

179

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NORMAL VE TİMPANOPLASTİLİ
TİMPANİK MEMBRANLARDA
EPİTELYAL MİGRASYON**

Uzmanlık Tezi

Dr.Ahmet KIZILAY

Tez Yöneticisi

Doç.Dr.Orhan ÖZTURAN

Malatya - 1997

509
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda dört yıla yakın bir süredir; uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım, bilgi ve deneyimleri ile bana destek olan değerli hocalarım, Anabilim Dalı Başkanımız ve tez yöneticisi hocam Sayın Doç.Dr.Orhan Özturan'a, Sayın Doç.Dr.Levent Saydam'a, Sayın Yard.Doç.Dr.Yaşar Çokkeser'e, şu anda bölümden ayrılmış olan Sayın Doç.Dr.Levent Naci Özlüoğlu'na, Sayın Doç.Dr.Gökhan Erpek'e, çok sevgili mesai arkadaşlarım Sayın Uz.Dr.Selim Çekkayan'a, Sayın Uz.Dr.Selçuk Söylemezoğlu'na, Sayın Uz.Dr.Arif Yorulmaz'a, Sayın Dr.Fevzi Solmaz'a, Sayın Dr.Fatih Bulut'a, Sayın Dr.Zeki Kaya'ya, Sayın Dr.Tayyar Kalcıoğlu'na, Sayın Dr.İrfan Barutçu'ya, bilgisayar çizimlerini yapan Sayın Nuri Murat Yağmurlu'ya, istatistik değerlendirmelerde yardımcı olan Sayın Uz.Dr.Gülşen Güneş'e ve Bilgi-İşlem ünitesi görevlisi Sayın Hacer Erdoğan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

uier,

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ



02814501

tu RF 1997.K59

Kızılay, Ahmet

ıllard Normal ve timpanoplastili timpanik membra

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR..... | I |
| İÇİNDEKİLER..... | II |
| RESİM LİSTESİ..... | III |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | III |
| TABLO LİSTESİ..... | III |
| I. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| II. GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| TARİHÇE..... | 2 |
| EMBRYOLOJİ..... | 5 |
| Dış kulak yolu:..... | 5 |
| Kulak zarı:..... | 7 |
| MORFOLOJİ:..... | 7 |
| Dış kulak yolu:..... | 11 |
| Kulak zarı:..... | 16 |
| FİZYOLOJİ..... | 17 |
| KULAK ZARI PERFORASYONLARI..... | 17 |
| Travmatik perforasyonlar:..... | 17 |
| İnfeksiyöz perforasyonlar:..... | 17 |
| Kulak zarı perforasyonlarının değerlendirilmesi:..... | 20 |
| TİMPANOPLASTİ..... | 20 |
| Tanım:..... | 20 |
| Timpanoplasti sınıflaması:..... | 21 |
| Graft materyalleri:..... | 21 |
| Otojen greftler:..... | 22 |
| Temporal adale fasyası:..... | 22 |
| Tragal perikondrium:..... | 23 |
| Graft koyma teknikleri:..... | 24 |
| EPİTELYAL MİGRASYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ..... | 24 |
| Miringoplastide epitel migrasyon hareketi:..... | 24 |
| Kolestatom oluşumunda migrasyon teorisi:..... | 25 |
| Ventilasyon tüplerinin atılması:..... | 26 |
| Timpanik membran keratozu ve keratozis obturans:..... | 28 |
| III. GEREÇ-YÖNTEM..... | 30 |
| IV. BULGULAR..... | 33 |
| Epitel migrasyon yönü:..... | 34 |
| Epitelyal migrasyon hızı:..... | 37 |
| V. TARTIŞMA..... | 37 |
| Epitel migrasyon yönü:..... | 39 |
| Epitel migrasyon hızı:..... | 42 |
| V. SONUÇ..... | 43 |
| VI. ÖZET..... | 44 |
| VII. KAYNAKLAR..... | 44 |

RESİM LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Resim 1. A. 7 haftalık bir embriyonun rombensefalon bölgesinin transvers kesiti. Tubotimpanik reses ve birinci faringeal kleft görülmektedir. B. Dış kulak yolu meatal tıkaç ve orta kulak kemikçikleri gelişimi..... | 6 |
| Resim 2. A. İlk üç brankial arkın şematik görünümü. B. Kulak zarı gelişimi ve malleusun kulak zarıyla ilişkisi ve stapesin oval pencereyle ilişkisi görülmektedir..... | 6 |
| Resim 3. Dış kulak yolu fibrokartilaj yapısı..... | 8 |
| Resim 4. Dış kulak yolu kemik bölümü..... | 9 |
| Resim 5. Dış kulak yolu arterleri..... | 10 |
| Resim 6. Kulak zarının lateralinden şematik resmi..... | 11 |
| Resim 7. Kulak zarı medialini gösteren şematik resim..... | 11 |
| Resim 8. Kulakzarını anteriordan gösteren şematik resim..... | 12 |
| Resim 9. Sağ kulak zarının otoskopik görünümü (Yaklaşık 6 kez büyütülmüştür.)..... | 13 |
| Resim 10. Yukarıda resmi görülen sağ kulak zarındaki anatomik yapıların şematik görünümü. Kulak zarı 4 kadrana bölünmüştür. (I-IV). a,b Pars Flassida..... | 13 |
| Resim 11. Kulakzarının histolojik yapısı..... | 14 |
| Resim 12. Sağ dış kulak yolu, kulak zarı ve orta kulağın frontal kesiti..... | 15 |
| Resim 13. Kulak zarı ve malleus manubriumunun Hemotoksilen-Eozin ile boyanmış kesiti (X20). (C. Malleus manubriumu. M. Tensor timpani kası)..... | 15 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Sağ kulak zarının normal boyutları ve yerleşimi..... | 13 |
| Şekil 2. Kulak zarı perforasyonları. 1.Santral 2.Marjinal 3.Subtotal 4.Total 5.Attik 6.Travmatik..... | 18 |
| Şekil 3. O'Donoghue'ye göre ventilasyon tüpü atılma mekanizması..... | 26 |
| Şekil 4. Epitelyal migrasyon hareketinin pars tensa, pars flassida ve manubrium üzerindeki yönleri..... | 34 |

TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Grup I' deki kulak zarlarının genel özellikleri..... | 31 |
| Tablo 2. Grup II' deki kulak zarlarının genel özellikleri..... | 32 |
| Tablo 3. Her iki gruptaki EMH ortalamalarının karşılaştırılması..... | 35 |
| Tablo 4. EMH değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması..... | 36 |

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kulak zarı ve dış kulak yolu epidermisinde, vücudun diğer bölgelerindeki epidermiste görülmeyen özel bir migrasyon hareketi vardır. Epitelyal migrasyon, timpanik membran ve dış kulak yolunun temizliği ve bütünlüğünü sağlayan fizyolojik bir fonksiyonudur. Klinik olarak bu özellik kulak zarı perforasyonlarının kendiliğinden kapanmasında, timpanoplasti ameliyatı sonrası epitelin greftin üzerini kaplamasında, kolestatom oluşumunda ve ventilasyon tüplerinin atılmasında rol alır.

Rekonstrüktif kulak ameliyatları son 40 yıl içerisinde uygulanmaya başlamış ve yaygınlaşmıştır. Timpanoplastide rekonstrükte edilen kulak zarının histolojik ve fizyolojik kaderi hep merak konusu olmuştur. Başarılı bir timpanoplasti ile sağlanan intakt bir timpanik membran yanında, fizyolojik öneme sahip olan epitelyal migrasyonun da normal hale gelmesi arzu edilir. Epitelyal migrasyon, normal kulak zarlarında genişçe araştırılmasına rağmen timpanoplasti sonrasında rekonstrükte edilen yeni timpanik membranda epitelyal migrasyon yeteri kadar incelenmemiştir.

Biz timpanoplasti sonrası epitel migrasyon hareketinin iyileşme ve greft fasyanın surveyi açısından önemli bir faktör olduğunu düşünmekteyiz. Klinik gözlemlerimizde başarılı bir timpanoplasti ameliyatını takiben kulak zarında ve dış kulak yolunda epitel debrislerinin birikmemesi bize, timpanoplastili kulak zarında da epitelyal migrasyonun normal kulak zarı ve dış kulak yolundakine benzer şekilde olduğunu düşündürmüştür. Bu hipotezden yola çıkarak normal timpanik membran ile timpanoplastili timpanik membran epitelinin migrasyon hızları ve yönünü, arada farklılık olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

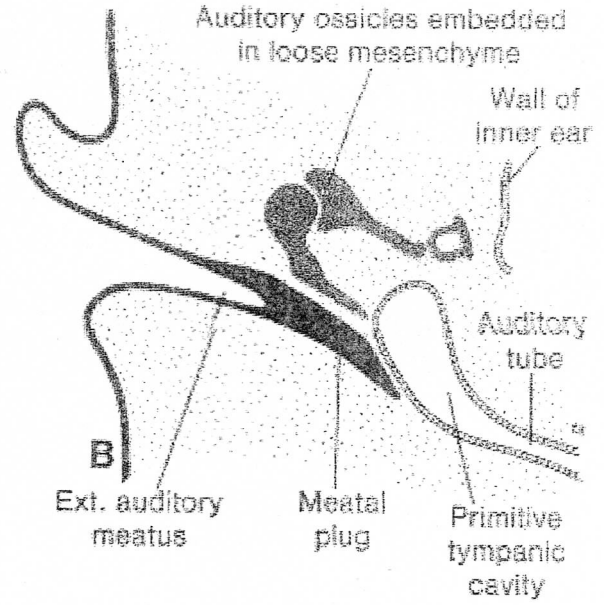
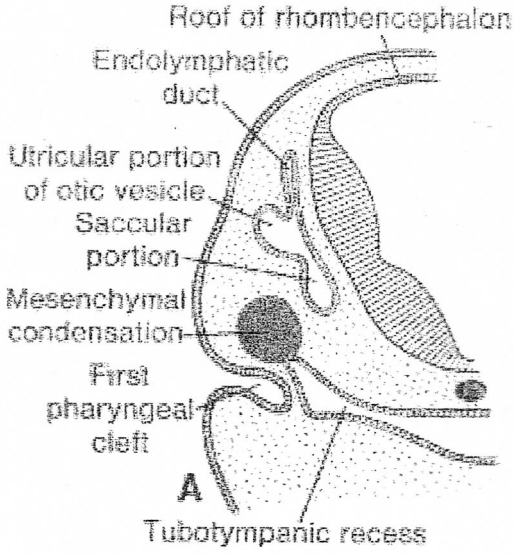
Dış kulak yolu özellikle kemik bölümü, kulak zarı ile anatomofizyolojik bir bütünlük oluşturmaktadır. Bu nedenle kulak zarı ile birlikte dış kulak yolu ile ilgili bilgiler de verilmiştir.

TARİHÇE

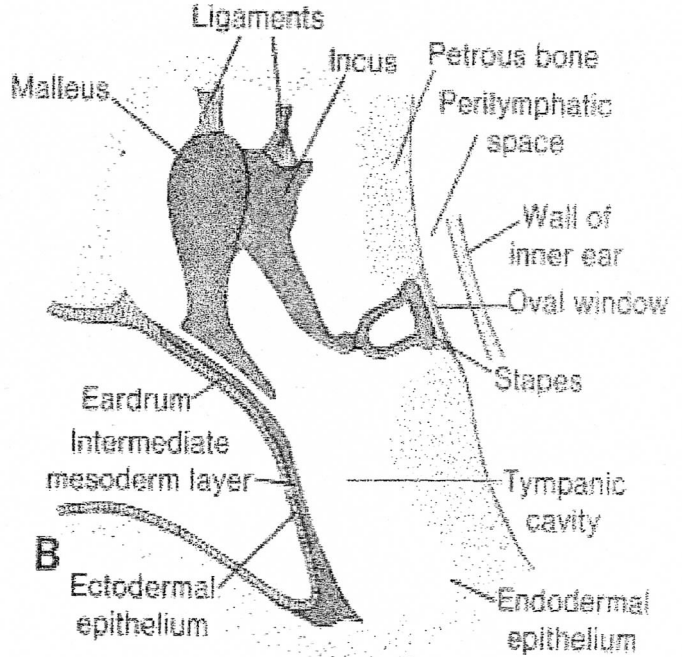
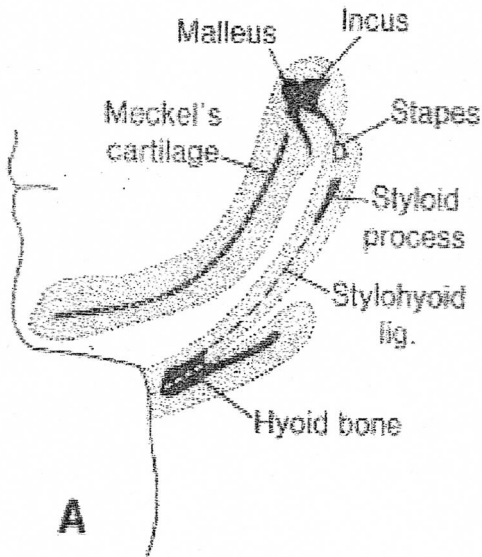
Epidermisin merkezden perifere doğru olan migrasyonu, ilk defa 1877'de Burnett'in ilgisini çekmiştir.^{3,21} 1880'de Buck epitelyal migrasyonunun serümen temizlemesindeki rolünü belirtmiş ve 1882'de Blake kulak zarı üzerindeki epitelin dış kulak yolu boyunca laterale migrasyon kabiliyeti olduğunu tanımlamıştır.⁸³ Bu konu üzerinde, çini mürekkeple kulak zarına işaret konularak yapılan ilk çalışma, 1936'da Stinson tarafından yapılmıştır.^{21,47} Stinson, hareketin kulak zarı boyunca anteriordan posteriora olduğunu göstermiştir.⁴⁷ 1938'de Magnoni de benzer bir çalışma yapmıştır.²¹ Dış kulak yolu kemik bölümü ve kulak zarı epidermis migrasyonunun klinik önemi, 1950'li yıllarda Wullstein ve Zöllner'in serbest cilt greftleriyle timpanoplasti ameliyatlarına başlamalarıyla belirlemiştir. 1955'de Frenker ve Plester, 1961'de Westenson ve House miringoplastilerde dış kulak yolu derisini greft olarak önermişlerdir.^{20,21,60} Yine aynı yıl Simmans meatotimpanal yüzey epitelinin perforasyonlu otit sekellerinde orta kulağa geçişini incelemiştir.²¹ 1963'de Litton migrasyonun oranı ve yönü konusunu çalışmıştır. Litton, hareketin umbodan perifere radyal şekilde olduğunu göstermiştir.³⁹ Bu konuda temel çalışmalardan birisini 1964'de Alberti yapmıştır.³ Alberti çalışmasında, timpanik membrana boya ile konulan işaretin hareketini gözlemiş, umbodan başlayarak laterale ışınsal tarzda epitel migrasyonu olduğunu ve ortalama migrasyon hızının bir el baş parmağı tırnağının büyüme hızına eşit olduğunu kaydetmiştir. Litton ve Alberti, pars flaccidada da hareketin ışınsal tarzda olduğunu bildirdiler. 1978'de Boedts timpanik membran

üzerindeki keratinin atılmasındaki fizyolojik mekanizmayı, izotop çalışmalarıyla incelemiştir.^{7,8} 1984'de O'Donghue'nin⁵⁴ ve 1985'de Makino ve Amatsu'nun⁴¹ yaptığı çalışmalarda, yazarlar pars tensada üç tip, pars flassidada iki tip migrasyon şekli olduğunu belirtmişlerdir. 1989'da Michaels ve Soucek endoskopik incelemeler yaparak epitelyal migrasyonun yönü konusunda özellikle pars flassidada kayda değer bilgiler vermişlerdir.^{46,47} Pars tensada epitelyal migrasyonun radyal ve sentrifugal olduğunu, pars flassidada posterosüperior yönde olduğunu bildirmişlerdir. Aynı yazarlar 1990 ve 1991'de embriyolojik çalışmalar yaparak epitelin gelişimsel incelemesini yapmışlar ve pars flassida epiteli ile manubrium üzerindeki epitelin gelişiminin birlikte olduğunu bildirmişlerdir.^{48,49} 1989'da Boxall ve ark. elektron mikroskopunda kulak zarı epitelinin in vitro migrasyonunu incelemişler ve epitelyal migrasyonun in vitro olarak devam ettiğini göstermişlerdir.^{13,14} 1990'da O'Daniel ve ark. domuz kulak zarının her üç tabakasında da büyüme faktörü için spesifik reseptörler belirlediler.⁵² 1992'de Amoils ve ark. 1994'de Lee ve ark. 1995'de Dvorak ve ark. hayvan modellerinde kronik kulak zarı perforasyonlarında büyüme faktörü kullanarak perforasyonun kapatıldığını rapor ettiler.²² 1990'da Pau ve Hartwein,⁵⁷ 1994'te Bonding ve Charabi,¹¹ 1995'de Youngs⁸⁵ açık kavite mastoidektomi sonrası epitelyal migrasyonun devam ettiğini ve epitelyal migrasyonun normal olduğu kavitelerde debris birikmi olmadığını bildirmişlerdir. 1996 ve 1997'de Kako ve ark. insan timpanik membran ve dış kulak yolunda immünohistokimyasal yöntemlerle, proliferasyona uğrayan hücrelerin bulunduğu bölgeleri araştırmışlar, pars tensada epidermal hücrelerin çoğalma merkezinin anulus bölgesinde ve manubrium üzerinde lokalize olduğunu, pars flassida ve dış kulak yolunda bazal tabaka ve spinoz tabakanın derin bölgelerinde üniform olarak dağıldığını bildirmişlerdir.^{29,30,31,32}

Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalar: Cura'nın Mayıs 1988'de Ankara'da yapılan "Kronik Otitis Media ve Tedavisi" sempozyumunda sunduğu "kulak zarı ve dış kulak yolu epitelyal migrasyonu" başlıklı tebliği (literatür derlemesi)²¹ ve Tutkun ve ark.'nın "çok katlı yassı epitelin kaviter boşluklardaki davranışının hayvan modellerinde incelenmesi" araştırmasıdır.⁷⁷



Resim 1. A. 7 haftalık bir embriyonun rombensefalon bölgesinin transvers kesiti. Tubotimpanik reses ve birinci faringeal kleft görülmektedir. B. Dışkulak yolu meatal tıkaç ve orta kulak kemikçikleri gelişimi.



Resim 2. A. İlk üç brankial arkın şematik görünümü. B. Kulak zarı gelişimi ve malleusun kulak zarıyla ilişkisi ve stapesin oval pencereyle ilişkisi görülmektedir.

MORFOLOJİ:

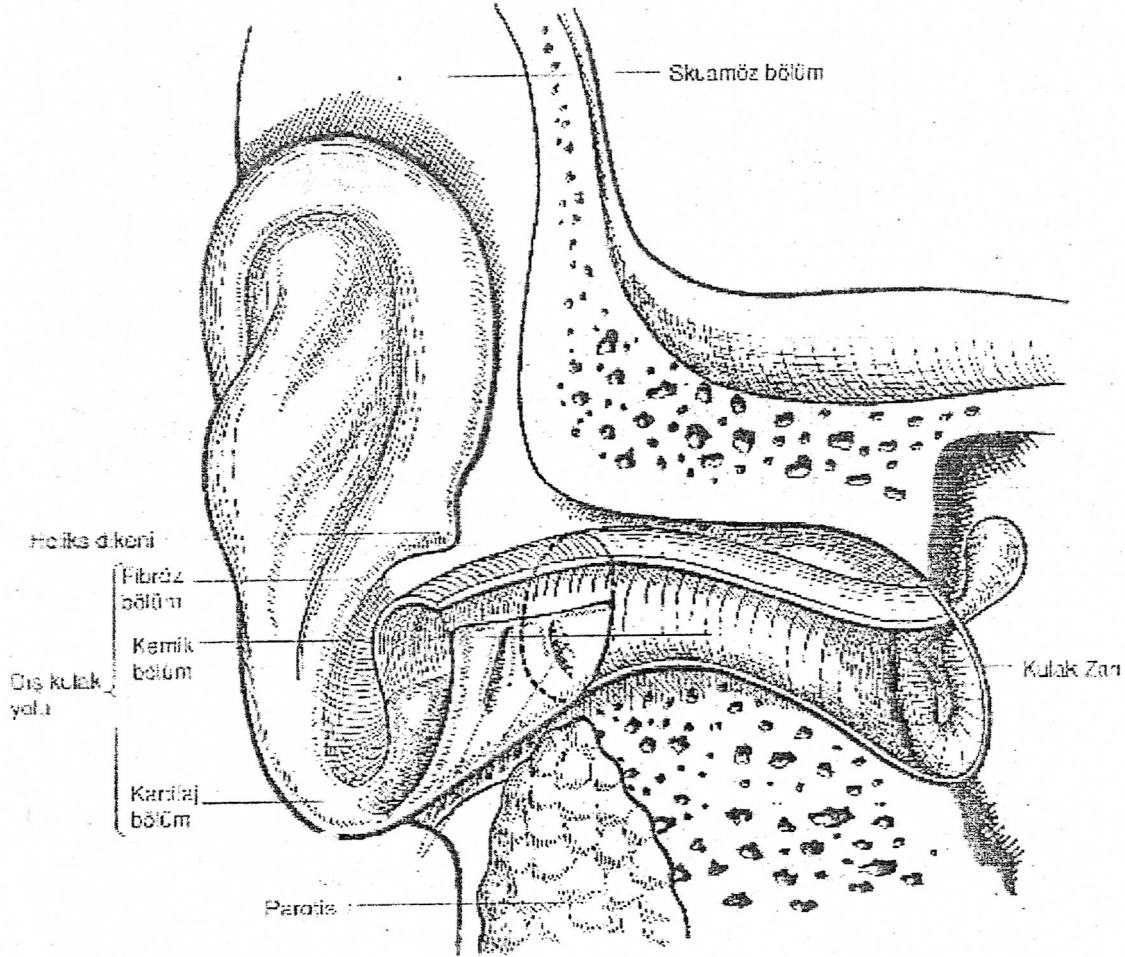
Dış kulak yolu:

Dış kulak yolu, lateralde kartilaj, medialde kemik dış kulak yolu olmak üzere iki bölümden oluşur. Kanal, konkal kartilajdan timpanik membrana kadar uzanır ve 22-27 mm uzunluktadır. Timpanik membran yerleşiminin açılı olması dış kulak yolu alt uzunluğunu 5 mm kadar uzatır. Dış kulak yolu önden arkaya basıktır ve hafif S şeklindedir (Resim 3). Vertikal çap girişte 10 mm, kemik kısımda 8' mm dir. Ön arka çap girişte 7-9 mm, kemik kısımda 4-5 mm' dir. Dıştan içe doğru daralır, en dar yeri istmüstür. Ekseni transverse yakın olup, sagittal planla arkaya bakan 80 derece açı yapar.^{2,20,56,57}

Kartilaj kısım kemik kısımdan daha kısadır, uzunluğu 8 mm' dir ve süperiorda kartilaj yoktur. Üst kısmı fibröz doku ile kaplanarak kanal haline gelmiştir. Anterior kartilaj duvarda insisura Santorini adı verilen iki yarık bulunur.

Kemik kanal, timpanik ve skuamoz kemikler tarafından meydana getirilir ve uzunluğu 14-16 mm' dir. Kemik kanalın anterior ve inferior duvarları ile posterior duvarın alt kısmı timpanik halkadan gelişir. Posterior duvarın üst kısmı ile süperior duvar temporal kemiğin skuamoz parçasından gelişir. Süperior duvar medialde attikten ince bir kemik duvarla, lateralde orta fossadan kalın bir duvarla ayrılır. Posterior duvar mastoid hücrelerle ve Fallopian kanalın vertikal parçası ile komşudur. Inferior duvar kompakt kemikten oluşmakla birlikte bazen ince olabilir veya jugular bulbus üzerinde dehissanslar olabilir. Anterior duvar, glenoid fossanın posterior sınırını oluşturur ve mandibula kondili ile komşudur. Burada da bazen dehissans görülebilir. İstmus ilk kez Bezold tarafından tarif edilmiştir. Daha çok ön çeperin daralmasıyla oluşur, orta 1/3 ile iç 1/3 kısmın birleştiği

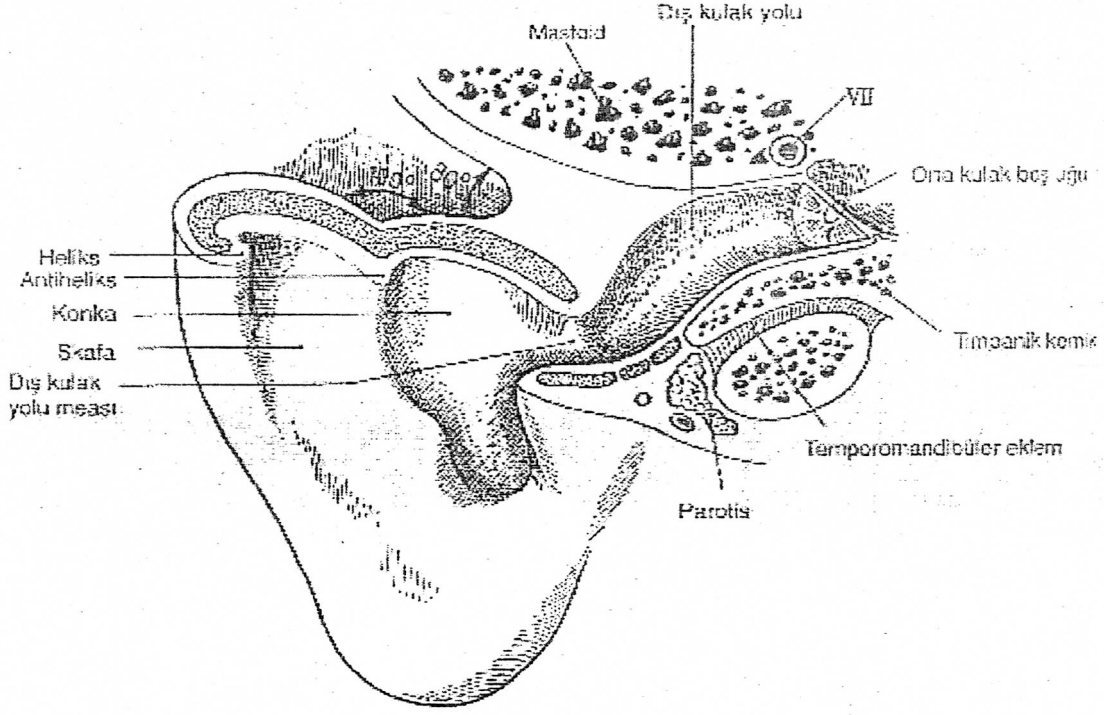
yerdedir. Kulak zarına arkada 2-3 mm, önde 7-8 mm mesafededir. Transmeatal cerrahide istmus önemlidir.^{2,20,56,57}



Resim 3. Dış kulak yolu fibrokartilaj yapısı

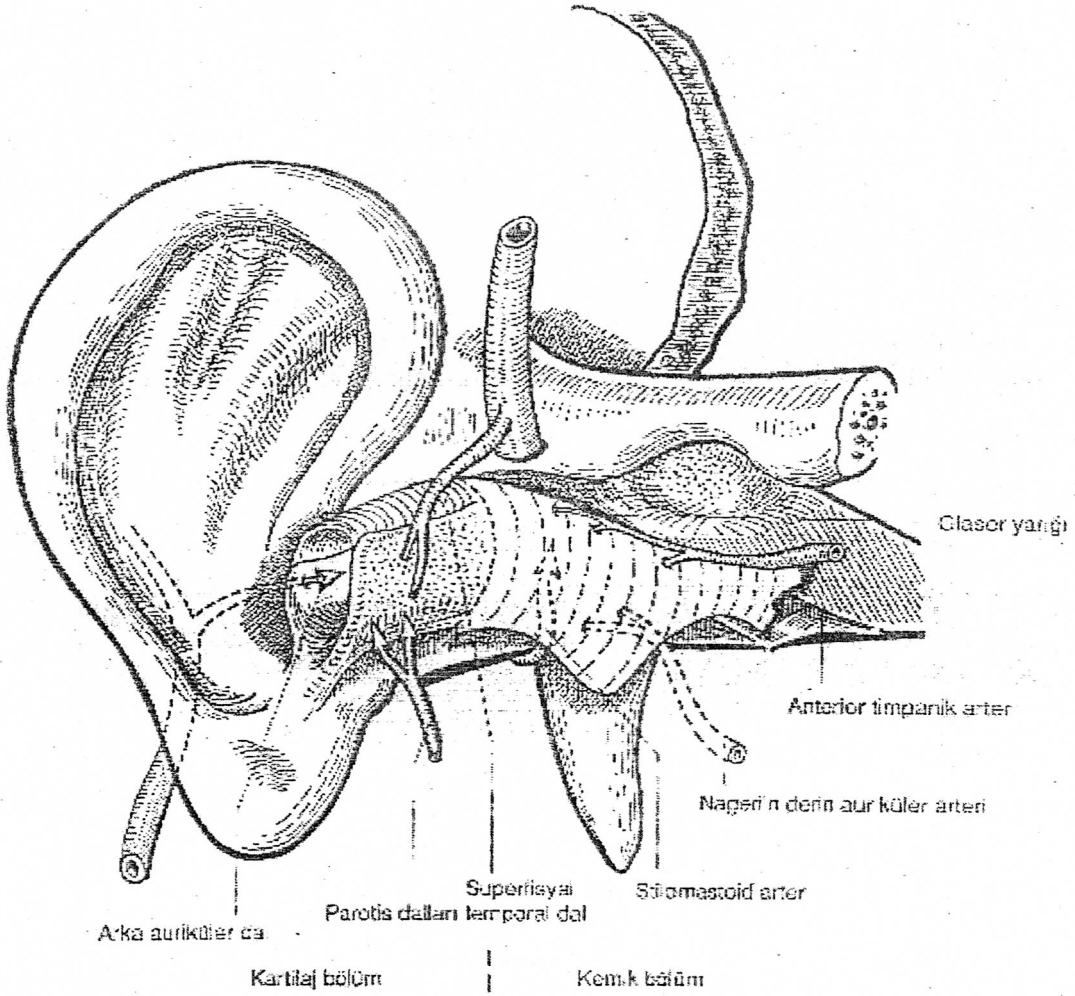
Aurikula ve dış kulak yolu önde süperfisial temporal arterden, arkada posterior aurikular arterden beslenir. Dış kulak yolu medial kısmını internal maksillar arterin timpanik dalı besler. Venöz dönüş; Önde temporal ven, parotis veni ve posterior fasial vene, arkada süperfisial oksipital ven ve temporal vene doğrudur. Dış kulak yolunun çok zengin bir lenfatik ağı

vardır. Dış kulak yolu lateral lenfatikleri tek toplayıcı kanalla pretragal ganglionna akarlar.



Resim 4. Dış kulak yolu kemik bölümü

Dış kulak yolu iç lenfatikleri, digastrik arka karnı altında bir ganglionna akar. Sinirleri: Aurikulanın ve dış kulak yolunun posteroinferior kısmını süperfisial servikal pleksusun aurikular dalı innerve eder. Aurikulotemporal sinir aurikula ön bölümü ile dış kulak yolunun çok küçük bir bölümünü innerve eder. Fasial sinirin intermediat lifleri ile konka ve dış kulak yolu girişi innerve olur. Dış kulak yolu mediali vagusun aurikular dalı ile innerve edilir.^{2,20,56,57}



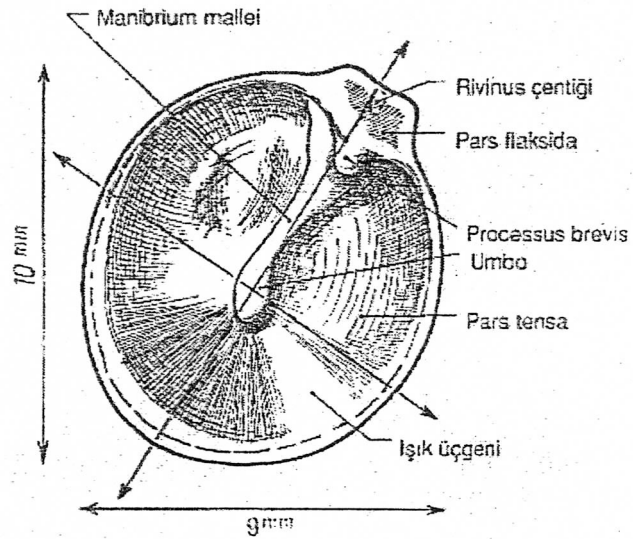
Resim 5. Dış kulak yolu arterleri

Dış kulak yolu cildi aurikula derisi ile devam eder. Kıkırdak kısımda (özellikle arka üst kısımda) deri altı dokusu kalındır. Kemik kısma doğru giderek incelik. Kıkırdak kısımda kıllar, ter bezleri ve sebace glandlar yoğundur. Tragus ile heliks arasında sebace glandlar azdır, serümen bezler vardır. Serümen bezler deri ve deri altı dokuları arasında kahverengi bir tabaka oluşturur. Bu tabaka dış kulak yolunu çepeçevre sarar, kalınlığı kemik dış kulak yoluna yaklaştıkça azalır.

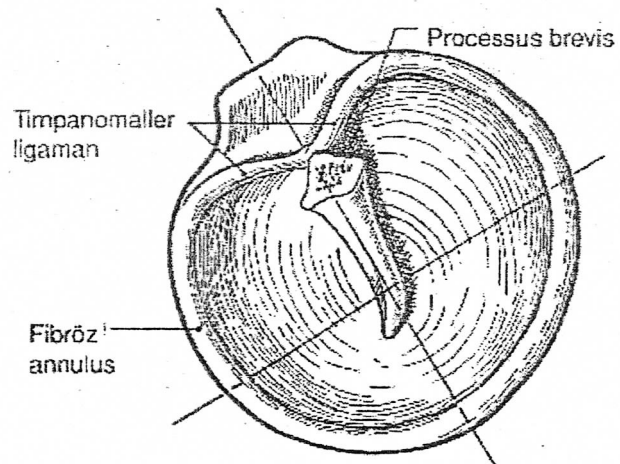
Kulak zarı:

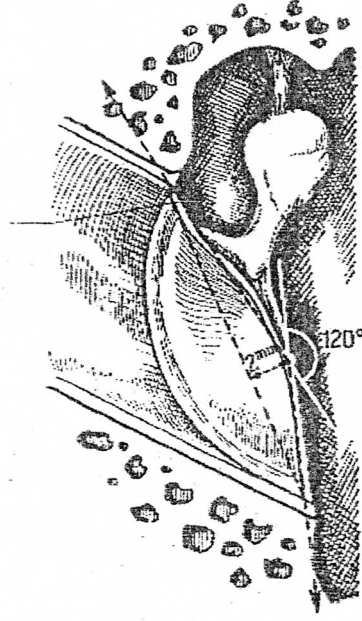
Kulak zarı, irregüler yuvarlak ve hafif koni şeklindedir. Ortalama ağırlığı 14 mg bulunmuştur.⁶⁶ Kalınlığı ve elastisitesi değişmektedir. Merkezde ve periferde daha kalın, bu ikisinin arasında daha incedir. Ortalama kalınlığı 0.1 mm' dir.⁶⁶ Wever ve Lavrance (1954), manubrium aksını göz önüne alarak kulak zarı boyutlarını, vertikal çapı 8.5-10 mm, horizontal çapı 8-9 mm arasında bulmuşlardır.⁸⁰

Resim 6. Kulak zarının lateralinden şematik resmi



Resim 7. Kulak zarı medialini gösteren şematik resim.





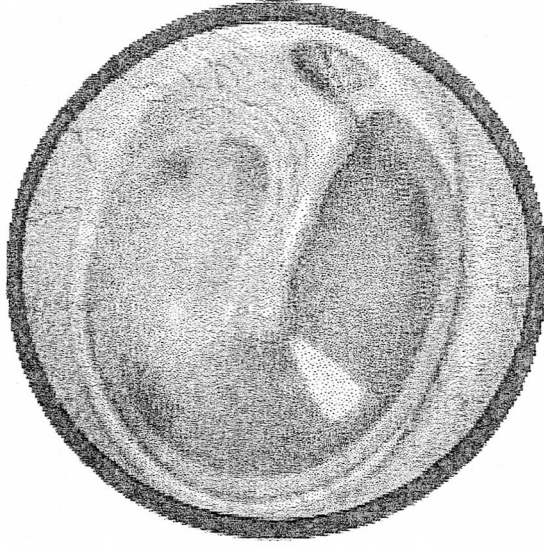
Resim 8. Kulak zarını anteriordan gösteren şematik resim.

Bekesy ve Rosenbith (1951), toplam yüzey alanının 85 mm^2 ve fonksiyonel alanın 55 mm^2 olduğunu saptamışlardır.⁵ Kirikae (1969), kulak zarı elastisitesini $4.9 \times 10^{-8} \text{ dynes/cm}^2$ bulmuştur.³⁴ Bu elastisite, lastik elastisitesine yakındır.

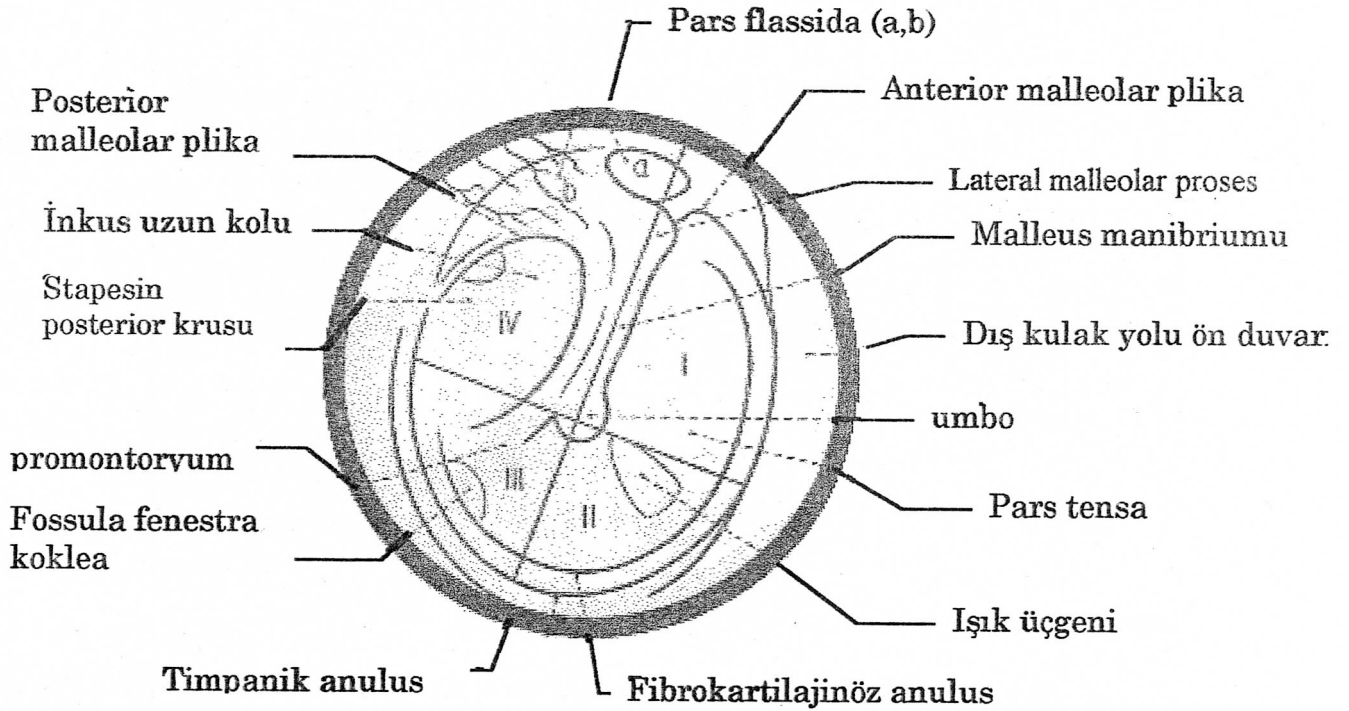
Kulak zarının, epidermis, lamina propria ve mukozadan oluşan üç tabakasının olduğu çok önceleri ortaya konmuştur. Laminanın içte sirküler dışta radyal tarzda olduğu önceden beri bilinmektedir (Politzer 1869, Gerlach 1875).⁶⁶ Lim (1968) elektronmikroskopik çalışmalarında, pars tensanın ultrastrüktürel ayrıntılarını belirlemiştir.³⁶ Epidermal tabaka cilt karakterinde dört tabakadan oluşur (korneum, granülozum, spinozum ve bazal). Stratum granülozum, desmozomlara bağlı ince sitoplazmik mikrofilamentlerle birlikte keratin granülleri içerir. Lamina propria, değişen kollajen fibril ve yapısı bilinmeyen ince fibrillerin karışımından oluşur ve subepitelyal ve submukozal bağ dokusunu meydana getirir (Kawabata ve Ishii, 1971).³³



Şekil 1. Sağ kulak zarının normal boyutları ve yerleşimi.

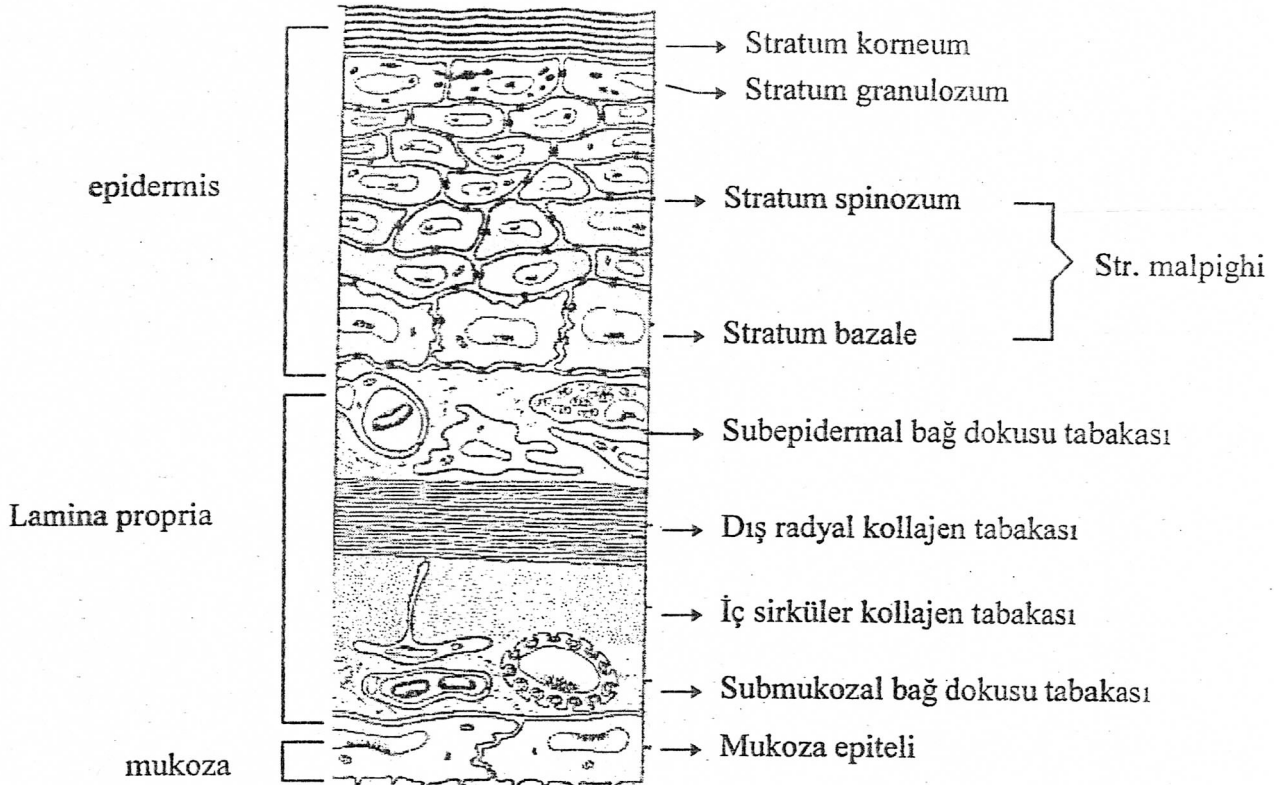


Resim 9. Sağ kulak zarının otoskopik görünümü (Yaklaşık 6 kez büyütülmüştür.)



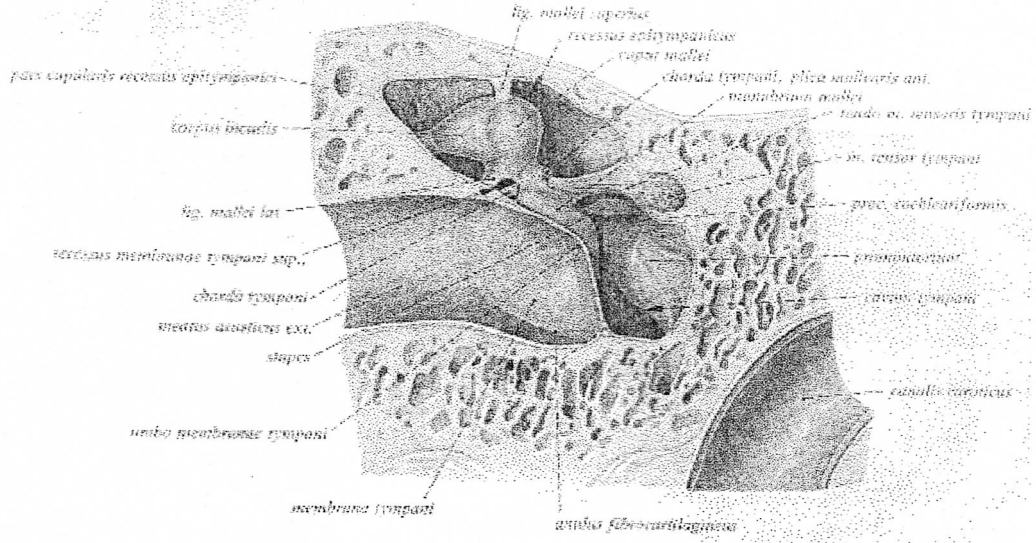
Resim 10. Yukarıda resmi görülen sağ kulak zarındaki anatomik yapıların şematik görünümü. Kulak zarı 4 kadrana bölünmüştür (I-IV). a,b. Pars Flassida.

Dıştaki radyal stratum çok ince fibrillerden oluşurken, içteki sirküler stratum büyük ölçüde kollajen fibrillerinden oluşur. Pars tensada elastik fibriller seyrek. Mukozal tabaka, serbest yüzeyinde çok sayıda mikrovillus bulunan tek katlı epitel hücrelerinden oluşur.^{33,38}

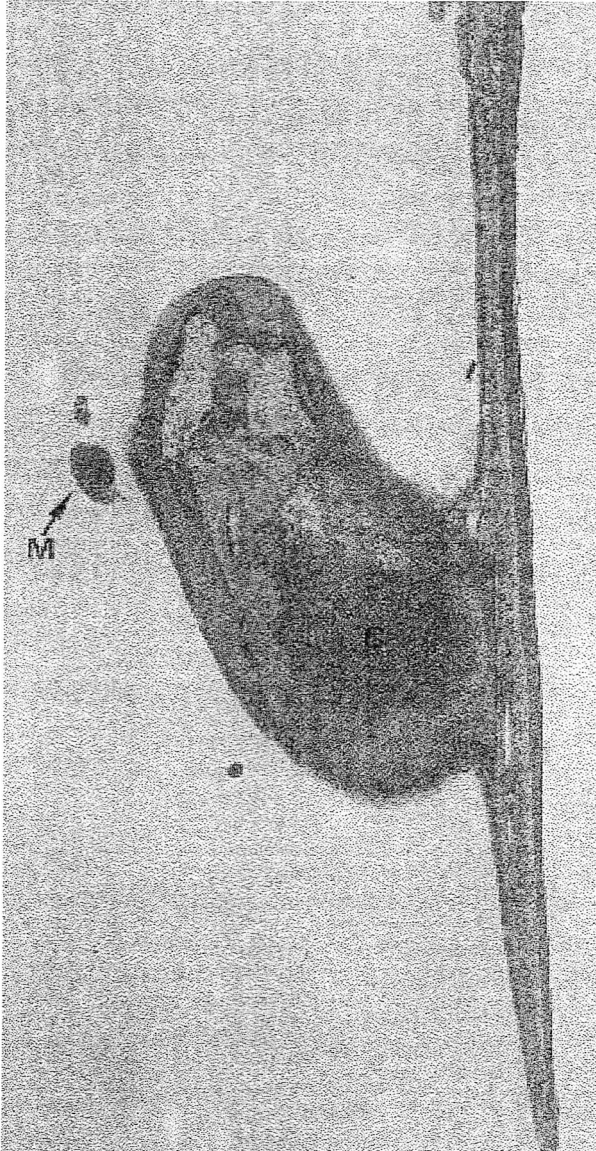


Resim 11. Kulak zarının histolojik yapısı.

Pars flaccida ilk olarak Shrapnell (1832) tarafından tanımlanmıştır ve epidermis, lamina propria ve mukoza tabakasından oluşur. Epidermis, 5-10 tabaka çok katlı yassı epitel hücrelerinden oluşur. Lamina propria, çok miktarda düzensiz yerleşimli kollajen ve elastik fibrillerden, çok sayıda kapiller ve myelinli ve myelinsiz sinir liflerinden meydana gelir. Mukozal tabaka tek katlı epitel hücrelerinden oluşur. Pars flaccida, yaygın olarak kabul edilen görüşün aksine pars tensadan daha kalındır (Lim, 1968).³⁷



Resim 12. Sağ dış kulak yolu, kulak zarı ve orta kulağın frontal kesiti.



Resim13. Kulak zarı ve malleus manubriumunun Hemotoksilen-Eozin ile boyanmış kesiti (X20). (C. Malleus manubriumu. M. Tensor timpani kası).

FİZYOLOJİ

Ses enerjisi, aurikulanın konka bölgesinde toplanarak dış kulak yoluna doğru yönlendirilir. Aurikulanın geniş yüzeyinde toplanan ses enerjisi dış kulak yolu vasıtasıyla kulak zarına daha yoğunlaşarak ulaşır. Dış kulak yolu bir ucu açık basit bir tüp gibi çalışır ve akustik rezonator görevi görür. Aurikula ve dış kulak yolundan kulak zarına gelen ses titreşimleri, kemikçik zincir ve oval pencere vasıtası ile iç kulağa yani perilenfe aktarılmaktadır. Kulak zarı ve kemikçikler sesin akustik resistansı düşük bir ortamdan, resistansı daha yüksek bir ortama enerjisini yitirmeden iletilmesinde rol alarak bir “transformatör” görevini üstlenmektedir. Bu görevi şu özellikleri sayesinde yapar. Kulak zarının yüzeyi stapes taban yüzeyinden yaklaşık 18:1 oranında daha geniştir, böylece kulak zarına gelen basınç 18 kat artırılarak oval pencereye iletilir. İkinci faktör, malleus ve inkusun uzunluk farkına bağlı olarak manivela etkisiyle 3 dB’ lik bir işitme kazancı sağlanır. Üçüncü faktör, kulak zarının kurvatür etkisidir. Bu etkiyle kulak zarının belli bölgeleri daha yüksek amplitüdle titreşir. Kulak zarının akustik impedans etkisi primer olarak yüksek frekanslarda görülür. Böylece kulak zarı ve kemikçikler vasıtasıyla yaklaşık 30 dB işitme kazancı oluşur.²⁰

KULAK ZARI PERFORASYONLARI

Travmatik perforasyonlar:

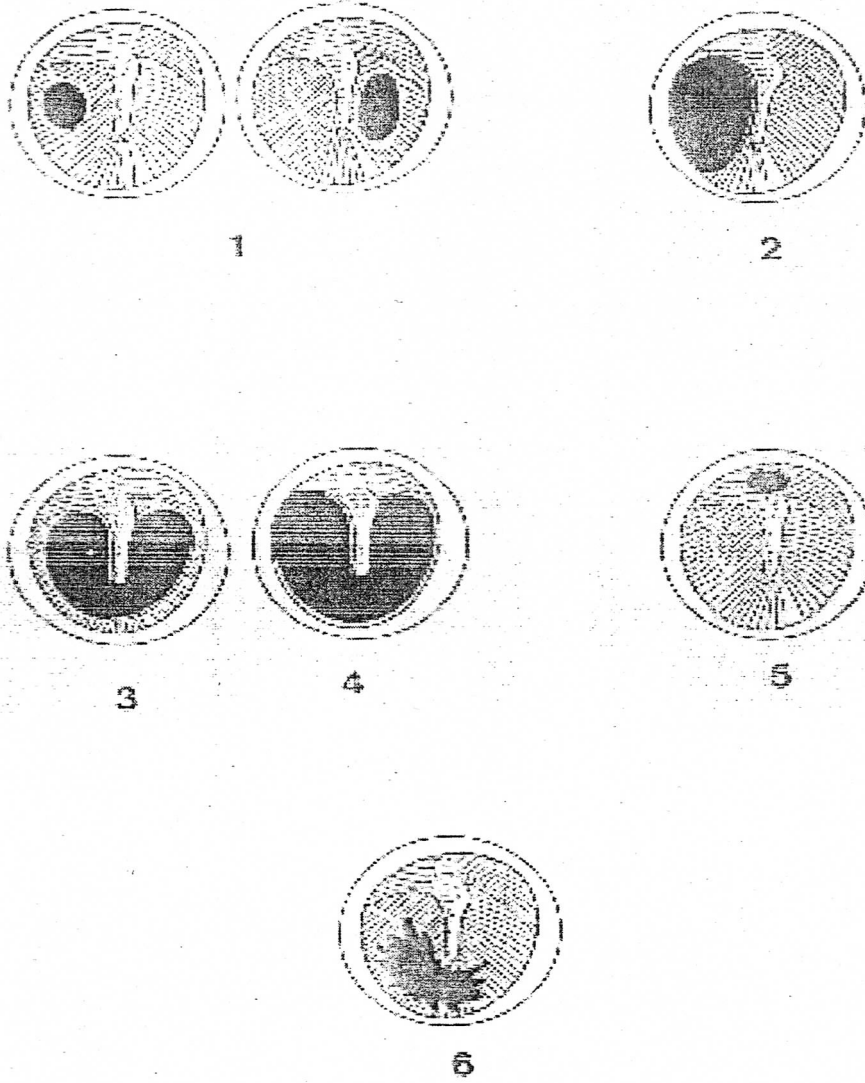
Kafa travmaları ve temporal kemik fraktürleri, kulak üzerine gelen şiddetli darbeler, kulağın sivri yabancı cisimlerle karıştırılması ile travmatik perforasyonlar meydana gelir. Travmalarda orta kulakta kanama olmuş ve hemotimpanum gelişmişse, kan basıncı ile zar perfore olabilir. Travmatik perforasyonlar çeşitli büyüklükte ve biçimde olabilir. Perforasyonun kenarları genellikle düzensizdir. Travmalardan hemen sonra görülürse, perforasyon kenarında kanama noktaları veya kan pıhtıları gözlenebilir. Erken yakalanan vakalarda travmatik perforasyon kendine özgü görünümü ile kolayca tanınır. Aradan zaman geçmişse ve sekonder infeksiyon eklenmişse, mevcut perforasyonun kökeni hakkında karar vermek güçleşir.^{17,76}

İnfeksiyöz perforasyonlar:

Genellikle akut otit seyri sırasında orta kulaktaki eksuda, basınç nekrozuna yol açtığından zar perfore olur. Hastalığın kronikleşmesi ile de perforasyon süreklilik kazanır. Perforasyonlar, zardaki yerine ve genişliğine göre sınıflandırılır. Perforasyon zarın orta kısmında ve anulus fibrosus ile ilişkisiz ise santral, zarın kenarındaki anulus fibrosusla ilişkili ise marjinal, pars flassidada ise attik perforasyon olarak adlandırılır. Perforasyon zarın çoğunu ilgilendiriyorsa subtotal, zarın tamamını ilgilendiriyorsa total perforasyon olarak tanımlanır (Şekil 2). Birden fazla perforasyon tüberküloz, sifilis ve wegner granülo-matosuzu için karakteristiktir. En tehlikeli perforasyonlar attik ve marjinal perforasyonlardır.^{17,20,76}

Kulak zarı perforasyonlarının değerlendirilmesi:

Persistan kulak zarı perforasyonu olan hastalar, kulak burun boğaz kliniklerinin müdavim hastalarının bir kısmını oluşturur.



Şekil 2. Kulak zarı perforasyonları. 1.Santral 2.Marjinal 3.Subtotal
4.Total 5.Attik 6.Travmatik

Kronik perforasyonu olan hastalar işitme kaybından ve ara ara olan kulak akıntısından şikayet ederler. Kulak akıntısı genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu veya kulağa su kaçırılmasını takiben başlar.

Kulak zarı perforasyonunda iyileşmenin durması veya gecikmesi ve bu sürecin mekanizmaları hakkındaki bilgilerimiz henüz yeterli aşamada

değildir.⁷¹ Deneysel kulak zarı perforasyonlarında iyileşme süreci, değişik hayvan türlerinde örneğin kobaylarda,^{75,18} kedilerde,⁴³ kedilerde ve sıçanlarda,⁶² sıçan ve hamsterlerde,⁸ kedi ve ratlarda⁷⁴ araştırılmıştır. Bu araştırmalarda, hiperplastik keratinize skuamöz epitelin konnektif doku içerisine ilerleyerek proliferasyon ile kulak zarı perforasyonlarını nasıl kapattığı tanımlanmıştır. Niçin bazı perforasyonlar spontan iyileşirken, diğerlerinin iyileşmediği sorusuna cevap henüz verilememektedir.⁷¹ Yine perforasyonun kapanmasını geciktiren veya perforasyonun sebat etmesine neden olan mekanizmalar hakkındaki bilgilerimiz yetersiz düzeydedir.⁷¹ Glukokortikoidlerin lokal uygulanmasının dış kulak yolu ve kulak zarında mitotik indeksini azalttığı rapor edilmiştir.⁵⁰ Yine deneysel olarak, kulak zarı perforasyonlarında kortizon uygulanmasının iyileşmeyi geciktirdiği ve perforasyonun persistan olmasına sebep olduğu gösterilmiştir.^{72,73} Sade yaptığı bir çalışmada, kulak zarının mekanik fonksiyonunu yerine getirmesi için pars tensanın kollajen tabakasının bütünlüğünün çok önemli olduğunu bildirmiştir.⁶⁴

Halihazırda kronik perforasyonlar mikrocerrahi yöntemi ile otolog doku greftleri kullanarak başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Deneysel araştırmalarda epitelyal büyüme faktörlerinin perforasyonların kapatılmasında etkisi çalışılmaktadır.^{22,79}

TİMPANOPLASTİ

Modern kulak zarı ve orta kulak cerrahisi, Zollner ve Wullstein'nin kulak zarı perforasyonu tamiri yaptıkları hastaları rapor etmeleriyle başlamıştır (Zollner, 1955, Wullstein, 1956). Ameliyat mikroskobu kullanılarak greft konulmuş, greft olarak da split-thickness veya full-thickness dış kulak yolu cilt greftleri kullanılmıştır. Bu iki Alman kulak cerrahinin "Timpanoplastie" adı altında topladıkları bir seri ameliyatları dünyada geniş ilgi ve heyecan uyandırdı. Kısa sürede dünyanın her yerinde taraftarlar ve uygulayıcılar buldu ve yaygınlaştı. O zamana kadar süren radikal mastoidektomi devri kapandı ve "fonksiyonel kulak cerrahisi" devri başladı. Bu yazarlar yaptıkları ameliyatlara sadece perfore olan zarını kapatmakla kalmamış, aynı zamanda işitmeyi sağlamak için kemikçik zincir üzerinde bazı rekonstrüksiyonlar yapmışlardır. Wullstein 1953' de tahrip olmuş kemikçiklerin rekonstrüksiyonunda özellikle stapes için oval pencereye malleus başını veya inkusun gövdesini yerleştirmiştir. Plester, Wulstrow ve Zöllner ise sağlam kalan ossiküler zinciri kaydırarak veya repoze ederek zincir rekonstrüksiyonuna öncülük etmişlerdir.^{20,76}

Tanım:

Timpanoplasti; timpano-ossiküler sistemin yeniden inşasıdır ve kanaloplasti, miringoplasti ve ossiküloplastiyi içerir. Miringoplasti titreşebilen bir zarın yeniden inşası, kanaloplasti dış kulak yolunun genişletilmesi, ossiküloplastisi ise sesin timpanik membrandan iç kulağa kemikçik zincir yoluyla naklinin sağlanmasına yönelik girişimlerdir.²⁴

Timpanoplasti sınıflaması:

Tip 1: Timpanik membranda perforasyon mevcut ancak kemikçiklerin hepsi intakttır. Sadece timpanik membran rekonstrüksiyonu

yapılır. Kimi yazarlar miringoplasti ile aynı anlamda kullanmakta, kimi yazarlar miringoplastiden farklı olarak tarif etmektedir.

Tip 2: Kemikçik zincir kısmen destrüktedir. Stapes sağlam ve mobildir. Greft malleus veya inkus üzerine konur.

Tip 3: Malleus veya inkus yoktur ancak stapes sağlam ve mobildir. Greft stapes üzerine konur.

Tip 4: İntakt ve mobil footplate varlığında, greft footplate üzerine konur. Orta kulak kavitesi küçültülür.

Tip 5a: Kemikçiklerin olmadığı ve footplate' in fikse olduğu durumlarda lateral semisirküler kanala pencere açma yöntemidir. Stapes krusları olabilir veya olmayabilir. Greft footplate ve fenestrasyon üzerine konur.

Tip 5b: Kemikçiklerin olmadığı ve footplate' in fikse olduğu durumlarda, stapedektomi yapılarak oval pencere üzerine yağ dokusu veya fibröz doku konur ve greft bunun üzerine yerleştirilir.^{15,76,82}

Greft materyalleri:

Timpanik membran perforasyonunun kapatılması için çeşitli otojen, allojen ve heterojen greft materyalleri kullanılmıştır. Timpanoplastide greft implant ve transplant terminolojisi son bir kaç yılda değişmiştir (Frootko 1985). Hastanın kendi vücudundan alınan greft otogrefttir. Allogreft (homogreft), bir diğer insandan alınan grefttir. Ksenogreft (heterogreft), hayvanlardan alınan grefttir.^{1,24,76}

Otojen greftler:

Otojen greftler en popüler greftlerdir. Kolay elde edilebilir özellikte olmaları, immünolojik problemler ortaya çıkarmamaları, masrafsız olmaları ve HIV enfeksiyonu ve Jacob-Creutzfeldt hastalığı açısından risk taşımamaları en önemli avantajlarıdır. Bu greftler; temporal adale fasyası,

tragal perikondrium, konkal perikondrium, tragal veya konkal kartilaj, periosteum, ven duvarı, yağ dokusu, subkutan doku, kornea, kalp kapakçığı fasya lata, dış kulak yolu cildi ve heterotopik (vücudun bir diğer yerinden alınan) cilt greftleridir. İlk olarak dış kulak yolu cildi kullanılmış, daha sonra diğer greftler tarif edilmiştir. Günümüzde en sık olarak temporal adale fasyası ve tragal perikondrium kullanılmaktadır.^{1,4,10,76}

Temporal adale fasyası:

Temporal adale fasyasını timpanoplastide ilk kez Qrtegren (1958, 1959), Heermann (1961) ve Storrs (1961) kullanmıştır. Günümüzde en sık kullanılan otogreft materyaldir. Avantajları şu şekilde sıralanabilir. 1) Alınması kolaydır. 2) Onlay, intermediat veya underlay olarak kullanılabilir. 3) Primer ameliyatta istendiği kadar büyük alınabilir. 4) Birden çok parçalara ayrılarak kullanılabilir, hatta bu parçalar üst üste konulabilir. 5) Timpanik kavite ve dış kulak yolu rekonstrüksiyonu için kullanılabilir. 6) Dış kulak yolu cildi ile birlikte sandviç tekniği şeklinde uygulanabilir.⁷⁶

Tragal perikondrium:

Tragal perikondriumu greft olarak ilk kez Goodhill ve ark. (1964) tarafından kullanılmıştır. Tragal perikondrium hemigreft veya tam greft olarak alınıp kullanılabilir. Tragus üzerine insizyon yaparak cilt eleve edilerek perikondrium alınır. Temporal adale fasyasına benzer şekilde tragal perikondriumun da bazı avantajları vardır; Kolay elde edilebilir, postoperatif surveyde iyi şansa sahip mezodermal grefttir. Total perforasyonu kapatacak kadar büyüklüğe sahiptir.⁷⁶

Greft koyma teknikleri:

Literatürde bir çok greft koyma tekniği bildirilmiş, bazıları rutin bazıları seyrek olarak kullanılmaktadır. Mezodermal greftin, zar bakiyesi ve fibröz anulusa göre yerleştirilme şekline göre iki tip teknik vardır.

- a) Onlay veya overlay teknik,
- b) Underlay teknik.

Onlay teknik şu şekillerde uygulanabilir: Dış kulak yolunun medial kısmındaki ciltle beraber zar bakiyesinin epiteli çıkarılır ve greft fibröz tabaka üzerine serilerek sponjelle desteklenir. Diğer bir yöntem, zar bakiyesinin epiteli ve dış kulak yolu epiteli diseke edilerek eleve edilir, greft serilerek eleve edilen epitel greftin üzerine yatırılır. Bu intermediat veya inlay teknik olarak da adlandırılır. Sandviç teknikte ise zar bakiyesinin epiteli tümüyle çıkarılır ve greftin üzerine dış kulak yolu cildi serilir.⁷⁶

Underlay teknik şu şekillerde uygulanabilir. Timpanomeatal flep oluşturmaksızın greft direkt olarak perforasyondan zarın altına yerleştirilir. Timpanomeatal flep oluşturulur timpanotomi yapılarak greft yerleştirilebilir. Sandviç teknik uygulanabilir, greft underlay yerleştirildikten sonra üzerine dış kulak yolu cildi konulur.⁷⁶

EPİTELYAL MİGRASYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ

Timpanik membranın en dış tabakası olan çok katlı yassı epitelin, eşsiz bir aktivitesi vardır, bu aktivite laterale migrasyon hareketidir. Epitelyal migrasyon timpanik membran ve dış kulak yolunun bütünlüğü ve sağlığı için elzem olan fizyolojik bir fonksiyondur. Kulak zarının ses dalgalarına karşı olan, hassas vibrasyon fonksiyonunun optimum olarak yerine getirilebilmesi için, kulak zarı üzerindeki cansız keratin birikintilerinin uzaklaştırılması gerekir. Migrasyon hareketi timpanik membran ve dış kulak yolunun medial kısmının temizliğini sağlayan bir işlemdir.^{32,49}

Miringoplastide epitel migrasyon hareketi:

Underlay konulan fasya greftini takiben, greftin altında kalan mukoza atrofiye uğrar. Fasya ile mukozanın birleşim yerinde mukoza yavaşça tek kat halinde ilerleyerek greftin medial yüzeyini kaplar. Eksternal yüzeyde keratinize epitel, fasya üzerine migrasyon hareketine başlar ve 6-8 hafta içerisinde, zara konulan greft fasya hem iç hem dış taraftan epitelle kaplanmış olur. Bu esnada vaskülarizasyon malleus, timpanik mukoza ve periferdeki anulustan sağlanır. Yaklaşık 10. günde perivasküler stromadan oluşan yeni fibrositler grefte doğru göç ederler.⁶⁰

Kolestatom oluşumunda migrasyon teorisi:

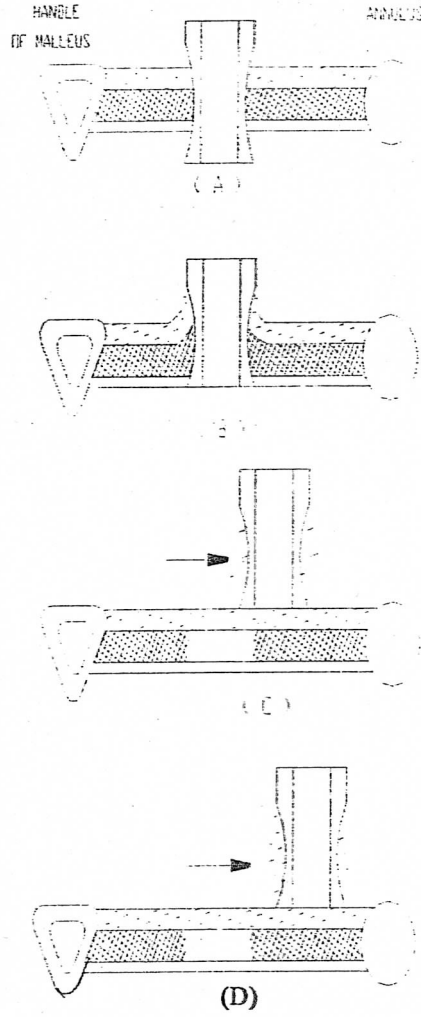
Epitel migrasyon teorisi, keratinize kulak zarı epitelinin zar perforasyonundan orta kulağa geçmesidir (Habermann, 1889). Bu teori klinik gözlemler ve deneysel çalışmalarla desteklenmiştir. Weiss (1958), epitel hücrelerinin yüzey boyunca migrasyonunu göstermiş ve buna "kontakt rehberlik" (contact guidance) adını vermiştir. Diğer bir epitele ulaştığında migrasyonun durduğunu gözlemlemiş ve bunun için de "kontakt inhibisyon" terimini kullanmıştır. Jackson ve Lim (1978),

kedilerde kontakt rehberlik ile keratinize epitelin migrasyonunu, histolojik ve ultrastrüktürel olarak göstermişlerdir. Muhtemelen bazı kulak zarı perforasyonlarında, inflamasyon kulak zarının iç tabakasını oluşturan mukozayı hasara uğratmakta ve böylece dıştaki keratinize epitel içeriye göç etmekte ve kolestatom oluşturmaktadır. Palva ve ark. (1982), insan temporal kemiklerinde bu teorinin histolojik sonuçlarını gösterdiler. McKennan ve Chole (1989), dış kulak yolu fraktürlerinde keratinize epitelin bahsedildiği şekilde kolestatom oluşturduğunu belirtmişlerdir.^{20,44,45,55,61,67}

Ventilasyon tüplerinin atılması:

Her ne kadar ventilasyon tüplerinin (VT) kulak zarından atılma mekanizması tam olarak saptanamamışsa da, bu atılımda epitelyal migrasyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Fakat böyle bir hipotez için henüz deneysel bir bulgu yoktur. Boedts (1978), VT'nin yerleştirilmesini takiben migrasyon mekanizmasının bozulduğunu, pul pul olan epitelin VT'nin yivlerine biriktiğini ve bunun itme veya çekme tarzında mekanik bir hareketle VT'yi zar dışına çıkarabileceğini ortaya atmıştır.^{8,9} Ancak epitel hücrelerinin böyle bir mekanik hareketi yapabilme yeteneğine sahip olduğunu gösteren deneysel delillerden yoksunuz. Gibb (1980), tüpün dış kenarı altında toplanan epitelin, VT'nin sarsılmasına ve yükselmesine sebep olabileceğini ileri sürmüştür.²⁵ O'Donoghue (1984), VT takılı kulak zarında epitelyal migrasyon özelliğinin aynı şekilde devam ettiğini belirtmiş ve VT'nin atılmasını üç fazlı bir mekanizma ile açıklamıştır.⁵³ İlk faz VT' nin kulak zarı seviyesinin üzerine yükseltilmesidir. Bu fibröz tabakadaki kollajen ve elastik fibrillerin VT üzerine uyguladıkları güç neticesinde oluşur. Lokal epitel hücreleri tek katman halinde VT' nin üzerine tırmanırlar ve deskuame olarak burada birikirler. İkinci aşama ise VT' nin bir bütün olarak hareket etmesidir. Bu aşama büyük olasılıkla fibröz doku fibrillerine bağlı olmakta, epitelyal migrasyonunun etkisi ihmal edilecek kadar az

olmaktadır. Üçüncü aşama, zaten yükseltilmiş olan VT' nin kulak zarı ve meatal duvar boyunca migrasyon hareketi ile taşınmasıdır (Şekil 3).



Şekil 3. O'Donoghue'ye göre ventilasyon tüpü atılma mekanizması.

Timpanik membran keratozu ve keratozis obturans:

Timpanik membran keratozu ilk olarak 1993'de Soucek ve Michaels tarafından bildirilmiştir.⁷⁰ Tinnitus şikayeti ile başvuran dört vakalarından ikisinde epitelyal migrasyonun tümüyle paralitik olduğunu, diğer ikisinde

ise anormal anterior migrasyon olduğunu ve timpanik membran üzerinde keratin debrisleri bulunduğunu gözlemişler, keratin debrislerinin sıyrılması ile epitelyal migrasyonun normale döndüğünü ve tinnitusun düzeldiğini rapor etmişlerdir. Epitelyal migrasyonun bozulması veya paralize olmasını, muhtemel infeksiyona bağlı inflamasyonun bazal epidermal hücrelerde hasar oluşturmaya bağlamışlardır. Timpanik membran keratozu keratozis obturansın hafif formu gibi görünmektedir.

Keratozis obturans, derin dış kulak yolunda keratin tıkaçın birikmesine bağlı işitme kaybı ve bazen ağrı olmasıdır. Bu keratin tıkaç bazen basınç etkisiyle dış kulak yolu kemik duvarını erozyona uğratabilir.^{19,70}

III. GEREÇ-YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 1994 ve Ocak 1997 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında prospektif olarak yapıldı. Kulak zarında, epitelyal migrasyon yönü ve hızı 33 olgunun 62 kulağında araştırıldı. Tüm olguların ayrıntılı hikayeleri alınarak, kulak burun boğaz muayeneleri yapıldı. Laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı ve kan biyokimyası çalışıldı. Anemi ve metabolik hastalıkları tesbit edilenler araştırmaya alınmadı. Olgulara araştırmanın özellikleri ve yapılacak işlemler detaylı olarak anlatıldı ve rızaları alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

33 olgudan 4'ünün tek kulağı, 29'unun her iki kulağı araştırmaya dahil edildi. Tek kulağı dahil edilen 4 olgunun diğer kulakları radikal mastoidektomili veya açık kaviteli timpanoplastili olduğu için araştırmaya alınmadı. Araştırmaya 62 timpanik membran alındı ve herbiri 31 timpanik membrandan oluşan iki grup oluşturuldu.

Birinci grupta timpanoplasti yapılan 26 olgunun kulak zarları toplandı. Tek kulağı timpanoplastili 21 olgunun 21 kulak zarı ile her iki kulağına timpanoplasti yapılmış 5 olgunun 10 kulak zarı (toplam 31 kulak zarı) birinci grubu oluşturdu. Birinci gruptaki kulak zarları, timpanoplasti ameliyatı yapıldıktan altı ay sonra, ameliyat olan kulakta sorun olmadığı saptanarak araştırmaya alındı.

İkinci grupta 24 olgunun sağlıklı kulak zarları toplandı. Bir kulağı timpanoplastili 17 olgunun sağlıklı diğer kulak zarı ile sağlıklı 7 olgunun 14 kulak zarı (toplam 31 kulak zarı) ikinci grubu oluşturdu.

Araştırmaya alınan bütün kulak zarlarına, ameliyat mikroskobu altında dış kulak yoluna spekulum yerleştirildikten sonra, malleus manubriumunun üzerine ve 0.5 mm çevresine port kotonla çini mürekkebi sürüldü. Tüm olgulara 12 hafta boyunca kulaklarına su kaçırmamaları ve

duş alırken vazelinli pamukla kulaklarını korumaları söylendi. Her olgu on iki hafta boyunca haftada bir kez kontrole çağrılarak ameliyat mikroskobu altında timpanik membranı incelendi. Tüm olgularda boya işaretinin hareketi gözlemlendi. Pars tensada çini mürekkebinin üç yönde hareketi (anterior, inferior ve posterior), ameliyat mikroskobu altında, anulusa ulaşmaya kadar takip edildi. Boya işaretinin anulusa ulaştığı hafta her üç yön için saptandı ve bu mesafenin manubrium kenarına olan uzaklığı her takipte mikrometre ile ölçülerek kaydedildi. Her üç yöndeki epitel hareketinin günlük hızlarının ortalaması hesaplanarak her bir kulak zarı için tek bir epitelyal migrasyon hızı milimetre/gün olarak hesaplandı. Pars flassidada boya hareketinin hızı ölçülmedi.

Epitelyal migrasyon yönü her kulak zarı için pars tensa ve pars flassidada takip edilerek kaydedildi.

Sonuçlar toplanarak, her iki grup arasında epitelyal migrasyon hızları istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS FOR WINDOWS R.5 bilgisayar programında, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t testi), Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis varyans analizi testi kullanılarak yapıldı. Epitelyal migrasyon yönü AutoCad R.13 bilgisayar programı ile şematize edildi.

IV. BULGULAR

Olguların yaşı 19-53 arasında olup, ortalama yaş 30.4 bulundu. 19 (%57.5)'u kadın ve 14 (%42.5)'ü erkekti. Grup 1'de yaş ortalaması 31.0, grup 2'de yaş ortalaması 29.8 dir. Hiçbir kulak zarında araştırma boyunca infeksiyon ve akıntı saptanmadı.

Grup 1'deki tüm kulak zarları, kulak ameliyatını takiben altı ay sonra araştırmaya alınmışlardı, hepsinde timpanik membran intaktı ve tümünde epitelizasyon tamamlanmıştı. Timpanoplastili kulakların tümü ameliyat öncesi kuru hale getirildi ve takiben ameliyata alındı. Ameliyat öncesi iki kulak zarı totale yakın perfore, dört kulak zarı subtotal perfore, dört kulak zarında attikte retraksiyon cebi, iki kulak zarında marjinal perforasyon ve ondokuz kulak zarında santral perforasyon mevcuttu. 9 olguda orta kulakta timpanoskleroz bloğu mevcuttu. 3 olguda attikte kolestatom saptanarak temizlendi. Bir kulak zarına endaural yaklaşım, diğerlerine postaurikular yaklaşım uygulandı. Tümünde dış kulak yolu ameliyatta korunmuştu. 19 (%61)'una mastoidektomi yapılmış, 12 (%39)'sine mastoidektomi yapılmamıştı. İki kulak zarı ikinci kez ameliyat olmuştu. 29 olguda greft olarak temporal adale fasyası, iki olguda tragal perikondrium kullanılmıştı. Grup 1'deki kulak zarlarının 17'si sol kulak zarı, 14'ü sağ kulak zarı idi (Tablo 1).

Grup 2'deki kulak zarları kulak şikayeti olmayan ve daha önce kulak ameliyatı geçirmeyen, muayene ile normal olan kulak zarlarından oluşmuştu. 16'sı sağ kulak zarı, 15'i sol kulak zarı idi (Tablo 2).

| NO | İSİM | CİNSİYET | YAŞ | SAĞ KULAK | SOL KULAK | E.M.H | MASTOİDEKTOMİ |
|----|------|----------|-----|--------------|--------------|-------|---------------|
| 1 | GA | K | 34 | | + | 0.065 | + |
| 2 | NG | K | 24 | + | | 0.060 | + |
| 3 | AS | K | 25 | + | | 0.063 | - |
| 4 | AS | K | 25 | | + | 0.058 | - |
| 5 | FA | K | 38 | | + | 0.072 | + |
| 6 | NK | K | 19 | + | | 0.065 | + |
| 7 | NK | K | 19 | | + | 0.063 | + |
| 8 | MS | K | 23 | + | | 0.067 | - |
| 9 | MS | K | 23 | | + | 0.058 | + |
| 10 | YU | K | 22 | + | | 0.061 | + |
| 11 | MY | K | 23 | | + | 0.058 | + |
| 12 | GÇ | K | 49 | + | | 0.063 | + |
| 13 | GÇ | K | 49 | | + | 0.064 | + |
| 14 | AA | K | 53 | | + | 0.070 | - |
| 15 | İÇ | E | 37 | | + | 0.069 | - |
| 16 | ÖA | E | 20 | | + | 0.053 | + |
| 17 | BS | E | 21 | | + | 0.079 | - |
| 18 | EE | E | 27 | + | | 0.071 | - |
| 19 | HG | E | 21 | | + | 0.067 | - |
| 20 | CT | E | 31 | + | | 0.061 | + |
| 21 | CT | E | 31 | | + | 0.069 | + |
| 22 | RA | E | 22 | + | | 0.063 | + |
| 23 | SÇ | K | 40 | + | | 0.069 | - |
| 24 | AG | K | 42 | + | | 0.058 | - |
| 25 | EA | K | 37 | | + | 0.053 | - |
| 26 | FO | K | 46 | + | | 0.061 | + |
| 27 | MA | E | 35 | | + | 0.068 | - |
| 28 | MK | E | 31 | + | | 0.067 | + |
| 29 | HA | E | 35 | | + | 0.055 | + |
| 30 | FS | E | 27 | + | | 0.059 | + |
| 31 | AK | E | 32 | | + | 0.072 | + |

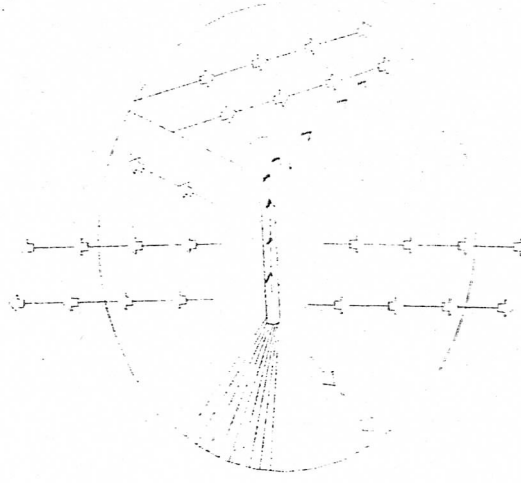
Tablo 1. Grup I' deki kulak zarlarının genel özellikleri (E.M.H. Epitelyal migrasyon hızı).

| NO | İSİM | CİNSİYET | YAŞ | SAĞ KULAK | SOL KULAK | E.M.H |
|----|------|----------|-----|-----------|-----------|-------|
| 1 | GA | K | 34 | + | | 0.068 |
| 2 | NG | K | 24 | | + | 0.061 |
| 3 | FA | K | 38 | + | | 0.074 |
| 4 | YU | K | 22 | | + | 0.065 |
| 5 | MY | K | 23 | + | | 0.060 |
| 6 | AA | K | 53 | + | | 0.071 |
| 7 | ÖA | E | 20 | + | | 0.058 |
| 8 | İÇ | E | 37 | + | | 0.065 |
| 9 | EE | E | 27 | | + | 0.073 |
| 10 | HG | E | 21 | + | | 0.074 |
| 11 | RA | E | 22 | | + | 0.071 |
| 12 | SÇ | K | 40 | | + | 0.068 |
| 13 | FO | K | 46 | | + | 0.064 |
| 14 | MK | E | 31 | + | | 0.072 |
| 15 | HA | E | 35 | + | | 0.057 |
| 16 | FS | E | 27 | | + | 0.066 |
| 17 | AK | E | 32 | + | | 0.073 |
| 18 | MK | K | 31 | + | | 0.067 |
| 19 | MK | K | 31 | | + | 0.071 |
| 20 | NA | E | 27 | + | | 0.075 |
| 21 | NA | E | 27 | | + | 0.061 |
| 22 | AT | E | 26 | + | | 0.080 |
| 23 | AT | E | 26 | | + | 0.075 |
| 24 | SS | K | 26 | + | | 0.064 |
| 25 | SS | K | 26 | | + | 0.069 |
| 26 | HG | K | 29 | + | | 0.067 |
| 27 | HG | K | 29 | | + | 0.063 |
| 28 | NT | K | 30 | + | | 0.067 |
| 29 | NT | K | 30 | | + | 0.060 |
| 30 | SH | K | 27 | + | | 0.060 |
| 31 | SH | K | 27 | | + | 0.065 |

Tablo 2. Grup II' deki kulak zarlarının genel özellikleri (E.M.H. Epitelyal migrasyon hızı).

Epitel migrasyon yönü:

Tüm kulak zarlarında çini mürekkebinin pars tensada radyal olarak hareket ettiği gözlemlendi. Anteriyorda malleus manubriumunun ön kenarından anulusa doğru en kısa yolla ulaşacak şekilde boyanın radyal hareketi gözlemlendi. Manubriumun inferior ve posterior kenarlarına sürülen boyanın da yine benzer şekilde anulusa en kısa yolla ulaşacak tarzda radyal hareketi gözlemlendi. Pars flassidada boya hareketi, bu bölgenin iyi gözlenip takip edilebildiği 8 vakada incelendi. Pars flassida bölgesinde boyanın posterosüperior yönde hareket ettiği gözlemlendi. Manubriumun tam üzerine sürülen boyanın süperiora hareket ettiği, malleusun lateral prosesine ulaştıktan sonra pars flassidadaki boya hareketi yönüne uygun hareket ettiği gözlemlendi. Timpanoplasti yapılan kulak zarlarında hareket yönünün normal kulak zarlarındaki gibi olduğu gözlemlendi, fakat manubriumun tam üzerindeki hareketin yönü miringoplastili kulaklarda tam olarak değerlendirilemedi. Normal kulak zarındaki epitel migrasyon hareketinin yönü şekil 4' te şematik olarak gösterildi.



Şekil 3. Epitelyal migrasyon hareketinin pars tensa, pars flaccida ve manubrium üzerindeki yönleri

Epitelyal migrasyon hızı:

Toplam 62 kulak zarında epitelyal migrasyon hızı 0.066 mm/gün olarak bulundu. Grup 1'de 0.064 mm/gün, grup 2'de 0.067 mm/gün bulundu. Gruplar arasında ortalama epitelyal migrasyon hız (EMH) farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 1, $t = -1.90$, $p > 0.05$).

| | n | EMH | |
|--------|----|-------|-------|
| | | x | SS |
| Grup 1 | 31 | 0.064 | 0.006 |
| Grup 2 | 31 | 0.067 | 0.006 |
| Toplam | 62 | 0.066 | 0.006 |

İstatistik: $t = -1.90$

$p = 0.063$

Tablo 3. Her iki gruptaki EMH ortalamalarının karşılaştırılması.

17 olgunun 34 kulak zarı, bir kulak miringoplastili diğer kulak normal olduğu için bu kulak zarları birbiri ile karşılaştırıldı ve aradaki fark anlamlı bulunmadı ($U=105, p>0.05$).

Grup 2'deki bu 17 kulak zarı ile yine grup 2'deki diğer 14 kulak zarı arasında EMH ortalamaları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($U=77, p>0.05$).

Grup 2'de 31 miringoplastili kulak zarının 19 tanesi aynı seansta mastoidektomi yapılmış olgulardı ve 12 tanesine mastoidektomi yapılmamıştı. Grup 2'nin kendi içinde mastoidektomi yapılanlar ile yapılmayanların EMH' ları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($U=66.5, p>0.05$).

Sağ kulak zarı ile sol kulak zarı EMH' ları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($U=101.5, p>0.05$). Yine cinsiyet arasında da fark tesbit edilmedi ($t = -1.92, p>0.05$).

Yaşlar onarlı gruplara ayrılarak EMH değerleri karşılaştırıldığında fark saptanmadı (Tablo 2, $KW = 1.62, P > 0.05$).

| Yaş Grupları | n | EMH | |
|--------------|----|-------|-------|
| | | x | Sx |
| 19-28 | 31 | 0.065 | 0.001 |
| 29-38 | 22 | 0.066 | 0.001 |
| 39-48 | 5 | 0.064 | 0.002 |
| 49 + | 4 | 0.067 | 0.002 |
| Toplam | 62 | 0.066 | 0.001 |

İstatistik: KW= 1.62 p= 0.65

Tablo 4. EMH değerlerinin yaş gruplarına göre karşılaştırılması

V. TARTIŞMA

Epitelyal migrasyon timpanik membran ve dış kulak yolunun bütünlüğü ve sağlığı için elzem olan fizyolojik bir fonksiyondur. Kulak zarının ses dalgalarına karşı olan hassas vibrasyon fonksiyonunun optimum olarak yerine getirilebilmesi için, kulak zarı üzerindeki cansız keratin birikintilerinin uzaklaştırılması gerekir. Migrasyon hareketi bu temizliği yapar.^{32,49}

Epitel migrasyon yönü:

Yayınlanan araştırmalarda değişik gözlemciler, insan kulak zarını boya ile işaretleyerek hareket yönünü tarif etmişlerdir. Stinson (1936), kulak zarında hareketin, kulak zarı boyunca anteriordan posteriora olduğunu bildirmiştir.⁴⁸ Litton (1963), boya hareketinin umbodan periferde radyal şekilde olduğunu göstermiştir.³⁹ Migratuvar yön üzerine geniş bir araştırmayı Alberti 1964 yılında yapmış, önce küçük bir grupta araştırmış ve hareketin sentrifugal olduğunu gözlemiş, daha sonra büyük bir grupta yaptığı araştırmada boya hareketinin umbodan periferde radyal tarzda olduğunu bildirmiştir.³ Litton ve Alberti pars flassidada da hareketin radyal tarzda olduğunu rapor etmişlerdir.

O'Donoghue ile Makino ve Amatsu, Alberti'nin araştırmasına benzer bir araştırma yapmıştır ve bu yazarlar normal kulak zarının pars tensasında A, B, C olmak üzere üç tip migrasyon şekli saptamışlardır.^{54,41} A ve B tiplerinde migrasyon ışınsaldır, umbodan başlar ve Alberti'nin bulgularına uymaktadır. C tipi, epitelyal migrasyonun malleus manubriumundan başladığını bildirmişlerdir. Yine bu yazarlara göre pars flassidada iki tip epitel migrasyonu olmakta, birinci tipte migrasyon manibriumdan başlayıp pars flassidayı boylu boyunca geçmekte, ikinci tipte, migrasyon ön ve arka malleolar plikalar boyunca olmaktadır.

Michaels ve Soucek (1990, 1991), Hopkins endoskopları ile kulak zarına boya işareti koyarak migrasyonun yönünü araştırmışlar ve yaşayan kulak zarında hareketin iki yönünü saptamışlardır.^{47,48} Pars flassida bölgesinde hareket her zaman posterosüperior yönde olmakta ve o bölgeye uyan derin dış kulak yoluna doğru olmaktadır. Manubrium üzerindeki boya işareti manubriumun uzun eksenine boyunca önce süperior yönde hareket etmekte, lateral prosese ulaşmakta ve buradan itibaren posterior ve süperiora yani pars flassida epitelinin migrasyon yönünü izlemektedir. Yazarlar bu iki bölge (pars flassida ve manubrium yüzeyi) skuamöz epitelinin zon 1 olarak adlandırmışlar ve bu iki bölgenin embriyolojik olarak aynı şekilde geliştiğini ifade etmişlerdir. Pars tensada hareket şu şekildedir: Lateral prosesin önünde boya işareti anterior ve süperiora, lateral prosesin arkasında posterior ve süperiora olmaktadır. Manubriumun kenarlarındaki boya işaretleri, anteriorda, inferiorda ve posteriorda kulak zarının kenarına en kısa yoldan ulaşacak şekilde radyal ve sentrifugal tarzda hareket ederler. Yazarlar pars tensayı embriyolojik olarak ikinci bölge olarak değerlendirmekte ve zon 2 adını vermişlerdir.⁴⁸

Biz araştırmamızda hem normal kulak zarlarında, hem de timpanoplastili kulak zarlarında pars tensada manubriumun kenarlarındaki boyanın hareketinin anterior, inferior ve posterior yönde radyal ve sentrifugal tarzda olduğunu saptadık. Pars flassidada hareketin posterosüperior yönde olduğunu gözlemledik. Yine manubrium yüzeyindeki boya işaretinin önce süperiora hareket ettiğini, lateral prostesten itibaren posterosüperiora hareket ederek zarın kenarına ulaştığını saptadık.

Epitel migrasyon hızı:

Kulak zarı epitelyal migrasyon hızı ile ilgili ilk iki çalışmada yazarlar hızı tahmini olarak hesaplamışlardır. Litton çalışmasında EMH' nin 0.05 mm/gün olduğunu rapor etmiş, fakat hangi metodla bu hızı bulduğunu belirtmemiştir.³⁹ Yine aynı yazar, rekürren eksternal otitli iki hastada hızın 0.01 mm' ye kadar düştüğünü bildirmiştir.

Alberti, EMH' yı kulak zarının literatürde belirtilen değişik parametrelerine göre, boya işaretinin bir yerden diğer yere geçişini oranlayarak hesaplamış ve ortalama günlük migrasyon hızının 0.089 ila 0.157 mm olduğunu bildirmiştir.³ Hatta yazar kulak zarının değişik bölgelerinde EMH' yı hesaplamış ve umboda hareketin perifere göre daha yavaş olduğunu bildirmiştir. Migrasyon hızının merkezden perifere doğru hafifçe arttığını, ortalama hızının ise bir elin baş parmağı tırnağı büyüme hızına eşit bulunduğunu kaydetmiştir. En hızlı migrasyonu dış kulak yolu anterior kemik duvarında saptamıştır.

Michaels ve Soucek (1991) yaptıkları araştırmada Hopkins endoskopları ile boya hareketini takip etmişler, fakat EMH için net bir rakam hesaplamamışlardır.⁴⁸ Bu yazarlar Litton ve Alberti'nin hesaplamalarını sağlıklı bulmadıklarını kaydetmişler ve kendi çalışmalarında; umboda boyanın süperior ve takiben pars flassidayı posterosüperiordan 9-11 haftada terkettiğini. manubriumun anterior ve posterior kenarındaki boyanın anterior ve posterior yönde 6-7 haftada kulak zarının kenarına ulaştığını, umbodan inferiora boyanın 9-11 haftada ulaştığını rapor etmişlerdir. Endoskoplarla fotoğraf kaydının, her kontrol kaydı sırasında küçük açı farkının iki fotoğrafı karşılaştırmayı engellemesi ve yine endoskoplarla kulak zarının boyutlarının ölçülememesi nedeniyle günlük EMH' yı hesaplayamadıklarını bildirmişlerdir.

Proops ve Boxall kulak zarı epiteli ve kolestatoma epitelinin invitro hücre kültürlerinde elektron mikroskobu ile yaptıkları incelemede *enmasse* hareket rapor etmişler, vücudun diğer bölge epidermislerinde bu hareketin olmadığını belirtmişler ve bu hareketin günlük hızının 1 mm olduğunu bildirmişlerdir.^{59,61}

Zi-Xiang Yi ve ark. mongolian gerbilde yaptıkları kulak zarı epitelyal migrasyon araştırmasında, hayvanları yaşlarına göre üç gruba ayırmışlar ve yaşlandıkça EMH'nın yavaşladığını saptamışlardır.⁸³ Gençten yaşlanmaya doğru EMH sırasıyla 116 µm/gün, 113 µm/gün ve 86 µm/gün bulmuşlar. Yazarlar, kulak zarı ve dışkulak yolunda keratozis ve debris birikmesinde EMH'nın azalmasının en önemli faktör olduğunu belirtmektedir.

Pau ve Hartwein, radikal kaviteelerin cerrahi obliterasyonunu takiben çini mürekkebi ile yaptıkları çalışmada, epitelyal migrasyonun kaviteyi temizleyen bir mekanizma tarzında çalıştığını bildirmişlerdir.⁵⁸

Bonding ve Charabi, mastoid kavitede epitelyal migrasyonun normal kulaklardaki epitelyal migrasyonla karşılaştırma amacıyla yaptıkları çalışmada, aynı mastoid kavitede kayda değer farklı migrasyon hızları gözleendiğinden normal kulaklardaki epitel hızıyla karşılaştırılamayacağını bildirdiler.¹¹

Youngs, yaptığı çalışmada 20 mastoid kavitenin 17'sinde epitelyal migrasyonun gözleendiğini, tüm vakalarda hareketin medialden laterale ve dış kulak yolu girişine doğru olduğunu rapor etmiştir.⁸⁵

Moriarty ve ark. unilateral kolestatomlu olguların diğer normal kulakları ile karşılaştırmalı olarak yaptıkları epitel migrasyon hızı çalışmalarında; her iki tarafta da epitelyal migrasyon hızını aynı bulmuşlardır.⁵¹

Biz ameliyat mikroskobu altında açılı mikrometre ile boya işaretini anterior, inferior ve posteriordan manubriuma olan uzaklığını ölçerek ortalamasını aldık. Normal kulak zarlarında 0.067 mm/gün ve timpanoplastili kulak zarlarında 0.064 mm/gün bulduk. Her iki grup arasında epitelyal migrasyon hız farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatürde standart EMH değeri olarak bir rakam vermek mümkün değildir. Yapılan çalışmalarda ölçüm metodu ve elde edilen sonuçların güvenilirliği konusunda eleştiriler getirilmektedir. Bununla birlikte çeşitli araştırmalarda elde edilen değerler yukarıda verilmiştir. Bu değerler arasında bizim sonuçlarımızdan daha yüksek ve daha düşük değerler mevcuttur. Fakat bizim asıl amacımız; normal kulak zarları ile timpanoplastili kulak zarları arasında EMH'nın değerlendirilmesidir. Elde ettiğimiz sonuçlar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Timpanoplastili kulak zarlarında epitelyal migrasyon hakkında yapılmış mukayeseli bir araştırmaya, Mart 1997 tarihine kadar olan literatürde rastlanmamıştır. Cura makalesinde 1966'da yayınlanan bir makaleye dayanarak timpanoplastili zarlarda da EMH'nın normal kulak zarlarındaki gibi olduğunu bildirmektedir.²¹

Epitelyal migrasyon hızı bizim çalışmamızda normal ve timpanoplastili kulak zarlarında birbirine yakın değerler olarak bulunmuştur. İstatistiksel değerlendirmede normal ve timpanoplastili kulak zarlarında anlamlı fark bulunmadı.

V. SONUÇ

1. Epitelyal migrasyon yönü pars tensada manubrium kenarından radyal ve sirkümferensiyel tarzda en kısa yoldan anulusa ulaşacak şekildedir. Manubriumun hemen üzerindeki boyanın hareketi süperiora pars flassidaya ulaşır ve takiben pars flassida da posterosüperior yönde hareket eder. Hareket yönleri normal kulak zarı ve timpanoplastili kulak zarında benzer özelliktedir.

2. EMH normal kulak zarında 0.067 mm/gün ve timpanoplastili kulak zarında 0.064 mm/gün saptandı ve arada istatistiksel fark saptanmadı.

VI. ÖZET

Kulak zarı ve dış kulak yolu epidermisinde, vücudun diğer bölgelerindeki epidermiste görülmeyen özel bir migrasyon hareketi vardır. Bu epitelyal migrasyon klinik bir öneme sahiptir. Timpanoplastili kulak zarlarında epitelyal migrasyonun özellikleri ile normal kulak zarındaki epitelyal migrasyonun özelliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

33 olgunun 62 kulak zarında epitelyal migrasyon yönü ve hızı araştırıldı. İki grup oluşturuldu. Birinci grupta; İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında Kasım 1994 ve Ocak 1997 tarihleri arasında timpanoplasti yapılmış, çalışma kriterlerine uyan 31 kulak zarı toplandı. İkinci grupta normal kulak zarları toplandı. Ameliyat mikroskobu altında kulak zarlarına çini mürekkepi ile işaret konularak boyanın hareketi periyodik olarak takip edildi ve günlük hareket hızı saptandı. Epitelyal migrasyon yönü pars tensada radyal ve sirküferensiyel, pars flaccida da posterosüperior yönde olduğu ve her iki grupta da benzer olduğu saptandı. EMH 1.grupta 0.064 mm/gün, 2.grupta 0.067 mm/gün saptandı.

İki ortalamanın arasındaki farkın önemlilik testi (t-testi) kullanılarak yapılan istatistiksel analizde fark anlamlı bulunmadı.

VII. KAYNAKLAR

1. Adkins WY. Composite Autograft for Tympanoplasty and Tympanomastoid Surgery. *Laryngoscope*. 1990; 100:244-247
2. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikroşirürjisi I-II. Ongun Kardeşler, Ankara
3. Alberti PW. Epithelial migration on the tympanic membrane. *J Laryngol Otol*. 1964; 74: 808-830
4. Alleva M, Paparella MM, Morris MS, da Costa SS. The flexible/Intact-Bridge Tympanomastoidectomy Technique. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1989; 22:41-47
5. Bekesy G von, Rosenbilth WA. The mechanical properties of the ear. In: *Handbook of experimental psychology*. Steven SS (Ed). John Wiley and Sons, New York , 1951; pp 1075-1115
6. Bigelow DC, Swanson PB, Saunders JC. The effect of tympanic membrane perforation size on umbo velocity in the rat. *Laryngoscope* 1996; 106: 71-76
7. Boedts D, Kuijpers W. Epithelial migration on the tympanic membrane. An experimental study. *Acta Otolaryngol*. 1978; 85: 248-252
8. Boedts D. The tympanic epithelium in normal and pathological conditions. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1978; 32: 295-420
9. Boedts D. Tympanic epithelial migration. *Clin Otolaryngol*. 1978; 3: 249-253
10. Boedts D, De Cock M, Andries L, Marquet J. A scanning electron-microscopic study of different tympanic grafts. *Am J Otol*. 1990; 11: 274-277
11. Bonding P, Charabi S. Epithelial migration in mastoid cavities. *Clin Otolaryngol*. 1994; 19: 306-309

- 12.Boxall JD, Proops DW, Michaels L. An investigation of the squamous cell epithelium of the human larynx by the method of tissue culture. J Otolaryngol. 1986; 15: 85-88
- 13.Boxall JD, Proops DW, Michaels L. The specific locomotive activity of tympanic membrane and cholesteatoma epithelium in tissue culture. J Otolaryngol. 1988; 17: 140-144
- 14.Boxall JD, Proops DW, Michaels L. Scanning electron microscopy of the tympanic membrane epithelium during in vitro migration. J Otolaryngol 1990; 19: 57-61
- 15.Çakır N. Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi. Nobel İstanbul 1996
- 16.Cecire AA, Gibson WPR. Epithelial migration in the external auditory canal and the movement of the condro-osseous junction. J Otolaryngol 1991; 20: 30-32
- 17.Cingi E. Kulak zarı. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları. Etam A.Ş, Eskişehir, 1995: 103-105
- 18.Clawson JP, Litton WB. The healing process of tympanic membrane perforations. Trans Am Acad Ophtalmol Otolaryngol. 1971; 75: 1302-1312
- 19.Corbridge RJ, Michaels L, Wright T. Epithelial migration in keratosis obturans. Am J Otolaryngol. 1996; 17: 411-414
- 20.Cummings CW (Editors). Otolaryngology -Head and Neck Surgery V: IV Mosby Year Book, St. Louis 1993
- 21.Cura O. Kulak zarı ve dış kulak yolu epitelial migrasyonu. Ankara Otolaringoloji Derneği 1. Uluslararası "Kronik otitis media ve tedavisi" Sempozyumu. Ankara, Mayıs 1988
- 22.Dvorak DW, Abbas G, Stevenson S, Welling B. Repair of Chronic tympanic membrane perforations with long-term epidermal growth factor. Laryngoscope 1995; 105: 1300-1304

- 23.El-Seifi A, Fouad B. The fibrous annulus in myringoplasty. *J Laryngol Otol.* 1992; 106:116-119
- 24.Fisch U. Çeviri: Uluğ T. Timpanoplasti, Mastoidektomi ve Stapes Cerrahisi. Nobel, İstanbul, 1996
- 25.Gibb AG. Long-term assessment of ventilating tubes. *J. Laryngol. Otol.* 1980; 94: 39
- 26.Hartley C, Birzgalis AR, Hartley RH, Lyons TJ, Farrington WT. External ear cholesteatoma case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 868-870
- 27.Igarashi Y, Kwamata S. The fine structure of the guinea pig tympanic membrane with special reference to the fiber arrangement. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993; 504: 140-142
- 28.Johnson A, Hawke M. Cell shape in the migratory epidermis of the external auditory canal. *J Otolaryngol* 1985; 5: 273-281
- 29.Kakoi H, Anniko M, Pettersson CA. Auditory epithelial migration: I. Macroscopic evidence of migration and pathways in rat. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1996; 116: 435-438
- 30.Kakoi H, Anniko M. Auditory epithelial migration: II. Morphological evidence for auditory epidermal cell migration in rat. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1996; 116: 850-853
- 31.Kakoi H, Anniko M. Auditory epithelial migration: IV. Light and scanning electron microscopic studies of the tympanic membrane and external auditory canal in the mouse. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1996; 58: 136-142
- 32.Kakoi H, Anniko M, Kinnefors A, Rask-Andersan H. Auditory Epidermal Cell Migration. VII. Antigen Expression of Proliferating Cell Nuclear Antigens, PCNA and Ki-67 in Human Tympanic Membrane and External Auditory Canal. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117:100-108

33. Kawabata I, Ishii H. Fiber arrangement in the tympanic membrane. Scanning electron microscope observations. *Acta Otolaryngol (Stock)*. 1971; 72: 243-254
34. Kirikae I. Physiopathology of the middle ear. Refresher audio-visual course, August 9, 1969 (Mexico). University of Tokyo Press, Tokyo, 1969.
35. Kumazawa T, Iwano T, Ushiro K, Tsuruhara K, Hosoda Y, Doi T. Tubotympanoplasty. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)*. 1993; 500:14-17
36. Lim DJ. Tympanic membrane. Electron Microscopic observation . Part I: Pars tensa. *Acta Otolaryngol Suppl (Stock)* 1968: 398; 5-28
37. Lim DJ. Tympanic membrane. Part II: Pars flaccida. *Acta Otolaryngol (Stock)* 1968: 66; 515-532
38. Lim DJ. Structure and function of the tympanic membrane: a review. *Acta Otolaryngol Belg*. 1995; 49: 101-115
39. Litton WB. Epithelial migration over the tympanic membrane and external canal. *Arch. Otolaryngol*. 1963; 77: 254-257
40. Litton WB. Epithelial migration in the ear: the location and characteristics of generation center revealed by utilizing a radioactive desoxyribose nucleic acid precursor. *Acta Otolaryngol*. 1968; 240: 1-37
41. Makino K, Amatsu M. Epithelial migration on the tympanic membrane and external canal. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986; 243: 39-42
42. Makino K, Amatsu M, Kinishi M, Mohri M. The clinical features and pathogenesis of myringitis granulosa. *Arch Otorhinolaryngol*. 1988; 245:224-229.
43. McIntire C, Benitez JT. Spontaneous repair of the tympanic membrane. Histopathological studies in the cat. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1970; 79: 1129-1131

44. Michaels L. An epidermoid formation in the developing middle ear: Possible source of cholesteatoma. *J. Otolaryngol.* 1986; 15: 169-174
45. Michaels L. Origin of congenital cholesteatoma from a normally occurring epidermoid rest in the developing middle ear. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 1988; 15: 51-65
46. Michaels L, Soucek S. Development of the stratified squamous epithelium of the human tympanic membrane and external canal: The origin of auditory epithelial migration. *Am. J. Anat.* 1989; 184: 334-344
47. Michaels L, Soucek S. Auditory epithelial migration on the human tympanic membrane. II. The existence of two discrete migratory pathways and their embryologic correlates. *Am. J. Anat.* 1990; 189-200
48. Michaels L, Soucek S. Auditory epithelial migration. III. Development of the stratified squamous epithelium of the tympanic membrane and external canal in the mouse. *Am J Anat.* 1991; 191: 280-292
49. Michaels L, Soucek S. Stratified squamous epithelium in relation to the tympanic membrane: Its development and kinetics. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1991; 22: 135-149
50. Monkhouse WS, Curry IP. The effect of otosporin and Gentisone HC on the mitotic index and thickness of the tympanic membrane and meatal skin in guinea pig. *J Laryngol Otol.* 1987; 101: 761-767
51. Moriarty BG, Johnson AP, Patel P. Patterns of epithelial migration in the unaffected ear in patients with a history of unilateral cholesteatoma. *Clin Otolaryngol.* 1991; 16: 48-51
52. O'Daniel T, Petitjean M, Jones SC, et al. Epidermal growth factor binding and action on timpanic membranes. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990; 99: 80-83
53. O'Donoghue GM. The kinetics of epithelial cells in relation to ventilating tubes. *Acta Otolaryngol* 1984; 98: 105-109

54. O'Donoghue G. Tympanic epithelium and ultra structural, experimental and clinical study. *Royal Soc. Med.* 1984; 77: 758-760
55. O'Donoghue GM. The migration theory of cholesteatoma formation. Some experimental observations. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 395-398
56. Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi I. cilt. Kulak. Ulusal Tıp Kitabevi, İstanbul, 1996: 182-213
57. Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi II. cilt Atlas. Kulak. Ulusal Tıp Kitabevi, İstanbul, 1996
58. Pau HW, Hartwein J. Epithelial migration following surgical obliteration of radical cavities. *HNO* 1990; 38: 92-94
59. Proops DW, Boxall JD, Michaels L. The specific locomotive activity of tympanic membrane and cholesteatoma epithelium in tissue culture. *J Otolaryngol.* 1988; 17: 140-144
60. Plester D, Steinbach E. Histologic fate of tympanic membrane and ossicle homografts. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1977; 3: 487-499
61. Proops DW, Parkinson K. Tissue cultures of human cholesteatomatous keratinocytes. *Clin Otolaryngol.* 1983; 8: 165-170
62. Reijnen CJH, Kuijpers W. The healing pattern of drum membrane. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1971; 287: 1-74
63. Robinson AC, Hawke M. The motility of keratinocytes in cholesteatoma: an ultrastructural approach to epithelial migration. *J Otolaryngol.* 1991; 20: 353-359
64. Sade J. Atelectatic tympanic membrane: Histologic study. *Ann Otol Rhynol Laryngol.* 1993; 102: 712-716
65. Sadler TW. Ear. In: Sadler TW. *Langman's Medical Embryology.* Williams & Wilkins, Baltimore, 1990; 328-337
66. Schuknecht HF. *Pathology of the Ear.* Lea & Febiger, Philadelphia 1993

67. Smelt G, Stoney P, Weinberger J, Hawke M. Sequelae of experimental tympanic and inferior canal wall perforations: the double meaning of epithelial migration. *J Otolaryngol.* 1991; 20: 171-176
68. Sobotta Atlas of Human Anatomy V: I. Ed. Ferner H, Staubesand J. Urban & Schwarzenberg. Munich 1982
69. Somers T, Verbeken G, Vanhalle S, Delaey B, Duinslaeger L, Govaerts P, Offeciers E. Treatment of chronic postoperative otorrhea with cultured keratinocyte sheets. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997; 106: 15-21
70. Soucek S, Michaels L. Keratosis of the tympanic membrane and deep external auditory canal. A defect of auditory epithelial migration. *Eur Arch Otolaryngol* 1993; 250: 140-142
71. Spandow O, Hellström S, Dahlström M. Structural characterization of persistent tympanic membrane perforation in man. *Laryngoscope* 1986; 106: 346-352
72. Spandow O, Hellström S, Schimidt SH. Hydrocortisone delay of tissue repair of experimental tympanic membrane perforations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990; 99: 647-653
73. Spandow O, Hellström S. Animal model for persistent tympanic membrane perforations. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993; 102: 467-472
74. Stenfors LE, Carlsöö B, Salen B, et al. Repair of experimental tympanic membrane perforations. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1980; 90: 332-341
75. Taylor M, McMinn RMH. Healing of experimental perforations of the tympanic membrane. *J Laryngol Otol* 1965; 79: 148-158
76. Tos M. *Manual of Middle Ear Surgery.* V: I. Thime, New York, 1993
77. Tutkun A, Üneri C, Şehitoğlu MA. Çok katlı yassı epitelin kaviter boşluklardaki davranışının hayvan modelinde incelenmesi. *PTT Hast. Tıp Dergisi.* 1992; 14: 89-100

78. Vennix PPCA, Kuijpers W, Peters TA, Tonnaer ELGM, Ramaekers FCS. Epidermal differentiation in the human external auditory meatus. *Laryngoscope* 1996; 106: 470-475
79. Vrabec JT, Schwaber MK, Davidson JM, Clymer MA. Evaluation of basic fibroblast growth factor in tympanic membrane repair. *Laryngoscope* 1994; 104: 1059-1064
80. Wever EG, Lawrence M. *Physiological acoustics*. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 1954
81. Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG. Special Sense Organs. In: *Functional Histology A Text and Colour Atlas*. ELBS. Longman Group Ltd. Hong Kong 1988: 331-336
82. Wullstein HL, Wullstein S. *Tympanoplasty: Osteoplastic epitympanotomy*. Stuttgart: Thieme, 1990.
83. Yi ZX, Shi GS, Huang CC. Age-related epithelial migration on the tympanic membrane of the mongolian gerbil. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98: 564-567
84. Youngs R, Hawke M. Stratum corneum morphology in the human tympanic membrane and external auditory meatus. *J Otolaryngol*. 1988; 17: 346-351
85. Youngs R. Epithelial migration in open mastoidectomy cavities. *J Laryngol Otol*. 1995; 109: 286-290