

Kronik Otitis Mediada Orta Kulak Mukozasının Ultrastrüktürel İncelenmesi*

K. Nasiri, E. İnci, S. Yüksel, M. Ada, N. Korkut, A. Kaytaç, İ. Devranođlu, M. Öztürk, G. Şatıroğlu

Ultrastructural Examination of the Middle Ear Mucosa in Chronic Otitis Media

This study was done by examining the biopsy materials in the Histology-Embryology Department under light and electron microscopy, that were taken from a total of 27 patients, 19 females and 8 males with an age range of 10 to 61 years, who were operated because of chronic otitis media in University of Istanbul Cerrahpaşa Medical Faculty Otolaryngology Department.

Besides common findings like cholesteatoma and metaplasia observed in majority of the cases, various specific histopathologic structural changes like development of abnormal cilia, intracellular canals and presence of neoplastic areas were also recorded.

Key Words: Chronic otitis media, histopathology, middle ear mucosa.

Özet

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı'nda kronik otitis media nedeni ile kulak cerrahisi uygulanan ve yaşları 10-61 arasında değişen 19' u kadın, 8'i erkek toplam 27 hastadan orta kulak ve mastoid mukozalarının değişik bölgelerinden alınan biyopsi materyalinin Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda ışık ve elektron mikroskopik incelenmesi ile yapılmıştır.

Ultrastrüktürel olarak vakaların çoğunda gözlenen kolesteatom ve metaplazi gibi ortak bulguların saptanması dışında, anormal silya oluşumları, hücre içi kanal oluşumu ve neoplastik alanların gözlenmesi gibi vakalara özel çeşitli histopatolojik yapılar da tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kronik otitis media, histopatoloji, orta kulak mukozası.

Turk Arch Otolaryngol, 2001; 39(4): 274-279

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2001; 39(4): 274-279

Dr. Kerim Nasiri, Dr. Ender İnci, Dr. Sancak Yüksel, Dr. Mehmet Ada, Dr. Nazım Korkut, Dr. Asım Kaytaç, Dr. İrfan Devranođlu
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Melek Öztürk
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Dr. Güngör Şatıroğlu
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

* 24. Ulusal Türk Otorinolarengoloji ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi'nde (23-27 Eylül 1997, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Kronik otitis medianın (KOM) histopatolojisi hastalığın etyolojisine, tedavi biçimine, saha ve çevreye ait etkenlere bağlı olarak değişik biçimlerde görülebilir. Literatürde kronik otitis mediayı değişik yönlerden inceleyen çok sayıda yayın mevcuttur.

Biz bu çalışmamızda kronik otitis mediada orta kulak mukozasındaki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla, opere edilen KOM'lu olguların orta kulak mukozasını ultrastrüktürel olarak inceledik ve bu histopatolojik değişiklikleri benzer çalışmalarla karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı'nda 6.6.94 - 30.12.95 tarihleri arasında KOM teşhisi ile kulak cerrahisi uygulanan, yaşları 10-61 arasında değişen 19' u kadın, 8'i erkek toplam 27 olgudan alınan biyopsi materyalinin Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda ışık ve elektron mikroskopik incelenmesi ile yapılmıştır.

Sistemik Kulak-Burun-Boğaz muayeneleri ile laboratuvar, odiojik ve radyolojik tetkikleri yapılan olguların 9'una radikal mastoidektomi, 3'üne modifiye radikal mastoidektomi, 9'una combined approach timpanoplasti ve 6'sına combined approach timpanoplasti + ossiküler rekonstrüksiyon (double holl) uygulandı.

Çalışmamız iki aşamada gerçekleşmiştir.

A) Biyopsi materyalinin alınması:

Genel anestezi altında kulak ameliyatı yapılan hastaların orta kulak ve mastoid mukozalarının değişik bölgelerinden (7 hastanın mastoid antrum mukozasından, 8 hastanın aditus ad antrum mukozasından, 2 hastanın posterior epitimpanum mukozasından, 5 hastanın promontorium mukozasından, 3 hastanın hipotimpanum mukozasından ve 2 hastanın östaki ağzı mukozasından) mümkün olduğu kadar geniş bir parça, ince forsepsle stripping yapılarak biyopsi materyali alındı.

B) Biyopsi materyalinin tespiti ve morfolojik olarak incelenmesi için hazırlanması:

Elektron mikroskopik incelemeler için, orta kulaktan alınan biyopsi materyalleri yaklaşık 1 mm³'lük parçalar şeklinde, derhal milloning fosfat tamponu (pH 7.3) ile hazırlanmış %2.5'lük glutaraldehit solüsyonu içine alınarak birinci fiksasyona tabi tutuldular. Daha sonra aynı tampon ile hazırlanan %1'lik osmium tetroksit ile ikinci fiksasyon uygulandı. Tespit sonrası, yükselen etilalkol serilerinden geçirilerek dehidratasyona uğratan doku parçaları propilen oksit ara maddesi kullandıktan sonra araldit gömme ortamına alındılar. Ultramikrotomda alınan yarı ince kesitler toluidin mavisi ile boyanarak ilgili doku incelendi ve ince kesit alınacak alanlar tespit edildi. Bundan sonra 400-600 Angström kalınlığında kesilen ince kesitler bakır gridler üzerine alındılar ve kontrastı arttırmak amacı ile önce üranil asetat ile daha sonra kurşun sitrat ile bo-

yandılar. Boyanan ince kesitler Carl Zeiss EM 10 elektron mikroskopunda incelenerek fotoğraflandılar.

Bulgular

Çalışmamızda olguların makroskopik patolojik bulguları Tablo 1'de verilmiştir. Bu tabloda görüldüğü gibi en fazla görülen makroskopik patoloji, granülasyon dokusudur. Olguların kulak akıntı süresi ile orta kulaktaki patolojik oluşumların varlığı arasındaki dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Timpanik membran perforasyon tiplerine göre orta kulakta görülen patolojilerin dağılımı ise Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların ameliyat bulguları.

Makroskopik patolojik bulgular	Olgu sayısı	%
Granülasyon dokusu	9	33.4
Granülasyon + Kolesteatom	3	11.1
Polip + Kolesteatom	3	11.1
Kolesteatom	2	7.4
Polip	2	7.4
Polip + Kolesteatom	1	3.7
Granülasyon + Polip + Kolesteatom	3	11.1
Hiperplazik mukoza	4	14.8
Toplam	27	100

Tablo 2. Kulak akıntısı süresi ile orta kulaktaki patolojik oluşumların arasındaki ilişki.

Kulak akıntı süresi	Hiperplastik mukoza	Granülasyon dokusu	Polip	Kolesteatom	Olgu
1-5 yıl	8	6	2	4	8
6-10 yıl	8	5	2	1	8
11-15 yıl	6	4	2	2	6
16-35 yıl	5	3	3	2	5

Tablo 3. Timpanik membran perforasyonları ile orta kulak mukozasındaki patolojik bulgular arasındaki ilişki.

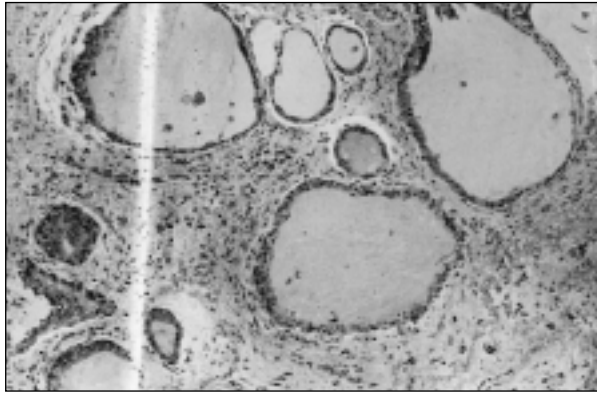
Olgu sayısı	Perforasyon tipi	Hiperplastik mukoza	Kolesteatom	Polip	Granülasyon
9	Santral	7	-	-	7
5	Marjinal	5	4	2	5
3	Subtotal	3	-	2	2
6	Total	5	2	4	4
4	Fausse	4	1	-	4
27	Toplam	24	7	8	22

Bu tabloda da görüldüğü gibi kolesteatom en çok marjinal tip perforasyonda görülmektedir. Tüm perforasyon tiplerinde hiperplastik mukoza ve granülasyon mutlaka saptanmıştır.

Mikroskopik bulgular

Işık mikroskopik bulgular:

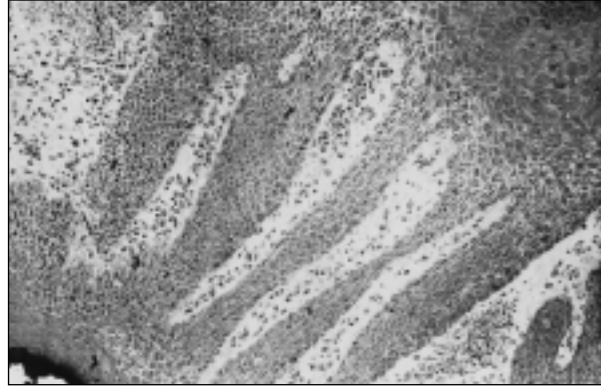
KOM'lu hastaların orta kulak mukozasından alınan biyopsi materyallerinin ışık mikroskopik incelenmesinde kolesteatom rastlanan üç vakada ışık mikroskopisi düzeyinde mukozada kolesterin kristallerinden zengin alanlar tespit edildi. İki vakada tipik kistik dejenerasyon bulguları gözlemlendi (Resim 1). Üç vakada orta kulak mukozası yüzey epitelinde skuamöz metaplazi, keratinize epitel hücrelerinde belirgin artış gözlemlendi (Resim 2). Orta kulak mukozasında psödostratifiye epiteldeki skuamöz metaplazi ile birlikte, subepitelyal infiltrasyon, inflamatuvar hücreler tespit edildi. İki vakada psödostratifiye kolumnar epitel tabakalarının çok fazla girinti çıkıntı yaptığı ve yer yer müköz glandların oluştuğu gözlemlendi (Resim 3).



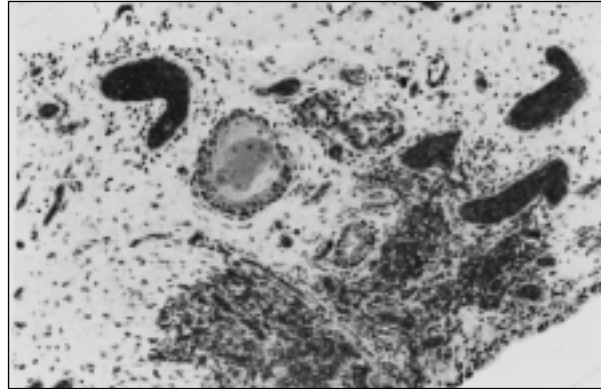
Resim 1. Tipik kistik dejenerasyon bulguları.

Elektron mikroskopik bulgular:

KOM'lu vakaların orta kulak mukozasında ışık mikroskoplarında da gözlenen kolesteatom bulguları ultrastrüktürel olarak da saptandı. Bu vakalarda subepitelyal fibröz dokuda artış gözlemlendi. KOM'lu orta kulak biyopsi parçalarının epitel yüzünde silya içeren epitel hücreleri ve salgı hücreleri (goblet hücreleri) düzensiz yer almış ve hücreler arası alanda genişlemeler dikkat çekici şekilde gözlemlendi (Resim 4). Sekretuar hücreler de lümeneye bakan yüzey-



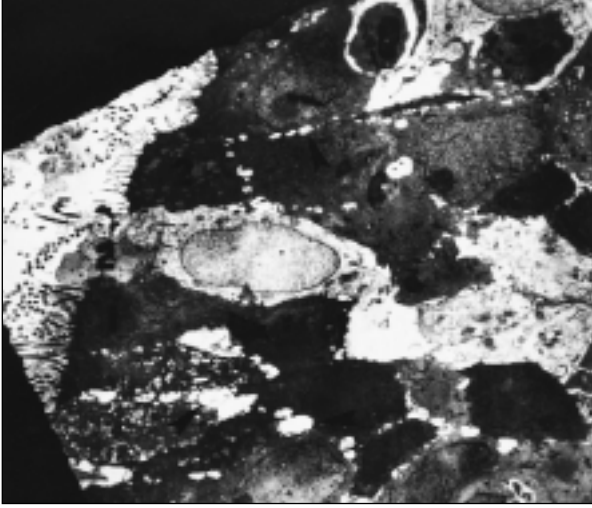
Resim 2. Orta kulak mukozası yüzey epitelinde skuamöz metaplazi, keratinize epitel hücrelerinde belirgin artış.



Resim 3. Psödostratifiye kolumnar epitel tabakalarının çok fazla girinti ve çıkıntı yaptığı ve yer yer müköz glandların oluşumu.

de kısa profilli mikrovilli uzantıları ve salgı granülleri ile dolu sitoplazmaya sahip idi. Yer yer salgılayan goblet hücrelerinde salgı materyali büyük bir sitoplazma bölümüyle birlikte lümeneye atılmış olarak gözlemlendi. Silya içeren hücrelerde ise sitoplazma çok miktarda mitokondriyal ve lümeneye uzanan 9+2 yapısında silyalar içermekte idi (Resim 5). Silyalar epitel çizgisinde bazı hücrelerde az sayıda gözükürken bazı hücrelerde yoğun olarak gözlemlendiler. Bir grup KOM'lu vakada ise neoplastik kanal oluşumları gözlemlendi.

Bu neoplastik kanalların mikrovilli içeren epitel hücreleri ile çevrili oldukları ve bu hücrelerin sitoplazmalarında salgı granülleri içermediklerinden henüz sekresyon ile ilişkileri olmadıkları saptandı. Bu



Resim 4. Silya içeren epitel hücreleri, düzensiz yer almış salgı hücreleri (goblet hücreleri) ve hücreler arası alanda genişlemeler.

vakalarda aynı zamanda stromada yer yer geniş kanama odakları gözlemlendi.

KOM'lu hasta gruplarından skuamöz metaplazi gösteren vakaların orta kulak mukozasında ayrıca yoğun olarak sitoplazmalarında sitoplazmik tonofilamentler içeren epitel hücreleri gözlemlendi. Bu vakalarda dikkati çeken bir diğer bulgu ise sitoplazmalarında yoğun sitoplazmik filamentler ile birlikte



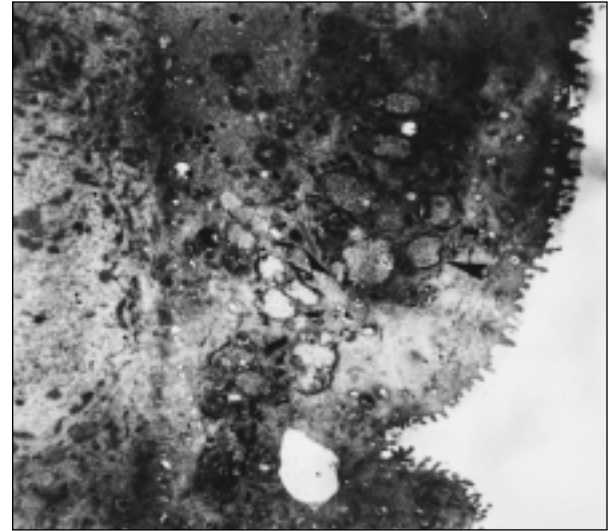
Resim 5. Sekretuar hücrelerde lümeneye bakan yüzeyde kısa profilli mikrovilli uzantıları ve salgı granülleri ile dolu sitoplazma.

elektron yoğunluğu az olan salgı materyali ile dolu veziküller içeren hücreler idi (Resim 6). Yine skuamöz epitel metaplazili bir vakada, epitel hücresi içinde intrasitoplazmik kanal oluşumu gözlemlendi. Hemen tüm vakalarda bağ dokusu içinde bağ dokusu elemanları dışında çok sayıda plazma hücreleri ve mast hücreleri ile lökosit infiltrasyonu gözlemlendi. KOM'lu hastaların östaki tüpü bölgesinden alınan mukoza biyopsilerinde ise lümeneye uzanan sitoplazmik çıkıntılar içinde birden fazla silya yapısını bir arada içeren anormal silya oluşumları saptandı.

Tartışma

Çeşitli kaynaklarda otitis mediadaki patolojik değişiklikler; mukoza ödemi, granülasyon dokusu, kolesteatom, kemik değişiklikleri, fibrozis, epitelyal metaplazi, timpanoskleroz, fibroskleroz, mastoid skleroz ve kolesterol granüloma şeklinde belirtilmiştir.¹⁻⁴ Olgularımızda bu patolojilerin hemen hepsi görülmüştür.

Daha önce yapılan çalışmalarda, primer patoloji olarak %49 granülasyon dokusu, %20 kolesteatom ve %5.5 kolesterin granüloması bildirilmiştir.⁵ Çalışmamızda ise 17 olguda (%62.9) granülasyon dokusu, 9 olguda (%33) kolesteatom ve bir olguda (%3.7) neoplastik oluşum gözlemlendi. Orta kulak mu-



Resim 6. Sitoplazmalarında yoğun sitoplazmik filamentler ile birlikte elektron yoğunluğu az olan salgı materyali ile dolu veziküller içeren hücreler.

kozasında çok katlı yassı epitel, granülasyon dokusu, subepitelyal bağ dokusunda artış ile birlikte enfamatuvar hücrelerde artış ve kolesteatom saptandı.

Orta kulak mukozasının bazalinde bulunan hücrelerin fonksiyonel önemleri tam olarak bilinmiyor. Bazal hücrelerinin trakea epitelinde silli veya sekreatuar hücrelere dönüştüğünü bildirilmiştir.⁶ Çalışmamızda da bazaldeki hücrelerin salgı hücresine dönüştüğünü gösteren ve ayrıca yer yer bazal membran ile ilişkisi devam eden epitel hücreleri dışında çok sayıda sitoplazmik uzantılar içeren ve bu uzantılar ile birbirleriyle ilişki kuran epitel hücreleri saptanmıştır.

KOM'da en belirgin değişiklik, epitel hücreleri ile sekresyon aktivitesindeki artışın işareti olarak goblet hücrelerinin yan yana dizildikleri dikkati çeker.⁷ Çalışmamızda da KOM'lu olguların orta kulak mukozasında çok sayıda goblet hücresini salgı meteryali ile dolu olarak ayrıca salgılama anında ultrastrüktürel olarak gözledik.

Normal orta kulak örtüsünde, mukozanın sekreatuar elementlerden yoksun olduğu, hiç gland ve goblet hücresi içermediği bildirilmiştir.⁶ Hentzer ve ark. granüllerin, sekresyonun delili olduğunu, çünkü bu granüllerin silyalı hücrelerde asla görülmediklerini açıklamışlardır.⁸ Çalışmamızda ise iki vaka da dejenere epitel bölgesinde sekresyon yapan goblet hücreleri saptadık. Ayrıca sitoplazmada hem tonofilamentler hem de salgı granülleri içeren hücrelere rastlandı ve bunların dönüşüm halindeki bir epitel hücresi veya mikst hücre olabileceği düşünüldü.

Elektron mikroskopu ile yapılan çalışmalarda kobay timpanik bulla ve östaki tüpü arasındaki bölgede silyalı kolumnar hücreler görüldüğünü bildirilmiştir.⁶ Biz de vakalarımızda orta kulak mukozasında silyalı hücreler, goblet hücreleri ve kısa profilli mikroviller içeren epitel hücreleri saptadık. Bu bulgular da terminal bronşiolde olduğu gibi, orta kulak epitel örtüsünün de aynı histolojik geçiş özelliğini sergilediğini göstermektedir. KOM'lu orta kulak mukozasında subepitelyal mesafede lenfosit, plazma hücreleri, makrofajlar gibi iltihabi hücrelerin ve nötrofillerin varlığı bildirilmiştir.⁹ Çalışmamızda çoğu olguda subepitelyal alandaki stromada tipik olarak fibroblastlar gözlemlendi. Ayrıca belirgin olarak

çok sayıda mast hücresi, plazma hücresi, lökositler ve makrofajlar saptandı. Bu enfamasyon belirtilerine ilaveten hemorajik alanlar içeren olgular tespit edildi.

KOM'un dejeneratif döneminde müköz bezler dejenere olurlar. Dejenerasyonun ilk semptomu sekresyonun azalması ve mukusun tubulun uç kısmında toplanmasıdır. Lümen yavaş yavaş mukus ile dolmaya başlar ve kanal genişler.⁷ Biz de olgularımızda glandlarda kistik dilatasyon ve gland epitelinde skuamöz metaplazi ve kistik yapılar saptadık.

Olguların %33'ünde kolesteatom saptandı. Bu olgular içinde konjenital kolesteatomu düşündürecek hiçbir bulgu saptanmamıştır. Orta kulak epitelinin skuamöz metaplazisi kolesteatom nedeni olarak belirtilmiştir.¹⁰ Araştırmamızda kolesteatomlu olgularda orta kulak mukozasında skuamöz metaplazi %22 oranında saptanmıştır. Ancak kolesteatomsuz olgularda da skuamöz metaplazi olduğu görülmüştür.

Meyerhoff ve Paparella'nın daha önceki çalışmalarında olduğu gibi ekstrasellüler kolesterol kristal kümeleri bizim çalışmamızda da ışık ve elektron mikroskopik olarak saptanmıştır.⁵

Sonuç

Bu çalışma ile KOM'lu hastaların orta kulak mukozasından alınan biyopsilerin ultrastrüktürel açıdan histopatolojisi literatürdeki benzer diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Ultrastrüktürel olarak vakaların çoğunda gözlenen kolesteatom ve metaplazi gibi ortak bulguların saptanması dışında, anormal silya oluşumları, hücre içi kanal oluşumu ve neoplastik alanların gözlenmesi gibi vakalara özel çeşitli histopatolojik yapılar da tespit edilmiştir.

Kaynaklar

1. **Ballanger JJ.** Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck. 14. baskı. Philadelphia, Lea & Febiger, 1991; 1109-18.
2. **Erol Hİ, Candan H.** Kronik otitis mediada preoperatuar ve operatuar bulgular. Türk Otorinolarenoloji XXI. Ulusal Kongresi 1991; 951-3.
3. **Paparella MM, Schumrick DA.** Otolaryngology. 2. baskı. Philadelphia, Saunders Co, 1980; 1306-40.
4. **Schuknecht HF.** Pathology of the Ear. London, Saunders Co, 1967; 5-26.

5. **Meyerhoff WL, Kim CS, Paparella MM.** Pathology of chronic otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978; 87(6 Pt 1): 749-60.
6. **Kawabata I, Paparella MM.** Ultrastructure of normal human middle ear mucosa. Preliminary report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1969; 78(1): 125-37.
7. **Tos M, Bak-Pedersen K.** The outset of chronic secretory otitis media: a histopathological study of the earliest stage. *Arch Otolaryngol* 1975; 101(2): 123-8.
8. **Hentzer E.** Ultrastructure of the normal mucosa in the human middle ear, mastoid cavities and eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970; 79(6): 1143-57.
9. **Sarıkahya İ, Karasalihoğlu A.** Klinik ve histopatolojik sonuçlara göre kronik süppüratif otitis medialarda lokal antibiyotik uygulamasının yeri. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1988; 26(3-4): 76-83.
10. **Önal K, Uğuz MZ.** Kronik otitis media'da orta kulak mukozası ve dış kulak yolu kemik arka duvarının histopatolojik araştırılması. *Türk Otorinolarengoloji XXI. Ulusal Kongre Kitabı*. Antalya, 1991; 930-3.

İletişim Adresi: Dr. Ender İnci

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
KBB ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı
Cerrahpaşa 34303 İSTANBUL
Tel: (0212) 588 48 00 / 1519
e-posta: enderinci@botmail.com*