası (b) kulak zarının görünümü. **Ok** malleusu göstermektedir. [Bu resim, derginin www.turkarchotolaryngol.org adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]



Resim 2. Ellman radyofrekans cihazı ile kullanılan TEE 230 elektrodu. [Bu resim, derginin www.turkarchotolaryngol.org adresindeki online versiyonunda renkli görülebilir]

Kemilüminesans ölçümleri oda sıcaklığında Mini Lumat LB 9506 luminometer (EG&G Berthold) kullanılarak ve 0.2 mmol/L luminal eklenerek yapıldı. Ölçümler için doku buzlu su ile yıkanarak taze olarak yapıldı. Sayımlar 5 saniye aralıklarla yapıldı ve sonuçlar eğrinin altında kalan alan ölçümü şeklinde verildi. Ölçümler ıslak doku ağırlığına göre düzeltildi (rlu, or relative light unit, per milligram of tissue).

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 16 for Windows programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farkın analizi için One-way Anova testi kullanıldı.

Bulgular

Deney hayvanlarının kulak zarı ve orta kulak dokularında, luminol ile zenginleştirilmiş kemilüminesans ölçümleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Reaktif oksijen radikalleri değerleri radyofrekans uygulanan hayvanlarda ortalama 45.8 ± 9.01 olarak bulunurken, insizyonel yapılan grupta ise ortalama 55.9 ± 9.0 olarak bulunmuştur. Bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ise bu değer ortalama olarak 43.6 ± 7.6 tespit edildi ve insizyonel miringotomi ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Radyofrekans grubu ile

Tablo 1. Luminol ile zenginleştirilmiş kemilüminesans ile ölçülen reaktif oksijen radikalleri değerleri (rlu [relative light unit] per Milligram Tissue).

	RF Grup	İnsizyonel Grup	Kontrol Grup
	52.2	70.0	30.1
	48.3	69.4	47.8
	43.7	63.7	38.5
	54.2	51.1	41.2
	68.2	59.2	36.1
	37.8	52.8	40.9
	40.5	48.3	44.6
	44.2	46.2	53.1
	34.6	50.4	51.1
	40.7	48.0	52.9
	41.0		
	44.9		
Median (Min-Maks)	43.950	51.950	42.900
Mean±Standart Sapma	45.858±9.014	55.910±9.006	43.630±7.668
Standard Error Mean	2.602	2.848	2.425
Örnek sayısı	12	10	10

kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Histolojik incelemelerde insizyonel miringotomi grubunda lamina propria kalınlaşma, fibroblast sayısında artış ve subepitelyal tabakada kalınlaşma dikkat çekmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada miringotomi uygulanan sıçanların kulak zarı ve orta kulaklarından alınan doku örneklerinde reaktif oksijen radikalleri ölçümü yapılmış olup, insizyonel miringotomi yapılan grupta bu değer RF ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

Serbest radikaller, oldukça reaktif moleküler yapılarıdır ve hücre lipidlerini, proteinlerini ve DNA'sını değiştirerek hücre hasarına neden olurlar. Bu radikaller normal oksidatif metabolizma sırasında ürettikleri gibi, enflamasyon, travma, perfüzyon hasarı ve radyasyon gibi durumlarda da üretilmektedir. Normal koşullarda canlı organizmadaki enzim sistemi bu hasara karşı koruyucu etki gösterir. Ancak hastalık durumlarında antioksidan defans sistemi

zayıflar ve artmış serbest radikaller doku hasarına neden olurlar.¹⁵ Literatürde reaktif oksijen radikalleri ile TS gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.¹¹⁻¹³

Son dönemlerde yayınlanan çalışmalarda miringotomi uygulanan kulak zarlarında, antioksidan maddelerin kullanımı ile oksidatif hasarın azaltıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Polat ve arkadaşlarının¹³ yaptığı çalışmada miringotomi uygulanan hayvanların kulak zarı ve orta kulaklarında oksijen radikalleri ölçülmüş ve vitamin E uygulamasıyla bu değerlerin azaltıldığı gösterilmiştir. Üneri ve ark.¹⁵ yaptığı çalışmada ise vitamin E kaplı tüp kullanılmasıyla miringotomi sonrası kulak zarında oluşan reaktif oksijen radikallerinin azaldığı bildirilmiştir. Spratley ve arkadaşları¹⁴ miringotomi uygulanan kulak zarlarına topikal askorbik asit uygulanmasıyla miringoskleroz sıklığının azaldığını göstermişlerdir.

Radyofrekans teknolojisi son yıllarda kulak burun boğaz pratiğinde sıklıkla kullanılan alternatif bir uygulamadır. Bu uygulamada elektrokoterdeki gibi elektrot ucu ısınmaz ancak dokulardan geçen akım neticesinde iyonik hareketlenmeye bağlı dokuda termal hasar oluşur. RF miringotomi tekniği ile kansız, kontrollü ve travmanın daha az olduğu bir miringotomi uygulamak mümkündür. Travmanın daha az olmasıyla oksijen radikalleri ve dolayısıyla TS gelişimi engellenmiş olacaktır.

Sonuç olarak RF miringotomi ile insizyonel miringotomiye göre daha az travmatik miringotomi yapılabilen ve TS oluşumu engellenebilmektedir.

Kaynaklar

1. **Tos M, Bak-Pedersen K.** Middle-ear mucosa in tympanosclerosis. *J Laryngol Otol* 1974; 88: 119-26.
2. **Bhaya MH, Schachern PA, Morizono T, Paparella MM.** Pathogenesis of tympanosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109: 413-20.
3. **Costa SS, Paparella MM, Scachern PA, Yoon TH, Kimberley BP.** Temporal bone histopathology in chronically infected ears with intact and perforated tympanic membranes. *Laryngoscope* 1992; 102: 1229-36.
4. **Russell JD, Giles JJ.** Tympanosclerosis in the rat tympanic membrane: an experimental study. *Laryngoscope* 2002; 112: 1663-6.
5. **Flodin MF, Hultcrantz.** Possible inflammatory mediators in tympanosclerosis development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002; 63: 149-54.
6. **Wielinga EWJ, Kerr AG.** Tympanosclerosis. *Clin Otolaryngol* 1993; 18: 341-9.
7. **Tos M, Stangerup SE.** Hearing loss in tympanosclerosis caused by grommets. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 931-5.
8. **Koc A, Uneri C.** Sex distribution in children with tympanosclerosis after insertion of a tympanostomy tube. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 16-9.
9. **Schiff M, Poliquin JF, Catanzaro A, Ryan AF.** Tympanosclerosis: a theory of pathogenesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 89: 1-15.
10. **Koc A, Uneri C.** Genetic predisposition for tympanosclerotic degeneration. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 180-3.
11. **Mattsson C, Magnuson K, Hellström S.** Myringosclerosis caused by increased oxygen concentration in traumatized tympanic membranes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 625-32.
12. **Mattsson C, Marklund SL, Hellström S.** Application of oxygen free radical scavengers to diminish the occurrence of myringosclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 513-8.
13. **Polat S, Oztürk O, Uneri C, Yüksel M, Haklar G, Bozkurt S, Küllü S.** Determination of reactive oxygen species in myringotomized tympanic membranes: effect of vitamin e treatment. *Laryngoscope* 2004; 114: 720-5.
14. **Spratley JE, Hellström S, Mattsson C, Pais-Clemente M.** Topical ascorbic acid reduces myringosclerosis in perforated tympanic membranes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 585-91.
15. **Uneri C, Sari M, Akboğa J, Yüksel M.** Vitamin e-coated tympanostomy tube insertion decreases the quantity of free radicals in tympanic membrane. *Laryngoscope* 2006; 116: 140-3.

Bağlantı Çakışması:

Bağlantı çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

İletişim Adresi: Dr. Esra Sözen

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. KBB Kliniği
İSTANBUL

Tel: +90 212 231 22 09 - 1230

e-posta: sozenesra@yahoo.com