

DENEYSEL ÇALIŞMA

Kobay timpanik membranında insizyonel miringotomi sonrası uygulanan 5-florourasilin miringotominin kapanma süresine etkisi

The effect of topical application of 5-fluorouracil on patency times after incisional myringotomy of guinea pig tympanic membrane

Dr. Mehmet EKEN, Dr. Cenk EVREN, Dr. Günay ATEŞ, Dr. Ziya BOZKURT,
Dr. Arif ŞANLI, Dr. Sedat AYDIN

Amaç: Bu çalışmada miringotomiden sonra topikal olarak 5-florourasil uygulamasının perforasyonun kapanma süresine etkisi ve bunun ventilasyon tüpüne alternatif olup olamayacağı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Timpanik membranlarında deneysel perforasyon oluşturulan kobaylar iki gruba ayrıldı. Çalışma grubunda, 20 timpanik membran üzerine miringotomi sonrasında beş dakika süreyle 50 mg/ml 5-florourasil emdirilmiş sponjel yerleştirildi. Kontrol grubundaki 16 timpanik membrana serum fizyolojik emdirilmiş sponjel uygulandı. Gruplarda perforasyon kapanma süreleri, otore ve oluşabilecek diğer komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Miringotomiden sonra topikal 5-florourasil uygulanan grupta perforasyonun kapanma süresi kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu (sırasıyla, 11.3 gün ve 7.0 gün; $p<0.01$). Çalışmamızda hiçbir kulakta kalıcı perforasyon oluşmadı.

Sonuç: Efüzyonlu otitis media tedavisinde 5-florourasil ile gözlenen kapanma süresi yeterli ventilasyon sağlayacak uzunlukta değildir; ancak, daha kısa süreli ventilasyonun yeterli olabileceği durumlarda 5-florourasil uygulaması ventilasyon tüpüne alternatif bir tedavi yöntemi olabilir.

Anahtar Sözcükler: Florourasil; guinea pig; orta kulak ventilasyonu/yöntem; timpanik membran/ilaç etkisi.

Objectives: We investigated the effect of topical application of 5-fluorouracil after incisional myringotomy on the patency time and its use as an alternative to ventilation tube insertion.

Materials and Methods: Experimental tympanic membrane perforations were induced in two groups of guinea pigs. One group (20 tympanic membranes) was treated with a 50 mg/ml 5-fluorouracil-soaked sponge over the perforation for five minutes while the other (16 tympanic membranes) with saline-soaked sponges for the same duration. The patency times, otorrhea, and other complications were recorded.

Results: The mean patency of tympanic membrane perforations following incisional myringotomy was significantly longer in the 5-fluorouracil-treated group (11.3 days vs 7.0 days; $p<0.01$). None of the ears exhibited permanent perforation.

Conclusion: The length of patency provided by 5-fluorouracil is not sufficient for optimal ventilation time in otitis media with effusion. However, in circumstances in which shorter patency times may provide sufficient ventilation, 5-fluorouracil application may be an alternative to ventilation tube insertion.

Key Words: Fluorouracil; guinea pigs; middle ear ventilation/methods; tympanic membrane/drug effects.

- ♦ Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği (Department of Otolaryngology (2nd), Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital), İstanbul, Turkey.
- ♦ Dergiye geliş tarihi - 28 Haziran 2005 (Received - June 28, 2005). Düzeltme isteği - 18 Ekim 2005 (Request for revision - October 18, 2005). Yayın için kabul tarihi - 19 Ocak 2006 (Accepted for publication - January 19, 2006).
- ♦ İletişim adresi (Correspondence): Dr. Mehmet Eken. Üsküdar Cad., Konak Apt., No: 39/11 34862 Kartal, İstanbul, Turkey. Tel: +90 216 - 389 65 64 Faks (Fax): +90 216 - 575 34 68 e-posta (e-mail): memedeken@yahoo.com

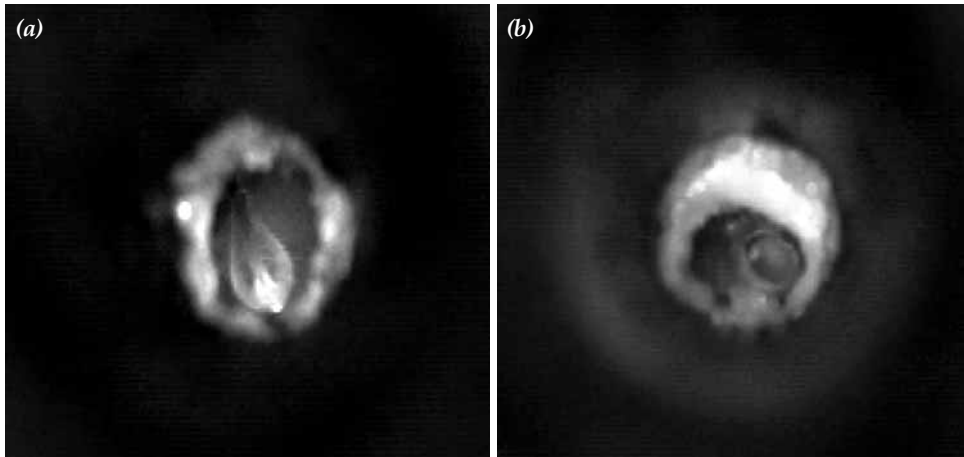
Sistemik veya lokal olarak enfeksiyon belirti ve bulguları olmaksızın sağlam kulak zarı arkasında sıvı toplanmasına efüzyonlu otitis media (EOM) adı verilir.^[1-3] Efüzyonlu otitis media çocuklardaki iletim tipi işitme kaybının en sık sebebidir. Günümüzde EOM'nin tedavisinde kullanılan en sık cerrahi yöntem ventilasyon tüp (VT) uygulamasıdır. Ventilasyon tüp takılmadan yapılan insizyonel miringotomide oluşan açıklık bir-iki günde kapanmaktadır.^[1,3,4] Bu kapanma hızı akut otitis media tedavisinde yeterli iken EOM tedavisi için kısadır. Armstrong EOM tedavisi için iki-üç hafta açıklığın yeterli olabileceğini belirtmiştir.^[2] Literatürde EOM'nin tedavisi için orta kulakta ventilasyonun ne kadar olması gerektiğine dair fikir birliği yoktur. Ayrıca uzun süre havalanmayı sağlayan tüplerin kalıcı perforasyon, otere, timpanoskleroz, atrofi, tüp tıkanması, kolesteatoma, polip oluşumu gibi çeşitli komplikasyonları vardır.^[1-4] Efüzyonlu otitis media tedavisinde yaygın olarak kullanılan VT'lerin komplikasyonları ve sakıncaları nedeniyle orta kulakta ventilasyonu düzeltmeye yönelik yeni yöntemler araştırılmaktadır. 5-Fluorourasil günümüzde kulak burun boğaz pratiğinde antiproliferatif etkisi nedeniyle çok çeşitli alanlarda kullanılmaya başlayan bir moleküldür. Bu çalışmanın amacı, soğuk bıçakla perforasyon uyguladığımız guinea pig timpanik membranlarında, miringotomiden sonra topikal olarak 5-florourasil uygulanmasının perforasyondaki kapanma süresine etkisini gözlemlemek; ventilasyon tüpüne alternatif olup olamayacağını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma başlangıcında T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Hastanesi Hayvan Etik Kuru-

lu'ndan deneysel hayvan çalışması onayı alındı. Çalışmada ağırlıkları 350-900 gr arasında değişen 18 tane dış kulak yolu ve kulak zarları sağlam, sağlıklı yaklaşık altı haftalık kobaylar kullanıldı. Kobaylara deney öncesi intraperitoneal ketamin hidroklorür (50 mg/kg), ksilazin (10 mg/kg) ve isofluran inhalasyon anestezisi verildi. Tüm kobayların cerrahi mikroskop altında spekulum eşliğinde timpanik membranları açığa konuldu (Şekil 1a). Timpanik membran pars tensa kısımlarının arka üst kadranına malleus boynuna yakın "Storz" marka "Morgenstein" piki yardımıyla 2 mm çapında deneysel perforasyonlar oluşturuldu (Şekil 1b).

Kobaylar iki gruba ayrıldı. Çalışma grubunda miringotomi yapıldıktan sonra 20 kobay timpanik membranı üzerine (n=10) beş dakika süreyle 50 mg/ml 5-florourasil emdirilmiş 2 mm³'lük sponjel yerleştirildi. Uygulama bittikten sonra sponjeller alligator yardımıyla alındı. Kontrol grubunda miringotomi sonrasında 16 kobay timpanik membranına (n=8) yalnızca serum fizyolojik emdirilmiş sponjel yerleştirildi. Kobaylar anesteziden uyanana kadar takip edildi. Çalışma gruplarının 3, 5, 7, 10, 14 ve 21. günlerinde, kontrol grubunun ise 1, 3, 5, 7 ve 9. günlerinde isofluran anestezisi altında kontrolleri yapıldı. Kapanma süreleri, otere ve oluşabilecek diğer komplikasyonlar kaydedildi. Klinik olarak kulak zarları kapanan kobaylar çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayar yardımıyla "Statistical Package for Social Sciences Release for Windows 10.0" (SPSS 10.0) programı kullanılarak yapıldı. Çalışma ve kontrol grubunda miringotomi yapılan kobaylarda kapanma günleri Mann Whitney U testiyle karşılaştırıldı, p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.



Şekil 1 - Miringotomi (a) öncesi ve (b) sonrası kobay timpanik membranı.

BULGULAR

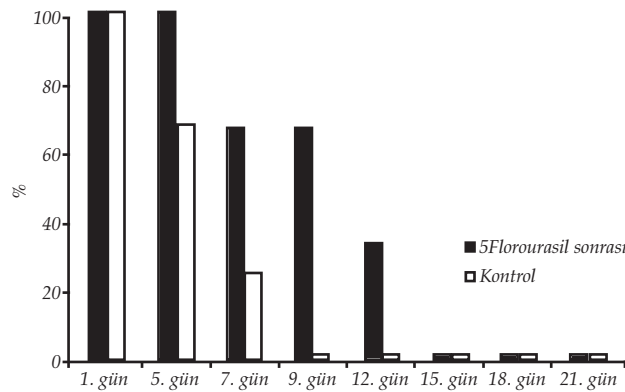
Çalışmamızda 18 kobayın toplam 36 kulağına işlem uygulandı. Bunlardan sekiz kobayın 16 kulağı kontrol grubuna aitti. Gruplarda elde edilen kapanma günleri Şekil 2’de gösterilmiştir.

Miringotomiden sonra ortalama kapanma süresi 5-florourasil uygulanan grupta 11.3 ± 3.5 gün, kontrol grubunda ise 7.0 ± 1.5 gündü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$).

Çalışmamızda komplikasyonlar değerlendirildiğinde, 5-florourasil uygulanan 20 timpanik membranın birinde miringoskleroz (%5), birinde ise geçici (%5) otore gelişti. Kontrol grubunda ise bir kobayda miringoskleroz (%6.25) saptandı. Hiçbir kobayda kalıcı perforasyon izlenmedi.

TARTIŞMA

Efüzyonlu otitis media’da tedavinin amacı orta kulak ventilasyonunu yeniden sağlayıp semptomları azaltmak ve geri dönüşümsüz patolojilerin ortaya çıkmasını önlemektir. Bu amaçla günümüzde EOM’nin tedavisinde kullanılan en sık cerrahi yöntem VT uygulamasıdır. Günümüzde kullanılan tüplerin şekline ve yapıldığı materyale göre kulaktan atılım süreleri çok değişkendir. Uzun süre havalanmayı sağlayan bu tüplerin otore, kalıcı perforasyon, tüp tıkanması, timpanoskleroz, atrofi, kolesteatoma, polip oluşumu, kemikçik zincirde erozyon, sensörinörial işitme kaybı gibi çeşitli komplikasyonları vardır.^[1,4-7] Ventilasyon tüp takılmadan yapılan insizyonel miringotomide oluşan açıklık bir-iki günde kapanır.^[1,3,4] Bu kapanma hızı akut otitis media için yeterli iken EOM tedavisi için kısadır.



Şekil 2 - Miringotomiden sonra uygulanan 5-florourasil ile kontrol gruplarının kapanma günleri.

Bu amaçla VT’ye alternatif termal miringotomi ve CO₂ lazer miringotomi uygulanmaya başlamıştır. Goode ve Schultz,^[8] insanlarda termal miringotomi sonrasında perforasyonun dört hafta süreyle açık kaldığını ve olguların %50’sinde EOM’nin düzeldiğini bildirmişlerdir. Kent ve Rhys-Evans termal miringotomi uyguladıkları kobay timpanik membranlarının altı haftada herhangi bir komplikasyon gelişmeden iyileştiğini bildirmişlerdir.^[9] Silverstein ve ark.^[10] insan timpanik membranlarında lazer miringotomiyle 1-3 mm’lik perforasyon oluşturmuşlar, perforasyonlar üçüncü haftada kapanmış, ayrıca hiçbir hastada kalıcı perforasyon veya skarlı iyileşme olmamıştır. Ada ve ark.nın^[11] yaptığı çalışmada lazer miringotomi yeri ortalama 13-15 gün açık kalmış, herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.

Poyrazoğlu ve ark.nın^[12] çalışmalarında sıçanların bir kulağına CO₂ lazer miringotomi uygulanmış; diğerine ise insizyonel miringotomi uygulanıp kapanma günleri karşılaştırılmıştır. Lazer miringotomi yapılan kulakların çoğu 15. günde, tümü ise 50. güne kadar iyileşmiştir. İnsizyonel miringotomi uygulanan kobayların ise üçü ilk üç günde kalanlar ise ilk 15 gün içinde iyileşmiştir. Timpanik membran perforasyonunun iyileşmesinde CO₂ lazer miringotomi, insizyonel miringotomiden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun süre sağlamıştır.

Florlanmış bir primidin analogu olan 5-florourasil ilk kez 1957’de Dushinski tarafından sentezlenmiştir.^[13] Urasil halkasının beşinci pozisyonunda hidrojen atomu yerine fluor atomu taşımaktadır.^[14] Antimetabolit grubundan olup; çeşitli tümör türlerinde hücrelerin, primidin bazı olan urasili normal vücut hücrelerine göre daha fazla kullandığının gözlenmesi üzerine sentezlenmiştir.^[13] 5-Florourasil solid tümörlerin tedavisinde endikedir. Dissemine kolorektal kanserler, meme, over, mesane, uterus, endometrium, prostat, baş-boyun, pankreas ve karaciğer kanserinin tedavisinde kullanılır.

5-Florourasil ile ilgili yayınlar özellikle 1980’lerin sonu; 1990’ların başından itibaren sıklık kazanmıştır. Literatürde bu tarz yayınların çoğunda miringotomi insizyonu kapanma süresini zaten uzatan lazer veya termal miringotomiyle yapılmıştır. Ülkemiz şartlarında bakıldığı zaman bu miringotomi teknikleri her yerde bulunmamakta; ayrıca maliyeti çok artırmaktadır. Dolayısıyla, gerek maliyetin yüksekliği gerekse bu cihazların her üniteye bulunmaması nedeniyle böyle bir çalışma yapmayı uygun gördük.

Çalışmamızda miringotomiden sonra 5-florourasil uygulanan kulakların kapanma süreleri ortalama 11.3 gün olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ortalama kapanma süresi ise 7.0 gün olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, daha önce belirttiğimiz doz ve sürelerde 5-florourasil'in miringotomiden sonra uygulanmasının perforasyonun kapanma süresini anlamlı derecede uzattığını gözledik. Çakır ve ark.^[14] 5-Florourasil'i topikal olarak 50 mg/ml kullanmışlardır. Biz de çalışmamızda 5-florourasil'i 50 mg/ml dozlarında kullandık.

5-Florourasil'in topikal olarak ne kadar süre uygulanması gerektiği de net değildir. Jampel'in^[15] insan tenon kapsül hücre kültüründeki dozlara göre inhibisyon yüzdeleri Tablo I'de verilmiştir. Çalışmamızda 5-florourasil'i beş dakika süreyle topikal olarak uyguladık.

Çakır ve ark.^[14] radyofrekans ile miringotomi yapıp topikal 5-florourasil kullanmışlardır. Otuz kobay üzerinde yaptıkları çalışmada radyofrekans ile zarın anterioruna miringotomi yaptıktan sonra 15 dakika boyunca içinde 50 mg/ml bulunan 5-florourasil emdirilmiş sponjeli topikal olarak uygulamışlardır. Kontrol grubunda ise salin emdirilmiş sponjel kullanmışlardır. Radyofrekansla yapılan miringotomide yaklaşık olarak kontrol grubuyla aynı sürede kapanma görmüşlerdir. Kontrol grupları bir haftada, çalışma grupları ise iki-üç haftada kapanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın VT'ye alternatif olacak kadar uzun değildir. Çalışmalarında 5-florourasil'in histopatolojik olarak eksternal kulak kanalında ve timpanik membranda çok anlamlı değişiklikler yapmadığını görmüşlerdir. Bizim de çalışmamızda aynı doz 5-florourasil'i beş dakika süreyle uyguladığımız halde kulaklar ortalama 11.3 günde kapanmıştır. Bu fark kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek olduğu halde VT'ye alternatif olacak kadar uzun değildir. Çakır ve ark.nın^[14] çalışmalarındaki kapanma sürelerinin bizim çalışmamızdan uzun olmasının muhtemel nedenleri uygulama sürelerinin daha uzun oluşu (15 dakika) ve insizyonlarını radyofrekansla yapmaları olabilir. Çakır ve ark.^[14] timpanik membranın açık kalma süresinin EOM'de ventilasyonu sağlayacak kadar uzun olamamasına karşın radyofrekans miringotomiyle beraber 5-florourasil uygulamasının komplikasyon içeren akut otitis media, hiperbarik oksijen tedavisi ve Meniere'de lokal gentamisin tedavisine yetecek kadar uzun kaldığını bildirmişlerdir.

Cıncık ve ark.^[16] yaptıkları çalışmada, insizyonel miringotomide 5-florourasil'i 50 mg/ml ve 10 mg/ml olarak iki ayrı doz olarak insizyon sonrası 10'ar dakika sıçan timpanik membranına uygulamışlardır. Ortalama kapanma günleri 50 mg/ml uygulanan grupta 14.62 gün, 10 mg/ml uygulanan grupta 10.20 gün; kontrol grubunda ise 10.40 gün olarak bulunmuştur. 50 mg/ml uygulanan grupta fibrozis ve enflamasyon 10 mg/ml ve kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur. Sonuç olarak 50 mg/ml konsantrasyonda uygulanan 5-florourasil'in açık kalma süresini uzattığını, 10 mg/ml uygulanan grupla ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda 5-florourasil'i 50 mg/ml konsantrasyonda beş dakika boyunca uyguladık. 5-Florourasil uygulanan kulakların kapanma sürelerini ortalama 11.3 gün olarak bulduk. Bu sonuç 10 dakika boyunca uygulayan Cıncık ve ark.nın^[16] sonuçlarına çok yakındır. Biz beş dakika uygulamanın yeterli olabileceği düşüncesindeyiz.

5-Florourasil'in sistemik kullanımda insanlarda başlıca yan etkisi anoreksi, bulantı kusma ve lökopeniyle sonuçlanan belirgin kemik iliği depresyonudur. Dermatoloji literatüründe lokal 5-florourasil'in en büyük komplikasyonu kronik ülserasyondur. Bunun dışında lokal kullanımda ağrı, kaşıntı, hiperpigmentasyon, epifora, blefarit, konjonktivit, sikatrisyel ektropium yapabilir.^[13,17,18] Olgularımızda yapılan takiplerde 5-florourasil uygulanan 20 timpanik membranın birinde (%5) miringoskleroz, birinde (%5) ise geçici otore bulduk. Kontrol grubunda ise 16 timpanik membranın birinde (%6.25) miringoskleroz saptadık. Kalıcı perforasyon hiç gözlenmedi. Literatürle karşılaştırıldığında doz ve uygulama süremizin bunda etkili olduğunu düşünmekteyiz.

5-Florourasil'in miringotomiden sonra tatbiki ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında perforasyonların kapanma süreleri açısından anlamlı fark vardı. Efüzyonlu otitis media tedavisi amacıyla

TABLO I

JAMPEL'İN İNSAN TENON KAPSÜL HÜCRE KÜLTÜRÜNDEKİ DOZLARA GÖRE İNHİBİSYON YÜZDELERİ

İlaç	Doz (mg/ml)	1 Dakika (%)	5 Dakika (%)
5-Florourasil	5	3±47	43±18
5-Florourasil	40	30±23	44±15

la düşünülürse bu süreler yeterli ventilasyon miktarını karşılayamamaktadır. Fakat daha kısa bir süre ventilasyonun yeteceği komplikasyon yapmış akut otitis media, hiperbarik oksijen tedavisi, orta kulağa lokal uygulamalar gibi endikasyonlarda ventilasyon tüpüne alternatif bir tedavi yöntemidir. Ventilasyon tüpü takmaya göre düşük maliyeti, genel anesteziye ihtiyacının olmaması ve komplikasyon oranının çok daha az olması alternatif bir tedavi olduğu düşüncesini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Akyıldız NA. Sekretuar otitis media. In: Akyıldız NA, editör. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. s. 275-304.
2. Goode RL. CO2 laser myringotomy. Laryngoscope 1982;92:420-3.
3. Belmont MJ. Myringotomy and tympanocentesis. In: Alper C, Bluestone CD, editors. Advanced therapy of otitis media. 1st ed. London: BC Decker; 2004. p. 58-61.
4. Çelik O. Efüzyonlu otitis media. In: Çelik O, editör. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. 1. Baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. s. 116-43.
5. Clements KS, Vrabec JT, Mader JT. Complications of tympanostomy tubes inserted for facilitation of hyperbaric oxygen therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:278-80.
6. Luxford WM, Sheehy JL. Myringotomy and ventilation tubes: a report of 1,568 ears. Laryngoscope 1982; 92:1293-7.
7. Gordts F, Clement PA, Derde MP. Lens tube vs Donaldson tube: results of a prospective study comparing a new with a conventional ventilation tube. Clin Otolaryngol Allied Sci 1993;18:410-4.
8. Goode RL, Schulz W. Heat myringotomy for the treatment of serous otitis media. Otolaryngol Head Neck Surg 1982;90:764-6.
9. Estrem SA, Baker TJ. Preapplication of mitomycin C for enhanced patency of myringotomy. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:346-8.
10. Silverstein H, Kuhn J, Choo D, Krespi YP, Rosenberg SI, Rowan PT. Laser-assisted tympanostomy. Laryngoscope 1996;106(9 Pt 1):1067-74.
11. Ada M, Toprak M, Öz F. CO2 Lazer miringotomi. Türk ORL Arşivi 1999;37:18-22.
12. Poyrazoglu E, Cincik H, Gungor A, Gurpinar B, Yildirim S, Candan H. The effects of incisional myringotomy and CO2 laser myringotomy on rat tympanic membranes. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2004;68:811-5.
13. Mycek M, Harvey R. Lippincott's illustrated reviews; pharmacology. Anticancer drugs. Philadelphia; 1997.
14. Cakir BO, Dadas B, Basak T, Cinar U, Ozdogan HC, Uslu B, Turgut S. Effect of topical 5-fluorouracil on closure time of myringotomies created by a radiofrequency surgical unit in guinea pigs. Otol Neurotol 2002;23:146-51.
15. Jampel HD. Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human Tenon's capsule fibroblasts. Ophthalmology 1992;99:1471-6.
16. Cincik H, Gungor A, Saglam O, Cekin E, Yildirim S, Poyrazoglu E. Effective dose of 5-fluorouracil for myringotomy in rats. Med Sci Moni 2005;11:BR330-4.
17. Karim B, Nick SJ, Downes R, Sadiq A. Intraoperative Fluorouracil in Endonasal Laser Dacryocystorhinostomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:233-5.
18. Loon SC, Chew PT. A major review of antimetabolites in glaucoma therapy. Ophthalmologica 1999;213:234-45.