

**T.C.**  
**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**



**KRONİK OTİTİS MEDIA'LI HASTALARDA**  
**PERİOSTİN, FİBRONEKTİN VE TENASKİN-C**  
**SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Mehmet BİRİNCİ**

**Dr. Öğr. Üyesi Suat TERZİ**  
**Prof. Dr. Engin DURSUN**  
**(TEZ DANIŞMANLARI)**

**RİZE, 2019**

T. C.  
RECEP TAYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

**TEZ DEĞERLENDİRME FORMU**

ADI SOYADI: Mehmet BİRİNCİ UZMANLIK DALI: KULAK BURUN BOĞAZ

TEZİN ADI : KRONİK OTİTİS MEDIA'LI HASTALARDA PERİOSTİN,  
FIBRONEKTİN VE TENASKİN-C SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1- Sayfa Sayısı	:82
2- Tablo Sayısı	:1
3- Şekil Sayısı	:31
4- İstatistik Sayısı	:2
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	:Yeterli
6- Yazı Tertibi	:Yeterli
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	:Yeterli
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	:Yeterli
9- Orijinal Olup Olmadığı	:Yeterli

SONUÇ : ( Başarılı-Başarısız )

**TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ**

Prof.Dr.Engin DURSUN  
Üye

Doç.Dr.Özlem ÇELEBİ ERDİVANLI  
Üye

Doç.Dr.Metin ÇELİKER  
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Suat TERZİ  
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Hatice Bengül YALDIZ ÇOBANOĞLU

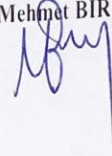
ONAY  
Dr.Öğr.Üyesi Sule BAĞCIK



## ETİK BEYAN

Bu tezdeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 25/03/2019

Mehmet BİRİNCİ



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim başta olmak üzere her konuda üzerimde emeği olan, bilgi ve deneyimleri ile bize yardımcı olan anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Engin DURSUN'a

Tezimin hazırlanma sürecinde beni yönlendiren ve desteğini hiç esirgemeyen, tezimin danışmanlığını üstlenen sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Suat TERZİ'ye,

Kulak burun boğaz ve baş – boyun cerrahisi pratiğimin gelişmesinde emekleri olan hocalarım Doç. Dr. Özlem ÇELEBİ ERDİVANLI'ya, Doç. Dr. Metin ÇELİKER'e, Dr. Öğr. Üyesi Zerrin ÖZERGİN COŞKUN'a, Dr. Öğr. Üyesi Emine DEMİR'e

Bir dönem çalışıp bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Münir DEMİRCİ'ye

Asistanlığımın son yıllarına kadar birlikte çalıştığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Abdulkadir ÖZGÜR'e

Asistanlık sürecini beraber geçirdiğim, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, değerli dostlarım Uzm. Dr Gökhan EMİROĞLU'na, Uzm. Dr Enes YİĞİT'e, Dr Öğr. Üyesi Doğukan ÖZDEMİR'e

Asistanlık sürecim boyunca klinikte beraber çalıştığım asistan doktor arkadaşlarım Dr Şeyma KAYA, Dr Gökhan ŞAFAK, Dr Ebru GÜN, Dr Ahmet Ufuk KILIÇTAŞ, Dr Gökçe AYDIN BALABAN, Dr Oğuz GÜL, Dr Turgay ZIRIH, Dr. Zekeriya Berk ÖZNAY'a

Mesai saatlerini paylaştığım ve birlikte çalışmaktan zevk duyduğum servis, poliklinik, odyoloji ve ameliyathane ekibine;

Biyokimyasal testleri yapmamızda bize yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Medeni ARPA'ya ve histopatolojik incelemelerde emeği geçen Uzm. Dr. Oğuzhan OKCU'ya;

Tezin yazımı ve istatistiği sürecinde gösterdiği özveriden dolayı değerli arkadaşım Suheda MUMCU ve eşi Berkay MUMCU'ya;

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan ve desteklerini her daim hissettiğim annem, babam, ağabeylerim, ailemin diğer bireyelerine, eşimin ailesi ve bütün dostlarıma;

Öğrencilik yıllarımdan başlayıp asistanlık süreci ile devam eden dönem boyunca benden desteğini hiç esirgemeyen, her türlü zorlukta yanımda olan sevgili biricik eşim Kübra KOLAYLI BİRİNCİ'ye;

Ve son olarak onun bana en güzel hediyesi olan oğlum Alp Duha BİRİNCİ'ye

En içten Teşekkürlerimi Sunarım...

Mehmet BİRİNCİ  
RİZE, 2019

## İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY.....	I
ETİK BEYAN .....	II
ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET .....	VII
ABSTRACT.....	IX
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XI
ŞEKİLLER .....	XIII
TABLolar.....	XIII
RESİMLER.....	XIV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
Embriyoloji.....	3
Aurikula.....	3
Dış Kulak Yolu Ve Timpanik Membran .....	3
Orta Kulak .....	3
İç Kulak.....	4
Anatomi.....	5
Temporal Kemik .....	5
Skuamöz Parça .....	5
Timpanik Parça.....	5
Mastoid Parça .....	6
Petröz Parça .....	6
Dış Kulak .....	7
Aurikula(Kulak Keçesi) .....	7
Dış Kulak Yolu .....	8
Timpanik Membran .....	8
Orta Kulak(Kavum Timpani).....	9
Orta Kulak Kemikçikleri.....	11
Orta Kulak Kasları .....	11
Kronik Süpüratif Otitis Media .....	12

Epidemiyoloji .....	12
Patogenez .....	12
Mikrobiyoloji.....	13
Kronik Süpüratif Otitis Media Sınıflaması.....	13
Kronik Basit Otitis Media .....	13
Kronik Mukozal Otitis Media.....	14
Kronik Kolesteatomlu Otitis Media .....	14
Konjenital Kolesteatom.....	14
Akkiz Kolesteatom .....	14
Kolesteatoma .....	15
Periostin .....	16
Fibronektin .....	17
Tenaskin-C.....	18
MATERYAL / METOD .....	19
Hastaların Secimi Ve Hazırlanması.....	19
Hasta Grupları.....	20
Kolesteama Grubu.....	20
Granülasyon Grubu .....	20
Avivasyon Grubu .....	20
Kontrol Grubu .....	20
Örneklerin Biyokimyasal İncelemesi .....	21
Örneklerin Histopatolojik İncelemesi.....	21
İstatistik.....	22
SONUÇLAR.....	23
TARTIŞMA.....	40
EK 1: Etik Kurul Kararı.....	57
EK 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	58
KAYNAKLAR .....	60

## ÖZET

### KRONİK OTİTİS MEDIA'LI HASTALARDA PERİOSTİN, FİBRONEKTİN VE TENASKİN-C SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Giriş/Amaç:** Kronik otitis media ve kolesteatoma oluşum mekanizmaları yapılan çalışmalara rağmen halen net olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmada kronik otitis media'lı hastalarda, hücre adezyonunda, hücre farklılaşması, inflamasyon, fibrozis, anjiogenez ve hücre proliferasyonu gibi birçok mekanizmada görev alan matrisellüler proteinler periostin, fibronectin ve tenaskin-C düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Materyal/Method:** Bu çalışmaya, kliniğimizde kronik otitis media tanısıyla cerrahi uygulanan 65 hasta ile kontrol grubu için 15 gönüllü sağlık personelinden oluşan toplam 80 olgu dâhil edildi. Hastalar kolesteatoma, granülasyon, avivasyon ve kontrol grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldılar. Bu olguların tamamının serum periostin, fibronectin ve tenaskin-C düzeyleri biyokimyasal olarak belirlendi. Histopatolojik değerlendirme, uygun doku örnekleri elde edilen 47 hasta ve bunlardan alınan 20 deri örneği üzerinde immünohistokimya yöntemi ile yapıldı. Veriler ki-kare ve anova testleriyle analiz edildi.

**Sonuçlar:** Çalışmayı 22 kolesteatoma, 15 granülasyon, 28 avivasyon ve 15 kontrol grubundan oluşan 80 olgu oluşturmaktadır. Gruplar arasında serum periostin, fibronectin ve tenaskin-C düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. İmmünohistokimyasal değerlendirmede, kolesteatoma grubunda fibronectinin stromal boyanması ve periostinin epitelyal boyanması diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,001$ ). Tenaskin-C'nin avivasyon grubunda epitelyal boyanması diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,041$ ). Cilt grubunda ise tenaskin-C'nin stromal boyanması diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha az boyandığı tespit edildi ( $p=0,013$ ).



**Tartışma:** Bu çalışmada birçok önemli hücresel fonksiyonu bilinen periostin ve fibronectin düzeyi kolesteatoma dokusunda hem kronik otitin diğer formlarına, hem de cilt dokusuna göre daha fazla saptanmıştır. Bu da etyolojisi halen net olmayan kolesteatom oluşum mekanizmasında bu molekllerin görev alabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu proteinlerin kolesteatomun etyopatogenezinde rol oynadığını kesin bir şekilde ortaya koymak ve bu molekllerin kolesteatom tanı ve tedavisinde bir belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Otitis Media, Kolesteatoma, Periostin, Fibronectin, Tenaskin-C, İmmnhistokimya

## ABSTRACT

### EVALUATION OF PERIOSTIN, FIBRONECTIN AND TENASCIN-C LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC OTITIS MEDIA

**Background / Aim:** Despite the studies carried out on mechanisms of chronic otitis media and cholesteatoma formation, it still has not been clarified. The aim of this study was to evaluate the levels of periostin, fibronectin and tenascin-C that are found to be involved in many mechanisms such as cell adhesion, cell differentiation, inflammation, fibrosis, angiogenesis and cell proliferation among the patients with chronic otitis media.

**Materials / Methods:** A total of 80 participants, 65 of whom were the patients having had an operation with the diagnosis of chronic otitis media and 15 of whom were volunteer health personnels for the control group, were included in the current study. The patients were divided into four groups as cholesteatoma, granulation, avivation and control group. Serum levels of periostin, fibronectin and tenascin-C were determined biochemically in all of these cases. Histopathological evaluation was conducted by means of immunohistochemistry on 47 patients with appropriate tissue samples and 20 skin samples collected from those. Data were analyzed with chi-square and anova tests.

**Results:** The study consists of 80 cases consisting of 22 cholesteatoma, 15 granulation, 28 avivation and 15 control groups. There was no significant difference in serum periostin, fibronectin and tenascin-C levels. In the immunohistochemical evaluation, stromal staining of fibronectin and epithelial staining of periostin were significantly higher in the cholesteatoma group than in the other groups ( $p = 0.001$ ). The epithelial staining of Tenaskin-C in the avivation group was significantly higher than the other groups ( $p=0,041$ ). On the other hand, in skin group, tenaskin-C stromal staining was statistically less than the other groups ( $p = 0,013$ ).

**Discussion:** In this study, the levels of periostin and fibronectin, which are known to have many important cellular functions, were higher in cholesteatoma tissue than in other forms of chronic otitis and skin tissue. This suggests that these molecules may be involved in the mechanism of cholesteatoma formation etiology of which is still not clear. However, there is a need for more extensive and advanced studies in order to put forward that these proteins play a role in the etiopathogenesis of cholesteatoma and these molecules can be used as an indicator in the diagnosis and treatment of cholesteatoma.

**Key Words:** Chronic Otitis Media, Cholesteatoma, Periostin, Fibronectin, Tenascin-C, Immunohistochemistry

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>KOM</b>	: Kronik süperatif otitis media
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>DKY</b>	: Dış kulak yolu
<b>TM</b>	: Timpanik membran
<b>Fas 1</b>	: Fassiklin 1
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>BMP-1</b>	: Bone morfolojik protein
<b>PCNA</b>	: Proliferating Cell Nuclear Antigen
<b>EGFR</b>	: Epidermal Growth Factor Receptor
<b>EGF</b>	: Epidermal Growth Factor
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	: Transforming Growth Factor-alfa
<b>HB-EGF</b>	: Heparin bağımlı Epidermal Growth Factor
<b>IL-1</b>	: İnterlökin 1 $\alpha$
<b>ICAM-1</b>	: İnterselüler adezyon molekül-1
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör $\alpha$
<b>LFA</b>	: Lenfosit fonksiyonel antijen
<b>KGF</b>	: Keratinosit büyüme faktörü
<b>Hsp</b>	: Isı şok proteinleri
<b>cdk</b>	: Siklin bağımlı kinazlar
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinazlar
<b>p-STAT3</b>	: Phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>TLR</b>	: Toll-like reseptörler
<b>TRP</b>	: Transient reseptör potansiyel

<b>TRPV</b>	: Transient reseptör potansiyel vanilloid
<b>TGF<math>\beta</math></b>	: Transforming Growth Factor $\beta$
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
<b>B-ALL</b>	: B hücreli akut lenfoblastik lösemi
<b>IL-4</b>	: İnterlökin 4
<b>IL-13</b>	: İnterlökin 13
<b>KOAH</b>	: Kronik obstruktif akciğer hastalarında
<b>IL-8</b>	: İnterlökin 8
<b>YRBT</b>	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Periostin, Fibronektin ve Tenascin-C etkileşiminin gösterilmesi .....	17
Şekil 2: Çalışma gruplarının dağılımı .....	23
Şekil 3: Grupların cinsiyete göre dağılımı .....	23
Şekil 4: Gruplarının yaş ortalamaları .....	24
Şekil 5: Gruplarının etkilenen kulağa göre sınıflanması .....	24
Şekil 6: Çalışmaya katılan hastalara uygulanan cerrahi işlemler .....	25
Şekil 7: Grupların serum Periostin düzeyleri .....	26
Şekil 8: Grupların serum Fibronektin düzeyleri .....	26
Şekil 9: Grupların serum Tenaskin-C düzeyleri .....	27
Şekil 10: Periostinin gruplara göre epitel tabakasında boyanma özelliği .....	28
Şekil 11: Periostinin gruplara göre stroma tabakasında boyanma özelliği .....	29
Şekil 12: Fibronektinin gruplara göre epitel tabakasında boyanma özelliği .....	29
Şekil 13: Fibronektinin gruplara göre stroma tabakasında boyanma özelliği .....	30
Şekil 14: Tenaskin-C'nin gruplara göre epitel tabakasında boyanma özelliği .....	31
Şekil 15: Tenaskin-C'nin gruplara göre stroma tabakasında boyanma özelliği .....	31

## TABLolar

Tablo 1: Gruplar arasındaki biyokimyasal verilerin anova testi ile karşılaştırılması .....	27
--	----

## RESİMLER

<b>Resim 1:</b> Dış kulak yolu cildi (H&Ex20) .....	32
<b>Resim 2:</b> Dış kulak yolu cildi (periostin İHK x40): epitel boyanma skoru + , stroması ++ .....	32
<b>Resim 3:</b> Dış kulak yolu cildi (fibronektin İHK x40): epitel boyanma skoru + , stroması +.....	33
<b>Resim 4:</b> Dış kulak yolu cildi (Tenaskin-C İHK x40): epitel boyanma skoru 0 , stroması 0.....	33
<b>Resim 5:</b> Avivasyon dokusu (H&Ex40) .....	34
<b>Resim 6:</b> Avivasyon dokusu (periostin İHK x40): epitel boyanma skoru yok, stroması +.....	34
<b>Resim 7:</b> Avivasyon dokusu (fibronektin İHK x40): epitel boyanma skoru yok, stroması ++++ .....	35
<b>Resim 8:</b> Avivasyon dokusu (Tenaskin-C İHK x40): epitel boyanma skoru yok, stroması ++ .....	35
<b>Resim 9:</b> Granülasyon dokusu (H&Ex40) .....	36
<b>Resim 10:</b> Granülasyon dokusu (periostin İHK x40): epitel boyanma skoru + , stroması +++ .....	36
<b>Resim 11:</b> Granülasyon dokusu (fibronektin İHK x40): epitel boyanma skoru + , stroması +++ .....	37
<b>Resim 12:</b> Granülasyon dokusu (Tenaskin-C İHK x40): epitel boyanma skoru 0 , stroması +.....	37
<b>Resim 13:</b> Kolesteatom dokusu (H&Ex40) .....	38
<b>Resim 14:</b> Kolesteatom dokusu (periostin İHK x40): epitel boyanma skoru +++ , stroması ++++ .....	38
<b>Resim 15:</b> Kolesteatom dokusu (fibronektin İHK x40): epitel boyanma skoru +++ , stroması ++++ .....	39
<b>Resim 16:</b> Kolesteatom dokusu (Tenaskin-C İHK x40): epitel boyanma skoru 0 , stroması ++ .....	39

## 1. GİRİŞ

Kronik süpuratif otitis media (KOM), kulak zarı perforasyonu, kulak akıntısı ve işitme kaybı ile karakterizedir. Orta kulak kavitesinde kronik bir enflamasyon süreci vardır[1]. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir. Patofizyoloji hala daha net olarak aydınlatılamamıştır. Geçmiş dönemlerde hastalığa bağlı ciddi komplikasyonlar görülmesine karşın, antibiyotik kullanımının yaygınlaşmasından sonra azalmakla birlikte hala görülebilmektedir. Mortalite oranları düşmekle birlikte yaşam kalitesi düşüklüğüne neden olması nedeniyle hala önemli bir toplumsal problemdir[2].

Kolesteatoma, keratinizasyon gösteren çok katlı yassı epitelin bulunmaması gereken orta kulakta veya temporal kemiğin diğer havalı bölgelerinde görülmesidir. Histolojik olarak iyi huylu ancak klinik olarak destrüktif bir lezyondur[3]. Kolesteatoma oluşumu için dört hipotez ortaya atılmıştır. Bunlar invazyon teorisi, squamöz metaplazi teorisi, bazal hücre hiperplazisi teorisi ve retraksiyon cebi teorisidir. Bu teorilere rağmen oluşum mekanizması hala daha net olarak ortaya koyulamamıştır[4].

Periostin ilk olarak fare osteoblast hücrelerinde tespit edilen ve osteoblast spesifik faktör 2 olarak adlandırılan matriselüler proteindir[5]. Daha sonraları molekülün periostium ve periodontal ligamanda da tespit edilmesi üzerine periostin adını almıştır[6]. Periostin hücre adezyonunda, hücre farklılaşmasında, hücre ölümü ve fibrojenizde rol almaktadır. Buna ek olarak inflamasyon yanıtında, yara iyileşmesinde, fibroziste, tümörogenizde rol aldığına dair veriler bulunmaktadır[7].

Fibronektin, tüm dokularda bulunan ve birçok farklı hücre-matriks etkileşimlerinde gerekli olan, dimer yapıda büyük bir glikoproteindir. Genel olarak plazma ve hücrel fibronektin olmak üzere iki kaynağı vardır. Plazma fibronektin hepatositlerde üretilip çözünmeyen, kompakt şekilde dolaşan ve hücrel fibronektin ekstraselüler matrikteki(ECM) fibrillerin etrafında toplanan hücreler tarafından lokal olarak salgılan disülfid dimer çeşididir[8]. Embriyogenez, yara iyileşmesi, hemostaz ve tromboz gibi fizyolojik olayların yanında inflamasyon, fibrozis, yara iyileşmesi, anjiogenez gibi birçok olayda görev almaktadır[9].



Tenaskin-C, hegzomerik yapıda bir glikoproteinden oluşan ECM proteindir. Tenaskin-C hücre göçü, adezyon ve büyümeyi düzenler. Fizyolojik olarak embriyonik dokularda özellikle mezenkimal geçişleri ve hücre göçünü düzenlemektedir. Bunun dışında yara iyileşmesi, fibrozis tümör genezisinin çeşitli basamaklarında görev aldığı bilinmektedir[10].

Bu çalışmada daha önceki çalışmalarda inflamasyon, hücre adezyonunda, hücre farklılaşmasında ve fibroziste rol aldığı tespit edilmiş olan periostin, fibronektin ve tenaskin-C gibi ekstraselüler proteinlerinin kolesteatoma ve KOM'lı hastalarda serum ve doku düzeyinde seviyelerini belirlemek ve bu proteinlerin kolesteatoma ve KOM oluşum mekanizmalarındaki rolünü saptamak amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Embriyoloji**

#### **2.1.1. Aurikula**

Embriyolojik dönemin 4. haftasında, birinci brankiyal yarığın distal bölümünde birinci ve ikinci brankiyal ark kaynaklı altı tane auriküler tepecik oluşur. Bu tepeciklere 6. haftada “His tepecikleri” adı verilir. 7. haftada bu tepeciklerin ilk üçü birinci brankiyal ark çevresinde birleşerek mandibular ark kaynaklı anterior auriküler kıvrımı, diğer üç tepecikte birleşerek hiyoid ark kaynaklı posterior auriküler kıvrımı oluşturur. Birinci brankiyal ark kaynaklı ilk üç tepecikten sırayla tragus, dış kulak yolu anterior duvarı ve heliks oluşur. İkinci brankiyal ark kaynaklı son üç tepecikten sırayla antiheliks, antitragus ve lobül gelişir[11].

#### **2.1.2. Dış Kulak Yolu Ve Timpanik Membran**

Dış kulak yolu(DKY) sekizinci haftada birinci brankiyal yarığın dorsal kısmının invajinasyonu ile kıkırdak kısmı oluşmaya başlar. 9. haftada medial bölgedeki epitelyum hücrelerinin mezoderm içine ilerlemesi ile “meatal tıkaç” oluşur. Meatal tıkaç 26. haftaya kadar lümeni tamamen kapatır. Daha sonra 7. aya kadar süren rekanalizasyon başlar. Rekanalizasyon tamamlanınca DKY'nun medial 2/3 kısmı oluşur. DKY son halini 9-10 yaşlarında alır[11, 12].

Timpanik membran 1. faringeal poş ile 1. Brankial yarık arasındaki faringeal membrandan köken alır. Timpanik membran dışta ektoderm, içte endoderm ve ikisinin arasında nöral krestten köken alan fibröz tabakadan oluşan 3 tabakalı yapıya sahiptir[12].

#### **2.1.3. Orta Kulak**

Embriyonik hayatın 3. haftasında birinci faringeal poşun laterale doğru genişlemesiyle endoderm kaynaklı tubotimpanik reses oluşur. Yedinci haftada ikinci brankial arkın kraniale doğru büyümesi ile tubotimpanik resesin

ortasında bir daralma meydana gelir. Bu daralmanın medialinden östaki tüpü, lateralinden timpanik kavite gelişir. Beşinci ayda timpanik kavite mastoid içine doğru büyüyerek mastoid antrumu oluşturur. 9. ayda timpanum ve epitimpanum pnömatizasyonunu tamamlar[11, 13].

Embriyonik hayatın 4 ile 7. haftaları arasında mezenkim içine gömülü olan nöral krest hücrelerinden kemikçikler oluşmaya başlar. Orta kulak kemikçikleri 4 ayrı kaynaktan köken alırlar. Birinci brankial arkın Meckel kıkırdağı malleusun başı ile inkusun gövdesini oluşturur. İkinci brankial arkın Reichert kıkırdağından manibrium mallei, inkusun uzun kolu ve stapes suprastrüktürü gelişir. Stapes tabanının medial bölümü diğer kısımlardan farklı olarak otik kapsülden gelişir. 6 ile 9. haftalar arasında otik kapsülden kaynaklanan lamina stapediale isimli çöküntü stapes tabanının medial bölümünü meydana getirir[11].

#### **2.1.4. İç Kulak**

İç kulak yapılarının tamamı ektoderm kaynaklıdır. Birinci brankial yarığın dorsal kısmındaki yüzey ektoderminde 3. hafta sonunda otik plakod olarak isimlendirilen bir kalınlaşma olur. Otik plakodun altındaki mezenkim içine invajinasyonu ile otik çukur ortaya çıkar ve bunun genişleyip yüzeyindeki açıklığın kapanması ile otik vezikül de denilen otokist meydana gelir. Otokist üzerinde 4. haftada yarım daire kanalı kabartıları oluşmaya başlar. Bunu takiben otokist üzerinde 3 derin kıvrım oluşur. Bu kıvrımlardan utrikulus ile yarım daire kanalları, duktus endolenfatikus ile sakkus endolenfatikus, sakkulus ile koklear yapılar belirginleşmeye başlar. Filogenetik olarak daha eski olan utrikulus ve yarım daire kanalları pars superior olarak adlandırılır. Sakkulus ve koklear duktus ise pars inferior olarak adlandırılır[11-13].

## **2.2. Anatomi**

### **2.2.1. Temporal Kemik**

Temporal kemik, kafatasının yan alt kısmını oluşturan bir çift kranial kemiktir. Temporal kemik üstte parietal kemik, arkada oksipital kemik, önde sfenoid kemik ile komşuluk gösterir. Temporal kemik skuamöz, timpanik, mastoid ve petröz olmak üzere 4 parçada incelenir[14].

#### **2.2.1.1. Skuamöz Parça**

Skuamöz parça, açılmış kuşkanadı veya ince yaprak şeklini andıran ince bir kemiktir. Parietal, frontal ve sfenoid kemiğin ala majör'ü ile komşudur. İç ve dış olmak üzere iki bölgeden oluşur. İç yüzünde arteria meningeal medianın oturduğu derin bir oluk bulunmaktadır. Dış yüzeyinde ise temporal kasın yapıştığı ve önemli cerrahi landmarklardan olan ve temporal lob durasının alt seviyesini işaret eden linea temporalis inferior bulunur. Linea temporalis inferior anteriora doğru zigomatik proses ile devam eder. Zigomatik prosesin ortasında petrotimpanik fissür (glasser yarığı) bulunur. Petrotimpanik fissür altındaki fossa mandibularisi iki böler ve içinden internal maksiler arterin timpanik dalı geçer[14, 15].

#### **2.2.1.2. Timpanik Parça**

Timpanik parça, dış kulak yolunun ana şekil ve büyüklük belirleyicisidir. Skuamöz parça ile birleşim yerinde timpanoskuamöz sütür hattı, mastoid parça ile birleşim yerinde timpanomastoid sütür hattı mevcuttur. Nervus vagusun auriküler dalı olan Arnold siniri timpanomastoid sütür içinden geçerek dış kulak yolunun posteroinferior duvarına dağılmaktadır[15]. Timpanik parçanın ön alt parçasının ortası oldukça incedir. Bazen burada foramen timpanikum veya foramen Huschke denilen açıklıklar bulunabilir[16]. Timpanik parçanın en medial kısmında timpanik membranın oturduğu timpanik anulus vardır. Timpanik anulus üst kısmında Rivinius çentiği adı verilen bir açıklık bulunur. Skuamöz kemiğin bu açıklığı kapatan parçasına Skutum denir[14].

### **2.2.1.3. Mastoid Parça**

Mastoid parça, temporal kemiğin posterolateralinde yerleşir. Mastoid parça üzerinde otolojik cerrahide kullanılan önemli landmarklar bulunmaktadır. Mastoid kemiğin lateral yüzündeki en önemli landmark, DKY'nun posterosuperiorunda yerleşen suprimeatal çıkıntı veya henle spini olarak adlandırılan yapıdır. Henle dikeninin 3 farklı varyasyonu bulunmaktadır. Bunlar triangular tip, krest (yarım ay) tip ve suprimeatal çıkıntının olmadığı tiptir. En sık görülen tipi krest tiptir[17]. Henle dikeninin posteriorunda delikli görünüme sahip lamina kribrosa veya area kribrosa denen bir çukurluk bulunmaktadır. Area kribrosa Macewen üçgeni denilen ve sınırlarını linea temporalis inferior, henle dikeninden dış kulak yoluna teğet geçen bir çizgi ve DKY posterior duvarından teğet geçerek linea temporalis inferiora dik çizilen çizginin oluşturduğu üçgenin içinde bulunur. Macewen üçgeni mastoid korteksin izdüşümünü yansıtır ve mastoid antrum bu üçgenin 15 mm medialinde yerleşmiştir[15]. Mastoid kemikle orta kulak kavitesi aditus ad antrum ile birbirine bağlanırlar. Antrum mastoid hücrelerin en havalı olanıdır ve aditus ad antrumun posterolateralinde bulunur. Mastoid parça bazen bir kemik septum ile ikiye ayrılabilir. Bu kemik parça Körner septumu veya petroskuamöz lamina olarak adlandırılmaktadır[14]. Mastoid parçanın iç yüzeyinin posteriorunda sigmoid sinüsün yerleştiği bir oluk bulunmaktadır. Mastoid parçanın kulak arkası bölgesinin venlerinin sigmoid sinüse dökülmesini sağlayan emisser venler bulunmaktadır. Bu venler kemikte foramen emissarium denilen deliklerden geçerler[18].

### **2.2.1.4. Petröz Parça**

Petröz parça, temporal kemiğin en medial kısmını oluşturan piramit şeklindeki parçasıdır. Anterior yüzünde en belirgin yapı arkuat eminensdir. Arkuat eminens superior semisirküler kanalın yerleşimini göstermektedir ve temporal kemiklerin %15'inde bulunmamaktadır[14]. Bu çıkıntının ön ve dış tarafında tegmen timpaniye uyan bir düzlük bulunur ve malleus başı ile komşudur. Apekse yakın bölgede iki adet delik ve bunlara uyan sulkuslar bulunurlar. İçteki sulkusa nervus petrosus superficialis majör ile arteria meningea medianın petrozal dalı yerleşir. Dıştaki sulkusa nervus petrosus superficialis minör ile superior timpanik

arter geçer. Petröz parçanın apeksine yakın bölgede nervus trigeminalisin gangliyonunun oturduğu impressio trigemini bulunur. Petröz parça sfenoid kemik ile birleştiği yerde foramen laserum denilen bir açıklık bulunur. Arteria meningea media buradan geçerek kafa içine girer[18]. Petröz parçanın posterior yüzündeki en önemli yapı, internal akustik kanaldır. İnternal akustik kanal içerisinden nervus fasiyalis, nervus vestibülokoklearis, nervus intermedius( Wrisberg siniri) ve arteria auditiva interna geçmektedir. İnternal akustik kanal ile sigmoid sinüs sulkusu arasında endolenfatik fossula veya unguis fossula denilen vestibüler akuaduktun eksternal deliği bulunur. Petröz parçanın tabanında juguler bulbus ve arteria karotis internanın oturduğu iki oluk izlenir[14].

## **2.2.2. Dış Kulak**

### **2.2.2.1. Aurikula(Kulak Kepeesi)**

Aurikula başın her iki yanında, yaprak şeklinde, girinti ve çıkıntılardan oluşan fibroelastik kıkırdaktan oluşur. DKY kıkırdağı ile devamlılığı olan kıkırdak yapı iskeletini oluşturur. Kıkırdağın üzerini ince, yağsız deriyle sıkıca kaplıdır[19]. Aurikulanın arka yüzü konveks, ön yüzü konkavdır. Dış yüzün en derin yeri konka aurikula adını alır. Konka aurikula, krus heliks ile simba konka ve kavum konka isimli iki parçaya ayrılır. Kavum konka önünde çıkıntı şeklinde tragus bulunur. Tragus heliks kökünden insisura terminalis ile ayrılır. Kavum konkanın alt sınırında antitragus denilen bir çıkıntı bulunur. Tragus ve antitragus arasında insisura intertragika adı verilen çentik bulunur. Aurikula dış yüzünün en dış kısmında seyreden heliks bulunur. Heliks aşağıya dek uzanarak kıkırdaksız yapı olan lobülü yapar. Helikse paralel antiheliks isimli ikinci bir çıkıntı daha bulunmaktadır. Antiheliks üst kısımda krura antihelisis denilen iki bacağa ayrılır ve bunların arasına kalan üçgen alana fossa triangularis denir. Heliks ve antiheliks arasında skafa denilen çukur bulunur. Heliksin serbest kenarının üzerinde tuberkulum aurikula(Darwin tuberkülü) isimli çıkıntı bulunmaktadır[18]. Aurikulanın anterior, superior ve posterior olmak üzere üç adet ligament ve aynı isimleri taşıyan 3 adet ekstrensek kas vardır. Ekstrensek kaslar insanlarda

rudimenterdir. Ayrıca aurikulanın 6 adet intrinsek kas bulunmaktadır. Bunlar helisis majör kası, helisis minör kası, tragal kas, transvers auriküler kas, oblik auriküler kas ve piramidal auriküler kastır. Aurikulanın duysal innervasyonu 5., 7., 10. kranial sinirler ve 3. servikal sinir tarafından sağlanır. Aurikulanın beslenmesini sağlayan esas arterler posterior auriküler arter, oksipital arter ve superior temporal arterdir. Arterlere eşlik eden aynı isimli venler ise venöz drenajını sağlar. Lenfatik drenajı parotis, retroauriküler ve yüzeysel lenf nodlarına olmaktadır[14].

#### **2.2.2.2. Dış Kulak Yolu**

DKY meatus akustikus eksternus ile başlayıp timpanik membrana kadar uzanan, arka duvarda yaklaşık 25 mm ön alt duvarda 31mm boyutlarında, dış 1/3 kısmı kıkırdak iç 2/3 kısmı kemikten oluşan bir kanal yapısındadır. Kıkırdak kısmın ön duvarında Santorini fissürleri denilen yarıklar bulunurlar. Bu yarıklar DKY esnekliğini arttırmakla birlikte enfeksiyonların yayılmasına da olanak sağlarlar[18, 19]. Dış kulak yolu kemik kısmı ön duvar mandibular fossa, arka duvar mastoid hücreler, alt duvar parotis bezi ve medial duvar timpanik membran ile komşudur. Dış kulak yolu alt duvarında timpanomastoid sütür ve üst duvarında timpanoskuamöz sütür olmak üzere iki adet sütür hattı bulunmaktadır. Dış kulak yolunun sinirsel innervasyonu ön duvarda trigeminal sinirin mandibular dalı, arka duvarı fasiyal sinir, alt ve arka duvarda vagus sinirinin dallarıyla sağlamaktadır[18].

#### **2.2.2.3. Timpanik Membran**

Timpanik membran(TM), DKY ile orta kulak kavitesini birbirinden ayıran oval şekilli bir perdedir. Kalınlığı 0,1 mm, uzunluğu 10-11 mm, genişliği 8-9 mm boyutlarındadır. Dış yüzü konkav şekilde olup en derin noktası umbo olarak adlandırılır. TM malleusun lateral çıkıntısı ile umbo arasında malleusa yapışıktır. TM, temporal kemiğin timpanik parçası içerisindeki sulkus timpanikusa oturur. Timpanik sulkus öne ve arkaya uzanır ancak yukarıda birleşmez. Açık kalan boşluğu skuamöz kemiğin skutum denen çıkıntısı kapatır. Skutumun kapattığı bu

açıklığa rivinius çentiği adı verilir. TM sulkus timpanikus içine gerlach halkası adı verilen anulus fibrosus ile sabitlenmiştir[18].

TM ile malleus başını birbirine bağlayan plika malleolaris anterior ve posterior adında iki adet plika vardır. TM, gerginlik ve yapısal olarak birbirinden farklı pars tensa ve pars flaksida adında iki parçası bulunmaktadır. Pars tensa timpanik kemiğin içerisinde kalan, gergin ve etrafında anulus fibrosus bulunan parçasıdır. Diğer adıyla Shrapnell zarı olarak da bilinen Pars flaksida, daha gevşek, fibröz tabası olmayan ve atik bölgesi ile komşu parçasıdır. TM'nin kanlanması maksiller arterin auriküler dalı, posterior auriküler ve stilomastoid arterden olmaktadır. Sinirsel innervasyonu, trigeminal sinir ve vagustan gelmektedir[18].

#### **2.2.2.4. Orta Kulak(Kavum Timpani)**

Orta kulak boşluğu temporal kemik içerisinde yerleşmiş, mukoza ile örtülü dar ve yüksek bir boşluktur. Şekil olarak dikdörtgen prizmasına benzer bir yapıya sahiptir.

Üst Duvar: Tegmen timpani olarak adlandırılır ve orta kafa çukuru ile ilişkilidir. Bazen petröz kemiğin üst yüzü ile küçük delikler aracılığıyla bağlantılıdır.

Alt Duvar: Fossa jugularis ile orta kulağı ayırır. Bulbus jugularis ve vena jugularis ile komşudurlar. Sellula timpanika adı verilen çok sayıda hücre bulunur[18]. Juguler ven ile sigmoid sinüs birleşim yeri juguler bulbus olarak adlandırılmaktadır. Juguler bulbusun anatomik varyasyonları görülebilmektedir. En sık görülen anatomik varyasyon yüksek juguler bulbustur. Radyolojik çalışmalarda %5 ile % 20 arasında, kadavra çalışmalarında %3 ile % 65 oranında yüksek juguler bulbus saptanmıştır. Türkiye'de yapılmış bir çalışmada ise oran %15,2 olarak saptanmıştır[20].

Arka Duvar: Orta kulak ile mastoid boşluk arasındaki duvardır. Üst parçasını aditus ad antrum oluşturur. Aditusun altında stapes kasının tutunduğu eminensia piramidalis adında piramit şeklinde bir çıkıntı bulunur. Arka duvarın



dış kısmında apertura kanalikuli korda timpani denilen korda timpaninin orta kulağa girdiği foramen bulunur. Arka duvarın ön kısmında m. tensor timpanin yapıştığı prosesus kokleiformis bulunur[18].

Ön Duvar: Ön duvarın alt parçası internal karotis arterin çıkıntısı izlenmektedir. Ön duvarın üst kısmında östaki tüpünün isthmusu ve bunun üstünde ise semikanalis tensör timpaninin çıkıntısı bulunmaktadır[21]. Burada dikkat edilmesi gereken internal karotis arterin çok nadir görülen aberan seyridir. Yapılan bir temporal kemik çalışmasında karotis arter dehisans insidansı %7,7 olarak saptanmıştır[22].

İç Duvar: Orta kulak ile iç kulak arasındaki sınırı oluşturan duvardır. Kokleanın bazal kıvrımının yaptığı kabarıklıktan dolayı dışa doğru bombeleşmiştir ve bu bombeliğe promontoryum adı verilir. Promontoryumun arka üst kısmında stapesin tabanının oturduğu oval pencere bulunur. Arka alt kısmında ise skala timpaniye açılan yuvarlak pencere bulunur[18, 21]. Yuvarlak pencerenin üzerinde fasiyal sinirin genikulat gangliyon ile ikinci dersek arasındaki bölümünün neden olduğu kabarıklık bulunmaktadır. Bu kanal üzerinde dehisanslar değişik oranlarda saptanmakla kolesteatomasız 152 olguyu inceleyen bir çalışmada dehisans insidansı %8,6 olarak saptanmıştır[23].

Kavum timpani olarak adlandırılan orta kulak boşluğunun timpanik membran hizasına mezotimpaniyum, altında kalan kısmına hipotimpaniyum ve üzerinde kalan kısmına da epitimpanium denilmektedir.

Hipotimpaniyum dar bir bölgedir. Bazen derin olabilir ve resesus hipotimpanikum olarak adlandırılır. Daha önce anlatılan Juguler bulbusun varyasyonları bu bölge ile alakalı patolojileridir.

Epitimpaniumun üst sınırı tegmen timpanidir. Alt sınırını prosesus kokleariformis ve m. tensor timpani oluşturmaktadır. İç sınırını lateral semisirküler kanal ve fasiyal sinir yapar. Lateral sınırını da skutum oluşturur. Bunlara ek olarak fossa inkudis ise epitimpaniumun arka, iç, alt köşesini yapar.

Mezotimpanum orta kulağın dış, arka ve alt duvarlarının birleştiği yerdir. Kulak cerrahisi açısından önemli pek çok yapı bu bölgede bulunmaktadır[18].

#### **2.2.2.5. Orta Kulak Kemikçikleri**

Malleus: En dışta ve en büyük kemikçiktir. Ortalama ağırlığı 23 mg ve uzunluğu 8-9 mm civarındadır. Manibrium mallei adı verilen kolu, kollum mallei denilen boynu vardır. M. tensor timpani kollum malleiye yapışmaktadır. Ayrıca anterior ve lateral çıkıntıları vardır[14, 18, 19].

İnkus: Yaklaşık 27 mg ağırlığında bir kemikçiktir. Malleus ile eklem yapan korpus'u, stapes başı ile eklem yapan krus longum'u ve bir adette krus breve'si bulunmaktadır. Krus longumun ucunda stapes başı ile eklem yapan kısmına lentiküler proses adı verilmektedir. Krus breve mastoidektomide kullanılan önemli land-marklardır[14, 18, 19].

Stapes: bazı sesamoid kemikler hariç vücudun en küçük kemikçiği olarak kabul edilir. Ortalama 3-3,5 mm boyutlarında ve 2,5 g ağırlığındadır. Lentiküler proses ile eklem yapan baş kısmı, krus anterior ve krus posterior adında iki bacağı ve ligamentum anular'e ile oval pencereye oturan bir tabanı bulunmaktadır. Her iki bacak arasındaki açıklığa da foramen obturatorum denilmektedir[14, 18, 19].

#### **2.2.2.6. Orta Kulak Kasları**

M. tensor timpani: yaklaşık 2 cm uzunluğundadır. Östaki tüpünün kıkırdak bölümünden başlar, östaki tüpünün üzerinden ona paralel olarak seyreder. Tendonu kokleariform proses üzerinden dönerek manibrium malleinin kollum malleiye yakın bir yerinde sonlanır. Kasıldığında manibriumu içe ve arkaya çekerek kulak zarını tespit etmektir. N. Mandibularisin n. Pterygoideus dalından innerve olmaktadır[18, 19].

M. stapedius: vücudun en küçük kasıdır. Eminensia piramidalisin içindedir ve stapesin boynu veya arka bacağına yapışır. Kasıldığında stapes arka bacağına arkaya doğru çekerek stapes tabanının ön tarafını dışa doğru çeker. Bu hareketle yüksek seslerde tabanı sabitleyerek iç kulağın hasarlanmasına engel olur. İnnervasyonu n. fasiyalisin stapedial dalı tarafından sağlanmaktadır[18, 19].

### **2.3. Kronik Süpüratif Otitis Media**

Kronik süpüratif otitis media (KOM), kulak zarı perforasyonu, kulak akıntısı ve işitme kaybı ile karakterize, üç aydan uzun süren ve medikal tedavi ile tamamen düzelmeyen timpanik kavite, mastoid havalı hücreler ve östaki tüpü iç yüzeyini döşeyen mukozanın kronik enflamatuvar süreçtir[1].

#### **2.3.1. Epidemiyoloji**

KOM genellikle akut otitis medianın uygun tedavi edilmemesi sonucu oluşan bir sağlık sorunudur. İnsidansı ve prevalans ile ilgili farklı veriler bildirilmektedir. İnsidansı %14-62, prevalans ise %2-52 arasında değişebilmektedir[24]. Bu veriler hastanın yaş, cinsiyet, ırk sosyoekonomik durum gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Yine çalışmalarda gelişmiş ülkelerde sıklığın %1'in altında olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır[25]. Ülkemizde pediatrik yaş grubunda yapılmış çalışmalarda prevalans %0,006 ile %2,6 arasında değişik oranlarda bildirilmektedir.

Genç erkek popülasyonda yapılmış bir çalışmada kronik otitis media prevalansı %1,77 saptanmıştır[26].

#### **2.3.2. Patogenez**

KOM oluşumunda predispozan faktörler genel olarak 4 başlıkta toplanabilirler. Bunlar

1. Östaki tüpünün orta kulağı havalandırma fonksiyonunun çeşitli nedenlerle bozulması,
2. Orta kulak ve mastoid hücrelerde havalanma yetersizliğine neden olacak ödem, granülasyon dokusu gibi patolojilerin varlığı,
3. Tekrarlayan akut otitis media ve efüzyonlu otitis media ataklarının varlığı,
4. Orta kulaktaki anatomik ligament ve foldların havalanma yetersizliği sonrası etkilenmeleri ve adezyon, perforasyon, kolesteatomaya neden olmalarıdır.

Bunların dışında da birçok neden olduğu ileri sürülmektedir.

KOM'da kalıcı doku hasarı mevcuttur. Öncelikle mukozada bölgesel ülserasyonlar olur, bunu granülasyon dokusu izler. Mukozada inflamatuvar hücre infiltrasyonu sonucu ödem oluşur. Bazal membrandaki ödeme bağlı olarak polipler gelişebilir. Granülasyon dokusu, iltihabi mediyatörler ve tahrip edici enzimler yapmaya başlar ve mekanik olarak mastoid ile orta kulak arasında geçiş engellenir. KOM'da patoloji periostiumda sınırlıdır. Periostiumun aşılması durumunda komplikasyonlar görülür. KOM'da bir başka problemde mukozada skar oluşumu ve küçük damarlarda oluşan trombozis nedeniyle avasküler alanların oluşmasıdır. Buna bağlı olarak kemikçiklerde nekroz oluşur. Enflamasyonun devam etmesiyle mastoid skleroze olur ve antrum küçülür[2].

### **2.3.3. Mikrobiyoloji**

Kronik otitis mediada en sık saptanan bakteriler P.aeruginosa, S.aureus, Proteus, difteroidler, H. İnfluenza, E. Coli ve anaeroblardır. Bu mikroorganizmalar orta kulağa perfore zardan ve östaki borusundan ulaşırlar. Pseudomonaslar orta kulak kavitesindeki birçok kronik değişiklikten sorumludurlar. Uygun koşullarda proteaz, lesitinaz, jelatinaz, fibrinolizin, lipaz, kazeinaz, elastaz, hemolizin, ekzotoksin A ve antimikrobiyal enzimleri etkisiz kılan maddeler gibi çeşitli enzimler salgılayarak dokuda nekroz ve hemoraji yapar. Bunun sonucunda polip, granülasyon, nekroz, kötü kokulu akıntı ve osteite neden olur[27]. Daha az sıklıkla mantarlar ve mikobakter türleri de etken olarak saptanabilir. Uygun koşullarda kültür alınmasına rağmen her akıntıda mikroorganizma üremeyebilir[28].

### **2.3.4. Kronik Süpüratif Otitis Media Sınıflaması**

#### **2.3.4.1. Kronik Basit Otitis Media**

Kronik basit otitis media tubo-timpanik özellikler taşıyan ve daha iyi seyirli bir klinik tablodur. Dış ortamdan veya östaki tüpü aracılığı ile akıntılı dönemler olsa da arada kuru dönemlere sahiptirler. Hastalarda mevcut işitme

kaybının derecesi, kemikçik zincirin durumuna, perforasyonun yerine bağı olarak değişmekle birlikte genellikle çok ileri seviyede bir işitme kaybı bulunmamaktadır.

#### **2.3.4.2. Kronik Mukozal Otitis Media**

Tube-timpanik özelliklere sahip olmasına rağmen basit kronik otit kadar iyi seyirli değildir ve daha agresif seyreder. Geniş veya totale yakın TM perforasyonu vardır. Orta kulak mukozası ödemli ve hiperemiktir. Mukozanın hipertrofisine bağı polip, granülasyon dokusu ve kemikçiklerde erozyonlar görülür. İşitme azlığı çok ileri seviyede değildir.

#### **2.3.4.3. Kronik Kolesteatomlu Otitis Media**

Kolesteatomlu kronik otitler attiko-antral özellik taşımaktadır. Kolesteatom oluşumu kabaca konjenital ve akkiz olarak ikiye ayrılır[29].

##### **2.3.4.3.1. Konjenital Kolesteatom**

Herhangi bir otolojik cerrahi ve enfeksiyon öyküsü olmayan sağlam kulak zarı arkasında gelişen kolesteatom çeşididir. Ektoderm kaynaklı hücrelerin embriyonik gelişim sırasında orta kulak ön-üst kısmında, orta kulak, petroz kemik ve mastoid kemikte hapsolması neticesinde geliştikleri düşünülmektedir[30].

##### **2.3.4.3.2. Akkiz Kolesteatom**

Genellikle pars flaksidadaki perforasyon veya retraksiyon poşlarından gelişmektedir. Sağlam kulak zarının retraksiyon oluşturup kolesteatom geliştirmesi primer kazanılmış kolesteatom olarak isimlendirilirken, perforasyon neticesinde oluşan kolesteatoma ise sekonder kazanılmış kolesteatom olarak adlandırılmaktadır. Buradaki perforasyon veya retraksiyon cepleri orta kulak kavitesi içerisinde yassı epitel adacıkları oluşturup keratin debris biriktirmeye başlar. Bu şekilde biriken ve boyutu artan keratin, anterior attığe, posterior attığe, supratubal resese, antruma, mastoid kaviteye hatta mezotimpanum ve hipotimpanuma kadar ilerleyebilir. Sinsi ve yavaş ilerleyen bir hastalık olan

kolesteatomun devamlı keratin debris üreten germinatif membran tabakası vardır[29].

### 2.3.5. Kolesteatoma

Kolesteatoma, keratinizasyon gösteren çok katlı yassı epitelin bulunmaması gereken orta kulakta veya temporal kemiğin diğer havalı bölgelerinde görülmesidir. Histolojik olarak iyi huylu ancak klinik olarak destrüktif bir lezyondur[3]. Görülme sıklığı ile ilgili ülkemizde yapılmış epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir. Finlandiya'da yapılmış bir çalışmada kolesteatom insidansı 100.000 de 9,2 olup erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir[31]. Yine İsrail'de yapılmış benzer bir çalışmada KOM prevalansı %0,95 ve kolesteatom prevalansı %0,4 olarak saptanmış ve KOM'lu hastaların %41'inde kolesteatom geliştiği bildirilmiştir[32]. Danimarka da yapılmış 2007 ve 2017 yıllarındaki iki farklı çalışmada ise yıllık kolesteatoma insidansı sırasıyla 100,000'de 7 ve 6,8 olarak saptanmıştır[33, 34].

Akkiz kolesteatoma oluşumu için temel olarak dört farklı mekanizma tariflenmektedir.

Epitelyal invazyon teorisi: Kolesteatoma gelişiminde timpanik membrandaki perforasyon kenarlarından yassı hücreli epitelin orta kulak kavitesine göçü ile meydana geldiği düşünülen epitelyal invazyon teorisi öne sürülmüştür[35]. Yapılan çalışmalarda timpanik membrandaki perforasyon kenarlarından giren epitelin kolesteatoma ile sonuçlandığını göstermiştir[36]. Normal koşullarda dış kulak yolu epitel göçü dış kulak yolu ile dışarıya doğru olmaktadır. Bu epitelyum göçünün ters yönde hareket ederek perforasyon kenarlarından orta kulağa nasıl girdiği net olarak belirlenememiştir. Geçirilmiş kulak enfeksiyonlarının kolesteatoma gelişimi için uygun şartları sağladığı düşünülmektedir[37].

Skuamöz metaplazi teorisi: Orta kulak mukozasının yassı epitelinin, sık ve tekrarlayan kulak enfeksiyonları sebebiyle keratinize yassı epitele dönüşmesi ile kolesteatoma meydana geldiği görüşüne dayanır. Çalışmalarda bu etkenlerin metaplaziye neden olmasına rağmen bu değişimin keratin üretmediği için tam

olarak kolesteatom oluşumunu sağlamadığı bildirilmektedir. Karşıt sonuçlarda çalışmaların olmasına rağmen kolesteatoma oluşma nedeni olarak kesin metaplazi teorisi kanıtlanamamıştır[38].

Bazal hücre hiperplazisi teorisi: Geçirilen enfeksiyonlar sonrasında epitelin bazal tabakasında mikroperforasyonlar izlenir. Oluşan bu perforasyonlardan epitel ayakları lamina propriaya invaze olmaktadır. Bu hücreler daha sonra epitelyum kümeleri oluşturmakta ve inklüzyon kistleri meydana gelmektedir. Bunların sonucunda da kolesteatoma meydana geldiği ileri sürülmektedir [39].

Retraksiyon cebi teorisi: Orta kulaki kavitesindeki negatif basınç nedeniyle pars flaksida da ya da az bir sıklıkla da olsa pars tensada orta kulağa doğru çökme olur. Bu retraksiyon ceplerinde biriken keratin debrisler kolesteatoma oluşumuna neden olurlar. Bu teori yapılan hayvan çalışmalarıyla desteklenmiştir[37].

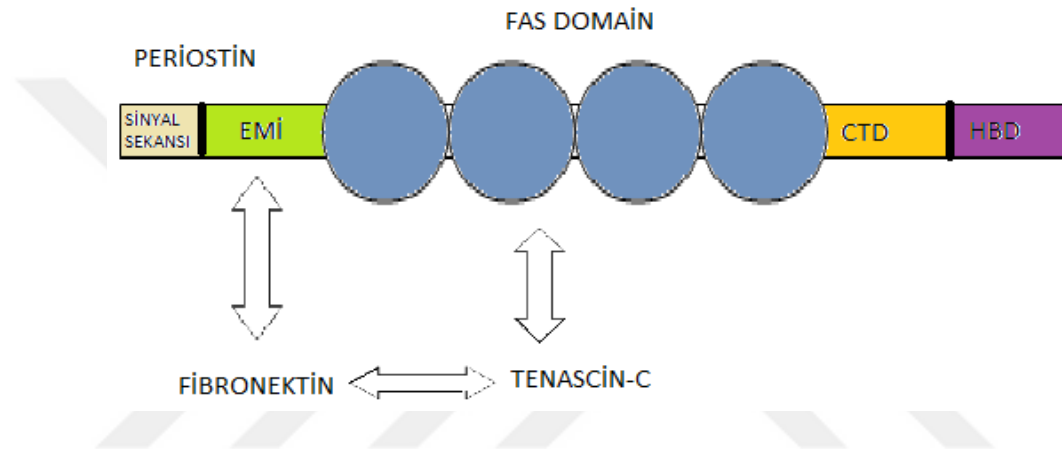
#### **2.4.Periostin**

Periostin ilk olarak fare osteoblast hücrelerinde tespit edilen ve osteoblast spesifik faktör 2 olarak adlandırılan matriselüler proteindir[5]. 13. kromozom üzerinde bulunan POSTN geni tarafından kodlanan periostin 91 kDa boyutunda bir glikoproteindir.[40]. Matriselüler proteinler yapısal matris proteinlerinden farklı olarak, hücre yapısında primer rol oynamayan ancak yaralanmayı takiben indüklenen ve hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimlerini düzenleyen yapısal olarak işlev görmeyen hücre dışı makromolekül ailesini tarif eder[41]. Daha sonraları molekülün periostium ve periodontal ligamanda da tespit edilmesi üzerine periostin adını almıştır[6]. Bunların dışında kalp kapakçıkları ve tendonlar gibi mekanik strese maruz kalan kollajenden zengin dokularda da eksprese edilir[40]. Periostin hücre adezyonunda, hücre farklılaşmasında, hücre ölümü ve fibrogenezde rol almaktadır[42].

Periostin yapısal olarak sisteinden zengin bir emilin benzeri(EMI) domain, dört kez tekrar eden fassiklin 1(Fas 1) ve heparin için bağlanma bölgesi bulunan hidrofilik C terminal ucu bulunmaktadır[43]. İkinci ve dördüncü Fas 1 alanlarında

bulunan integrin bağlanma bölgeleri periostinin hücre adezyonundaki görevinden sorumludur[44].

Glutamattan zengin olan her bir Fas-1 alanı için K vitamini bağımlı  $\gamma$ -glutamil karboksilazın bağlanması için bir N-terminal bölgesine sahiptir. Ayrıca tenaskin-C ve bone morfolojik protein (BMP-1) ile etkileşime giren hücre yapışma bölgeleri bulunmaktadır. N-terminalindeki EMI alanı, periostinin doğrudan tip I kollajen ve fibronektin ile etkileşime girdiği protein-protein etkileşimleri için sistein zengin disülfid bağlarının etkileşim bölgeleridir[42].



Şekil 1: Periostin, Fibronektin ve Tenaskin-C etkileşiminin gösterilmesi

Yapılmış çalışmalarda periostin kemik dokusunda, ciltte, periodontal ligamentte, kas yaralanmalarında, miyokart enfarktüsünde, epitelyal over kanserinde, kolorektal kanserlerde, pulmoner vasküler remodeling olmak üzere daha birçok dokuda ekspresye edildiği saptanmıştır. Günümüze kadar da bu çalışmalara birçoğu eklenmiştir.

## 2.5. Fibronektin

Fibronektin, tüm dokularda bulunan ve birçok farklı hücre-matriks etkileşimlerinde gerekli olan, her biri yaklaşık 220 kDa ağırlığında dimer yapıda büyük bir glikoproteindir. İlk olarak 1975 yılında Linder tarafından civciv embriyosunda tanımlanmıştır. Monomerler birbirine disülfid bağlarıyla bağlıdırlar. Protomerik fibronektin, her biri 29 ila 31 modül içeren 3 tip içeren (12 tip I, 2 tip II ve 15-17 tip III) bir alt birim dimerdir. Genel olarak plazma ve hücrel fibronektin olmak üzere iki kaynağı vardır. Plazma fibronektin



hepatositlerde üretilip çözünmeyen, kompakt şekilde dolaşan ve hücreyel fibronektin ekstraselüler matrikteki fibrillerin etrafında toplanan hücreler tarafından lokal olarak salgılan disülfid dimer çeşitidir [8].

Fibronektin ECM'de çözünmez halde büyük bir yapı halinde bulunur. Bu yapı ECM'in stabilitesine katkıda bulunmaktadır. Buna karşın endoplazmik retikülüm içerisinde fibronektin çözülmüş halde bulunmaktadır. Bu iki kompartıman arasındaki dengeyi sağlamak için periostin endoplazmik retikülüm içerisindeki fibronektine bağlanmaktadır. Veriler sonucunda periostin ve fibronektinin etkileşimi fibronektinin yapısal konfigürasyonuna bağlı olduğu görülmektedir[45]. ECM yapısının sabit kalması için sürekli bir fibronektin polimerizasyonu gerekmektedir. Bu sayede matriks dinamik ve sürekli bir yapı içinde korunur. Matriks içerisinde fibronektin bağımlı diğer moleküller ise elastin lifler ve tip 1 kollajendir[46].

Periostin gibi fibronektin üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Fibronektinin embriyogenez, yara iyileşmesi, hemostaz, tromboz, fibrozis, inflamasyon, tümörgenezis tespit edildiği fonksiyonların bazılarıdır. Doku bazında özofagus, pankreas, eklem dokusunda, oral kavitede ve kolesteatomada bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

## **2.6.Tenaskin-C**

Tenaskin-C 9. kromozom q kolu üzerinde kodlanan, 27 intron ve 30 ekzondan oluşan, 2385 aminoasitlik bir proteindir. Tenaskin-C kuarterner yapıda altı kollu bir ECM proteindir. Fizyolojik olarak embriyonik dokularda özellikle mezemkimal geçişleri ve hücre göçünü düzenlemektedir. [10].

Tenaskin-C ekspresyonu üzerine yapılan çalışmalarda beyin hücrelerinde, meme dokusunda, prostat dokusunda, akciğerde, bağırsaklarda, overde, endometriyumda, ciltte ve kolesteatoma dokusunda saptandığına dair veriler saptanmıştır.

### **3. MATERYAL / METOD**

#### **3.1. Hastaların Seçimi Ve Hazırlanması**

Çalışma Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalının uygulama hastanesi Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2017- Aralık 2018 tarihleri arasında kronik otitis media nedeniyle cerrahi uygulanan hastalar üzerinde yapıldı. Çalışma öncesi Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Proje no: 2018/6)(Ek 1). Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklendi(Proje kodu: TTU-2018-831). Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi, gönüllü denek bilgilendirme ve onay formu imzalatıldı(Ek 2).

Çalışmaya alınan tüm hastaların özgeçmiş ve hastalık hikâyeleri alındı, tam kulak burun boğaz ve baş boyun muayeneleri yapıldı. Hastalara kronik otitis media tanısı öykü, fizik muayene, saf ses odyometri ve temporal kemik yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile konuldu.

Çalışma biyokimyasal ve histopatolojik inceleme olmak üzere iki ayakta planlandı. Biyokimyasal inceleme için kliniğimizde kulak cerrahisi geçiren hastalar hasta grubunu, gönüllü hastane çalışanlarından alınan kan örnekleri ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat öncesi alınan kan numuneleri çalışıldıktan sonra santrifüj edilmiş kanın serumları ayrılarak çalışmanın yapılacağı sayıya ulaşılan dek -20°C muhafaza edildi. Gönüllü sağlık personelinden alınan kan örnekleri de benzer şekilde ilgili birimde saklandı.

Histopatolojik inceleme için ameliyat esnasında orta kulak kavitesinden çıkarılan kolesteatoma, granülasyon dokusu, timpanik membran avivasyon dokusu ve kontrol amaçlı alınan cilt parçaları patoloji biriminde uygun şartlarda muhafaza edildi.

### **3.2. Hasta Grupları**

Bu çalışmaya 65 tanesi hasta, 15 tanesi gönüllü sağlık personelinden oluşan toplam 80 olgu dahil edildi. Biyokimyasal inceleme için 80 hasta ve gönüllüden alınan kan örnekleri ve histopatolojik inceleme için ise 65 hastadan alınan 85 adet doku örneği 4 gruba ayrıldı. Kronik ilaç kullanımı, yaygın timpanosklerozu, daha önce aynı kulaktan operasyon öyküsü ve konjenital kolesteatomlu hastalar çalışmaya katılmadı.

#### **3.2.1. Kolesteatoma Grubu**

Klinik ve patolojik olarak kolesteatoma tanısı konulan 22 hasta çalışmaya dâhil edildi. Histopatolojik inceleme için ise patolojik olarak kolesteatoma tanısı alan 20 hasta dahil edildi. 2 hasta alınan patolojik numunenin tamamen epitelyum debristen oluşması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır.

#### **3.2.2. Granülasyon Grubu**

Biyokimyasal inceleme için öykü, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ile orta kulak kavitesinde yumuşak doku kitlesi olan ve patolojik olarak iltihabi granülasyon dokusu tanısı alan 15 hasta dâhil edildi. Histopatolojik inceleme için ise bu hastalardan alınan iltihabi granülasyon dokuları dâhil edildi.

#### **3.2.3. Avivasyon Grubu**

Biyokimyasal inceleme klinik ve patolojik olarak kronik basit otitis media tanısı alan 28 hasta dahil edildi. Histopatolojik inceleme için ise bu hastalarda cerrahi sırasında bakiye zardan çıkarılan ve histopatolojik olarak uygun doku materyali tespit edilen 12 hasta dahil edildi.

#### **3.2.4. Kontrol Grubu**

Biyokimyasal inceleme için bilinen bir sağlık problemi olmayan 15 gönüllü sağlık personeli dahil edildi. Histopatolojik inceleme için ise cerrahi sırasında cilt örnekleri alınan 20 hasta dahil edildi.

### **3.3. Örneklerin Biyokimyasal İncelemesi**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların serumları santrifüj edilerek -20 derecede saklandı. Tüm serum örnekleri laboratuarda Periostin eliza kit (Cloud-Clone Corp, Çin), Fibronektin eliza kit (Cloud-Clone Corp, Çin) ve Tenaskin-C eliza kit (Cloud-Clone Corp, Çin) enzime-linked immunosorbent assay (ELISA)

yöntemiyle çalışıldı. Periostin, Fibronektin ve Tenaskin-C'in sensitiviteeleri sırasıyla 0,056 ng/ml, 0,69 ng/ml ve 0,135 ng/ml idi. Tüm testler için çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değerleri sırasıyla <%10 ve <%12 idi.

### 3.4.Örneklerin Histopatolojik İncelemesi

Kolesteatoma, avivasyon, granülasyon dokusu ve normal cilt örnekleri 24 saat % 10 nötral-tamponlu formalinde tespit edilerek Leica ASP300S otomatik doku takip cihazı ile doku takip işlemi sonrasında parafin bloklara gömülerek Thermo Scientific kesit makinası ile 4 µm kalınlığında Lysin ile kaplı kesitler alındı. Otomatik immünohistokimya cihazında (Ventana Medical System, SN:714592, Ref: 750-700 Arizona, USA) boyanarak fibronektin poliklonal antikoru (PAA037Hu01), periostin poliklonal antikoru (PAH339Hu01) ve tenaskin-C poliklonal antikoru (PAB975Hu01) immunohistokimyasal boyalarının boyanma oranları değerlendirildi.

Örnekler immünohistokimyasal olarak periostin, fibronektin ve tenaskin-C boyaları ile hazırlanması sonrası tüm örnekler aynı patolog tarafından Olympus BX51 marka ışık mikroskobunda değerlendirildi. Boyanma skorlamasında epitelyal ve stromal boyanma oranları ayrı olarak değerlendirilerek epitelde 0-3, stromada 0-4'e kadar değişen semikantitatif skorlama sistemi kullanıldı.

#### Epitel boyanma skoru [47]

- 0: Boyanma yok
- 1: Fokal boyanma (+)
- 2: Orta şiddette boyanma (++)
- 3: Güçlü şiddette boyanma (+++)

#### Stromal boyanma skoru [48]

- 0: Boyanma yok
- 1: Fokal boyanma (+)
- 2: 1/2 den alanda diffüz boyanma (++)
- 3: 1/2 den fazla alanda diffüz boyanma (+++)
- 4: Yaygın diffüz boyanma (++++)

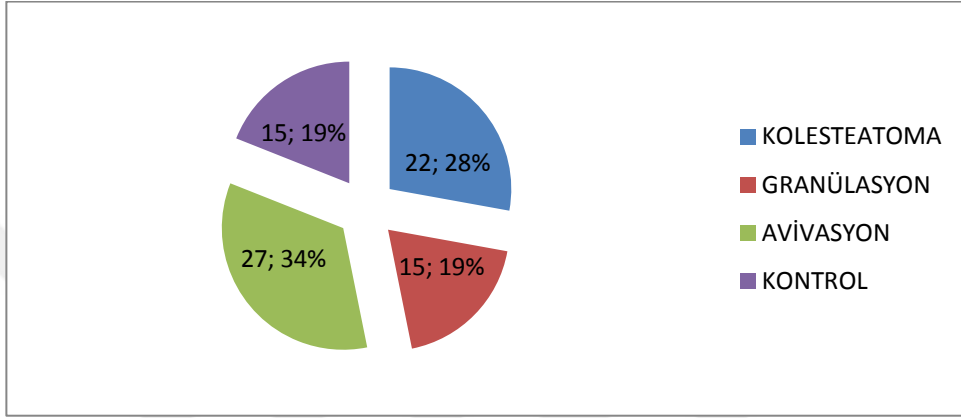
### 3.5.İstatistik

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 23.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Ki-kare p değeri  $< 0,05$  tespit edildiği durumda Bonferroni düzeltmesi yapılarak her kategori için ayrı Ki-kare analizleri gerçekleştirildi.



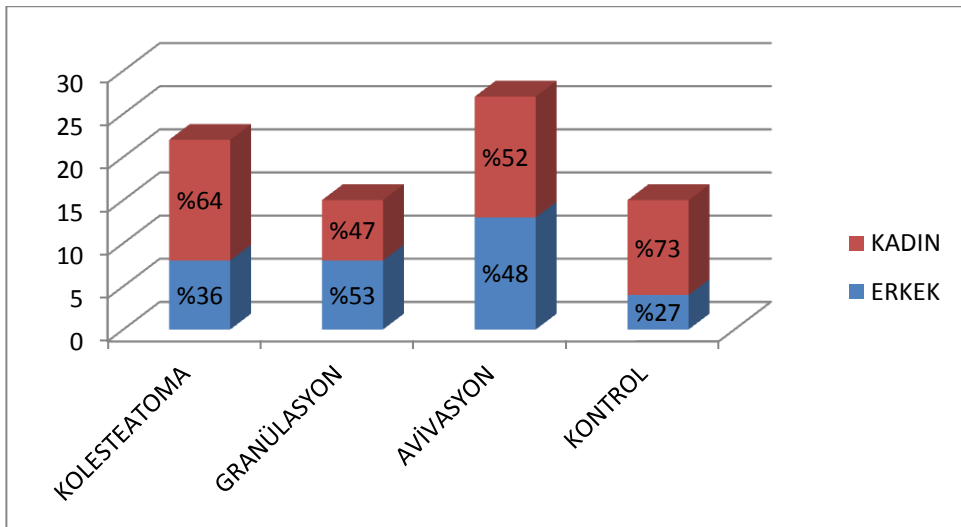
#### 4. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 80 olgunun gruplara göre dağılımı; 22 kolesteatoma, 15 granülasyon, 28 avivasyon ve 15 kontrol grubundan oluşmaktadır. Avivasyon grubuna ait bir hastanın biyokimyasal sonuçları uç değerlerde olmasından dolayı çıkarılmıştır. Grupların sayısı normal dağılıma uymaktadır (Şekil 1).



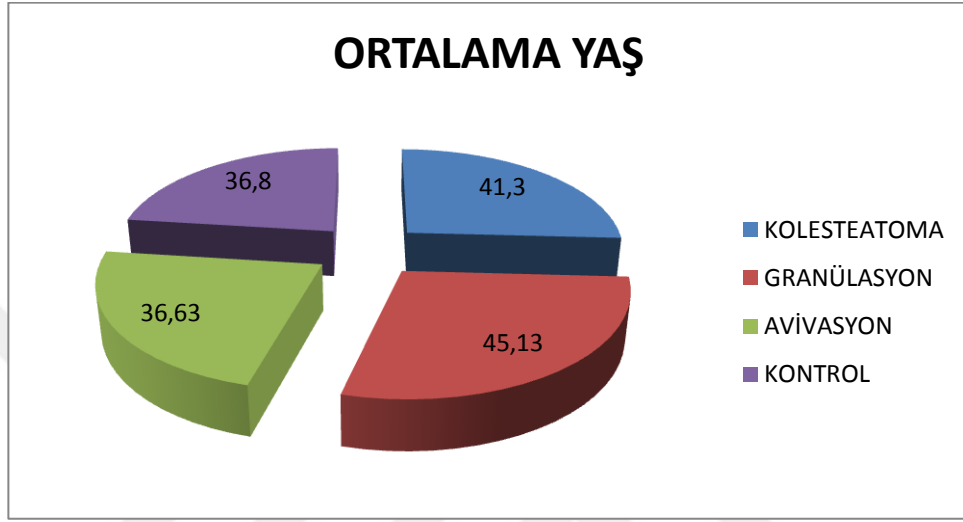
Şekil 2: Çalışma gruplarının dağılımı

Katılımcıların yarısı erkek yarısı kadındı. Grupların cinsiyete göre hasta dağılım sayıları kolesteatoma grubunda 8 erkek- 14 kadın, granülasyon grubunda 7 erkek- 8 kadın, avivasyon grubunda 14 erkek- 14 kadın ve kontrol grubunu oluşturan gönüllü sağlık personelleri 4 erkek- 11 kadından oluşmaktadır (Şekil 3).



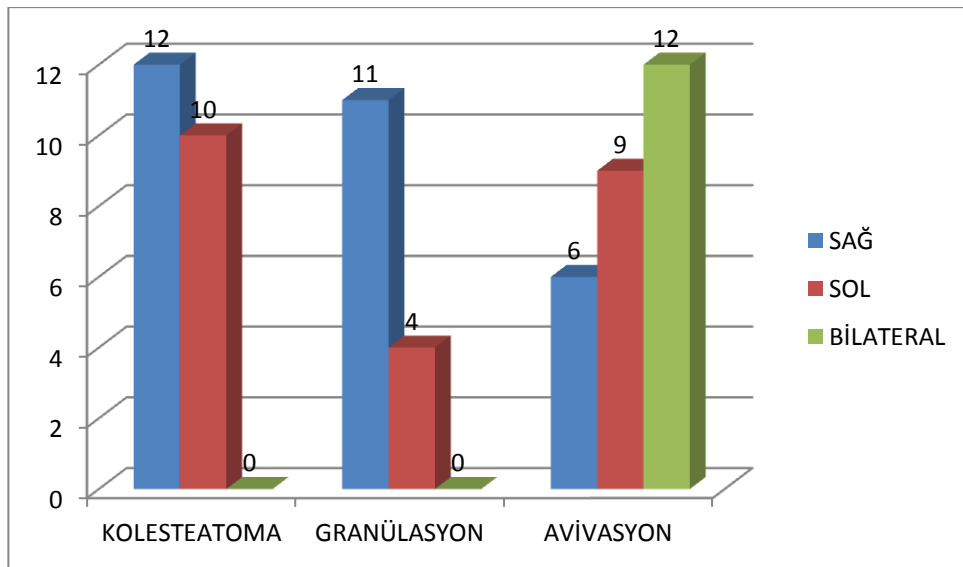
Şekil 3: Grupların cinsiyete göre dağılımı

Hastalar 18-65 yaş arasında olup ortalama yaş 39,84 olarak bulundu. Grupların yaş ortalamaları kolesteatom grubunda 41,73( $\pm$ 15,191), granülasyon grubunda 45,13( $\pm$ 10,783), avivasyon grubunda 36,63( $\pm$ 13,247) ve kontrol grubunda 36,87( $\pm$ 13,384) olarak saptanmıştır(Şekil 4). Gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.



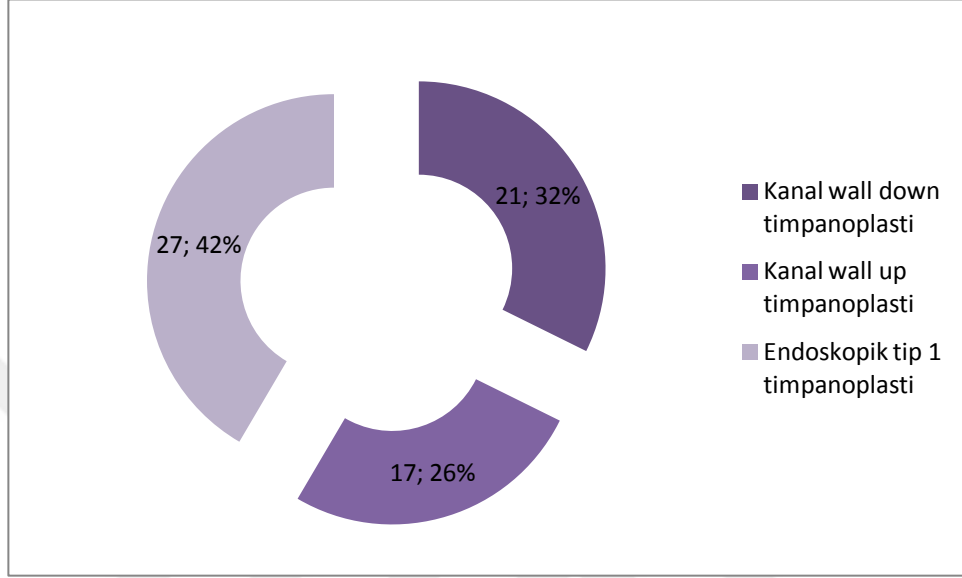
Şekil 4: Gruplarının yaş ortalamaları

Hasta gruplarının 23'ü sol, 29'u sağ ve 12 hastanın ise her iki kulağı da kronik otitis mediadan etkilenmiş olarak tespit edilmiştir(Şekil 5). Bilateral perforasyonu olan hastaların tamamı avivasyon grubunda yer almaktadır.



Şekil 5: Grupların etkilenen kulağa göre sınıflandırılması

Hasta gruplarına uygulanan cerrahi işlemler incelendiğinde 21 hastaya Kanal wall down timpanoplasti, 16 hastaya Kanal wall up timpanoplasti ve 27 hastaya ise Endoskopik tip 1 timpanoplasti uygulandı. Bir hasta da cerrahi işlem sırasında kardiyak problemler yaşaması üzerine cerrahi tamamlanamadı (Şekil 6).

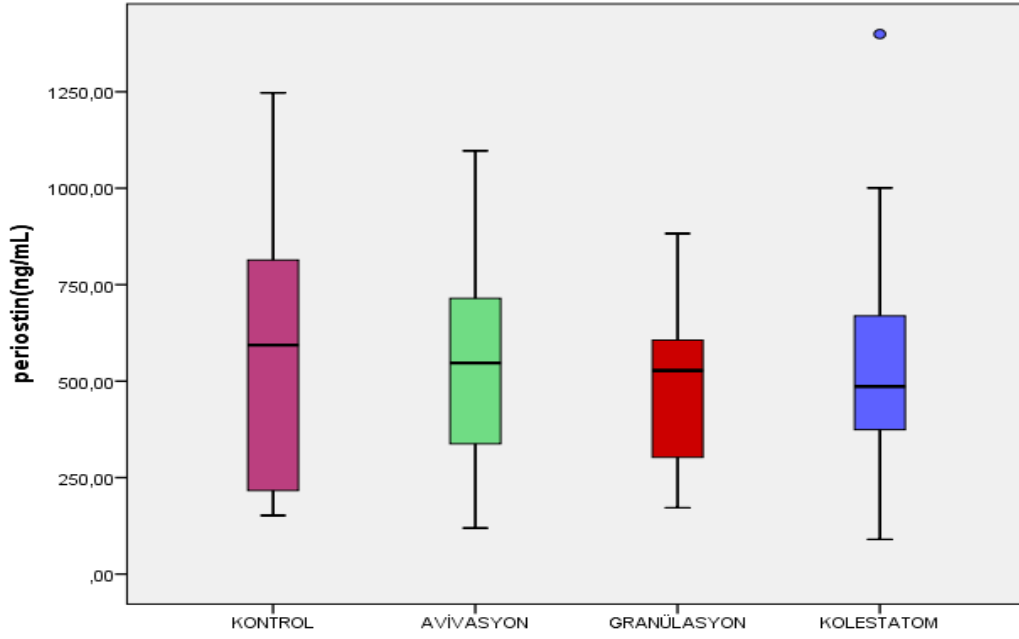


Şekil 6: Çalışmaya katılan hastalara uygulanan cerrahi işlemler

Biyokimyasal inceleme sonuçları neticesinde periostin, fibronectin ve tenaskin-C düzeylerinin normal dağılım gösterdiği saptanmıştır. Kolesteatom grubundaki 2 hastada periostin çalışması için yeterli miktarda serum elde edilemediği için bu hastalarda serum periostin düzeyi bakılamadı.

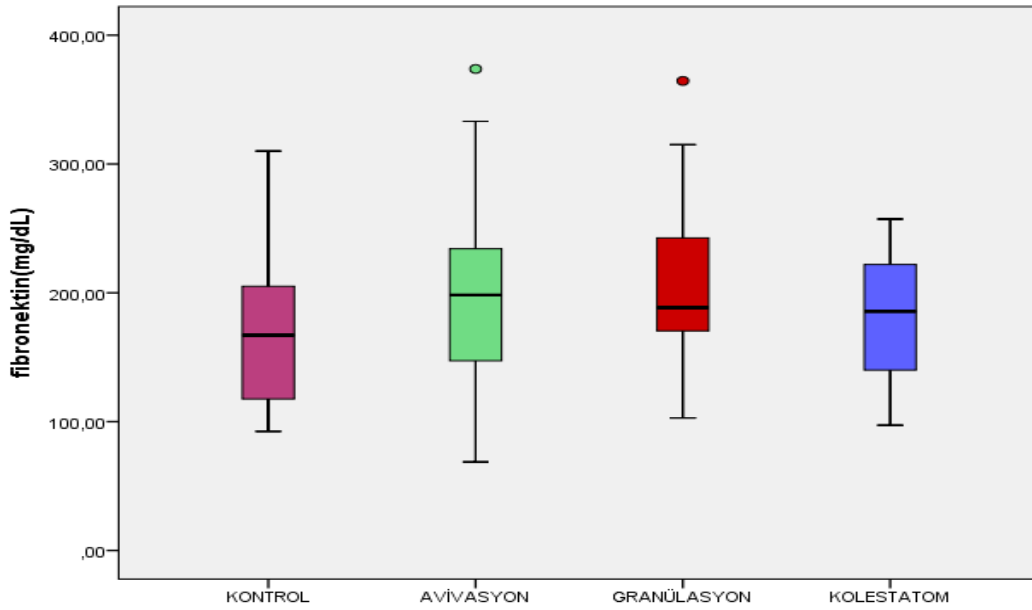
Periostinin ortalama serum düzeyleri kolesteatoma grubunda 546,29 ( $\pm 295,01$ ); granülasyon grubunda 496,62, ( $\pm 212,37$ ); avivasyon grubunda 559,75 ( $\pm 271,79$ ) ve kontrol grubunda 612,46 ( $\pm 373,49$ ) olarak tespit edilmiştir (Şekil 7). Gruplar arasında periostin serum düzeyleri bakımından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,749$ ).





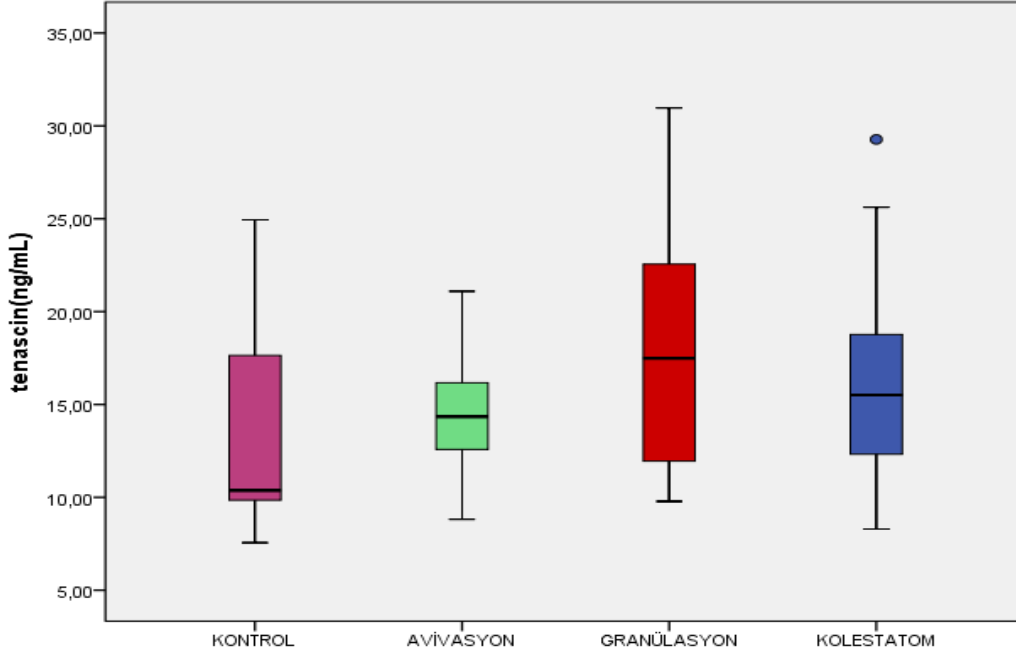
Şekil 7: Grupların serum Periostin düzeyleri

Fibronektin ortalama serum düzeyleri kolesteatoma grubunda 180,79(±47,91); granülasyon grubunda 207,53(±66,55); avivasyon grubunda 200,67(±77,22) ve kontrol grubunda 171,65(±63,06) olarak tespit edilmiştir (Şekil 8). Gruplar arasında fibronektin serum düzeyleri bakımından anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,342).



Şekil 8: Grupların serum Fibronektin düzeyleri

Tenaskin-C ortalama serum düzeyleri kolesteatoma grubunda 16,27 ( $\pm 5,50$ ); granülasyon grubunda 17,72 ( $\pm 6,57$ ); avivasyon grubunda 14,49 ( $\pm 3,1$ ) ve kontrol grubunda 13,64 ( $\pm 5,23$ ) olarak tespit edildi (Şekil 9). Gruplar arasında tenaskin-C serum düzeyleri bakımından anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,093$ ).



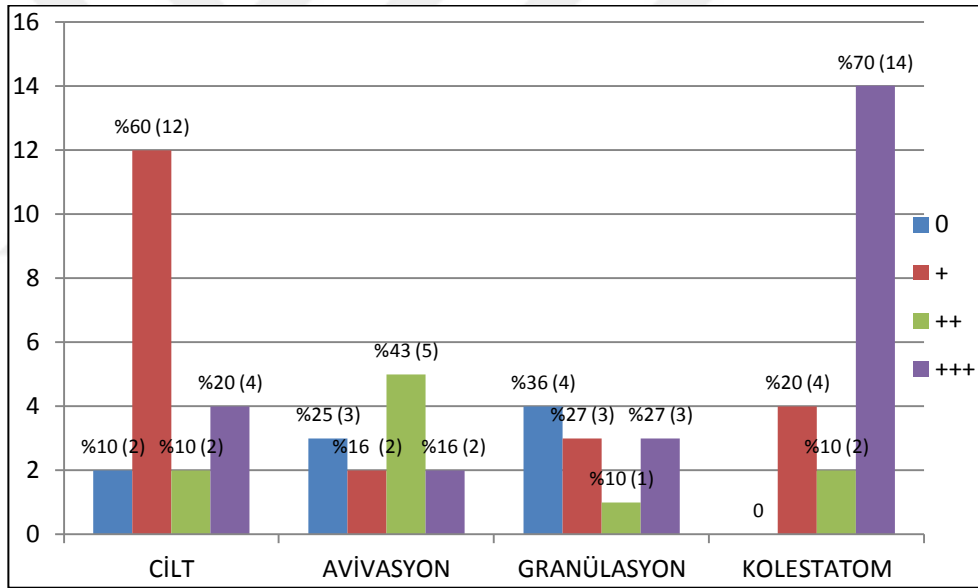
Şekil 9: Grupların serum Tenaskin-C düzeyleri

**Tablo 1:** Gruplar arasında Periostin, Fibronektin ve Tenaskin-C düzeylerinin karşılaştırılması

		Kareler toplamı	Sd	Kareler ortalaması	F	P
<b>Periostin(ng/mL)</b>	Gruplar arası	102730	3	34243,4	0,406	<b>0,749</b>
	Grup içi	6158703	73	84365,8		
	Toplam	6261433	76			
<b>Fibronektin(mg/dL)</b>	Gruplar arası	14533,2	3	4844,42	1,132	<b>0,342</b>
	Grup içi	320973	75	4279,64		
	Toplam	335507	78			
<b>Tenaskin-C(ng/mL)</b>	Gruplar arası	166,367	3	55,456	2,217	<b>0,093</b>
	Grup içi	1876	75	25,013		
	Toplam	2042,37	78			

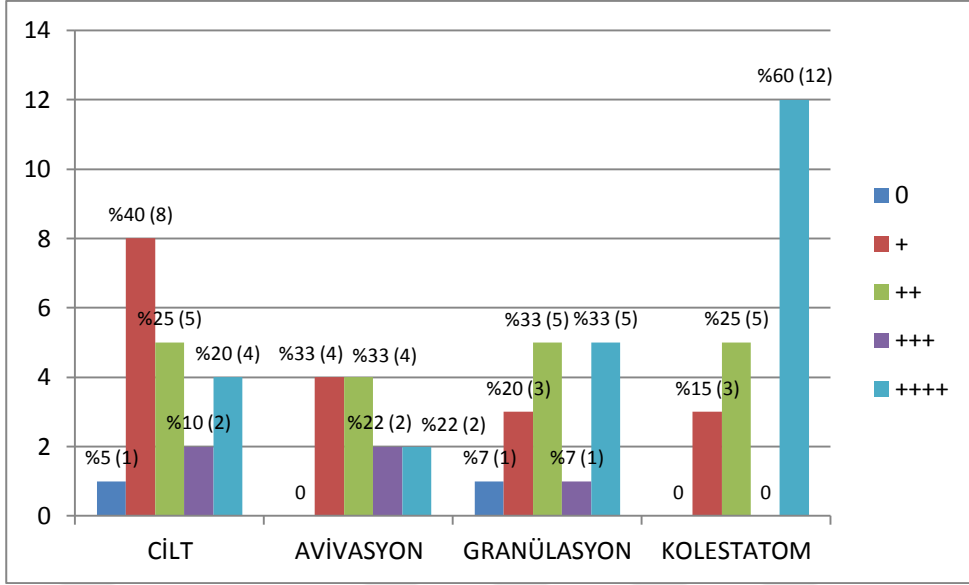
Histopatolojik inceleme için toplam 85 doku çalışmaya alındı. Bunlardan immünohistokimya ile uygun boyanma özelliğine sahip olan 63 epitel ve 67 stromanın boyanma özellikleri değerlendirildi. Avivasyon grubundan 16 hasta, kolesteatoma grubundan 2 hasta uygun ve yeterli materyal elde edilemediği için değerlendirmeye alınmadı. Granülasyon grubunda 4 hasta ise epitel dokusu izlenmediği için sadece stroma yönünden değerlendirildi.

Dokulardaki epitellerin periostin ile boyanma özelliklerine göre incelendiğinde 0 olan 9 doku, + olan 21 doku, ++ olan 10 doku ve +++ olan 23 doku tespit edildi (Şekil 10) (Resim 1-2,5-6,9-10,13-14). Gruplar ile boyanma özellikleri incelendiğinde cilt örnekleri diğer gruplara göre az boyandığı görüldü. Kolesteatoma örnekleri ise diğer tüm gruplara göre daha fazla boyanmaktaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ).



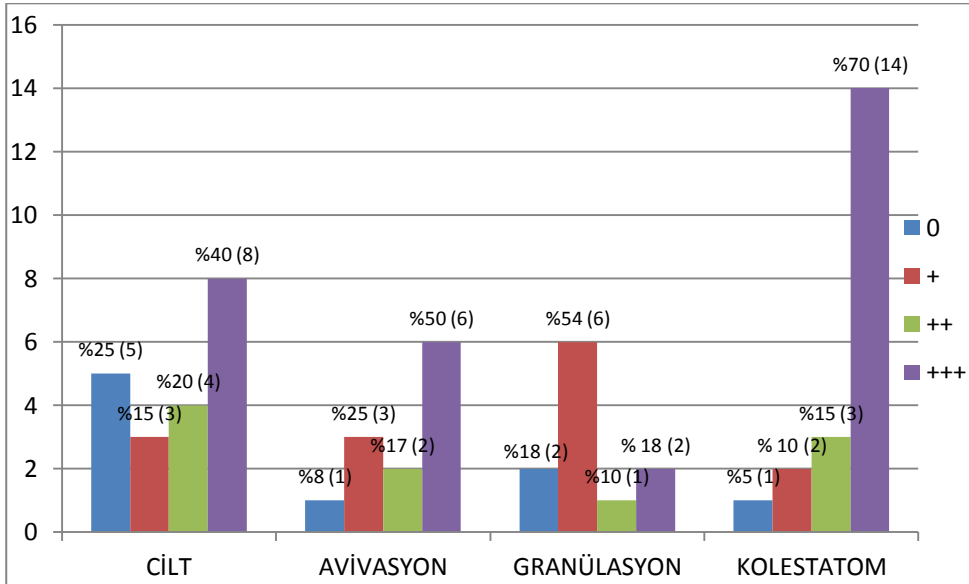
Şekil 10: Periostinin gruplara göre epitel tabakasında boyanma özelliği

Periostinin stromadaki boyanma özellikleri incelendiğinde 0 olan 2 doku, + olan 18 doku, ++ olan 19 doku, +++ olan 5 ve ++++ olan 23 doku tespit edildi (Şekil 11) (Resim 1-2,5-6,9-10,13-14). Gruplar ile boyanma özellikleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,217$ ).



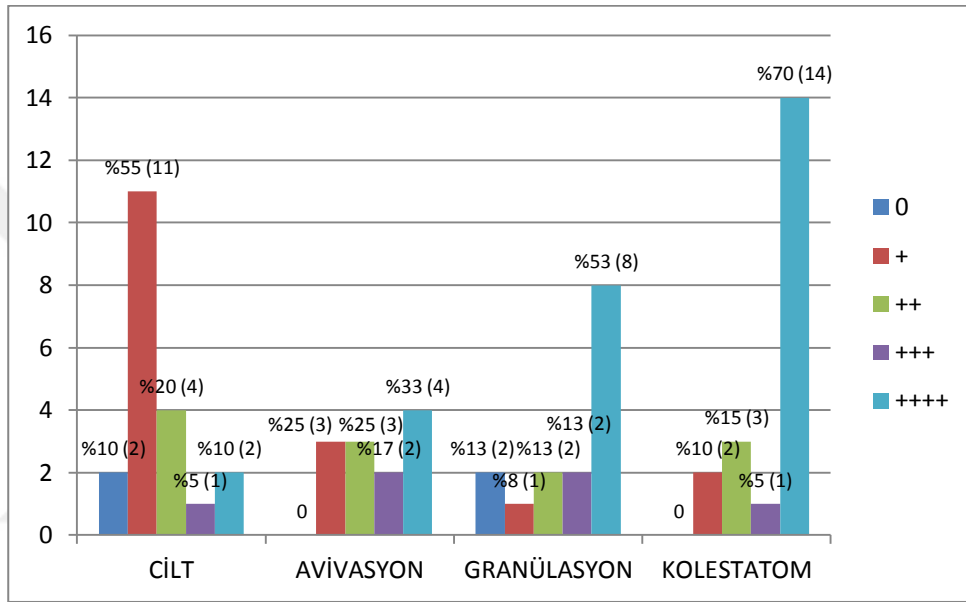
Şekil 11: Periostinin gruplara göre stroma tabakasında boyanma özelliği

Dokulardaki epitellerin fibronektin ile boyanma özelliklerine göre incelendiğinde 0 olan 9 doku, + olan 14 doku, ++ olan 10 doku ve +++ olan 30 doku tespit edildi (Şekil 12) (Resim 3, 7, 11, 15). Gruplar ile boyanma özellikleri incelendiğinde gruplar arasında kolesteatoma dokusu diğer gruplara göre daha fazla boyanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,099$ ).



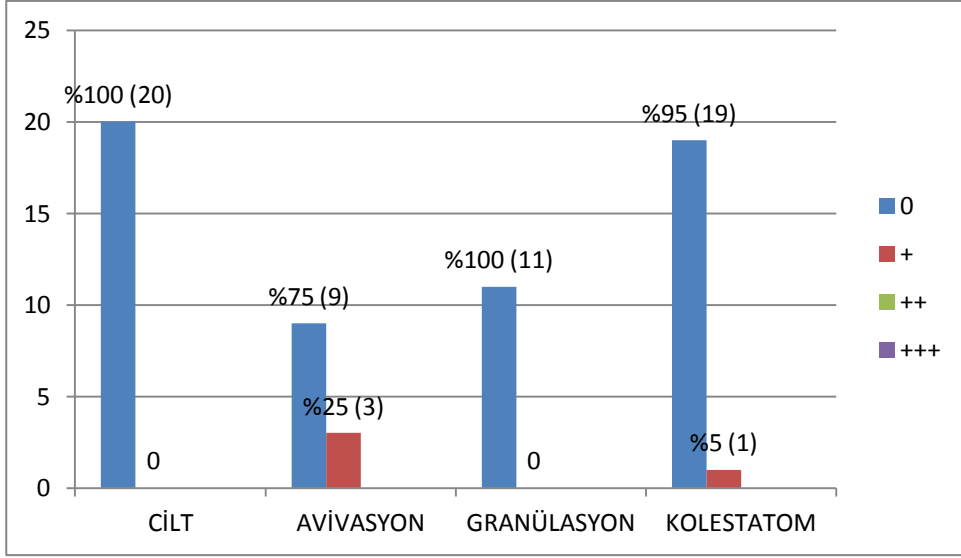
Şekil 12: Fibronektinin gruplara göre epitel tabakasında boyanma özelliği

Fibronektinin stromadaki boyanma özellikleri incelendiğinde 0 olan 4 doku, + olan 14 doku, ++ olan 12 doku, +++ olan 6 ve ++++ olan 28 doku tespit edildi (Şekil 13) (Resim 3, 7, 11, 15). Gruplar ile boyanma özellikleri incelendiğinde kolestatom dokusunun cilt ve diğer gruplara göre daha fazla boya tuttuğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Ayrıca granülasyon dokusu cilt ve avivasyon dokularına göre daha fazla boyanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.



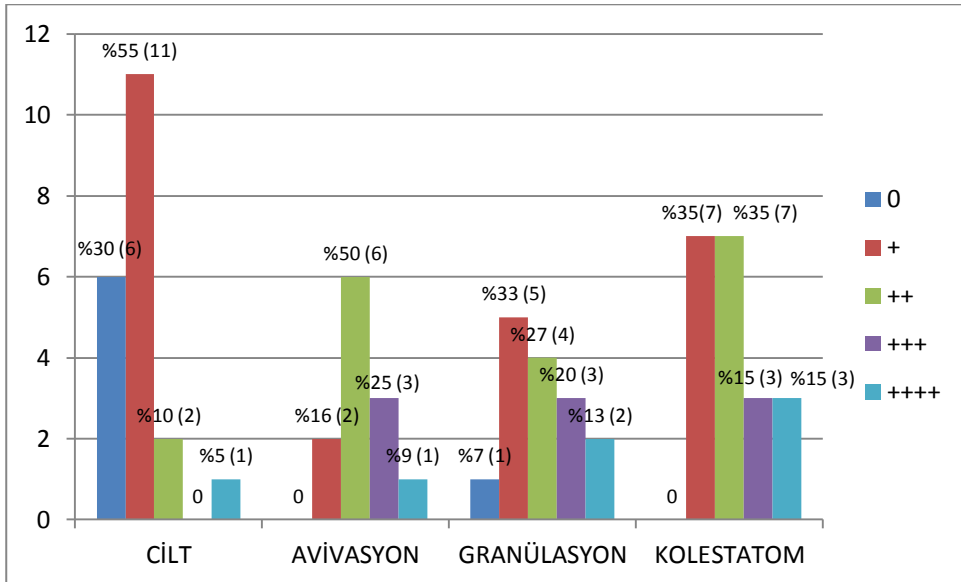
Şekil 13: Fibronektinin gruplara göre stroma tabakasında boyanma özelliği

Dokulardaki epitellerin tenaskin-C ile boyanma özelliklerine göre incelendiğinde 0 olan 59 doku, + olan 4 doku varken ++ ve +++ olan doku tespit edilmedi (Şekil 14) (Resim 4, 8, 12, 16). Gruplar ile boyanma özellikleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ancak bu farkın grup sayısının azlığından dolayı olduğu düşünüldü ( $p=0,041$ ).

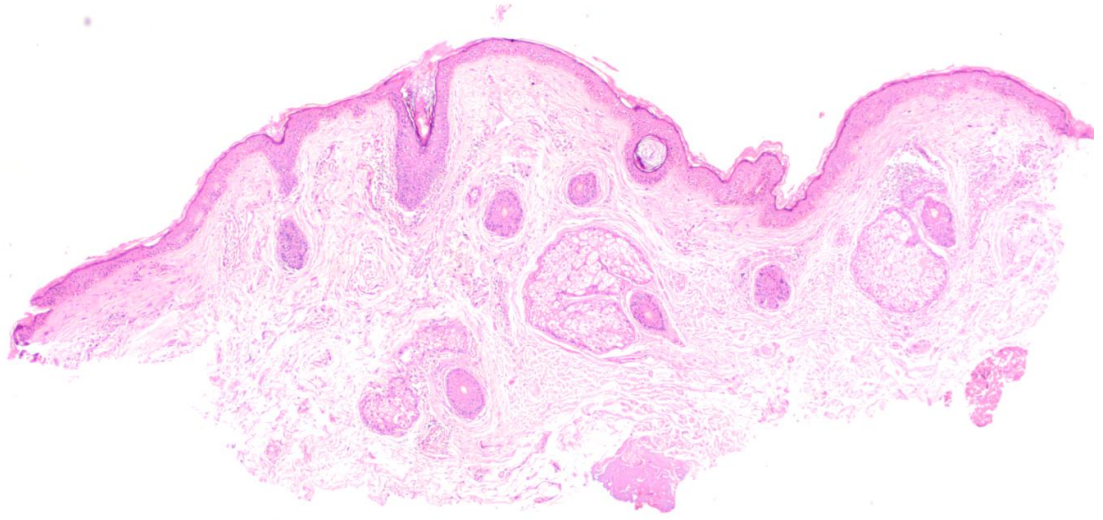


Şekil 14: Tenaskin-C'nin gruplara göre epitel tabakasında boyanma özelliği

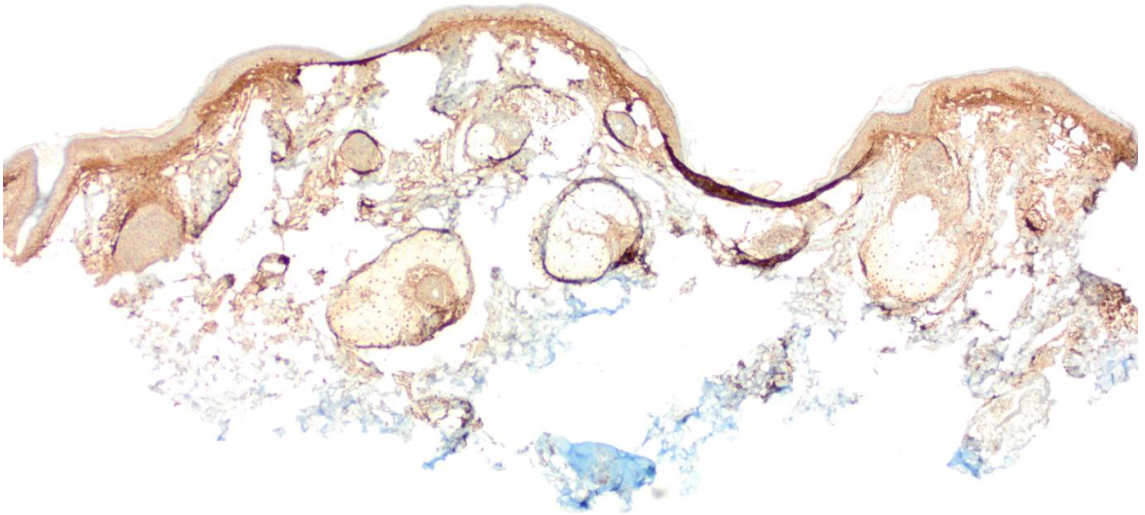
Tenaskin-C'nin stromadaki boyanma özellikleri incelendiğinde 0 olan 7 doku, + olan 25 doku, ++ olan 19 doku, +++ olan 9 ve ++++ olan 7 doku tespit edildi(Şekil 15) (Resim 4, 8, 12, 16). Gruplar ile boyanma özellikleri incelendiğinde cilt örnekleri diğer dokulara göre daha az boyandığı ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p=0,013$ ).



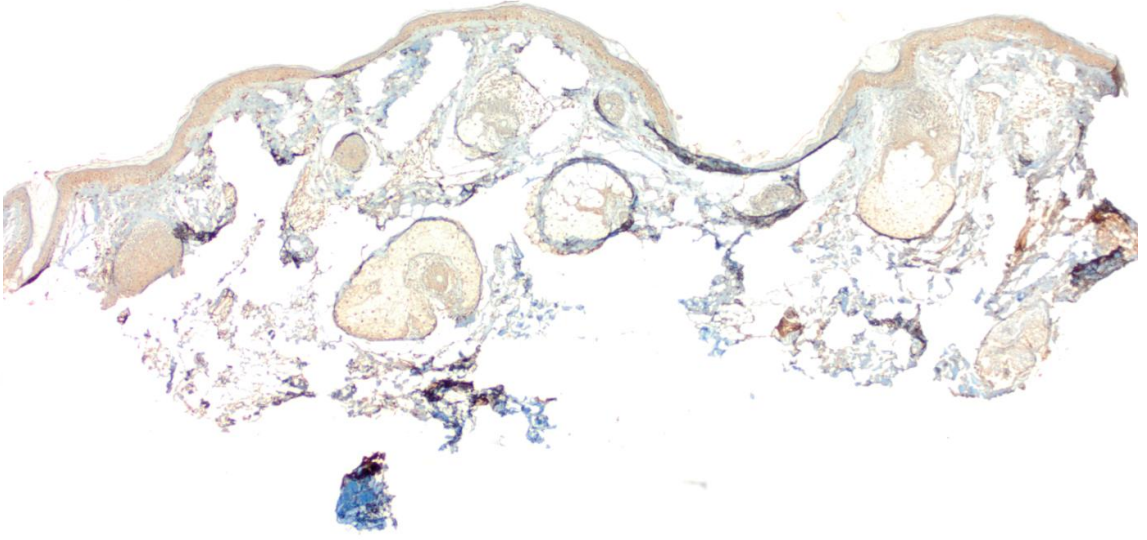
Şekil 14: Tenaskin-C'nin gruplara göre stroma tabakasında boyanma özelliği



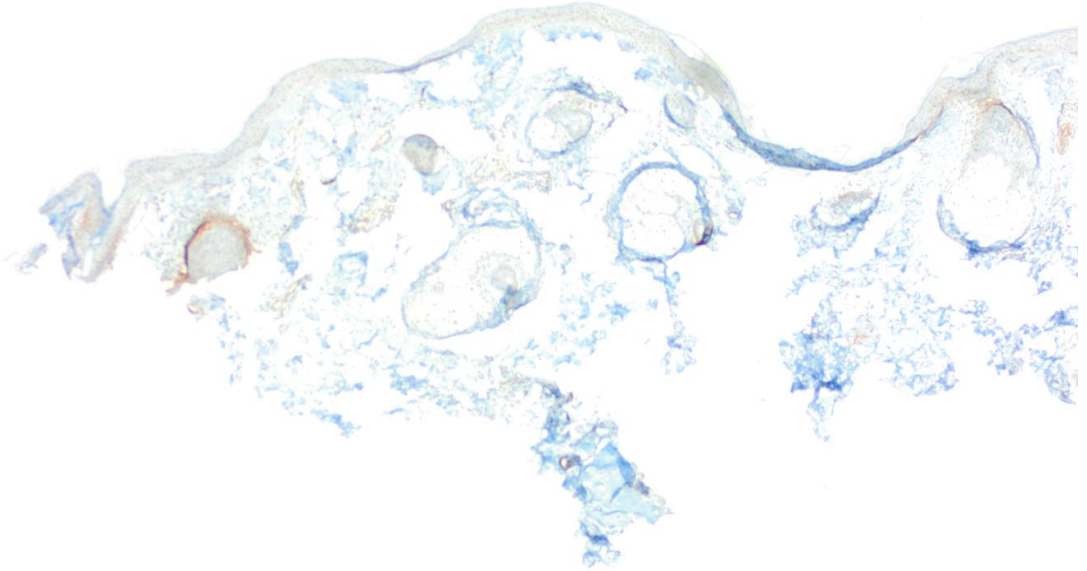
Resim 1: Dış kulak yolu cildi (H&Ex20)



Resim 2: Dış kulak yolu cildi (Periostin İHK x40): epitel boyanma skoru +,  
stroması ++

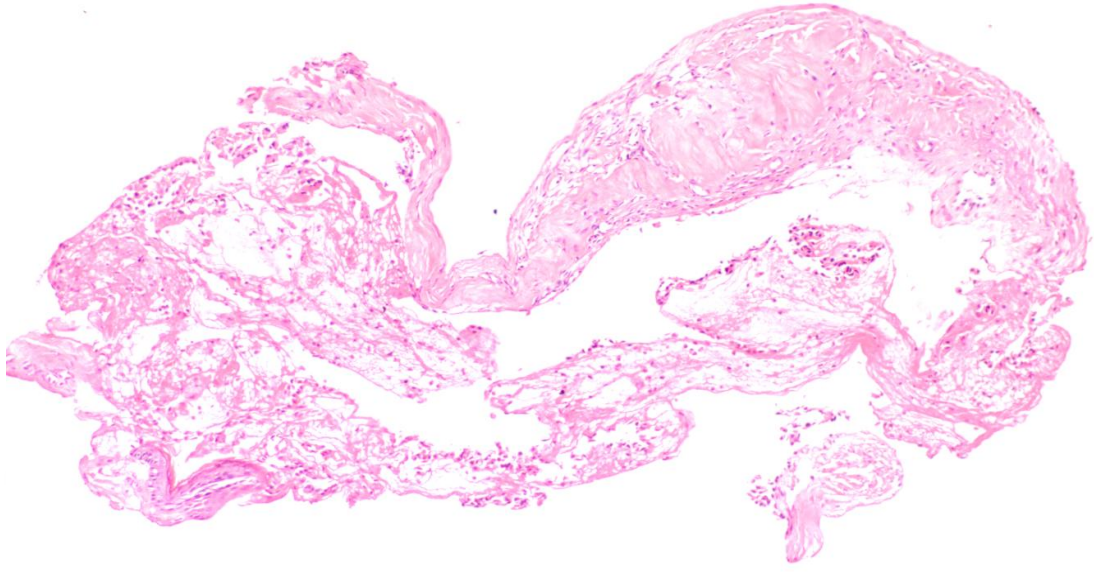


Resim 3: Dış kulak yolu cildi (Fibronektin İHK x40): epitel boyanma skoru + ,  
stroması +

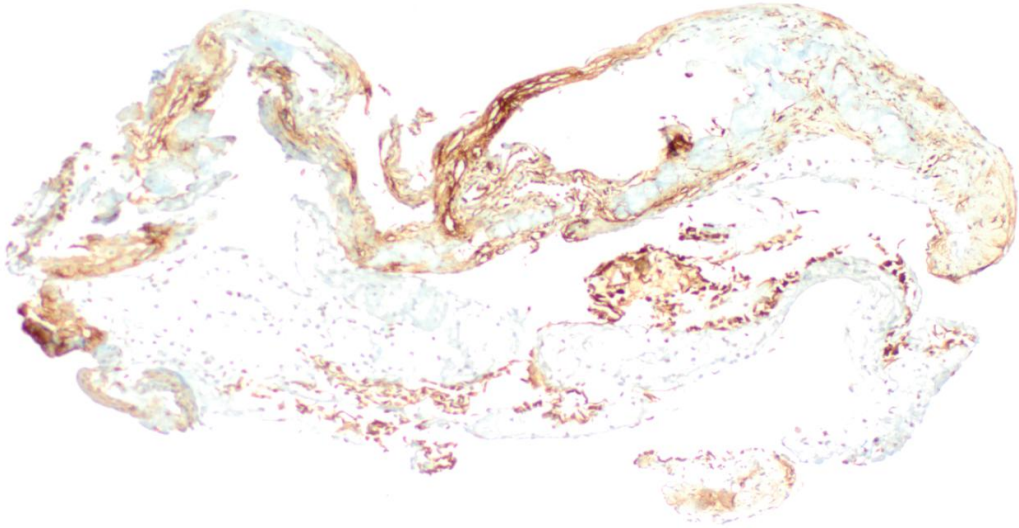


Resim 4: Dış kulak yolu cildi (Tenaskin-C İHK x40): epitel boyanma skoru 0,  
stroması 0

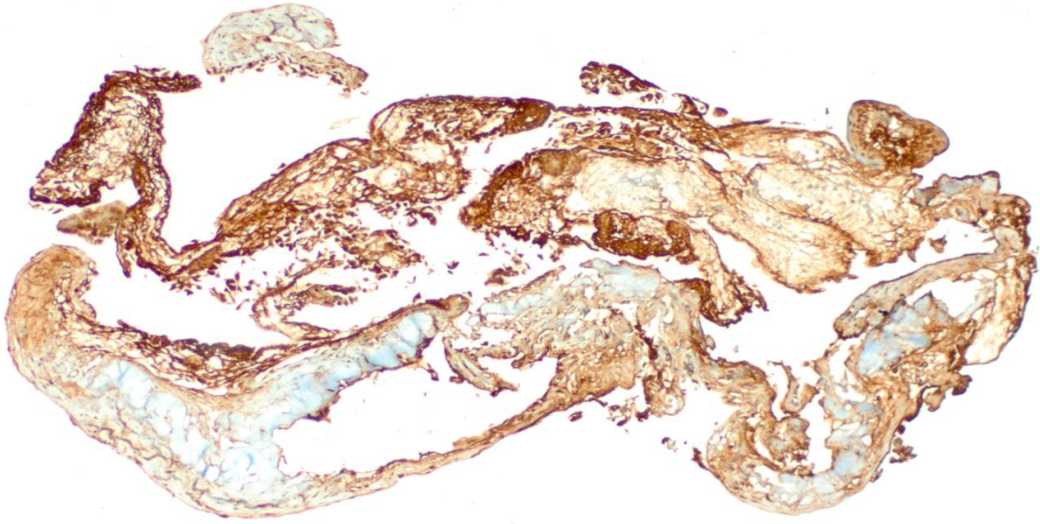




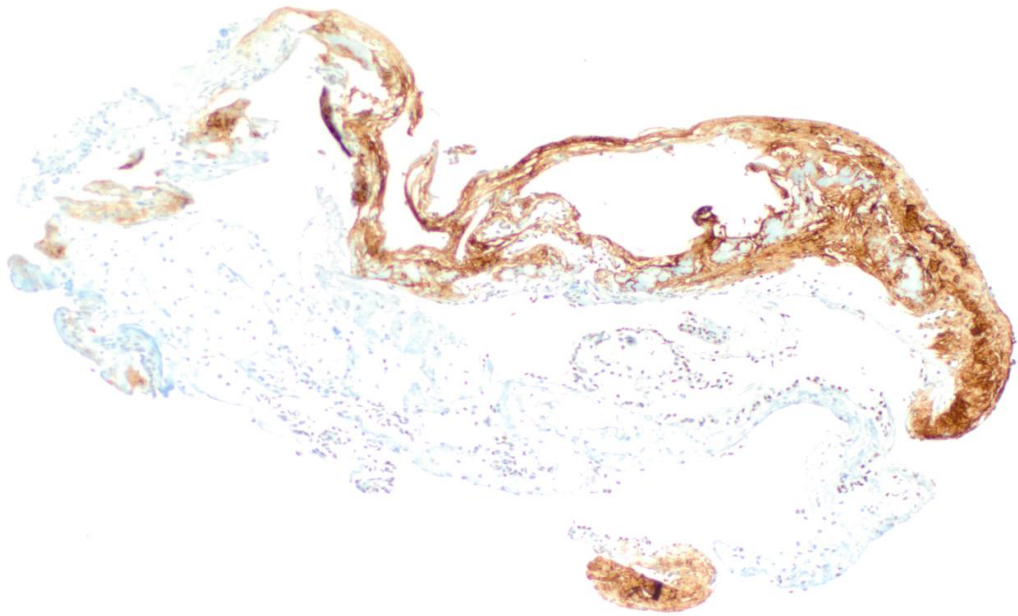
Resim 5: Avivasyon dokusu (H&Ex40)



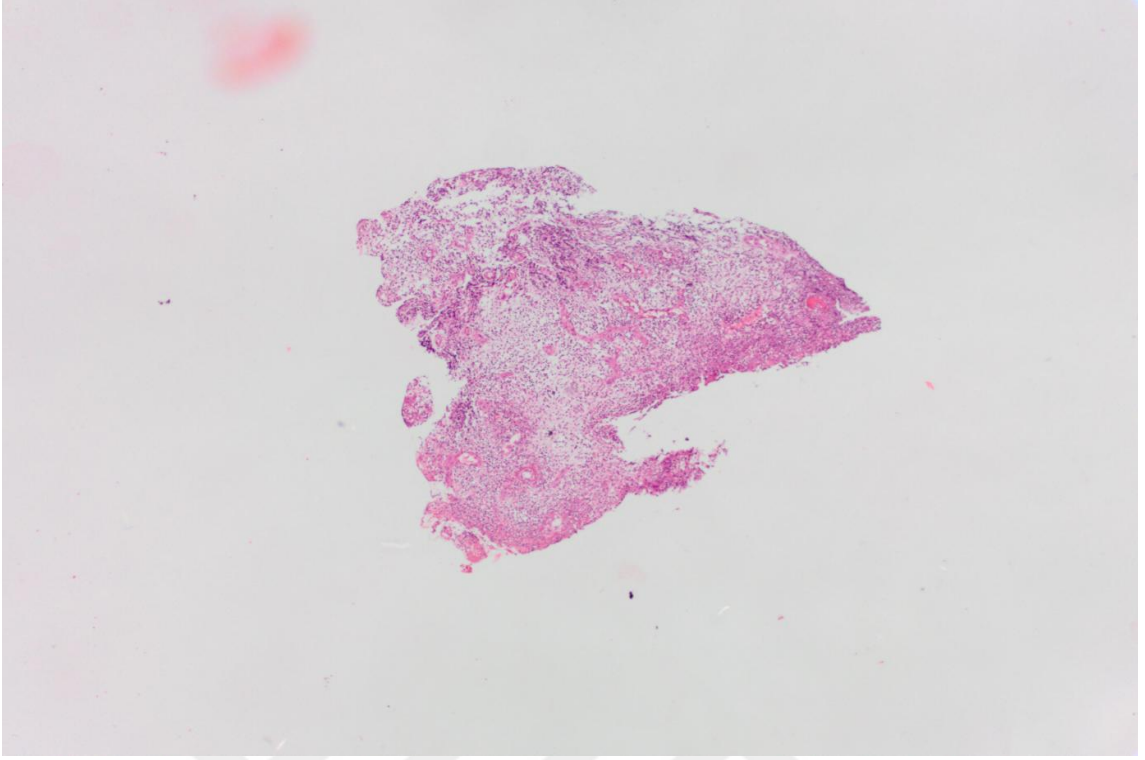
Resim 6: Avivasyon dokusu (Periostin İHK x40): epitel boyanma skoru yok,  
stroması +



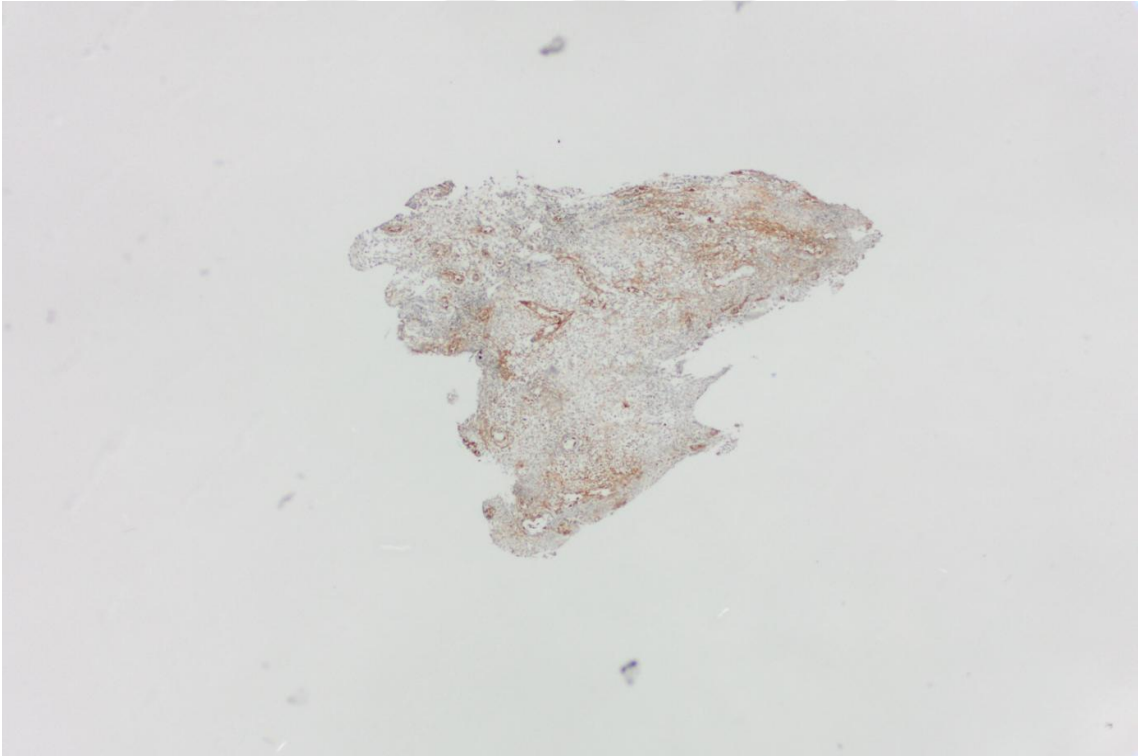
Resim 7: Avivasyon dokusu (Fibronektin İHK x40): epitel boyanma skoru yok, stroması ++++



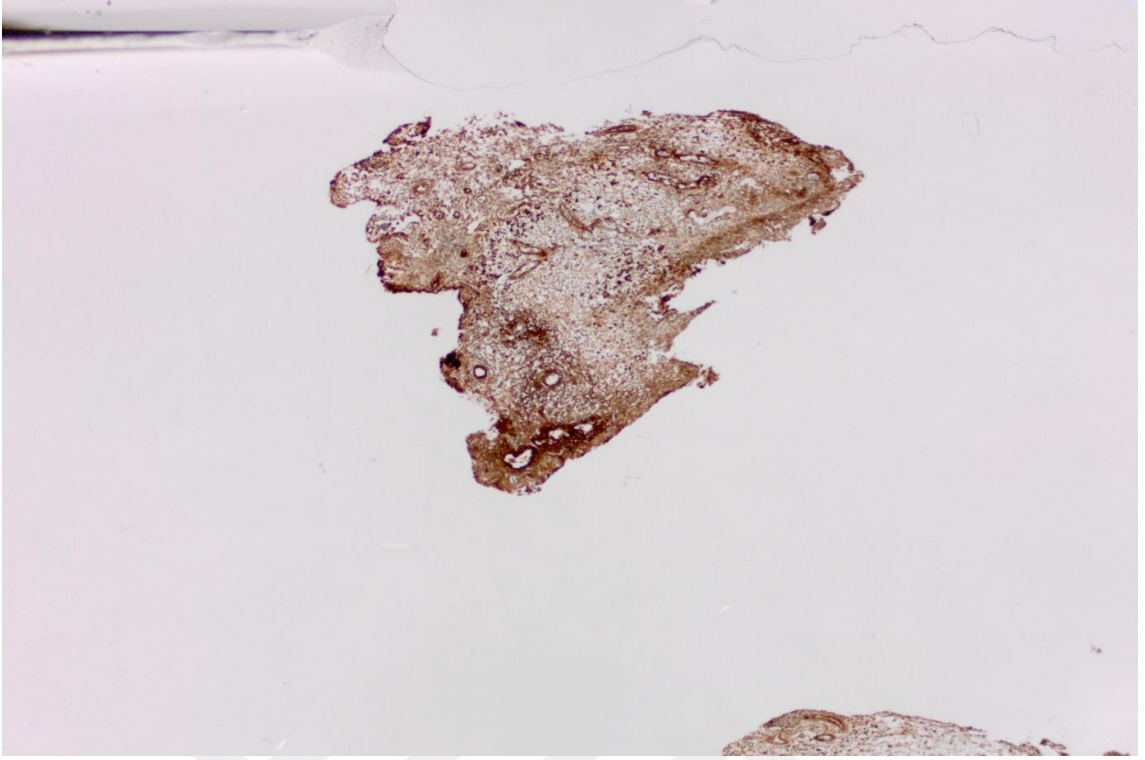
Resim 8: Avivasyon dokusu (Tenaskin-C İHK x40): epitel boyanma skoru yok, stroması ++



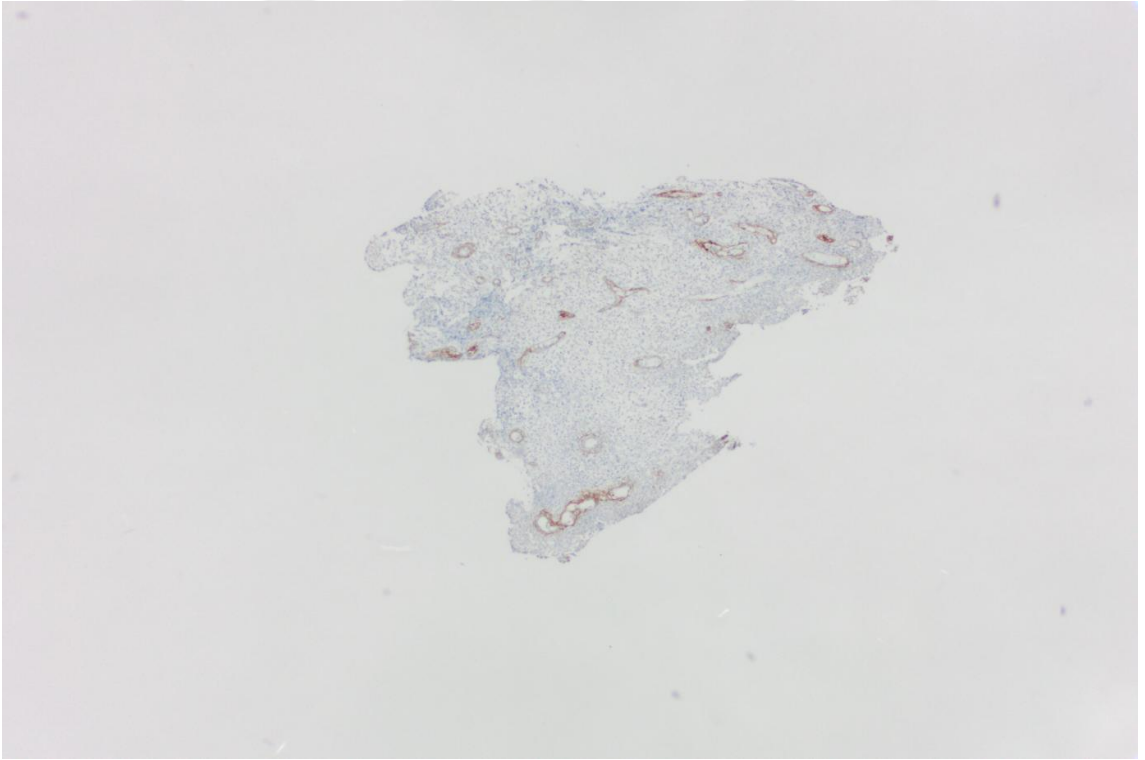
Resim 9: Granülasyon dokusu (H&Ex40)



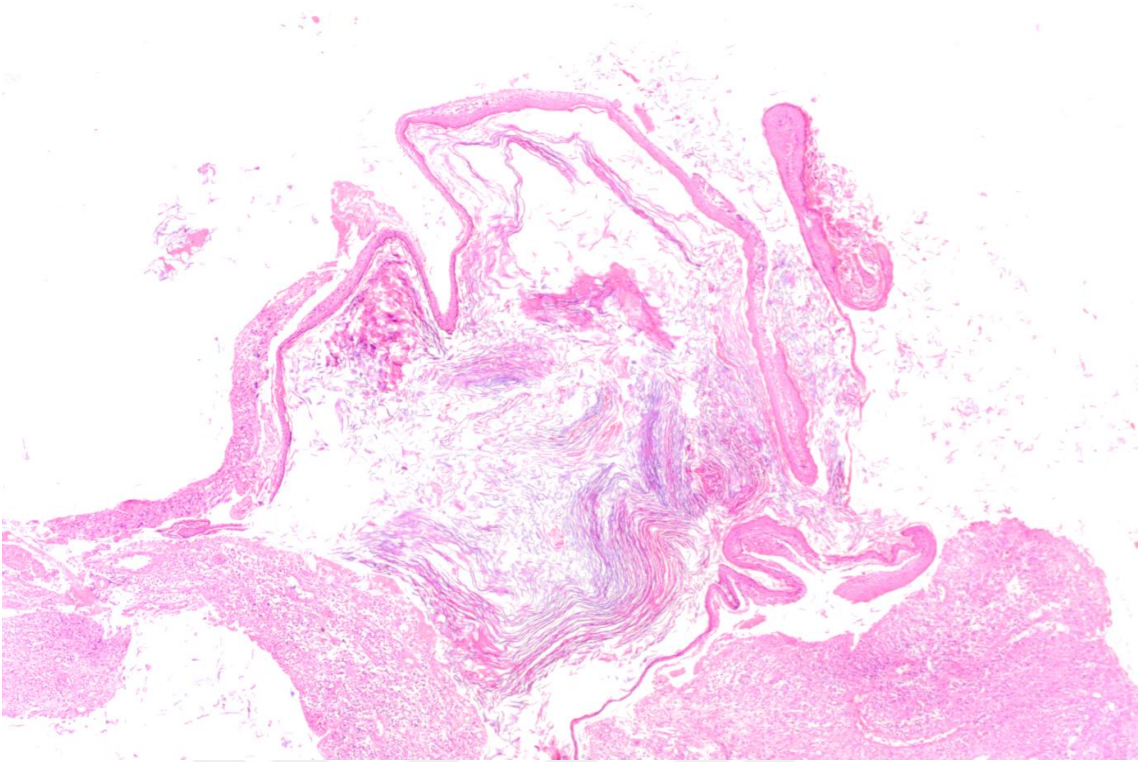
Resim 10: Granülasyon dokusu (Periostin İHK x40): epitel boyanma skoru + ,  
stroması +++



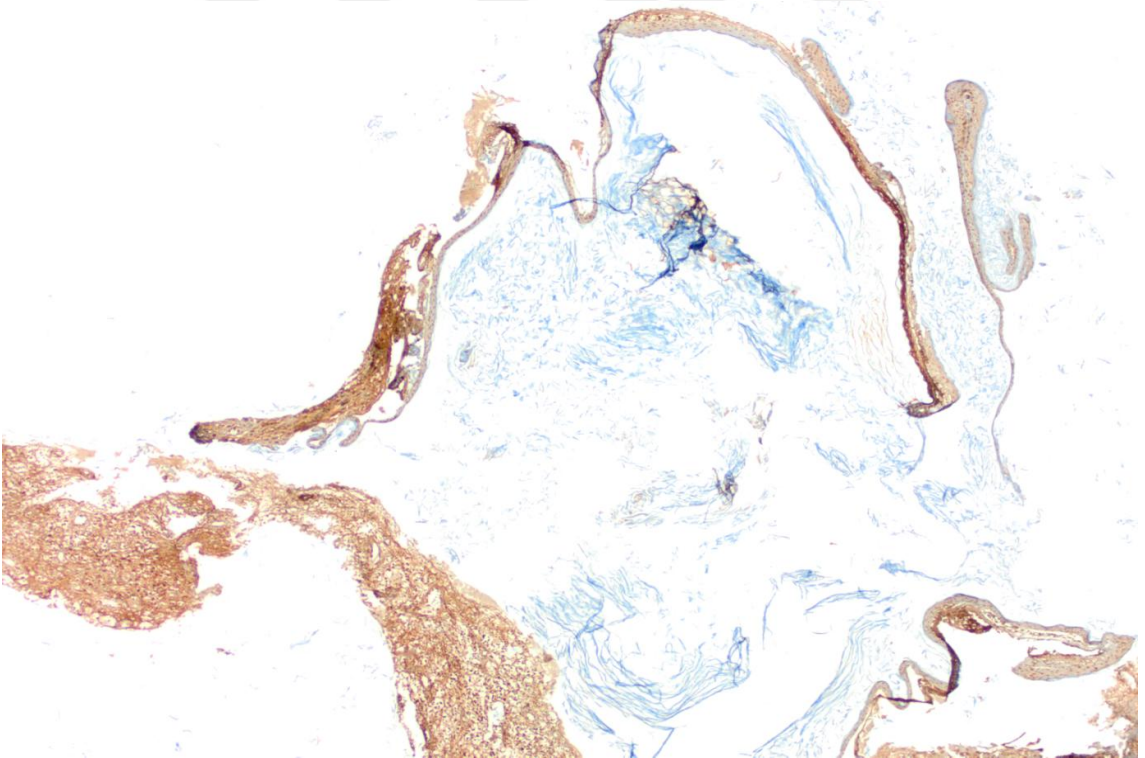
Resim 11: Granülasyon dokusu (Fibronektin İHK x40): epitel boyanma skoru + ,  
stroması +++



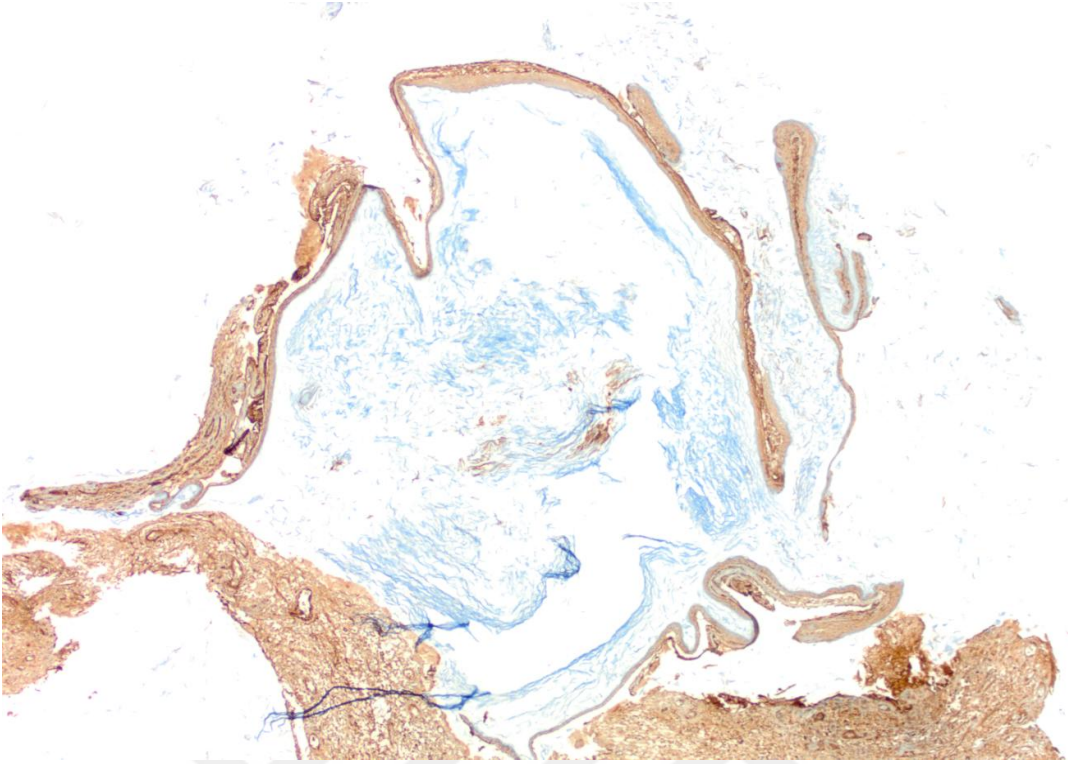
Resim 12: Granülasyon dokusu (Tenaskin-C İHK x40): epitel boyanma skoru  
0, stroması +



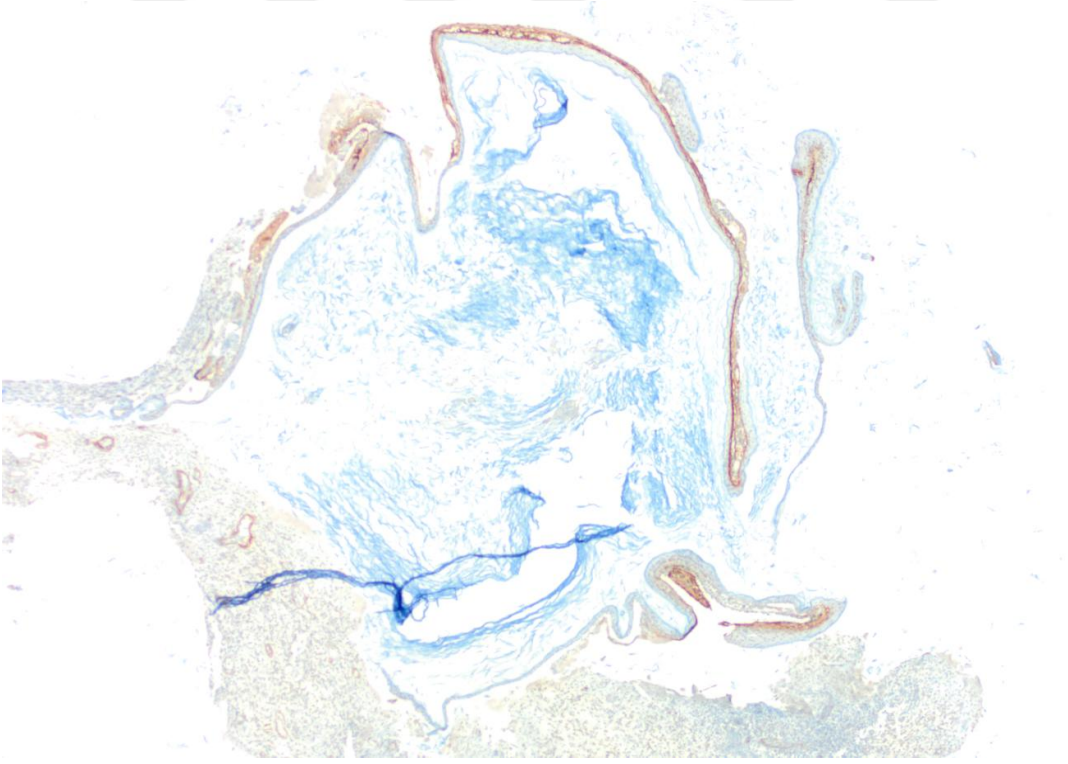
Resim 13: Kolesteatom dokusu (H&Ex40)



Resim 14: Kolesteatom dokusu (Periostin İHK x40): epitel boyanma skoru +++ , stroması  
++++



Resim 15: Kolesteatom dokusu (Fibronektin İHK x40): epitel boyanma skoru +++ ,  
stroması ++++



Resim 16: Kolesteatom dokusu (Tenaskin-C İHK x40): epitel boyanma skoru 0, stroması  
++

## 5. TARTIŞMA

Kronik süpuratif otitis media (KOM), işitme azlığı ve kulak akıntısı ile kendini gösteren kronik enflamatuvar bir süreçtir. Hastalığın oluşmasına zemin hazırlayan birçok faktör bilinmektedir. Sıklıkla tekrarlayan akut otitis media sonrası veya kronik seröz otitis media sonrası görülür[1]. Kronik otitis media sonrası TM ve orta kulak mukozasında bazı histolojik değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Normal koşullarda timpanik membran mast ve langerhans hücreleri dışında hücresel yapı bulundurmamaktadır. Yapılan bir hayvan çalışmasında KOM sonrası TM'deki mast hücreleri ve langerhans hücrelerinin arttığı saptanmıştır[49]. Bir başka hayvan çalışmasında ise kolesteatom modeli ile TM'ler incelendiğinde tüm kolesteatoma grubunun TM'de bağ dokusu ve proliferasyonun arttığı saptanmıştır[50]. Bizim çalışmamızda avivasyon grubunda bakiye zarlardan alınan numuneler incelendiğinde stromal bağ dokusunu oluşturan az sayıda fibroblast, inflamatuvar hücreler ve vasküler yapılar saptanmış olup ayrıca avivasyon materyallerinin ciltlere göre periostin, fibronektin ve tenaskin-C boyanma düzeyleri daha fazla olduğu saptandı.

Kolesteatoma en basit tabiriyle yassı epitelin bulunmaması gereken bölgelerde bulunması olarak adlandırılabilir. Kolesteatom oluşum mekanizmaları üzerine birçok çalışma yapılmasına rağmen hala daha patogenez net olarak açıklanamamıştır[4]. Yapılan çalışmalarda birçok molekül ve protein araştırılmıştır.

Normal cilt yapısının %95'ini keratinositler oluşturmaktadır. Ciltte bulunan keratinositlerin proliferasyonun regülasyonunda Epidermal Growth Factor(EGF) baskılayıcı rol oynamaktadır. Kolesteatoma dokusunda yapılan çalışmalarda Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) bozuklukları kolesteatoma gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir. Kolesteatoma dokusunda EGFR ekspresyonu daha fazla olmaktadır. EGFR'nin suprabazal tabakada fazla salınması proliferatif özelliğin fazla olmasına neden olduğu tespit edilmiştir[51]. Heparin bağımlı Epidermal Growth Factor (HB-EGF) EGFR'ye bağlanarak görev yapan ve hücre proliferasyonunda görev alan proteindir. HB-EGF kolesteatom dokusunda normal cilde göre daha fazla ekspresyon olduğu ve bu ekspresyon

düzeşinin kemik dekstrüksiyonu ile korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Bu çalışma kolesteatom tedavisinde medikal tedavi seçeneği için umut verici bir çalışma olarak değeriendirilmiştir[52]. Benzer mantıkla bu çalışmanın sonuçları periostin ve fibronektin üzerinden etkili medikal ajanların, gelecekte kolesteatomanın medikal tedavisinde kullanılabilereği fikrini bize vermektedir.

Kolesteatoma dokusunda keratinosit büyüme faktörü (KGF) seviyesini yüksek saptanmasına rağmen reseptör düzeyinin normal cilt dokusuyla aynı olduğu gösterilmiştir. Bu veriler kolesteatoma dokusundaki KGF'nin kolesteatoma dokusunun hiperproliferasyonunda rol oynadığı düşünölmektedir[53]. Isı şok proteinleri(Hsp 60 ve 70) kolesteatoma etyopatogenezinde rol oynayabileceği ve etkilerini IL-1, TNF- $\alpha$  vasıtasıyla oluşturduklarını bildiren çalışmalar bulunmaktadır[54].

Kolesteatoma modeli oluşturulan bir hayvan çalışmasında Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA), EGFR, EGF ve Transforming Growth Factor-alfa (TGF- $\alpha$ ) moleküllerinin düzeyleri üzerinden yapılan değeriendirme sonucunda kolesteatom dokusunda normal cilde kıyasla daha yüksek oranda mitotik aktivite saptanmış ve kolesteatoma dokusunun proliferatif aktivitesinin normal ciltten daha fazla olduğu bulunmuştur[55]. Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmalarda proliferasyonda rol oynadığı tespit edilen periostin ve fibronektin kolesteatoma dokusunda yüksek saptanmıştır. Bu farklılık periostin ve fibronektinin kolesteatoma oluşum mekanizmasında rol oynayabileceğini destekler niteliktedir.

Akkiz kolesteatomun stromanın immün hücreler ile infiltrasyonu karakteristik bir özelliktir. İnterlökin 1 $\alpha$  (IL-1), interselüler adezyon molekül-1 (ICAM-1), tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), lenfosit fonksiyonel antijen (LFA) gibi bazı markırların akkiz kolesteatomada rol oynadığına dair çalışmalar vardır[56]. Kolesteatom matriksinin bazal tabakası ICAM1 pozitif boyanmaktadır. Kolesteatom IL-1, TGF- $\alpha$  ve EGFR için yüksek düzeyde boyanma özelliği göstermektedir. Orta kulak mukozasında ise bu özellikte bir boyanma gösterilememiştir[57]. Bizim çalışmamızda dokular epitel ve stromaları ayrı ayrı skorlandı. Böylece moleküllerin yoğunlaştığı bölgeler daha net ortaya koyuldu.



Siklin ve siklin bağımlı kinazlar(cdk) hücre döngüsünde önemli rol alan moleküllerdir. Cdk hücre proliferasyonunda görev aldığı ve cdk 2 ve 4'ün IL-1, KGF salgılanmalarında artışa neden olabileceği bildirilmektedir[58]. Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada cdk inhibitörü olan P27 düzeylerindeki değişikliklerin keratinosit proliferasyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir[58]. Yine hücre siklusunda görevli olan ve proliferasyon belirteci olarak kullanılan Ki-67 düzeyleri kolesteatoma dokusunda yüksek seviyede salgılanmaktadır[59]. Bir başka çalışmada nüks kolesteatoma ile nüks olmayan kolesteatomu karşılaştıran çalışmada PCNA ve Ki-67 seviyelerinin kolesteatomanın tekrarlama göstergeleri olamayacağı ancak dekstrüksiyon paternini gösterebileceği saptanmıştır[60]. Çalışmamızda kolesteatoma dokusunda periostin, fibronektin ve tenaskin-C düzeyi diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır ancak bu markırların kolesteatomun histolojik derecelendirilmesinde kullanılabilir bir parametre olarak değerlendirilebilmesi için daha geniş vaka serilerine ve klinik bilgiye ihtiyaç vardır.

P53 hücre siklusu ve apoptoziste görev alan bir tümör baskılayıcı genidir. Kolesteatom epitelinde p53 seviyesinin normal cilt ve kulak zarına göre daha yüksek oranda salgılandığı bildirilmiştir[61]. Ancak aksini savunan ve p53 seviyesinin normal seviyelerde olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır[62]. Kolesteatoma ve yassı hücreli karsinomları karşılaştıran bir çalışmada telomer uzunluğunun benzer olmasına rağmen kolesteatomada telomeraz aktivitesinin daha az olduğu, bunun yanında kolesteatomada apoptozisin daha yüksek olduğunu saptamışlardır[63]. Benzer şekilde başka bir çalışmada apoptozisin artmış olduğu ve proliferasyon-apoptozis oranının prognostik değeri olduğu bildirilmiştir[64]. Erb-2 seviyesinin kolesteatom dokusunda ekspresyonunda artış saptanmış ve bunun apoptozis ve hücre proliferasyonunda görev aldığı bildirilmiştir[65].

DNA replikasyonu ve metabolizmasında, kemik metabolizmasında görev alan Annexin 2 kolesteatoma dokusunda normal ciltten farklı bir boyanma özelliği olduğu saptanmış ve kolesteatom gelişimde rol oynayabileceği bildirilmiştir[66].

Kolesteatom gelişimi ve yara iyileşmesi üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Yara iyileşmesi enflamatuvar, proliferatif ve maturasyon olmak üzere 3 evreden oluşmaktadır. Kolesteatom gelişiminde ise yara iyileşme evrelerinden maturasyona geçilemediği, enflamasyon ve proliferasyon evrelerinde kalındığı saptanmıştır. Yara iyileşmesinde ana rolü fibroblast ve makrofajlar üstlenirler. Sitokinler epitelin tekrar oluşmasından görevlidir. Enflamasyonun sürekliliği kalıcı yara iyileşmesi, fibroblast ve epitel proliferasyonuna neden olmaktadır [4]. Kolesteatom ve normal cildi karşılaştırılan bir çalışmada tip 4 kollajen bazal membranda devamlılık gösterirken kolesteatom dokusunda bu devamlılık izlenmemektedir. Fibronektin immün reaktifliği bazal membranda ve subepitelyal bağ dokusunda artmış olarak bulunmuştur[39]. Başka bir çalışmada epidermal-stromal bileşke boyunca tenaskin ve fibronektin ekspresyonlarının bir bant şeklinde olduğu ve derin stromaya doğru uzanımlar gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca tenaskin ve fibronektin ekspresyonunun kolesteatom dokusunu proliferasyon safhasında hücre matrisi etkileşiminde bir bozukluğa neden olduğu düşünülmektedir[67]. Kolesteatom dokularında hücre yüzey peptidazlarında ekspresyonlarındaki değişikliklere bağlı olarak hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol alan sinyal iletiminde bozulmalar olabileceği bildirilmiştir[68]. Bizim çalışmamızın sonuçlarında da bu çalışmalarla benzer şekilde kolesteatom dokusunda immünohistokimyasal yöntemle periostin ve fibronektin düzeyi cilt ve granülasyon dokusundan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca periostin ve fibronektinin kollajenler ile etkileşimde olduğunun daha önceki çalışmalarda gösterilmesi bizim bu moleküllerin KOM etyopatogenezinde rol oynayabileceği hipotezimizi destekler niteliktedir.

Proteolitik enzimlerden olan matris metalloproteinazlar(MMP) doku rejenerasyonu, morfogenez, yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçlerde rol aldığı gibi; tümör hücrelerinin invazyonu, anjiogenez ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de görev almaktadırlar. TM'de oluşan retraksiyon ceplerinin oluşumunda MMP'ların sebep olduğu düşünülmektedir. Östaki tüpünün tıkanmasıyla MMP ve TNF- $\alpha$  salınımının arttığı zardaki retraksiyonun ilerlediği bildirilmiştir[69]. TNF- $\alpha$  reseptör düzeyi üzerinde yapılmış bir çalışmada ise reseptör düzeylerinin kolesteatom ve normal cilt arasında anlamlı fark

saptanmamıştır[70]. MMP ailesinden 10, 12 ve 17'i üzerinde yapılan başka bir çalışmada 10 ve 12'nin kan damarlarında; 12 ve 17'nin kolesteatoma dokusunda aşırı ekspresyona edildiği izlenmiştir. Kolesteatom patogeneğinde MMP 10, MMP 12 ve MMP 17'nin rol oynayabileceği düşünülmüştür[71].

Prostaglandin E2 ve reseptör düzeyleri üzerinde yapılmış bir çalışmada prostoglandin reseptör subtip 4'ün düşük seviyede ekspresyonu kolesteatoma gelişimi ve kemik tahribatında rol oynadığı, ancak diğer alt tiplerin etkisi olmadığı saptanmıştır[72].

Phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 (p-STAT3) ve İnterlökin 6 (IL-6), seviyeleri kolesteatoma dokusunda DKY cildine kıyasla daha yüksek düzeyde ekspresyona olmaktadır. Ancak kemik destruksiyonu düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. IL-6 / JAK / STAT3 sinyal yolunun aktif olduğu ve kolesteatomadan sorumlu epitelyal hiperproliferasyon mekanizmalarında önemli bir rol oynayabileceği düşüncesi desteklemektedir[73].

Kolesteatoma dokusunda tenaskin düzeylerini inceleyen bir çalışmada dış kulak yolu cildinde tenaskin seyrek düzeyde saptanmasına karşın kolesteatoma dokusunda sürekli ve tüm stromayı dolduran boyanma özelliğine sahiptir. Tenaskin düzeyinin yüksekliği hücre hiperproliferasyonda rol oynadığı ve kolesteatoma oluşumunda görev aldığını düşündürmektedir[74]. Bizim sonuçlarımızda literatürü destekler niteliktedir. Ayrıca sadece kolesteatoma dokusunda değil avivasyon ve granülasyon dokularında da benzer sonuçların elde edilmesi, tenaskin-C'nin sadece kolesteatoma oluşumunda değil KOM tiplerinin hepsinde görev aldığını düşündürmektedir. Buna ek olarak diğer iki molekülde benzer sonuçlar verdiğinden periostin ve fibronektinde bu oluşum mekanizmasında tenaskin-C ile birlikte rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Toll-like reseptörler(TLR) hücre yüzeyinde bulunan ve immün cevapta görev alan reseptörlerdir. Kronik otitis media ve kolesteatomalı kronik otitis media üzerine yapılmış bir çalışmada normal orta kulak mukozasına göre kolesteatoma ve kronik otitis media hastalarında TLR 2 ve 4 düzeylerinin anlamlı

düzyeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular eşliğinde TLR'nin KOM ve kolesteatoma oluşumunda önemli rol olabileceği düşünölmüştür[75].

Korneodesmozom korneositleri birbirine bağlayan ve epidermal bariyeri oluşturan esas komponenttir. Kolesteatoma dokusunda korneodesmozom düzeyinin incelenmesi sonucunda korneodesmozomun granöler tabakada bulunduğu ve kolesteatoma dokusunda normal ciltten daha düşük oranda ekspresse edildiği saptanmıştır. Bu bulgular ışığında kolesteatom dokusunun kırılđanlık ve artmış geğerirgenliğinin nedeni olabileceği düşünölmüştür[76].

Transient reseptör potansiyel (TRP) kanalları geniş bir aile olup transient reseptör potansiyel vanilloid (TRPV) bu grubun bir alt grubudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu moleköllerin epitelyumda ve keratinosit fonksiyonlarında görev aldığı bildirilmiştir. Özellikle TRPV 1 ve 3 epitel bariyer fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Kolesteatoma ve cilt dokusunu karşılaştıran bir çalışmada TRPV 1 ve 3 epidermis tabakasında boyanırken, kolesteatoma dokusunda sadece TRPV 3 boyanmıştır. Ayrıca TRPV 3 kolesteatoma dokusunda anlamlı derece zayıf boyanmaktadır. Bu boyanma özelliğinin kolesteatomun artmış geğerirgenliğinin sebebi olabileceği ileri sürölmüştür[77].

Fascin, aktin bağımlı bir protein olup hücre hareketi, göçü ve invazyonda görev almaktadır. Kolesteatoma dokusunda fascin ekspresse edilirken normal dış kulak yolu cildinde düşük düzeyde veya ekspresse edilmemektedir. Ayrıca kolesteatom dokusundaki fascin düzeyi kemikçik zincir hasarı ve hastalığın yayđınlıđı ile ilişkili bulunmuştur. Kolesteatoma dokusunda fascin ekspresyon düzeyi kolesteatomun histolojik derecelendirilmesinde kullanılabilcek bir parametre olarak değerlendirilmiştir[47].

Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) yara iyileşmesinde anahtar rol oynadığına dair birçok kanıt bulunmaktadır. TGF $\beta$  smad protein ailesi tarafından down-regölasyon yapılarak kontrol edilmektedir. TGF $\beta$  yara iyileşmesinde etki gösterebilmesi için fibronektin ile etkileşmesi gerekmektedir. Kolesteatom dokusunda Smad 7 ekspresyonu normal cilt ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük oranda ekspresse olduğu saptanmıştır. Ayrıca kolesteatom dokusunda

fibronektin ekspresyonu yoğun iken kontrol grubunda ekspresyon saptanmamıştır. Sonuç olarak kolesteatom dokusunun yara iyileşmesi gibi davrandığını göstermektedir[78]. Bizim çalışmamızda da fibronektinin kolesteatoma oluşumunda sadece TGF $\beta$  yolundan değil periostin ve tenaskin-C yolları üzerinden de etki edebileceğini düşündürmektedir.

Serum periostin seviyesinin atopik dermatiti olan hastalarda yüksek olduğu ve bu yüksekliğin total Ig E ve eozinofil seviyesi ile korele olduğu izlenmiştir. İki yaşından küçük atopik dermatitli hastalarda periostin seviyesi daha da yüksek saptanmıştır[79]. Periostin alerjik deri hastalıklarında Th-2 tip enflamasyonu ve keratinosit aktivasyonunu artırarak hastalığın artmasında sürmesinde kritik role sahiptir[80]. Bizim çalışmamızda ise serum periostin fibronektin ve tenaskin-C düzeyleri arasında farklılıklar tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonucun kolesteatomun lokal bir hastalık olmasının neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Kemik biyo-mekanizmasında ana rol oynayan osteoklastlarda katepsin K ekspresyonu edildiği gösterilmiştir. Bu mekanizma osteosit sklerostin ekspresyonunun inhibisyonu ve osteoblast Wnt /  $\beta$ -katenin sinyal yolunun aktivasyonu sayesinde sağlanmaktadır. Periostin kortikal kemik bölgesinde bulunur ve parathormon aracılığıyla aktive olan Wnt /  $\beta$ -katenin sinyal yolunun aktivasyonu için gereklidir. Periostin bir katepsin K substratıdır. Katepsin K inhibisyonunun periostin ve osteositte periostin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir[81]. Periostinin periodontal dokuların rejenerasyonunun artırılmasında gelecek dönemlerde etkili bir düzenleyici olabileceği düşünülmektedir[42].

Eozinofilik otitis media üzerine yapılmış bir çalışmada eozinofilik otitis medialis hastaların tamamında periostin ekspresyonunu saptamışlardır[82].

Periostin normal nazal mukozada görülmesine karşın alerjik rinitli hastaların bazal membranlarında daha güçlü bir şekilde ekspresyon edildiği saptanmıştır. Yine benzer şekilde nazal polipli hastalarda ve samter triad olan

hastalarda da periostin ekspresyonu hem kontrol grubuna göre hem de alerjik rinit grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır[83].

Nazal polip hastalarının alt tipleri olan eozinofilik ve noneozinofilik nazal polip hastalarının kan periostin, eozinofil ve bazofil değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Periostinin eozinofil ve bazofil değerleriyle birlikte değerlendirilmesi daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlamaktadır. Bu bilgiler ışığında nazal polipli hastaların alt tiplere ayırımında kan eozinofil ve bazofil sayılarıyla periostin düzeyi iyi bir ayırıcı yanı yöntemi olabileceği düşünülmektedir[84].

Periostin ekspresyonu alerjik rinit, nazal polipli kronik rinosinüzit, aspirin kaynaklı astım, organize hematoma, eozinofilik otitis media ve IgG4 ile ilgili hastalıklar dahil olmak üzere otolarenjolojik hastalıkların patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir[85]. Bu çalışmanın sonuçları kronik otitis media'nda bu hastalıkların arasına eklenebileceğini göstermektedir.

Nazal polipli hastalarda yapılmış bir çalışmada serum periostin seviyesinin kronik sinüzit hastalarında kontrol grubuna göre; nazal polipli hastaların polipsiz hastalara oranla daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu veriler nazal poliplerin belirlenmesi ve alt tiplere ayrılmasında serum periostin düzeyinin yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğini göstermektedir[86]. Serum periostin seviyesinin nazal polipozisli hastalarda hastalığı yaygınlığı ile ilişkili olduğu ve postoperatif dönemde nüksün yüksek serum periostin seviyesi ile anlamlı olduğu saptanmıştır. Nazal polipli hastalarda serum periostin seviyesinin hastalığın varlığı, yaygınlığı ve prognozunu tahmin etmede kullanılabilceği de belirtilmiştir[87]. Serum periostin seviyesi bizim çalışmamızda istatistiksel fark göstermemiştir.

Alerjik rinitli hastalarda serum periostin seviyesi ile hastalık arasında pozitif bir ilişki mevcutken, vücut kitle indeksi(VKİ) arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır[88]. Bir başka çalışmada ise serum periostin düzeyleri alerjik rinit varlığı veya ciddiyeti ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir[89]. Bizim

çalışmamızda da KOM varlığıyla serum periostin seviyesi arasında ilişki saptanmamıştır.

Periostin kan düzeylerinin 16 ile 18 yaş arasında diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Genç erişkin hasta grubunda insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1) aracılı kemik büyümesinde rol almasına rağmen yaşlı hastalarda periostinin önemli bir aracı molekül olmadığı düşünülmektedir[90]. Bizim çalışmamıza katılan olguların tamamı 18 yaşından büyük olduğu ve normal dağılım eğrisine uyduğu için yaş faktörü çalışmamızı etkilememektedir.

Orlistat obezite tedavisinde kullanılan medikal moleküldür. Son araştırmalarda obeziteye bağlı karaciğer yağlanmasında görev aldığı düşünülmektedir. Orlistatın kan periostin düzeyini düşürdüğü belirlenmiştir. Karaciğerdeki yağ infiltrasyonunun azalmasıyla birlikte serum periostin ve adiponektin düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır[91].

Anklozan spondilit hasta grubunda yapılan ve hastalık aktivitesi ile serum periostin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada hastalık aktivitesi ile kan periostin seviyesi arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır. Hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda serum periostin düzeyi anlamlı derece düşük saptanmıştır. Çalışmadaki veriler ışığında hastalık aktivitesi yüksek olan grupta periostinin down regülasyona uğradığı ve bunun sinyal yolağı üzerinden olduğu düşünülmektedir[92].

Renal fibrozis üzerine yapılmış bir hayvan çalışmasında periostinin fibrozis için bir belirteç olduğu ve periostinin inhibisyonunun fibrozisi engelleyebileceği düşünülmektedir. Bu veriler renal hastalıklarının progresyonunun engellenmesinde periostin inhibitörlerinin tedavi planlamasında kullanılabileceği fikrini doğurmuştur[93]. Benzer şekilde bu çalışma da periostin, fibronektin ve tenaskin-C inhibitörlerinin kolesteatomun kontrolünde ve tedavi planlamasında kullanılabileceği fikrini vermektedir.

Serum periostin düzeyleri langerhans hücreli histiyositoz hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede düşüktü. Aktif hastalık döneminde olanlar ile

olmayanlar karşılaştırıldığında aktif hastalık döneminde olan hastalarda periostin düzeyi daha düşük olarak saptanmıştır. Ancak periostinin langerhans hücreli histiyositoz hastalarında bir belirteç kullanılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır[94].

Periostinin net işlevi hala açık olmasa da, Fas1 domaini aracılığıyla periostin-integrin etkileşiminin tümör gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Matriselüler protein olan periostin, çoğu yetişkin dokusunda olmamakla birlikte tümör mikro çevresinde yüksek oranda eksprese edilir[95]. Ek olarak, Periostin, kanser hücresi hayatta kalma, invazyon ve anjiyojenezi teşvik ederek metastatik büyümeyi uyarır. Çalışmalarda nazofarinks karsinomu, baş boyun kanserlerinde, akciğer kanserleri, kolon kanserleri, meme kanserleri, over kanserlerinin patofizyolojisinde görev alındığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle periostin, kanser davranışını tahmin etmek için yararlı bir belirteç olabileceği düşünülmüştür[96]. Bu fikir kolesteatom oluşum teorilerinden invazyon teorisi penceresinden bakıldığında periostin başta olmak üzere fibronektin ve tenaskin-C'nin kolesteatoma davranışını tahmin etmede daha çok çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Periostinin B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) hastalarında ve B-ALL fare modelinde ekspresyonu yüksek bulunmuştur. Ayrıca farelerde periostin eksikliğinin B-ALL yükünü azalttığı ve periostinin B-ALL hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı izlenmiştir[97].

Serum periostin seviyesinin kanser hastalarında prognoz ile ilişkisini değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Akciğer, meme, kolon ve karaciğer kanserlerinde yapılmış çalışmalarda artmış serum periostin seviyesinin kötü prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmalarda serum periostin düzeyinin sağ kalımı tahmin etmede bağımsız prognostik belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür[98]. Malignitelerde saptanan bu yüksek periostin seviyesinin hastaların prognozu açısından yol göstermesinin yanında hastaların kemoterapiye yanıtını da belirlemede kullanılabilmesi düşünülmüştür[99]. Çalışmamıza nüks hastalar alınmadığı için periostin, fibronektin ve tenaskin-C



düzeylerinin nüks için biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Periostin akciğer fibroblast hücrelerinde İnterlökin-4 (IL-4) ve İnterlökin-13 (IL-13) salınımı yanıt olarak artmakta ve bu artış akciğerdeki subepitelyal fibrozisin gelişiminde rol oynamaktadır[100]. Periostinin, diğer ekstraselüler dokularla etkileşim yoluyla kollajen fibrillogenesezi, kollajen çapraz bağlanması ve ekstraselüler matriks ağ örgüsünün oluşumuna katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Ciltteki uygun kollajen düzeninin oluşması için periostin gereklidir. Mekanik stres ve yaralanma durumunda periostin ekspresyonunun artırılması fizyolojik olarak ECM yeniden şekillenmesi ve yara onarımına katkıda bulunur[101]. Fibronektin ve tenaskin-C ninde bu fibroziste rol oynadığı aynı zamanda periostin üzerinde bu moleküllerin bağlanma noktalarının olması periostinin bu fibrozisin oluşumunda rol olabileceği görüşünü güçlendirmektedir. Bu sonuçtan yola çıkarak akciğerde subepitelyal fibrozisin önlenmesinde periostin ümit verici bir ajan olabileceği düşünülmüştür[100]. Kolesteatomanın da yara iyileşmesi ile benzerlik göstermesi bizim hipotezimizi daha da güçlendirmektedir.

Astım hastalarının alt tiplerinin belirlenmesi maliyet açısından önemli bir durumdur. Astım hastalarında periostin düzeyleri tedavi planlanmasında kullanılacağına dair çalışmalar bulunmaktadır. Periostinin hem tip 2 inflamasyonda rol aldığı hem de bronşlarda rejenerasyon ve fibrozisten sorumlu olduğu bilinmektedir[102]. Astım tedavisinde lebrikizumab ile serum periostin düzeyleri değerlendirildiğinde yüksek serum periostin seviyesine sahip hastaların akciğer kapasitelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer başka bir çalışmada ise akut alevlenmede lebrikizumab atak sıklığını %60 oranında azalttığı saptanmıştır[103]. Kronik obstruktif akciğer hastalarında(KOAH) serum periostin seviyelerinin ise gelecekteki riski öngörmede astım hastalarının aksine kısıtlı bilgi verdiği fikrine varılmıştır[104]. Yine bir diğer akciğer hastalığı olan idiyopatik pulmoner fibroziste de yüksek düzeyde periostin düzeyi saptanmıştır. Periostin, myofibroblast farklılaşması, tip 1 kollajen üretimi ve akciğer matrisi içindeki liflerin çapraz bağlanması dahil olmak üzere idiyopatik pulmoner fibrozisin patofizyolojisinde rol alan çeşitli basamakları yönetmektedir[105].

Serum periostin ve Ig E seviyeleri atopik astım için birer biyobelirteç olabilirler[106].

Periostinin, astım tedavisinde kullanılan anti-IL-13 antikoru lebrikizumab'ın etkinliğini tahmin eden en güçlü biyobelirteç olduğu bildirilmiştir[107].

Renal hastalıklarda yapılan çalışmalarda hastalısız dönemde periostin düzeyinin düşük olmasına rağmen inflamasyon veya patoloji başladığı dönemde periostin düzeylerinin arttığı ve renal hastalıkların patofizyolojisinde, çalışmaların yetersiz olmasına rağmen ilerleyen dönemlerde de tedavi süreçlerinde kullanılabileceği öngörülmektedir[108]. Periostinin hayvan modellerinde inhibisyonu renal hastalıkların gelişimini engellediği tespit edilmiştir. Bununda tedavi seçeneği olarak düşünülen molekülün fonksiyonlarını destekler mahiyettedir[109].

Doku hasarı sonucu yara iyileşmesinde artan periostin seviyesinin rol oynadığı bilinmektedir. Doku hasarı sonra 7. Gün periostin düzeyi en yüksek seviyeye ulaşır. Ayrıca, periostinin sağlıklı insan cildinde bazal seviyelerde eksprese edildiği, ancak yara onarımı sırasında hücre dışı kompartımana lokalize olduğu gösterilmiştir[110]. Periostinin fibroblastların aktivasyonunu, farklılaşmasını ve büzülmesini kolaylaştırarak defekt kapanmasını desteklediği, cilt yenilenmesi ve yara iyileşmesine katkısını olduğunu göstermektedir[111].

Kafa travması sonrası travmatik beyin hasarında serum periostin seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. Hastanın koma halinin derinliği ve kısa dönem mortalite oranlarıyla periostin düzeyinin ilişkili olduğu saptanmıştır. Böylece serum periostin seviyesinin travmatik beyin hasarında kısa dönem mortalite ve travmanın şiddetini belirlemede bir biyo-belirteç olabileceği düşünülmüştür[112].

Fibronektinin yara iyileşmesi üzerine yapılmış çalışmalarda makrofajların üzerinde bulunduğu ve hücre göçüne yardımcı olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise epidermal keratinosit göçüne yardımcı olduğu ve bunun öncelikle integrin aktivasyonu sayesinde olduğu gösterilmiştir. Yara iyileşmesi sürecinin

başlamasının ardından kısa sürede fibronektin düzeyi artmaya başlamakta ve maksimum düzeye 24 saat sonra ulaştığı bildirilmektedir. Bu verilerde fibronektinin yara iyileşmedeki rolünü göstermektedir[46]. Benzer şekilde yara yerinde fibrin göçü ve oluşumu için fibronektinin kritik rolü olduğu düşünülmektedir. Fibronektin yokluğunda yara yerine fibrin göçünün %80 oranında azaldığı ve yara iyileşmesinin bozulduğu izlenmiştir[113]. Hücre adezyonu ve düzenlenmesinde fibronektinin granülasyon dokusunun oluşumunda görev aldığı, tenaskin-C'nin ise erken yara iyileşmesi kontraksiyonlarını inhibe ettiği tespit edilmiştir[114]. Sonuç olarak yara iyileşmesinde miyofibroblastların ve kollajenin tutunması ve kontraksiyonu için fibronektin bir iskelet oluşturur ve bu iskelet yara kontraksiyonunda görev alır[115]. Bizim çalışmamızda cilt dokusunda fibronektinin az boyanmasının yanında kolesteatom dokusunda fazla boyanması, fibronektinin olması gerekenden fazla olmasının molekülün etki mekanizmasını bozduğu görüşünü düşündürmektedir

Hem fibronektinin hem de tenaskin-C, özofagus adenokarsinoma stromasında yüksek oranda eksprese edildiğini ve Barrett's özofagusu ve displazisi de dahil olmak üzere prekanseröz evrelerde ekspresyonun kanser dokusuyla karşılaştırıldığında düşük olduğunu göstermektedir. Ek olarak, sonuçlar tümör stromasındaki yüksek tenaskin-C ekspresyonunun ileri hastalık ve düşük sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tenaskin-C kötü prognozlu özofagus adenokarsinomunda bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir[116]. Bizim çalışmamızda da cilt dokusu dışındaki dokularda tenaskin-C stromalarda daha fazla boyanmıştır. Bu her üç molekülünde nüks kolesteatom vakalarında biyomarkır olarak kullanılabilmeleri için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tenaskin ve fibronektin seviyelerinin yüksekliği kapsül hasarı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Adeziv kapsül hastalıklarında tenaskin ve fibronektinin kapsül iltihabı ve fibrozisinde rol oynadı düşünülmektedir[117].

Fibronektin hücre adezyon işlevine integrin ve proteoglikanlar aracılık eder. Fibronektin üzerinde bağlanma noktası bulunan sindekan-4 proteini tenaskin-C tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir. Hücre proliferasyonunda

önemli rol oynayan cdk-2'nin tenaskin-C tarafından inhibe edildiğini gösteren veriler bulunmaktadır. Bu veride tümör hücrelerindeki proliferasyonun açıklanmasında önemli bir bilgidir[118].

Gingival dokuda yara iyileşmesini inceleyen bir çalışmada fibronektin düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Yaralanmanın ardından 3. ve 7. günlerde fibronektin düzeyi maksimum seviyeye yükselmiştir. Periostinin ise bu yara iyileşmesi sırasında fibronektini düzenlediği düşünülmektedir[119].

Fibronektinin vasküler gelişim üzerine yapılan genetik çalışmalarda fibronektinin vasküler düz kas hücrelerinin gelişimde rolü olduğu vurgulanmaktadır. Fareler ve balıklarda yapılan genetik araştırmalarda vasküler fizyopatolojide ve erken damar oluşumunda fibronektin reseptörlerinin rol aldığı gösterilmiştir[120]. Fibronektin olmayan fare embriyolarında ciddi vasküler sorunlar saptanmış ve embriyolar 10 gün içinde ölmüştür[121]. Ayrıca fibronektin anjiogenezde rolü olan mediyatörleri bağlayarak moleküllerin biyoyararlanımlarını arttırmaktadır[122]. Bu verilerde fibronektinin anjiyogenezde önemli bir görev üstlendiği fikrini desteklemektedir.

Kolesteatomada üzerine yapılmış bir çalışmada fibronektinin dış kulak yolu cildi ile orta kulak mukozasında sürekli lineer bir boyanma paterni saptanmıştır. Kolesteatoma dokusunda ve granülasyon dokusunda fibronektin ekspresyonu belirgin olarak artmış olduğu belirlenmiştir. Fibronektinin, in vitro fibroblastların ve endotel hücrelerinin adezyonuna aracılık ettiği ve keratinositlerin in vitro göçünü ve çoğalmasını teşvik ettiği bilinmektedir. Bu nedenle, kolesteatomun patogeneğinde fibronektinin önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür. Kolesteatom dokusunun, granülasyon dokusunun ve subepitelyal dokunun içinde önemli düzeyde fibronektin izlemiştir. Bu fibronektin artış ve birikimi devam ettikçe kolesteatomun iyileşmeyen bir yara olarak yorumlanabilir[39]. Bizim çalışmamızda ise kolesteatom ve diğer dokular epitel ve stroma olmak üzere iki parçada incelenmiştir. Veriler sonucunda fibronektinin epitelyum boyanma özellikleri cilt ve diğer dokularla aynı iken stromal boyanmada kolesteatom belirgin fazla boyanmakta ve cilt az boyanmaktadır. Granülasyon dokusu ile avivasyon dokularının boyanma özelliği de iki grubun

arasındadır. Bu verilerde kolesteatomaya doğru ilerleyiş sürecinde fibronektin önemli bir yerde bulunmaktadır.

Fibronektin pankreas duktal adenokarsinom stromasında geniş bir şekilde ekspresse edilmektedir. Fibronektin ekspresyonu ve tümör-stroma oranının zayıf korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak bu değerlerin herhangi bir prognostik değeri olmadığı gösterilmiştir[48].

Akut enflamatuvar faz sırasında, tenaskin-C ekspresyonunun, immün hücre infiltrasyonunun arttığı alanlarda yoğunlaştığı rotator cuff sendromunda[123], miyokarditte[124] ve farelerde yapılan deneysel karaciğer hasarında[125] saptanmıştır.

Akciğer hastalıklarındaki enflamatuvar süreçlerde tenaskin-C rolü ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Sigara içicilerinde bronşlardaki enflamatuvar süreçlerde, interstisyel pnömoni ve sarkoidoz gibi interstisyel akciğer hastalıklarındaki inflamasyon basamaklarında rolü çalışmalarla ispat edilmiştir[126]. Astım hastaları üzerinde yapılmış bir çalışmada tenaskin-C bağlanma noktalarından olan fibronektin alt tiplerinden tip III alanındaki nükleotid polimorfizm sonucunda yüksek oranda astım gelişme riski olduğu bildirilmiştir. Bu değişikliğin molekülün çözünürlüğünü etkilediği düşünülmektedir. Bu etkileşim neticesinde fibronektinin elastikiyetini kaybettiği, bunun da astım hastalarında görülen bronş duvarındaki bütünlük ve elastikiyetteki değişikliğe neden olduğu görüşü öne sürülmüştür[127]. Akciğerde hava yolundaki düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olan tenaskin-C kaynaklı sinyaller solunum yolu obstrüksiyonlarına katkıda bulunurlar[128].

Tenaskin-C hücre göçünü stimüle etmektedir. Hücre adezyonunu ve yuvarlanmayı desteklediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır[129]. Bununla birlikte bu etkileşimin monosit kemotaksisini inhibe ettiğine dair bulgular bulunmaktadır[130]. İnflamasyon sırasında inflamasyon alanlarının dışında dermoepidermal bileşkede dizilen keratinositlerin altında da tenaskin-C ekspresyonu gözlenir. Bu ekspresyonun ana kaynağı bölgedeki keratinositlerin

olduğu bilinmektedir[131]. Ayrıca tenaskin-C epitel proliferasyonu ve göçünü artırma gibi hücre fonksiyonlarını düzenlemede görev almaktadır[132].

Erişkin hastalarda ise yara iyileşmesi, inflamasyonda ve tümör proliferasyonunda rol oynamaktadır. Artmış tenaskin-C seviyesi özofagus, meme, kolorektal, mesane gibi birçok malignitede tespit edilmiştir[133]. Oral kavite displazilerinde ve karsinomlarında tenaskin-C düzeyi artmış olarak saptanmış olup displazi ve tümör derecesi ile tenaskin-C düzeyi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca stromal tenaskin-C ekspresyonunun yüksek olması kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır. [134]

Tenaskin-C pankreas duktal adenokarsinom stromasında geniş bir şekilde salgılanmaktadır. Ortalama sağ kalım oranları düşük tenaskin-C düzeyleri olanlarda daha fazla bulunmuştur. Erken evre pankreas duktal adenokarsinomlarında daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen kötü prognozla ilişkilendirilmiştir[48]. Kolesteatom hastalarında stromal tenaskin-C düzeyleri prognozda kullanılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Geçmiş yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında tenaskin-C ve fibronektinin bağlanma noktaları içerdiği bilinmektedir[135]. Daha sonraları klinik çalışmalarla bu bağlanma insan dokularında da benzer şekilde olduğu gösterilmiştir. Bu bağlanmaların fibronektinin tip III alt tipine olduğu, ancak diğer tipler olmadan bağlanmanın daha zayıf olduğu tespit edilmiştir[136]. Ayrıca tenaskin-C fibronektin tarafından indüklenmiş hücre proliferasyonunu baskıladığı bildirilmektedir[137]. Tenaskin-C, fibronektin-syndecan etkileşimlerini modüle etmek için ortak bir mekanizmaya sahiptir[138].

Enfeksiyöz nedenlerde tenaskin-C seviyesinde değişikliğe neden olmaktadırlar. Tüberküloz, stafilokokus aureus ve human papilloma virüs gibi enfeksiyonlardan sonrada tenaskin-C seviyelerinde yükseklik olduğu gösterilmiştir. Bu ekspresyon yüksekliği genel enflamatuvar mediyatörlerin neden olduğu yüksekliğe bağlı olduğu düşünülmektedir[126, 139, 140].

Doku onarım tamamlandıktan sonra tenaskin-C ekspresyonu doku düzeyinde saptanmamaktadır. Tenaskin-C seviyeleri yara kasılmasından sonra normale döner ve protein skar dokusunda yoktur[132].

Tenaskin-C, hücre yüzeyi büyüme faktörü reseptörlerinin doğrudan aktivasyonu ve androjen reseptörü ekspresyonunun up-regülasyonunu düzenleyerek hücrel farklılaşmanın doğrudan göçü ve çoğalmasını destekleyebilir. Tenaskin-C'nin çeşitli seviyelerde büyüme faktörlerinin hücrel etkilerini düzenlediği görülmektedir[132].

Tenaskin-C ekspresyonu, hastalık teşhisinde zaten bazı uygulamalara sahiptir. Doku tenaskin-C düzeyleri fibroziste, miyokarditte ve enflamatuvar bağırsak hastalığında yüksek serum tenaskin-C seviyeleri hastalık şiddeti ile prediktif değer olarak kullanılabilir[141].

Sonuç olarak çalışmamızda kolesteatoma dokusunda periostin, fibronektin ve tenaskin-C düzeyi, kronik otitin diğer formlarına ve cilt örneğine göre daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç periostin, fibronektin ve tenaskin-C'nin kolesteatom gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu proteinlerin kolesteatomun etyopatogenezinde rol oynadığını kesin bir şekilde ortaya koymak ve bu moleküllerin kolesteatom tanı ve tedavisinde bir belirteç olarak kullanılabilmesi için daha geniş ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik otitis media'lı hastalarda periostin, fibronectin ve tenascin- C seviyelerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	230

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	06.12.2017	230	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		<input checked="" type="checkbox"/>	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 2018/6</b>		<b>Tarih: 12.01.2018</b>			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkat e alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna <b>"salt çoğunluğu"</b> ile karar verilmiştir.					
<b>RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>						
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI</b>		Doç.Dr.Ömer ŞATIROĞLU				

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ömer ŞATIROĞLU(Başkan)	Kardiyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Atilla TOPÇU(Raportör)	Tıbbi Farmakoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Remzi Adnan AKDOĞAN	İç Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç.Dr.Hüseyin Avni UYDU	Tıbbi Biyokimya	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Teslime AYAZ	İç Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ahmet ŞEN	Anestezi ve Reanimasyon	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr.Hüseyin EREN	Üroloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Vaner KÖKSAL	Beyin ve Sinir Has.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ALTUNTAŞ	Acil Tıp	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Şenol ŞENTÜRK	Kadın Hastalıkları ve Doğum	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin FINDIK	Göz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Suat TERZİ	Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma



EK-2

## BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sizi **Dr. Mehmet BİRİNCİ** tarafından yürütülen “**Kronik otitis media’lı hastalarda periostin, fibronektin ve tenaskin-c seviyelerinin değerlendirilmesi**” başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

### 1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. Araştırmanın Amacı: Kronik otitis medianın oluşum mekanizmasında periostin, fibronektin ve tenaskin-C isimli moleküllerin katkısı araştırılacaktır. Ayrıca bu çalışmadan elde edilen veriler daha sonraları medikal tedavi seçenekleri için ışık tutacağı görüşündeyiz.
- b. Araştırmanın İçeriği: Kronik otitis media gelişinde görevli olduğunu düşündüğümüz 3 adet hücresel molekülün hem kanda hem de dokudaki düzeylerini ölçmeyi planlamaktayız.
- c. Araştırmanın Nedeni: Tez çalışması
- d. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 2 yıl
- e. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı:
- f. Araştırmanın Yapılacağı Yer: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları

## 2. Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkânı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-

Soyadı:.....

..

İmzası:

(Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin;

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-

Soyadı:.....

..

İmzası:

**Not:** Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

## 6. KAYNAKLAR

1. İNCESULU, A., Kronik Süpüratif Otitis Media. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 2005. 1(7): p. 66-70.
2. Gopen, Q., *Fundamental Otology: Pediatric & Adult Practice*. 2012: JP Medical Ltd.
3. Devaney, K.O., et al., Ear cholesteatoma versus cholesterol granuloma. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 1997. 106(1): p. 79-85.
4. VAYISOĞLU, Y. and Ü. Murat. CHOLESTEATOMA. in *KBB-Forum: Elektronik Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*. 2006.
5. Takeshita, S., et al., Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *Biochemical Journal*, 1993. 294(1): p. 271-278.
6. Horiuchi, K., et al., Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor  $\beta$ . *Journal of bone and mineral research*, 1999. 14(7): p. 1239-1249.
7. Kudo, A. and I. Kii, Periostin function in communication with extracellular matrices. *Journal of cell communication and signaling*, 2018. 12(1): p. 301-308.
8. Maurer, L.M., W. Ma, and D.F. Mosher, Dynamic structure of plasma fibronectin. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 2016. 51(4): p. 213-227.
9. Clark, R., *Wound repair. Overview and general considerations. The molecular and cellular biology of wound repair*, 1994.
10. Pas, J., et al., Analysis of structure and function of tenascin-C. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2006. 38(9): p. 1594-1602.
11. Güneri, E.A., Kulak embriyolojisi ve doğumsal kulak hastalıkları, in *Otoloji ve Nöro-otoloji*, O. Çelik, Editor. 2013, Elit Ofset Matbaacılık: İstanbul. p. 1-23.
12. Bajin, M.D., Aurikula ve temporal kemiğin embriyonik gelişimi, in *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi*, T.M. Önerci, Editor. 2016, Matsa Matbaacılık: Ankara. p. 1-5.
13. Gulya, A.J., *Developmental anatomy of the temporal bone and skull base. Surgery of the Ear*. 6th ed. Beijing, PR China: People's Medical Publishing House, 2010: p. 3-27.
14. Aslan, A., Temporal Kemik Anatomisi, in *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi*, T.M. Önerci, Editor. 2016, Matsa Matbaacılık: Ankara. p. 6-20.
15. Aslan, A., Kulağın ve Kafa Tabanının Cerrahi Anatomisi, in *Otoloji ve Nöro-otoloji*, O. Çelik, Editor. 2013, Elit Ofset Matbaacılık: İstanbul. p. 25-40.
16. Lacout, A., et al., Foramen tympanicum, or foramen of Huschke: pathologic cases and anatomic CT study. *American journal of neuroradiology*, 2005. 26(6): p. 1317-1323.

17. Aslan, A., et al., Surgical implications of anatomical landmarks on the lateral surface of the mastoid bone. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 2004. 26(4): p. 263-267.
18. Akyıldız, A.N., Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Temporal Kemik ve İşitme Organının Anatomisi. Vol. 1. 1998, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 22-57.
19. Devranoğlu, İ. and S.M. Akkın, Dış ve Orta Kulak Anatomisi, in Dış ve Orta Kulak Cerrahisi, İ. Devranoğlu, Editor. 2011, Deomed yayıncılık: İstanbul. p. 1-10.
20. Atmaca, S., M. Elmali, and H. Kucuk, High and dehiscent jugular bulb: clear and present danger during middle ear surgery. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 2014. 36(4): p. 369-374.
21. Cruz, O.L.M., Kafa tabanı, Temporal Kemik, Dış Kulak ve Orta Kulak Anatomisi, in Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi, C.W. Cummings, Editor. 2007, Güneş Kitabevi: Ankara. p. 2801-2814.
22. Moreano, E.H., et al., Prevalence of carotid canal dehiscence in the human middle ear: a report of 1000 temporal bones. *The Laryngoscope*, 1994. 104(5): p. 612-618.
23. Kim, C.W., et al., Facial canal dehiscence in the initial operation for chronic otitis media without cholesteatoma. *Auris Nasus Larynx*, 2008. 35(3): p. 353-356.
24. Daly, K.A., Epidemiology of otitis media. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 1991. 24(4): p. 775-786.
25. Bluestone, C.D., Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 1998. 42(3): p. 207-223.
26. Salihoğlu, M., Ü. Hardal, and H. Cıncık, Türkiye’de genç erkek nüfusunda kronik otitis media prevalansı. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*, 2010. 20(6): p. 273-276.
27. Akyıldız, A.N., Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Temporal Kemik ve İşitme Organının Anatomisi. Vol. 1. 1998, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 22-75, 337-521.
28. Dohar, J.E., All that drains is not infectious otorrhea. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2003. 67(4): p. 417-420.
29. Saleh, H. and R. Mills, Classification and staging of cholesteatoma. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 1999. 24(4): p. 355-359.
30. Yeo, S.W., et al., The clinical evaluations of pathophysiology for congenital middle ear cholesteatoma. *American journal of otolaryngology*, 2001. 22(3): p. 184-189.
31. Kemppainen, H.O., et al., Epidemiology and aetiology of middle ear cholesteatoma. *Acta oto-laryngologica*, 1999. 119(5): p. 568-572.
32. Podoshin, L., et al., Cholesteatoma: an epidemiologic study among members of kibbutzim in northern Israel. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*, 1986. 95(4): p. 365-368.
33. Britze, A., M. Møller, and T. Ovesen, Incidence, 10-year recidivism rate and prognostic factors for cholesteatoma. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*, 2017. 131(4): p. 319-328.

34. Djurhuus, B.D., C.E. Faber, and A. Skytthe, Decreasing incidence rate for surgically treated middle ear cholesteatoma in Denmark 1977–2007. *Dan Med Bull*, 2010. 57(10): p. A4186.
35. Soldati, D. and A. Mudry, Knowledge about cholesteatoma, from the first description to the modern histopathology. *Otology & neurotology*, 2001. 22(6): p. 723-730.
36. Olszewska, E., et al., Etiopathogenesis of cholesteatoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*, 2004. 261(1): p. 6-24.
37. Kuo, C.L., Etiopathogenesis of acquired cholesteatoma: prominent theories and recent advances in biomolecular research. *The Laryngoscope*, 2015. 125(1): p. 234-240.
38. Semaan, M.T. and C.A. Megerian, The pathophysiology of cholesteatoma. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 2006. 39(6): p. 1143-1159.
39. Bujía, J., et al., Basement membrane in middle ear cholesteatoma immunohistochemical and ultrastructural observations. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 1996. 105(10): p. 804-810.
40. Gadermaier, E., et al., Characterization of a sandwich ELISA for the quantification of all human periostin isoforms. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2018. 32(2): p. e22252.
41. Özbek, S., et al., The evolution of extracellular matrix. *Molecular biology of the cell*, 2010. 21(24): p. 4300-4305.
42. Du, J. and M. Li, Functions of Periostin in dental tissues and its role in periodontal tissues' regeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2017. 74(23): p. 4279-4286.
43. Kim, J.-E., et al., Identification of motifs for cell adhesion within the repeated domains of transforming growth factor- $\beta$ -induced gene,  $\beta$ ig-h3. *Journal of Biological Chemistry*, 2000. 275(40): p. 30907-30915.
44. Merle, B. and P. Garnero, The multiple facets of periostin in bone metabolism. *Osteoporosis International*, 2012. 23(4): p. 1199-1212.
45. Kii, I., T. Nishiyama, and A. Kudo, Periostin promotes secretion of fibronectin from the endoplasmic reticulum. *Biochemical and biophysical research communications*, 2016. 470(4): p. 888-893.
46. Lenselink, E.A., Role of fibronectin in normal wound healing. *International wound journal*, 2015. 12(3): p. 313-316.
47. Binnetoglu, A., et al., Fascin expression in cholesteatoma: correlation with destruction of the ossicular chain and extent of disease. *Clinical Otolaryngology*, 2015. 40(4): p. 335-340.
48. Leppänen, J., et al., Tenascin C, Fibronectin, and Tumor-Stroma Ratio in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*, 2019. 48(1): p. 43.
49. Ichimiya, I., Y. Kurono, and G. Mogi, Immunological potential of the tympanic membrane. Observation under normal and inflammatory conditions. *American journal of otolaryngology*, 1997. 18(3): p. 165-172.
50. Larsson, C. and D. Bagger-Sjöbäck, Tympanic membrane changes in experimental cholesteatoma in the gerbil. *The American journal of otology*, 1999. 20(3): p. 309-316.

51. Bujia, J., et al., Epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human middle ear cholesteatoma: an analysis of protein production and gene expression. *The American journal of otology*, 1996. 17(2): p. 203-206.
52. Xie, S., et al., HB-EGF expression as a potential biomarker of acquired middle ear cholesteatoma. *Acta oto-laryngologica*, 2017. 137(8): p. 797-802.
53. Ishibashi, T., et al., Keratinocyte growth factor and receptor mRNA expression in cholesteatoma of the middle ear. *Acta oto-laryngologica*, 1997. 117(5): p. 714-718.
54. Shinoda, H. and C.-C. Huang, Heat shock proteins in middle ear cholesteatoma. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 1996. 114(1): p. 77-83.
55. Park, K., H.-J. Park, and Y.-M. Chun, Immunohistochemical study on proliferative activity of experimental cholesteatoma. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 2001. 258(3): p. 101-105.
56. Yetiser, S., B. Satar, and N. Aydin, Expression of epidermal growth factor, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin-1 $\alpha$  in chronic otitis media with or without cholesteatoma. *Otology & neurotology*, 2002. 23(5): p. 647-652.
57. Ottaviani, F., C.B. Neglia, and E. Berti, Cytokines and adhesion molecules in middle ear cholesteatoma. A role in epithelial growth? *Acta oto-laryngologica*, 1999. 119(4): p. 462-467.
58. Tanaka, Y., et al., Roles of cytokines and cell cycle regulating substances in proliferation of cholesteatoma epithelium. *The Laryngoscope*, 1999. 109(7): p. 1102-1107.
59. Mallet, Y., et al., Aggressiveness and quantification of epithelial proliferation of middle ear cholesteatoma by MIB1. *The Laryngoscope*, 2003. 113(2): p. 328-331.
60. Server, E.A., et al., Predictive Role of Ki-67 and Proliferative-Cell Nuclear Antigen (PCNA) in Recurrent Cholesteatoma. *The journal of international advanced otology*, 2018.
61. Albino, A.P., et al., Expression of p53 protein in human middle ear cholesteatomas: pathogenetic implications. *The American journal of otology*, 1998. 19(1): p. 30-36.
62. Motamed, M., et al., p53 expression and keratinocyte hyperproliferation in middle ear cholesteatoma 1. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 2002. 27(6): p. 505-508.
63. Watabe–Rudolph, M., et al., Telomerase activity, telomere length, and apoptosis: a comparison between acquired cholesteatoma and squamous cell carcinoma. *Otology & neurotology*, 2002. 23(5): p. 793-798.
64. Ergün, S., B. Carlsö, and X. Zheng, Apoptosis in meatal skin, cholesteatoma and squamous cell carcinoma of the ear. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 1999. 24(4): p. 280-285.
65. Sakamoto, T., et al., Overexpression of ErbB-2 protein in human middle ear cholesteatomas. *The Laryngoscope*, 2004. 114(11): p. 1988-1991.
66. Kim, T.T., C.-T. Chen, and C.-C. Huang, Expression of annexin II in human middle ear cholesteatoma. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 1998. 118(3): p. 324-328.

67. Lang, S., et al., Localization of transforming growth factor- $\beta$ -expressing cells and comparison with major extracellular components in aural cholesteatoma. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 1997. 106(8): p. 669-673.
68. Desloge, R.B., et al., Altered regulation of cell surface peptidases in human cholesteatoma. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 1997. 116(1): p. 58-63.
69. Wilmoth, J.G., G.S. Schultz, and P.J. Antonelli, Matrix metalloproteinases in a gerbil cholesteatoma model. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 2003. 129(4): p. 402-407.
70. Vitale, R.F., et al., TNF-R2 expression in acquired middle ear cholesteatoma. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 2011. 77(4): p. 531-536.
71. Erbek, S., et al., Expression of disintegrin and metalloproteinase family proteins 10, 12 and 17 in cholesteatoma. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*, 2013. 127(2): p. 153-158.
72. Wang, S., et al., Expression of Prostaglandin E2 Receptors in Acquired Middle Ear Cholesteatoma. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*, 2018. 11(1): p. 17.
73. Liu, W., et al., Activation of the IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway in human middle ear cholesteatoma epithelium. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2014. 7(2): p. 709.
74. Schilling, V., et al., Overexpression of tenascin in cholesteatoma and external auditory meatal skin compared to retroauricular epidermis. *Acta oto-laryngologica*, 1996. 116(5): p. 741-746.
75. Hirai, H., et al., Expression of toll-like receptors in chronic otitis media and cholesteatoma. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2013. 77(5): p. 674-676.
76. Koizumi, H., et al., Expressions of isopeptide bonds and corneodesmosin in middle ear cholesteatoma. *Clinical Otolaryngology*, 2017. 42(2): p. 252-262.
77. Do, B.H., et al., Expressions of TRPVs in the cholesteatoma epithelium. *Acta oto-laryngologica*, 2017. 137(10): p. 1039-1045.
78. Huisman, M.A., et al., Transforming growth factor  $\beta$  and wound healing in human cholesteatoma. *The Laryngoscope*, 2008. 118(1): p. 94-98.
79. Sung, M., et al., An association of periostin levels with the severity and chronicity of atopic dermatitis in children. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2017. 28(6): p. 543-550.
80. Yamaguchi, Y., Periostin in skin tissue and skin-related diseases. *Allergology International*, 2014. 63(2): p. 161-170.
81. Bonnet, N., et al., Cathepsin K controls cortical bone formation by degrading periostin. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2017. 32(7): p. 1432-1441.
82. Nishizawa, H., et al., The role of periostin in eosinophilic otitis media. *Acta oto-laryngologica*, 2012. 132(8): p. 838-844.
83. Ishida, A., et al., Expression of pendrin and periostin in allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Allergology International*, 2012. 61(4): p. 589-595.

84. Xu, M., et al., Diagnostic significance of serum periostin in eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. *Acta oto-laryngologica*, 2018. 138(4): p. 387-391.
85. Ohta, N., et al., Expressions and roles of periostin in otolaryngological diseases. *Allergology International*, 2014. 63(2): p. 171-180.
86. Maxfield, A.Z., et al., Periostin as a biomarker for nasal polyps in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 2018. 158(1): p. 181-186.
87. Ninomiya, T., et al., Periostin as a novel biomarker for postoperative recurrence of chronic rhinosinitis with nasal polyps. *Scientific reports*, 2018. 8(1): p. 11450.
88. Kimura, H., et al., Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects. *Allergology International*, 2018. 67(3): p. 357-363.
89. Asano, T., et al., Serum periostin as a biomarker for comorbid chronic rhinosinusitis in patients with asthma. *Annals of the American Thoracic Society*, 2017. 14(5): p. 667-675.
90. Walsh, J.S., et al., Effect of age and gender on serum periostin: relationship to cortical measures, bone turnover and hormones. *Bone*, 2017. 99: p. 8-13.
91. Khan, R.A., et al., Effect of orlistat on periostin, adiponectin, inflammatory markers and ultrasound grades of fatty liver in obese NAFLD patients. *Therapeutics and clinical risk management*, 2017. 13: p. 139.
92. Solmaz, D., et al., Evaluation of periostin and factors associated with new bone formation in ankylosing spondylitis: Periostin may be associated with the Wnt pathway. *International journal of rheumatic diseases*, 2018. 21(2): p. 502-509.
93. Hwang, J.H., et al., Experimental inhibition of Periostin attenuates kidney fibrosis. *American journal of nephrology*, 2017. 46(6): p. 501-517.
94. Anastasilakis, A.D., et al., Low periostin levels in adult patients with Langerhans cell histiocytosis are independently associated with the disease activity. *Metabolism*, 2017. 71: p. 198-201.
95. Cui, D., et al., The multifaceted role of periostin in priming the tumor microenvironments for tumor progression. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2017. 74(23): p. 4287-4291.
96. Kudo, Y., et al., Periostin: novel diagnostic and therapeutic target for cancer. *Histology and histopathology*, 2007. 22(10/12): p. 1167.
97. Ma, Z., et al., A critical role of periostin in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2017. 31(8): p. 1835.
98. Alonso, J. and L.G. González, Periostin: A Matricellular Protein with Multiple Functions in Cancer Development and Progression. *Frontiers in oncology*, 2018. 8: p. 225.
99. Zhang, Y., et al., Predictive and prognostic value of serum periostin in advanced non–small cell lung cancer patients receiving chemotherapy. *Tumor Biology*, 2017. 39(5): p. 1010428317698367.



100. Takayama, G., et al., Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006. 118(1): p. 98-104.
101. Yamaguchi, Y., Periostin in skin tissue skin-related diseases. *Allergology International*, 2014. 63(2): p. 161-170.
102. Izuhara, K., et al., Recent developments regarding periostin in bronchial asthma. *Allergology international*, 2015. 64(Supplement. 1): p. 3-10.
103. Medrek, S.K., A.D. Parulekar, and N.A. Hanania, Predictive biomarkers for asthma therapy. *Current allergy and asthma reports*, 2017. 17(10): p. 69.
104. Konstantelou, E., et al., Serum periostin in patients hospitalized for COPD exacerbations. *Cytokine*, 2017. 93: p. 51-56.
105. O'dwyer, D.N. and B.B. Moore, The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling. *Cellular and molecular life sciences*, 2017. 74(23): p. 4305-4314.
106. Katoh, S., et al., Biomarkers for differentiation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Asthma*, 2017: p. 1-7.
107. Corren, J., et al., Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(12): p. 1088-1098.
108. Prakoura, N. and C. Chatziantoniou, Periostin and discoidin domain receptor 1: new biomarkers or targets for therapy of renal disease. *Frontiers in Medicine*, 2017. 4: p. 52.
109. Prakoura, N. and C. Chatziantoniou, Periostin in kidney diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2017. 74(23): p. 4315-4320.
110. Jackson-Boeters, L., W. Wen, and D.W. Hamilton, Periostin localizes to cells in normal skin, but is associated with the extracellular matrix during wound repair. *Journal of cell communication and signaling*, 2009. 3(2): p. 125-133.
111. Conway, S.J., et al., The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2014. 71(7): p. 1279-1288.
112. Dong, X.-Q., et al., Serum periostin concentrations and outcomes after severe traumatic brain injury. *Clinica Chimica Acta*, 2017. 471: p. 298-303.
113. Greiling, D. and R. Clark, Fibronectin provides a conduit for fibroblast transmigration from collagenous stroma into fibrin clot provisional matrix. *Journal of cell science*, 1997. 110(7): p. 861-870.
114. Corbett, S.A. and J.E. Schwarzbauer, Requirements for  $\alpha 5\beta 1$ Integrin-mediated Retraction of Fibronectin-Fibrin Matrices. *Journal of Biological Chemistry*, 1999. 274(30): p. 20943-20948.
115. Li, J., J. Chen, and R. Kirsner, Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in dermatology*, 2007. 25(1): p. 9-18.
116. Leppänen, J., et al., Tenascin-C and fibronectin in normal esophageal mucosa, Barrett's esophagus, dysplasia and adenocarcinoma. *Oncotarget*, 2017. 8(40): p. 66865.
117. Cohen, C., et al., The roles of Tenascin C and Fibronectin 1 in adhesive capsulitis: a pilot gene expression study. *Clinics*, 2016. 71(6): p. 325-331.

118. Orend, G., et al., Tenascin-C blocks cell-cycle progression of anchorage-dependent fibroblasts on fibronectin through inhibition of syndecan-4. *Oncogene*, 2003. 22(25): p. 3917.
119. Kim, S.S., et al., Fibronectin synthesis, but not  $\alpha$ -smooth muscle expression, is regulated by periostin in gingival healing through FAK/JNK signaling. *Scientific reports*, 2019. 9(1): p. 2708.
120. Astrof, S. and R.O. Hynes, Fibronectins in vascular morphogenesis. *Angiogenesis*, 2009. 12(2): p. 165-175.
121. George, E.L., et al., Defects in mesoderm, neural tube and vascular development in mouse embryos lacking fibronectin. *Development*, 1993. 119(4): p. 1079-1091.
122. Radwanska, A., et al., Counterbalancing anti-adhesive effects of Tenascin-C through fibronectin expression in endothelial cells. *Scientific reports*, 2017. 7(1): p. 12762.
123. Riley, G.P., et al., Tenascin-C and human tendon degeneration. *The American journal of pathology*, 1996. 149(3): p. 933.
124. Tsukada, B., et al., High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin C as a possible marker for inflammation. *Human pathology*, 2009. 40(7): p. 1015-1022.
125. El-Karef, A., et al., Deficiency of tenascin-C attenuates liver fibrosis in immune-mediated chronic hepatitis in mice. *The Journal of pathology*, 2007. 211(1): p. 86-94.
126. Kaarteenaho-Wiik, R., et al., Tenascin expression and distribution in pleural inflammatory and fibrotic diseases. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2000. 48(9): p. 1257-1268.
127. Matsuda, A., et al., Coding SNP in tenascin-C Fn-III-D domain associates with adult asthma. *Human molecular genetics*, 2005. 14(19): p. 2779-2786.
128. Cohen, E.D., et al., Wnt signaling regulates smooth muscle precursor development in the mouse lung via a tenascin C/PDGFR pathway. *The Journal of clinical investigation*, 2009. 119(9): p. 2538-2549.
129. Clark, R.A., H.P. Erickson, and T.A. Springer, Tenascin supports lymphocyte rolling. *The Journal of cell biology*, 1997. 137(3): p. 755-765.
130. Loike, J.D., et al., Blockade of  $\alpha 5\beta 1$  integrins reverses the inhibitory effect of tenascin on chemotaxis of human monocytes and polymorphonuclear leukocytes through three-dimensional gels of extracellular matrix proteins. *The Journal of Immunology*, 2001. 166(12): p. 7534-7542.
131. Latijnhouwers, M., et al., Human epidermal keratinocytes are a source of tenascin-C during wound healing. *Journal of investigative dermatology*, 1997. 108(5): p. 776-783.
132. Midwood, K.S. and G. Orend, The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *Journal of cell communication and signaling*, 2009. 3(3-4): p. 287-310.
133. Sundquist, E., et al., Tenascin-C and fibronectin expression divide early stage tongue cancer into low-and high-risk groups. *British journal of cancer*, 2017. 116(5): p. 640.

134. Hindermann, W., et al., Synthesis and protein distribution of the unspliced large tenascin-C isoform in oral squamous cell carcinoma. *The Journal of pathology*, 1999. 189(4): p. 475-480.
135. Chiquet-Ehrismann, R., et al., Tenascin variants: differential binding to fibronectin and distinct distribution in cell cultures and tissues. *Cell regulation*, 1991. 2(11): p. 927-938.
136. Chung, C.Y., L. Zardi, and H.P. Erickson, Binding of tenascin-C to soluble fibronectin and matrix fibrils. *Journal of Biological Chemistry*, 1995. 270(48): p. 29012-29017.
137. Navazo, M.D.P., D. Valmori, and C. Rüegg, The alternatively spliced domain TnFnIII A1A2 of the extracellular matrix protein tenascin-C suppresses activation-induced T lymphocyte proliferation and cytokine production. *The Journal of Immunology*, 2001. 167(11): p. 6431-6440.
138. Williams, S.A. and J.E. Schwarzbauer, A shared mechanism of adhesion modulation for tenascin-C and fibulin-1. *Molecular biology of the cell*, 2009. 20(4): p. 1141-1149.
139. Päällysaho, T., et al., Cellular fibronectin and tenascin in an orbital nylon prosthesis removed because of infection caused by *Staphylococcus aureus*. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 1993. 231(2): p. 61-65.
140. Tiitta, O., et al., Enhanced tenascin expression in cervical and vulvar koilocytotic lesions. *The American journal of pathology*, 1992. 141(4): p. 907.
141. Päiväniemi, O.E., et al., Epithelial tenascin predicts obliterative airway disease. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2008. 27(4): p. 400-407.