

**ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ ЗНАЧАЈНИ ЗА
УСПЕХ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА
ТИМПАНОСКЛЕРОЗЕ**

Докторска дисертација

Др Миланко Милојевић

Крагујевац 2012.

1. Увод

Тимпаносклероза је хронично, негнојно запаљење средњег ува и чест је узрок проводне наглувости. Клинички се карактерише хијалиним променама или калцификатима на бубној опни, који су најчешће облика потковице. Промене настају услед хијалинизације фиброзових и еластичних влакана ламине проприје бубне опне. Сличне промене настају и у субмукузном слоју средњег ува. Зависно од степена калцификација и локализације процеса често настаје фиксација а ретко долази до прекида оскуларног ланца. Резултат је кондуктивно оштећење слуха различитог степена, а у крајње ретким случајевима долази до глувоће.

Од првих помена патолошких промена данас познатих под термином тимпаносклероза постоје бројне дилеме везане за ово стање средњег ува, од питања како настаје, шта су узроци, које су могуће последице, па до тога како поступити са болесником са тимпаносклерозом. У мање-више истом облику сличне дилеме постоје и данас иако су сазнања много шира него средином 18-ог века када су први пут описане тимпаносклеротичне промене на бубној опни. Дилеме се не односе само на начин лечења, односно да ли тимпаносклерозу треба уопште хируршки лечити, већ се дилеме постављају и о начину како је хируршки третирати.

Имајући у виду присутне контроверзе ми смо се определили за истраживање у овој области са циљем да дамо допринос поступку са болесником коме је дијагностикована тимпаносклероза.

2. Преглед литературе

Тимпаносклероза је болест која је вековима предмет интересовања отолога. Први помени овог абнормалног стања средњег ува дати су од стране Casselbohna 1734 када је описао кречне наслаге на бубној опни. Наредних сто година није било озбиљнијих расправа на ову тему све док Won Troeltsh 1873 није приметио кречним наслагама сличне промене и у шупљини средњег ува. Истовремено је указао на анкилозу стапеса која прати појаву кречних наслага и коштане промене у округлом окну. Описујући ове промене увео је у употребу и термин склероза. Свој допринос дао је и Politzer дајући опширније описе проблема као и Haberman 1892 и Walb 1893 (1).

Даље помињање тимпаносклерозе у литератури уско је повезано са историјским развојом микрохирургије средњег ува. Циљ свих микрохируршких техника је одувек био истовремено одстрањивање патолошког процеса и реконструкција функције средњег ува. То је постало могуће открићем микроскопа од стране Holmgrena 1922. и увођењем тимпанопластике као хируршке технике која је у резултат стогодишњих настојања да се досегну та два циља. Назив „тимпанопластика“ је у медицинску литературу увео Wullstein 1953.год. Охрабрујући резултати које је он објавио били су подстицај за друге ауторе да развијају своје оригиналне технике. Тако је временом ова оригинална подела тимпанопластика доживела бројне измене, а читава плејада аутора дала је значајан допринос развоју отохирургије. Неке од првих покушаја затварања перфорације бубне опне по принципима микрохирургије урадио је Berthold док је Kiesselbach покушао хируршко решавање атрезије спољашњег слушног ходника. Како у њихово доба није било знања о асепси и антисепси, а хируршки инструментаријум је био неодговарајући, такви пионирски подухвати су били у великој мери осуђени на неуспех (1).

Временом су откривани и објављивани различити приступи за извођење микрохируршких интервенција на темпоралној кости. Ендоауралну инцизију која је знатно проширила могућности трансмеаталног приступа увео је Lampert али је њен идејни зачетник био Cessel још давне 1885. То је приступ који је погодан за захвате на стапесу али и за неке тимпанопластике. За сличне интервенције погодан је трансмеатални приступ чији је идејни творац такође Lampert, али је на његовој популаризацији највише радио Rosen док је класичан ретроаурикуларни рез и трансмастoidalни приступ метода избора за тимпанопластику,

радикалну трепанацију темпоралне кости, мастоидектомију као и за приступ унутрашњем слушном ходнику. Класична мастоидектомија је једна од најстаријих отолошких операција и описивана је још 1649. год од стране Ronaliusa, 1736. год. од стране Petita и 1853. год. од стране Wilda. Раније се доста чешће изводила код акутних мастоидитиса који су тада у ери пре антибиотика били знатно чешћи него данас. Мастоидектомија је и део радикалне трепанације темпоралне кости коју је у данашњем облику описао Custer а свој допринос су дали Zaufal i Stacke. Операција се изводила чекићем и длетом све до 1940.год.када је Voetseher увео електричну фрезу у употребу. У првој половини 20-ог века било је мало додатних информација о тимпаносклерози али је увођење операционог микроскопа довело до поновне заинтересованости за овај проблем, па је Zoller 1956. године дао детаљан опис болести и увео у свакодневну употребу термин тимпаносклероза. Он је тада објаснио и неке од хистолошких разлика између тимпаносклерозе и отосклерозе указујући на оскуларне промене код отосклерозе и мукозне код тимпаносклерозе (2).

У периоду шездесетих година XX века постајала је конфузија међу отохирурзима у погледу разликовања тимпаносклерозе и адхезивног отитиса. Јасну разлику међу њима направио је 1969. Chrachon са сарадницима. Значајан допринос решењу ове дилеме дали су и Zoelener, Beck и Goodhil који су објаснили основну разлику ова два патолошка стања средњег ува. Увидели су да се код тимпаносклерозе основни процес догађа у ламини проприји док адхезивни отитис карактерише стварање везивних трака у простору средњег ува, који у крајњем стадијуму може довести и до потпуног нестанка ваздушних простора кавума тимпани. Вероватни разлог поистовећивања ова два процеса лежи у чињеници да је могуће и њихово удружено јављање код истог пацијента. Goodhil је употребљавао термин псеудоотосклероза у случајевима фиксације плочице стапеса код тимпаносклерозе (2). Податке о могућности хируршког лечења тимпаносклерозе на већој серији болесника објавили су House и Sheehy 1962 (3). Haris је 1961. започео дискусију о инвазивности тимпаносклерозе а Zaritski је потврдио могућност остеолизе и формирање кавитета у простору средњег ува (4). Почетком 70-их година прошлог века бројни аутори су покушали да објасне абнормалну реакција ткива код тимпаносклерозе имунолошким одговором организма, а значајну студију о томе објавио је Gibb (5). Последњих двадесет година оживело је интересовање за проблеме тимпаносклерозе па су објављени бројни радови на ту тему подстакнути опажањем да је број оболелих од тимпаносклерозе у порасту. То се можда може објаснити и чињеницом да је дијагностика побољшана, чему је нарочито допринео развој и употреба модерних радиолошких метода, компјутеризоване томографије и

магнетне резонанце. Повећано интересовање нарочито се огледа у покушајима разјашњења узрока настанка тимпаносклерозе. Пошло се од могућности генске основе у настајању и повезаности тимпаносклерозе и неких других болести као што је артериосклероза. Објављени резултати се разликују од студије до студије тако да не постоји општа сагласност. Повезаност са секреторним отитисом је дуго сматрана предусловом и одлучујућим фактором у настајању тимпаносклерозе, али су каснији радови показали да постоји још читав низ фактора који би могли да играју значајну улогу у настајању и развоју тимпаносклерозе. Тако је Wielinga 1998. указао на значај Еустахијеве тубе у настанку тимпаносклерозе и успео да то експериментално докаже. Schiff је 1989. дао акценат на стварање имуних комплекса насталих као реакција на стимулусе различитог порекла и јачине. Forseni је у више својих радова истакао значај макрофага и сматра њихову улогу одлучујућу у почетној фази развоја тимпаносклерозе. Нагласио је њихову способност да зауставе процес тиме што имају могућност акумулације калцијума. То је био и подстицај другим истраживачима да експерименталном употребом антагониста калцијума докажу значај овог елемента у процесу настајања тимпаносклерозе. У лабораторијским условима су доказали да је екстензивност тимпаносклеротичног процеса управо сразмерна нивоу калцијума у серуму код експерименталних животиња. Поред нивоа калцијума и ниво фибронектина је био предмет интересовања. Нађен је сличан однос као код калцијума, виши ниво фибронектина је нађен у крви оболелих од тимпаносклерозе него у контролној групи. Такође је екстензивност процеса била директно сразмерна његовој концентрацији. Рад Durcana 1997. год. указује на значај хуманог леукоцитног антигена (ХЛА) и његову улогу.

Новији подаци односе се на утицај колагеназа А и Б (металпротеиназа 2 и 9). Повишен ниво ових неуропептида у серуму нађен је код оболелих од неких малигних болести али и код хроничних упалних процеса у средњем уву са холестеатомом и хроничног секреторног отитиса.

Уочен је и однос између слободних радикала порекла кисеоника и настанка мирингосклерозе. Сматра се да је њихова појачана активност има улогу у почетним фазама развоја процеса тимпаносклерозе. Експериментално је потврђена вредност топикалне примене антиоксиданата, Н-ацетил цистеина (НАС) и Л-карнитина на заустављање односно смањење учесталости јављања мирингосклерозе. Овако добијени подаци у лабораторијским условима имају клиничку потврду у примени витамина Е у току имплантације аерационо-дренажних цевчица. Запажена је мања и учесталост и екстензивност склеротичних промена на бубној опни код пацијента којима је током имплантације аерационо-дренажних цевчица

убризгаван раствор витамина Е у средње уво кроз миринготомију, потом аспириран , пласирана цевчица и поново апликован витамин Е на бубну опну.

На ток тимпаносклерозе могу утицати антибиотици из групе тетрациклина. Не само као антиинфективни агенси већ пре свега као инхибитори металпротеиназа 2 и 9 за које се зна да играју значају улогу у патогенези. Слична запажања постоје и за хинолонске антибиотике који имају способност модулације инфламаторног и имуног одговора моноцита.

У будућности интересовање за проблем тимпаносклерозе неће престати. Напротив, оно ће расти јер су многа питања и даље отворена и нерешена.

4. Дефиниција

Постоје бројне конвенционалне класификације инфламаторних процеса средњег ува и у свим до сада објављеним тимпаносклероза се сврстава у групу хроничних запаљења средњег ува . Дефинише се као патолошко стање у средњем уву које се карактерише накупљањем ацелуларног хијалина и акумулацијом кречних депозита у бубној опни и субепителном слоју средњег ува (6, 7).

По правилу настанку тимпаносклерозе претходи више инфламаторних процеса средњег ува различитих по свом току и трајању. Њихова јачина и трајање не одређује даљи след догађаја тако да се тимпаносклероза може испољити и након акутне медије уобичајене по свом току и трајању али и као и крајњи исход или удружено са хроничним запаљенских процесима средњег ува са или без холестеатома. Промене су у мањем броју случајева ограничене само на бубну опну или простор средњег ува, али су најчешће захваћене обе регије. Депозити могу бити клинички безначајни и могу се случајно се открити при отомикроскопији али могу својим положајем значајно ометати покретљивост осидуларног ланца. Предилекциона места за развој тимпаносклерозе су простор око стапеса, овални прозор, горњи делови промоторијума и латерални атик. Плакови се могу видети и око тетиве стапедијуса, Фалопијевог канала и дугог крака инкуса, а врло ретко су присутни у хипотимпанону, Еустахијевој туби и окрулом окну (7). Својим положајем кречне насlage

смањују покретљивост оскуларног ланца и доводе до кондуктивног типа наглувости. Поред тога могу довести и до прекида оскуларног ланца и то најчешће ерозијом дугог крака инкуса и супраструктура стапеса. Сензоринеурална компонента настаје случајевима захваћености отичке капсуле, а у врло ретким случајевима развије се и глувоћа. До развоја тимпаносклерозе не долази код свих оболелих који су били изложени запаљенским процесима средњег ува. Преваленција варира од 7% до 33% а запажана је и могућност реверзибилности процеса након почетних промена у току прве године развоја болести. (8) Тимпаносклерозу издвајају као посебан ентитет многобројни аутори који су објављивали класификације хроничних запаљенских процеса средњег ува. Schuchnec дели хроничне медије на активне и залечене хроничне инфламације. Активне карактерише пролиферација крвих судова у мукози и субмукозном ткиву, присуство инфламаторних ћелија и улцерозне промене на мукози које доводе до стварања гранулационог ткива. Стварање новог коштаног ткива карактерише хроничне запаљенске процесе што је и крајњи резултат тимпаносклеротичног процеса. (9) Како се временом све већа пажња посвећивала изучавању тимпаносклерозе предлагано је више подела у оквиру овог ентита које разликију поједине облике, неке на основу морфолошког изгледа, а друге на основу клиничког тока, односно агресивности процеса.

Тако Haris 1961. год дели тимпаносклерозу на два облика на основи њене инвазивности:

1. склерозирајући мукозитис који има неинвазивни ток, ограничен на мукозу, без ширења на периост који остаје интактан и
2. остеокластични мукопериоститис који показује инвазивност захватајући коштаног ткиво и формира кавитете у простору средњег ува.

Gibb 1976.год на основу морфолошких карактеристика тимпаносклеротичних плакова такође разликује два облика:

1. меке, кремасте, хрскавице сличне плакове који се попут листа раздвајају током одстрањивања и
2. изразито чврсте плакове, чврсто срасле за околину који се фрактурирају током одстрањивања.

Новије класификације гледају на тимпаносклерозу као резултат залечења након акутних или хроничних запаљенских процеса средњег ува тзв „*healed otitis media*“ и издвајају је такође као ентитет за себе (6). Ова подела је направљена на основу хистолошке припадности ткива које је доминантно захваћено патолошким процесом и активношћу самог патолошког процеса па тако разликује активне и неактивне мукозне хроничне медије (active mucosal COM – inactive mucosal COM) , активне и неактивне сквамозне хроничне медије (active squamous COM i inactive squamous COM). Поред тимпаносклерозе у групу „*healed otiti media*“ сврстана је и адхезивна медија .

5. Етиопатогенеза

У покушају да се пронађе узрок настанка тимпаносклерозе и објасне патолошке промене које се одвијају у процесу тимпаносклерозе објављено је више теорија.

5.1. Инфламацијска теорија

Инфламацијска теорија настанка тимпаносклерозе је уједно и први и најстарији концепт настанка тимпаносклерозе. Промене се догађају у слузници средњег ува и у бубној опни, односно у ламини фибрози и ламини проприји. Промене у бубној опни се карактеришу порастом активности у фиброзном слоју што се касније манифестује значајним смањењем еластичности бубне опне и смањеном комплијансом. Истовремено долази до задебљања колагена и појаве хијалине дегенерације. Овакве промене се дешавају у површинским ткивима целог простора средњег ува, било на бубној опни, мукози кавума тимпани и на слушним кошчицама. У својој студији о развоју и активности жлезданог ткива и цилијарној активности у току акутне упале средњег ува Sade је детаљно описао ток догађаја. нашао је појачану жлездану активност у току акутних инфламаторних процеса средњег ува. Управо супротно је забележено код тимпаносклерозе. Запажено је да жлездана активност значајано опада. И не само активност већ и број жлезданих елемената по квадратном центиметру и то сразмерно тежини тимпаносклеротичног процеса. Овако запажање је објаснило добро познату

чињеницу из клиничке праксе да само мали број ушију са тимпаносклерозом има као симптом секрецију из ува (10).

Када једном започне тимпаносклеротични процес, било да се ради о затвореном или отвореном типу, са годинама долазо до депоновања калцијума чије се присуство детекује у највећем броју случајева. Gibb је запазио посебан архитектонски распоред и структуру тимпаносклеротичних плоча. Описао их је у две основне форме: ламеларне грађе и чврсте масе без правилног распореда супстанце. Утврдио је да се ради о два стадијума у развоју ових промена (5). У почетку су ламеларне структуре да би касније сталним стимулацијама и поновним ламинарним растом дошло до формирања чврсте плоче, тако што привучени јони калцијума ремете ламинарну структуру и претварају је у чврсту масу (11). Анализом помоћу рентгенских зрака и електронским микроскопом ово је потврдио Limm.

Дуго се веровало, а и данас има поборника који верују, да је ексудативна медија предуслов за развој тимпаносклерозе. Тако су Husll i Lima 1984. године закључили да акутна или секреторна упала ува могу довести до деструктивних процеса на колагену, дистрофичне калцификације и развоја тимпаносклерозе. За то су претпоставили два могућа механизма (Табела 1). Секрет који се ствара у току инфламације средњег ува показује предиспозицију да се задржава у тзв. предилекционим просторима средњег ува (5). Тврдња је поткрепљена запажањем да су то места где се секрет најдуже задржава и додатно је подржана смањеном цилијарном активношћу у тим просторима. Дуже задржавање секрета временом доводи до некрозе површног слоја мукозе тако да субмукозни слојеви реагују задебљањем и пролиферацијом. У прилог овом мишљењу иде чињеница да у неколико објављених серија пацијената са тимпаносклерозом, предилекциона места су управо простори са напред наведеним карактеристикама: овални прозор, атик и тетива стапедијуса.



Табела 1. (Преузето из Cumings; Otolaryngology:Head and Neck Surgery,5th ed.Mosby Elsevier,2010.)

5.2. Механичка теорија

Очувана функција Еустахијеве тубе је од суштинске важности за правилно функционисање средњег ува. Поремећај њене функције доводи до низа различитих патолошких промена, па је у том светлу проучавана и њена улога у настанку тимпаносклерозе. Поремећај вентилације средњег ува приказао је Wielling у свом експерименталном моделу тимпаносклерозе и тиме поставио механички концепт настанка

тимпаносклерозе (12). Групи од 40 заморчића урађена је опструкција Еустахијеве тубе на њеном фарингеалном ушћу и посматране су промене на бубној опни и у средњем уву у наредном периоду. Након прве недеље опструкције Еустахијеве тубе дошло је до акумулације серозне течности жуте боје у средњем уву. Бубна опна је показала знакове ретракције која је била најизраженија у пределу атика. Анализа течности из кавума показала је одсуство ћелијских елемената и присуство еозинофила. У наредне две недеље није дошло до значајнијих промена у анализираној течности осим повећања броја фагоцита. После треће недеље запажени су први знаци дезинтеграције колагена у ламини проприји и присуство беличастих, тачкастих промена на бубној опни. Настављено је даље задебљање бубне опне највећим делом на рачун ламине проприје али и због промена у субепидермалном везивном ткиву где је такође забележена дегенерација фибрила и пораст активности фибробласта. Временом фибробласти попримају карактеристике остеобласта и остеоцита. Трећег месеца након опструкције запажани су први тимпаносклеротични плакови у ламини проприји. У истом периоду дошло је до нестајања унутрашњег слоја бубне опне као и до дегенерације и калцификације спољашњих, радијалних влакана. Ове промене су највећим делом ограничене на централни део парс тенсе а екстензивност промена је показала широке варијације. У појединим случајевима дошло је до акциденталне фрактуре калцификата стратума фиброзума бубне опне удружене са перфорацијом која је касније довела до пораста активности фибробласта. Након две године код три заморца уочене су удаљене тимпаносклеротичне промене на слузници средњег ува. Описани су калцификати у ламини проприји и калцификовани полипи слузнице обложени епителним ћелијама. Ни у једном случају није регистровано присуство инфламаторних ћелија. Ово указује да промене карактеристичне за тимпаносклерозу настају и у стерилним условима и да инфекција није прудуслов за њихов развој. Ипак тешко је закључити је да сама опструкција Еустахијеве тубе и формирање подпритиска у средњем уву довољно за настанак промена. Јер, иако је парс тенса у целини била изложена подпритиску, само су централни делови показали карактеристичне промене док су делови око анулуса остали интактни. Оваква дистрибуција лезија вероватно указује на механички фактор као инцијални у променама које ће касније уследити.

5.3. Вирусна теорија

Хубасек је 1969. године објавио вирусни концепт настанка тимпаносклерозе. Тврдио да инфламација изазвана вирусом или неком другом „ноксом“ активира ензимску, а касније и антигенску реакцију која доводи до реакције фиброзног ткива, у почетку хијалине дегенерације, а касније и пролиферације и депоновања калцијума. Ишао је даље у својим тврдањама, па је тако и говорио о холестеролоском гранулому као финалном стадијуму тимпаносклерозе, што се не слаже са ставовима велике већине других аутора (13).

5.4. Имунолошка теорија

Једну од најсвеобухватнијих теорија патогенезе тимпаносклерозе засновану на имунолошком концепту дао је Schiff 1980 год. објављујући свој рад о тимпаносклерози (14). Своју теорију настанка тимпаносклерозе су поткрепили експериментима на зечевима и заморчићима. Заморчићима је уклоњена бубна опна а ламина проприја изолована и припремљена као антиген. Овако припремљен антиген убризган је у зечеве, па је анализом серума добијен висок ниво титра антитела на бубну опну заморчића које су они означили као анти-ГПТМ антитела (anti guinea pig antibody). Тада је било могуће методом имунофлуоросцентног обележавања издвојити анти-ГПТМ антитела из серума које је показало афинитет да се абсорбује на слузницу респираторног тракта, слузницу кавума тимпани и мембране тимпани. Други заморчићи који су потом пасивно имунизовани анти-ГПТМ антителима показали су везивање антитела на бубној опни када су били изложени трауми, инфекцији или каутеризацији хемијским седствима. До реакције није дошло на супротном уву које није било изложено механичкој трауми, инфекцији или каутеризацији. Реакција на трауматизованој бубној опни манифестовала се као „хало“ ефекат око миринготомије који је губио свој интензитет са удаљавањем од места миринготомије. Такође, доказна је реакција везивања комплемента. У контролној групи заморчића којима је убризган серум зечева без анти-ГПТМ антитела и који су потом били изложени истим типовима трауме као експериментална група није дошло до било какве реакције трауматизованог ткива. Даљим праћењем две групе наредних три и шест месеци у контролној групи нису виђени формиране плоче или су биле оскудно изражане за разлику од експерименталне групе где су биле добро изражене све хистолошке карактеристике тимпаносклеротичних плоча. Теорија о патогенези ових аутора заснива се на постојању имуних комплекса у бубној опни насталих

као реакција на стимулусе различитог порекла и јачине. Процес тимпаносклерозе настаје услед траума после миринготомије, без обзира да ли су имплантиране аерационо-дренажне цевчице или, после инфекције средњег ува, након физичке траума или употребе каутеризирајућих средстава. Такође су претпоставили да постоји генетска основа јер и поред великог броја људи који су изложени напред наведеним утицајима само мали број људи оболи од тимпаносклерозе, што овој претпоставци даје значај. Без обзира шта је потенцијални узрок, прва патолошка промена која се виђа је едем епитела који је предуслов даљих промена у ламини проприји. Слузница показује знаке запаљења док се простор између дезмозома повећава што слузницу чини пропустљивом за разлику од интактне. Даље, едем доводи до капиларне стазе и повећања притиска на мрежу капилара, па тиме и до ослобађања течности и целуларних елемената. Овако ослобођена течност продире до ламине проприје која иначе у нормалном стању садржи мукополисахариде као што је хијалуронска киселина која показује знатну хигроскопност. Довољна количина течности даље може довести до растезања и пуцања фибрилних компоненти. Овакав ток догађаја је доказан је студијма са специјалним бојама које показују предиспозицију према мукополисахаридима, па је је светлосним микроскопом лако доказан повећан улазак течности у ламину проприју и целуларних елемената као што су полиморфонуклеарни елементи који разграђује поједине компоненте ламине проприје. Тако разграђени протеински елементи могу деловати као локални антигенски стимулус. Следи процес обнове, течност се повлачи али остаје одређена концентрација распадних продуката ламине проприје који представљају антигенски основу за каснију активацију болести. Теоретски слични процеси се могу очекивати и без видљиве улцерације и прекида континуитета слузнице. У стрептококним инфекцијама као што је шарлах велики број распадних продуката запаљења на бубној опни је увод за каснији развој тимпаносклерозе. У почетку настаје инфилтрација моноцитима и лимфоцитима који стварају компоненте имуноглобулина чиме отпочиње реакција. Уз овакву рану реакцију запажена је и касна реакција преосетљивости ћелијски посредована макрофагима и лимфоцитима Т-типа. Чињеница је да се оба процеса догађају у развоју тимпаносклерозе, али да су временски раздвојени. Полиморфонеуклеарна реакција карактерише акутну фазу као и код сваке друге респираторне инфекције док су реакције одложене преосетљивости посредоване макрофагима и плазма ћелијама везане за хроничну инфекцију. Овакве тврдње су доказане биопсијама слузнице у различитим стадијумима болести. Што се тиче фибробласта није јасно да ли имуна реакција ткива стимулише фибробласте на повећану прозводњу колагена или исти тај имуни одговор блокира механизам контроле претеране активности фибробласта. Овај други

изгледа вероватнији јер треба пуно времена да прође пре него што амортизујући механизам добије нови регулатор претеране активности фибробласта.

Даљи допринос имунолошком концепту настанка тимпаносклерозе даје Forseni Flodin M. (19). У току развоја акутне медије на анималном моделу прве имунокомпетентне ћелије детектоване у средњем уву су макрофаги, а потом следе Б и Т лимфоцити. Присуство IL6 је запажено 1 сат након индукције акутне медије. Касније долази до продукције iNOS (индукована натријум оксид синтаза) коју активирају макрофаги и до трансформације макрофага у остеокласте. Такав процес може довести до развоја тимпаносклерозе. Сличне промене су уочене и на хуманом моделу. Forseni, Sjoback, Hultcranti (20) су испитивали две групе испитаника, једна од 9 пацијента са секретором медијом и друга група од 11 пацијента са већ развијеном тимпаносклерозом. Уочена је значајно већа присутност макрофага, Б и Т лимфоцита и IL6 у групи пацијента са секретном медијом него у групи са већ развијеном тимпаносклерозом. Обрнуто сразмеран однос је у случају присуства iNOS. Присуство ових имунокомпетентних ћелија и медијатора као што је цитокин IL6 у одређеном временском распореду потврђује дорбо познату чињеницу да је секреторна медија стање са високим ризиком за развој тимпаносклерозе. Поред временског редоследа јављања ови фактори показују и разлике у локализацији. Наиме, док IL6 и iNOS насељавају површину слузнице средњег ува макрофаги, Б и Т лимфоцити заузимају дубље делове као што су везивно ткиво и околина склеротичних лезија. iNOS је ензим који производи азот-оксид (NO), радикални молекул способан за уништавање патогена. Испољава се у активираним макрофагима и глатким мишићним ћелијама након стимулације цитокинима IFN γ , TNF α и IL1. У физиолошким околностима iNOS недостаје у макрофагима и хепатоцитима. NO се континуирано ослобађа из ендотела крвних судова и доводи до релаксације и вазодилатације у глатким мишићима. Експерименти са пацовима су показали важност улоге NO као битног инфламаторног инхибитора у одбрани организма у току инфекција ува јер има бактерицидно дејство. Нађено је да у процесу тимпаносклерозе као важан фактор настанка или можда као медијатор игра хумани леукоцитни антиген (HLA). Мерен је његов ниво у серуму у групи пацијената са тимпаносклерозом и у контролној здравој групи кролимфоцитоксичном методом. Ниво HLA-B35 и HLA-DR3 био је знатно виши у групи пацијената са тимпаносклерозом него у контролној здравој групи. Прецизна улога хуманог леукоцитног антигена захтева даља истраживања (21).

Теорију патогенезе тимпаносклерозе која кључну улогу даје макрофагима објавио је Forseni Flodin M. У почетној фази тимпаносклерозе микроскопски видљиви склеротични

плакови препознају се у цитоплазми макрофага чинећи микроскопске подјединице склеротичних плакова и без поновљених инфламација ту се и задржавају и до даљег развоја тимпаносклерозе не долази. У супротном поновљене инфламације превазилазе капацитет макрофага за даљом акумулацијом калцијума па долази до фузије микроскопских подјединица склеротичних плакова и формирања видљивих склеротичних плакова (19).

5.5. Биохемијска теорија

Даљи допринос етиопатогенези тимпаносклерозе дао је 2008. год Gorur K. у свом раду о концентрацији фибронектина у крви и могућем утицају на развој тимпаносклерозе и тежину клиничке слике. Тиме је поставио биохемијски концепт настанка тимпаносклерозе. (15) У проспективној студији у две групе испитаника, једној са доказаном тимпаносклерозом и другом контролном, нађен је знатно мањи ниво фибронектина у крви код контролне групе пацијента. Такође је уочен обрнуто сразмерни однос између ниво фибронектина у крви и тежине клиничке слике оболелих од тимпаносклерозе. Поред нивоа фибронектина нађено је да би и ниво калцијума у серуму могао играти улогу у настанку овог процеса. У експериментима са пацовима утврђена је значајно већа стопа оболевања у групи која је добијала храну богату калцијумом код којих је затим индукован развој тимпаносклерозе инокулацијом пнеумококног стрептокока у односу на контролну групу чија дијета је укључивала уобичајену количину калцијума. (16)

Новији експериментални радови истичу улогу калцијума у јачини и екстензивности тимпаносклеротичног процеса. У проспективној експерименталној студији посматране су промене на бубним опнама код 25 свиња којима је предходно урађена обострано миринготомија, а потом и инокулација Стрептококом пнеумоније тип 3. Једна страна је топикално третирана антагонистима калцијума (дилтиазем), једном седмично је рађена ремиринготомија а након 6 недеља су промене на темпоралним костима изучаване електронским микроскопом. Тимпаносклеротичне промене су виђене обострано, али је њихова израженост и екстензивност била знатно већа на страни која није топикално третирана дилтиаземом. Ово указује на могућност превенције развоја тимпаносклерозе и улогу калцијума у развоју читавог процеса (12).

Значајну улогу у настанку тимпаносклерозе имају неурални ендопептиди, означени као металпротеиназе (MMPs) од којих су највише изучаване металпротеиназе 2 и 9, често називани и колагеназа А и Б. Продуковани од фибробласта и неких инфламаторних ћелија (макрофага и неутрофила) колагеназе изазивају денатурацију колагена у екстрацелуларном простору . Ниво у серуму и активност ових колагеназа је виша код тимпаносклерозе али и код хроничног секреторног отитиса стања која често предходи развоју тимпаносклерозе. Разлике у њиховом нивоу и активности њихових ткивних инхибитора (TIMPs - tissue inhibitors of metalloproteinase) постоје и у односу на вискозност секрета. Код секрета серозних карактеристика виши је ниво ткивних инхибитора металпротеиназа што није случај код мукозног секрета где је равнотежа између металпротеиназа и ткивних инхибитора померена у правцу веће активности металпротеиназа. Такође је њихов ниво и активност виша и код јувенилног ангиофиброма тумора богатог колагеном и артериосклерозе, стања са којим се тимпаносклероза често пореди због сличности патоанатомског супстрата у смислу дистрофичне калцификације. Сличан процес дистрофичне калцификације и сличаност у догађањима описан је и код остеоартритиса, Паџетове болести, Сјегреновог синдрома али код хроничних упалних процеса средњег ува са и без холестеатома, стања са којима се тимпаносклероза у одређеном степену удружено јавља.

Активност ових колагеназа има прогностички значај код малигних тумора простате, панкреаса, дојке, плућа и дебелог црева. Њихов виши ниво у серуму говори у прилог бржег рецидива и лошије прогнозе болести (16,37,46,47). Као инхибитор активности металпротеиназа нађено је да делују антибиотици из групе тетрациклина. Уочено је да ,осим антиинфламаторног дејства, тетрациклин имају способност акумулације у атеросклеротичним плочама, спречавања њиховог ширења и руптуре тако што инхибирају активност металпротеиназа. Поред тетрациклина и лекови из групе инхибитора ангиотензинконвертазе имају сличну способност уравнотежавања односа металпротеиназа и њихових ткивних инхибитора. Ова способност уочена је током њихове примене код акутног инфаркта миокарда.

5.6. Генска основа

Предходно наведеним теоријама није било могуће објаснити зашто код истоветних околности не долази увек до развоја тимпаносклерозе без обзира да ли се ради о експерименталним условима или клиничким студијама. То се покушало објаснити генетском теоријом. Уочене су истоветне хистолошке промене у узорцима ткива узетих са артериосклеротичних промена на крвним судовима из било ког дела тела и тимпаносклеротичног плоча (17). Холестерол, за који је са сигурношћу утврђено да у значајном проценту учествује у изградњи атеросклеротичног плака, нађен је и у биохемијској анализи тимпаносклеротичних промена. Иако је његова концентрација код тимпаносклерозе мања она указује на још једну сличност системске болести као што је атеросклероза и тимпаносклерозе која захвата периферни орган . Како је раније доказана генетска предиспозиција за чешће оболевање од артериосклерозе закључено је да и за развој тимпаносклерозе може постојати иста таква предиспозиција. Наиме, добро је позната чињеница да се артериосклероза јавља и у популацији која не испољава ризичне факторе понашања и без евиденције познатих фактора ризика (пушење, физичка неактивност, хиперлипидемија, хиперхолестеролемија, хипертензија, гојазност и др.) и обрнуто, да нема клиничког испољавања нити других знакова артериосклерозе у популацији која има горе наведене факторе ризика. (17,52) Међутим, други аутори су на сличном узорку од 145 пацијента који су планирани за коронарографију добили другачије резултате који се не слажу са напред наведеним. Они су у том узорку нашли да само 6,9% пацијента у групи планираних за коронарографију има клиничке знакове тимпаносклерозе. Иако се у овоме разликују од предходне студије, у једном се слажу, обе болести представљају завршни стадијум инфламаторног процеса који траје више година и последица је оштећења ендотела или инфекције. Слажу се да постоји и сличан хистопатолошки налаз, али да разликују у погледу фактора ризика, тако да их посматрају као две различите болести. (18,52)

6. Клиничке карактеристике

Клинички се разликује два типа тимпаносклерозе: отворени и затворени. Отворени тип, поред карактеристичних тимпаносклеротичних промена, укључује и перфорацију бубне опне. Код затвореног типа нема перфорације бубне опне. Промене су најчешће локализоване у бубној опни и не доводе до слабости слуха уколико су изоловане и захватају мањи део бубне опне. Остала предилекциона места су атик, овални прозор, испод проминенције

фацијалиса док се ретко виђају на доњим партијама промоторијума, округлом окну и мастоидном наставку. Уколико захватају оскуларни ланац глава малеуса и дуги крак инкуса су чешће захваћени од осталих делова. Ово се већим делом поклапа са тврдњама да су предилекциона места она са оскудним жлезданим и цилијарним елементима. Одсуство цилијарних елемента омета елиминацију секрета из таквих скривених простора или тзв „cul-de-sac“ простора, што касније омогућава његову организацију. Оваква запажања објашњавају и чињеницу да само мали број оболелих од тимпаносклерозе у својој увек дугој историји болести има епизоде са активном секрецијом из ува. Дobar део ових пацијента сазна да болује од тимпаносклерозе када се јави лекару због слабости слуха јер до тада није било симптома који би указали на болест ува.

Објективно се при отомикроскопији откривају калцификати на бубној опни и перфорација уколико се ради о отвореном типу. У почетним фазама болести тимпаносклеротични плак има сираст изглед, различите је величине и увек локализован у парс тензи бубне опне. У каснијим фазама, са депоновањем јона калцијума плак добија на чврстину па изгледа као беличаста маса без посебне архитектонске грађе, најчешће облика потковице. Перфорација је по правилу сувих, организованих ивица, а видљиви део слузнице кавума је без знакова инфламације. Термин мирингосклероза се употребљава у случајевима захваћености само бубне опне. По правилу јавља се код велике већине пацијента након миринготомије, без обзира да ли су имплантиране аерационо-дренажне цевчице или не. Промене које захватају мање делове бубне опне клинички су безначајне јер не доводе до оштећења слуха. Клинички значајне промене на бубној опни су оне који захватају анулус и више од једне трећине бубне опне, тако да својим положајем или величином доводе до поремећаја мотилитета бубне опне. Некада се овакви плакови пружају од парс тензе бубне опне, преко анулуса, до фосе инкудис, тако да доводе не само до слабијег мотилитета бубне опне већ и слабије покретљивости оскуларног ланца фиксирајући делимично или потпуно кратки крак инкуса. Тимпаносклероза се може јавити у склопу других патолошких промена у средњем уву. Према различитих ауторима њена удруженост са холестеатомом се креће између 3 % до 15 %. У сличном проценту могућа је истовремена појава отосклерозе и тимпаносклерозе.

7. Аудиолошке карактеристике

Тимпаносклероза, у случајевима када тимпаносклеротичне плоче својом локализацијом доводе до промена слуха, по правилу даје кондуктивно оштећење слуха различитог степена. Тимпаносклеротични плоча мањих размера локализован на бубној опни дуго остаје клинички без значаја по слух пацијента. Могуће су тимпанометријске промене у виду смањене статичке комплијансе или лако заравњеног тимпанограма који никада не иде до ригидитета. Веће тимпаносклеротичне плоче локализоване само на бубној опни дају кондуктивно оштећење слуха мањег степена. У до сада објављеним радовима није запажена преобладајућа плакова за поједине делове бубне опне, мада има аутора који у својим серијама наводе да је то предње-доњи квадрант (22). Такође, није запажена сразмера између екстензивности тимпаносклеротичних промена и тежине оштећења слуха, тако да и мање промене својом специфичном локализацијом могу довести до значајнијих оштећења слуха и обрнуто. Значајније промену у аудиограму јављају се код тзв. медијалне или латералне фиксације. Због своје предиспозиције да даје патолошке промене у уским и равним просторима средњег ува (23) као што је, између осталих, и атик, покретљивост оскуларног ланца може бити знатно смањена што се манифестује кондуктивним оштећењем слуха. У одмаклим фазама болести долази до настанка коштаног ваздушних гупа и до 60 dB. У таквим случајевима плочица стапеса је непокретна а инкуса је фиксиран у фоси инкудис или у крову атика. Када су тимпаносклеротичне промене најизраженије у овалном прозору долази до медијалне фиксације и сличног типа оштећења као код атик или латералне фиксације. У оба случаја кондуктивно оштећење је прогресивног карактера (24). Тако прогресивно оштећење слуха временом добија и сензоринеуралну компоненту. Сматра се да је њен узрок захваћеност мембранозног лабиринта процесом хијалине дегенерације. Нема податка који би указивали да процес даље напредује у смислу осификације лабиринта. Тимпаносклероза се развија после акутних или хроничних упала средњег ува без обзира на јачину процеса. Инциденција са хроничном медијом се креће између 20 и 43 %. До оштећења слуха кондуктивног типа долази због фиксације оскуларног ланца, а унутрашње уво такође може бити захваћено када долази до сензоринеуралне компоненте, а у крајње ретким случајевима и до глувоће.

8. Хистолошке карактеристике

Више од једног века проучавају се хистолошке карактеристике тимпнаосклерозе. Паралелно са клиничким карактеристика Wron Troeltsch је 1873. је писао о хистолошким одликама (1). Описао их је као задебљање бубне опне и повећање његове чврстине све до потпуног ригидитета и формирања кречних наслага. Сличне промене наводи и Wab који је у простору средњег ува нашао новоформирано везивно ткивно подложно хијалиној дегенерацији. Ови налази су потврђени од стране других аутора наредних година (2). Сви они су описали да новоформирано везивно ткиво има задебљали, слабо васкуларизовани фиброзни омотач који постепено испуњава простор средњег ува. Крајњи исход таквог процеса је фиксација оскуларног ланца и облитерација простора средњег ува. Велики број аутора у XX веку (Brockman 1961., House и Sheehy 1960., Joseph и Gordon 1963., Igarashi 1970.) се сложио да је доминантан налаз у хистолошкој слици тимпаносклерозе субмукозно формирање колагеног везивног ткива, сиромашног ћелијама и подложног хијалиној дегенерацији(4,30). У погледу депоновања калцијума у новоформирано ткиво у том периоду постојала су различита виђења. Више аутора је описало такав процес као правило (House и Sheehy 1960., Zollner 1963, док је Schuknecht 1966.) сматрао да се ради о спорадичним случајевима. Тимпаносклеротичне промене показују широк степен различитих хистолошких карактеристика. Различитост је повезана са степеном напредовања и сазревања тимпаносклеротичног процеса и могу се видети све фазе процеса код једног истог пацијента, што говори у прилог динамичности промена и дуге еволуције.

У својој студији хистолошких промена код тимпаносклерозе I.W.Chaang налази да су прве промене видљиве електронским микроскопом у виду пикнозе, тј. смањења нуклеарног хроматина и повећање његове чврстине (26). У цитоплазми долази до дегенеративних промена, масне или хијалине дегенерације. У матриксу митохондрија запазио је фиброцитима сличне ћелије које указују на њихову рану калцификацију. Ово запажење се подудара са запажањима других аутора који сматрају да тимпаносклероза настаје када капацитет митохондрија за акумулацијом калцијума буде превазиђен. Поред њега и други аутори су указали на вероватно кључну улогу митохондрија у ћелијском транспорту калцијума, јер се калцификација дегенерисаних ћелија догађаја без обзира на ниво екстрацелуларног калцијума (27). Објашњење је у независном електронском транспорту калцијума у митохондријама без обзира на његов екстрацелуларни ниво. Порд тога у дегенерисаним ћелијама долази до пада P_n вредности а то погодује солима калцијума. Додатну улогу у целом процесу има латентни хиперпаратиреоидизам који је откривен код деце са знацима тимпаносклерозе (26). У анализи тимпаносклеротичних плоча нашао је значајну разлику од односу на нормално коштану

ткиво. Уочио је да формирани плак чини маса састављена од колагеног ткива, дегенерисаних митохондрија, кристали калцијум фосфата, а да недостају елементи као што су гвожђе, бакар, хром, магнезијум, калијум, кобалт, цинк. Овакав налаз указује на значајну разлику у односу на нормално коштаног ткиво које чине калцијум фосфат (85-90%), калцијум карбонат (10-15%), магнезијум карбонат (1-1,8%) и хидрокси апатит.

Рађене су отомикроскопске морфолошке анализе тимпаносклеротичних промена у току оперативних захвата и анализе електронским микроскопом одстрањених промена (8). Према морфолошким карактеристикама тимпаносклеротичне плоче се могу поделити у три групе. У прву групу сврставају холестеатомском матриксу слични узорци, меке конзистенције који се се током операције лако одстрањују. Сирасте карактеристике им се приписују због чврстине и изгледа. У другу групу сврставају су промене умерене чврстине које су се попут листа одстрањују са слушних кошчица, промоторијума или са неког другог места у кавуму. Екстремно тврди плакови који су својим изгледом подсећају на коштаног ткиво и који се са тешкоћом одвајају у од мукозе кавума или осикларног ланца чине трећу групу.

Учињене су бројне хистопатолошке класификације а најчешће се склеротичне промене деле у у три групе. Прву групу карактерише губитак везивног ткива и пролиферација фибробласта и колагених влакана са појавом оскудних кристала калцијума. У другу групу сврстане су промене које карактеришу даља пролиферација фибробласта и маса ирегуларних колагених влакана са фокалном калцификацијом. Хондробластима сличне ћелије, кружног облика које су смештене у лакунама и процес интензивне калцификације карактерише трећу групу пацијента. Оваква подела има свој практични значај. У хистопатолошком смислу она говори о зрелости ткива а самим тим и о степену напретка болести. Незрело ткиво прве групе указује да процес напредовања болести још није завршен и да и поред комплетне интраоперативне ресекције тимпаносклеротичних промена процес може напредовати у постоперативном току тако да се у таквим случајевима може очекивати поновно формирање склеротичног ткива. Налаз карактеристичан за трећу групу говори да је процес тимпаносклерозе завршен и да је представља дефинитивно стање. Ипак треба имати на уму да све врсте напред наведен промена се могу наћи код једног пацијента. Описани процеси могу имати и супротан смер. Наиме, могућ је и реверзибилни процес који се догађа, не само према мишљењу ових аутора, у 45 % случајева у току прве године након почетка тимпаносклеротичних промена (8, 28). Могуће објашњење за реверзибилност процеса је у улози макрофага која је означена кључна. У почетној фази тимпаносклерозе микроскопски

видљив склеротичне промене препознају се у цитоплазми макрофага чинећи микроскопске подјединице склеротичних плоча. Без поновљених инфламација ту се и задржавају и до даљег развоја тимпаносклерозе не долази. У супротном поновљене инфламације превазилазе капацитет макрофага за даљом акумулацијом калцијума па долази до фузије микроскопских подјединица склеротичних плоча и формирања оком видљивих промена.

8. Радиолошке карактеристике

До појаве компјутеризоване томографије (СТ и MSCT) користила се у највећем броју случајева стандардна радиографија мастоидне кости по Schüller. Она је давала податке о величини и степену пнеуматизације ,правцу пружања сигмоидног синуса, степену коштане склерозе и донекле о могућности присуства холестеатома. Са појавом ових технолошки савршенијих и надмоћнијих апарата знатно се побољшала преоперативна дијагностика болести средњег ува јер је могуће добити податке о стању оскуларног ланца, присуству холестеатома, коштаних дехисценција на бази лобање и низа других детаља о којима се , на стандардним радиографијама, могло само индиректно судити. Као индикатор захваћености бубне опне у процесу тимпаносклерозе израчуната је специфичност и сензитивност од 73% и 83%. (28). Сензитивност и специфичност у односу на захваћеност оскуларног ланца која се на СТ прегледу види као задебљање малеуса, инкуса или стапеса је 50% односно 93%. Присуство калцификата у кавуму тимпани а нарочито у епитимпанону где су тимпаносклеротичне промене често присутне показује сензитивност од 50 % за обе локализације и специфичност од 89% за кавум и 93% за атик. На СТ прегледу темпоралне кости промене виђене као задебљања слушних кошчица, смањене, односно сужење димензија атика и калцификати на бубној опни и у кавуму тимпани су најчешћи описи који указују на присуство тимпаносклерозе. Овако уочене промене су веома корисне у процесу преоперативне припреме избора одговарајуће хируршке технике у третману тимпаносклерозе.

9. Дијагностика

Дијагностика тимпаносклерозе обухвата анамнезу, објективни преглед (клиничку отомикроскопију), функционалну дијагностику, радиолошка испитивања и патохистолошки преглед.

9.1. Анамнестички подаци

Први и основни податак који се добија од пацијента оболелог од тимпаносклерозе је слабост слуха. По правилу пацијент не може са сигурношћу одредити почетак тегоба са слухом али је сигуран у погледу његове прогресивности. Мали број пацијента наводи повремену секрецију из ува. У појединим случајевима прва епизода секреције је и разлог јављања на преглед. Вестибуларну симптоматологију има око 4 % пацијената (4). Неспецифична је и њен карактер не може указати на тимпаносклерозу. Уколико се и јавља никада није праћена вегетативном симптоматологијом карактеристичном за Менијерову болест и слична стања. Уз оштећење слуха као врло редак симптом пацијенти наводе зујање или сличне сензације у оболелом уву. Зујање је резултат захваћености мембранозног лабиринта процесом хијалине дегенерације.

9.2. Објективни налаз

Карактеристичан отомикроскопски налаз код тимпаносклерозе је присуство кречних наслага на бубној опни. Оне су увек локализоване у парс тензи, дуж анулуса тимпаникуса и често имају облик потковице (6,7,24). Могу се јавити изоловано, када се говори о мирингосклерози или у склопу мултицентричних локализација. Различите су по својој величини и некада прелазе границу анулуса тимпаникуса. Уколико прелазе ову границу најчешће се шире према атику. Не постоје предилекциона места на парс тензи за локализацију. Код пацијента којима су уграђиване аерационо-дренажне цевчице кречне насlage су локализоване на месту раније имплантације у предње доњем квадранту. Могућа су бројна одсутања од овако карактеристичног налаза.

Слабије транспарентна бубна опна се виђа у случају хијалине дегенерације и без присуства кречних наслага. Слабија транспарентност није специфична за тимпаносклерозу већ се јавља и након акутних медија, код ексудативног отитиса и хроничног секреторног отитиса.

Код отвореног типа тимпаносклерозе, уз кречне насlage или слабију транспарентност, постоји и перфорација бубне опне. Не постоји правило у погледу њене величине и локализације. Обично се налазе уз кречне насlage а величина варира од минималних па све до тоталног дефекта. Ивице перфорације су суве и организоване а слузница средњег ува бледа.

У највећем броју случајева бубна опна код пацијената са тимпаносклерозом је задржала свој анатомски положај осим у случајевима када се јавља удружено са ателектазом или адхезивним отитисом. Тада је у мањем или већем степну медиопонирана. Одступања од анатомског положаја запажају се и као ретракција Шрапнелове мембране различитог степена.

9.3. Функцијска дијагностика

У функционалној дијагностици тимпаносклерозе од користи су тонална лиминарна аудиометрија, тимпанометрија, калоријски и ротаторни тест.

Тонална лиминарна аудиометрија по правилу показује проводну редукцију слуха. Величина коштаног-ваздушног гена креће се и до 60 dB а његова величина зависи од : а) стања оскуларног ланца б) локализације тимпаносклеротичног процеса в) величине и локализације перфорације бубне опне, уколико постоји. Са напредовањем болести проводна редукција добија сензоринеуралну компоненту. Сензоринеурална компонента може имати диференцијално-дијагностичку вредност у случају сличних налаза аудиометрије код тимпаносклерозе и отосклерозе што није реткост у клиничкој пракси. Наиме, уколико је тимпаносклероза локализована у атику сензоринеурална компонента је чешће присутна него што је то случај код отосклерозе (24).

Тимпанометријски налаз код тимпаносклерозе показује широке варијације и тешко се може искористити у диференцијално-дијагностичком поступку без сагледавања осталих налаза. Зависно од тога да ли јавља изоловано или у склопу осталих хроничних запаљења средњег ува облик тимпанограма варира од ригидног до високог. Рефлекс стапедијалног

мишића показује специфичности у случају једностране проводне наглувости и врло је користан у разликовању тимпаносклерозе локализоване у атику и отосклерозе. Рефлекс је на контралатералну стимулацију одсутан у 70% случајева код отосклерозе чак и у случају још увек неманифестног оштећења слуха. Код тимпаносклерозе локализоване у атику рефлекс је на контралатералну стимулацију присутан у 65% случајева (24,25). Ово важи само за контралатералну стимулацију. Ипсилатералном стимулацијом се не добија рефлекс стапедијалног мишића код оба стања.

9.4. Радиолошка дијагностика

Данашњи стандард у радиолошкој дијагностици тимпаносклерозе је компјутеризована томографија (СТ) и у одређеним случајевима магнетна резонанца (MRI). Компјутеризованом томографијом је могуће приказати и минималне промене на сложеним коштаним структурама средњег ува. Зато је ова техника метода избора у дијагностици проводних редукција слуха. Степен прецизности коштаних промена расте код компјутеризоване томографије високе резолуције. По правилу требало би приказати структуре средњег ува и у аксијалној и коронарној равни. За аксијалне пресеке правац скенирања је оријентисан паралелно са орбитомеаталном линијом док је за коронарне пресеке потребна хиперекстензија врата у положају пронације а правац скенирања је перпендикуларан у односу на орбитомеаталну линију. Користи се коштани алгоритам високе резолуције, по могућности дебљине пресека од 1 мм. За приказ коштаних структура и ваздушних простора средњег ува најчешће није потребна употреба јодних контрастних средстава. Корисни су код сумње на компликације хроничних запаљенских процеса и сумње на васкуларне лезије (26,55,56).

Магнетна резонанца има предност у односу на компјутеризовану резонанцу за процену односа патолошких процеса средњег ува према можданим овојницама и ендокранијуму као и за процену захваћености унутрашњег ува. Магнетно поље је оријентисано паралелно у односу на тврдо непце за аксијалне пресеке а перпендикуларно за коронарне приказивање у сагиталној равни се ретко користи а корисно је уколико постоји потреба за приказом мастоидног тока фацијалног живца (26,55,57).

10. Лечење тимпаносклерозе

У погледу лечења постоје бројне контроверзе. Тимпаносклероза која не даје значајна оштећења слуха не захтева терапијски приступ јер се ради о хроничној упали средњег (COM) ува означеног као „healed chronic otitis media (healed COM)”. Такво стање је резултат спонтаног залечења након поновљених акутних или хроничних запаљења средњег ува. Такође, у ситуацијама када је тимпаносклероза настала као последица хируршког лечења хроничних запаљења средњег ува лечење није потребно.

Не постоји ни јединствен став у погледу терапијског приступа тимпаносклероза са значајним оштећењем слуха које омета социјалне контакте оболелог. Познатије присталице хируршког лечења су Sheehy, House, Austin и Tos који износе добре резултате оперативног лечења (30,36). Супротан став имају Schuknecht, Morrison, Smith. Smith чак сматра да је тимпаносклероза последња болест средњег ува коју би требало хируршки лечити. Ипак, данас је преовлађујући став да тимпаносклерозу треба хируршки третирати држећи се донекле модификованих основних принципа отохирургије који подразумевају пре свега ерадикацију патолошког процеса у целини као примарни циљ а реституцију трансмисионог апарата као секундарни циљ. Обзиром да само мали број оболелих од тимпаносклерозе има симптоматологију типа отореје, нестабилности при ходу и сл. које могу реметити дневне активности пацијента код тимпаносклерозе могућност побољшања слуха оперативним лечењем би требало да буде основни циљ. Нарочито ако се има у виду да тимпаносклеротични процес не даје компликације као остали облици хроничних инфламаторних процеса поготово они означени као активни сквамозни. Отворени тип тимпаносклерозе ограничен само на бубну опну носи мања оштећења слуха него у случајевима развоја процеса и у просторима средњег ува. Калцификате са бубне опне који захватају анулус треба одстрањивати као и оне који захватају више од половине бубне тако да значајно ремете њену покретљивост. Фасција темпоралног мишића, према мишљењу већине аутора, представља најбољи материјал за реконструкцију перфорације. Идеалан положај је између кутаног слоја и ламине проприје који није увек могуће постићи. Положај испод остатака бубне опне (under lay) је најчешће примењен и у високом проценту доводи до затварања перфорације Латерална атикотомија и мобилизација оскуларног доводи до оперативног успеха у случају фиксације инкудомалеарног комплекса и интактног

осикуларног ланца. Позната је чињеница да су непосредни постоперативни резултати добри али са тенденцијом рефиксације због стварања ожиљног ткива у периоду до две године након операције. Превенција се може постићи постављањем силастика или гелфоама на потенцијалним местима контакта. Топикална примена кортикостероидних капи и употреба различитих врста ласера (аргонског, угљен-диоксидног) су корисне у превенцији рецидива болести. У ситуацијама када није могуће до задовољавајућег нивоа мобилисати осикуларни ланац или је ланац прекинут примењује се дезартикулација инкудомалеарног зглоба и интерпозиција предходног моделираног инкуса. Више аутора је поредило постоперативни успех између мобилизације и интерпозиције али према подацима других аутора не постоји статистички значајна разлика мада су резултати нешто бољи у групи пацијента са мобилизацијом (36,38,43,51). Неслагања постоје и у оквиру групе сагласних да тимпаносклерозу треба хируршки решавати и то у погледу одабира адекватног хируршког приступа. Дилеме су односе на питање да ли је мобилизација фиксиране плочице стапеса довољна или је потребна стапедектомија односно стапедопластика. М.Тос у случају фиксиране плочице и интактног осикуларног ланца предлаже његово очување уз мобилизацију стапеса (36). Дозвољава ресекцију тетиве стапеса уколико је отежан приступ овалној ниши у току одстрањивања плакова али без без фенестрације плочице или њеног одстрањивања. Уколико недостају супраструктуре стапеса а плакови фиксирају плочицу препоручује стапедопластику у два акта, у првом одстрањивање плакова са плочице а стапедотомију и стапедопластику у другом. Његова гледишта деле и други аутори који такође фаворизују мобилизацију плочице стапеса и слаже се са Тосом да је њена највећа предност завршетак операције у једном акту (52). Са оваквим ставом се не слаже Smith (52) који сматра да је могућност оштећења унутрашњег ува током мобилизације било хидричним бластом или формирањем перилимфатске фистуле велика што све доводи до сензоринеуралног оштећења. У својој серији наводи да се она креће до 36%. Оваква запажања имају и други аутори који предност даје стапедектомији у циљу решавања тимпаносклерозе локализоване у овалном прозору. Није ни мали број аутора који помирују ова два става износећи податке да нема разлике између мобилизације и стапедотомије или стапедопластике али праве разлику између стапедотомије и стапедектомије износећи боље резултате говорне дискриминација и стања слуха код стапедектомије. У серији пацијента праћених у дужем временском периоду (просечно 1,6 година) наводе једнако добре резултате за обе процедуре а већи значај дају вештини хирурга у односу на избор методе (38)

Новија истраживања покушавају да на основу нивоа металпротеиназе у серуму предвиде успех оперативног лечења. Мерен је ниво металпротеиназе 2 и 9 и њиховог ткивног инхибитора металпротеиназе 1 у серуму пацијената са тимпаносклерозом и групи пацијената са хроничним запаљењем средњег ува. Као контролна узета је група испитаника без података о болестима ува. Нађен је знатно виши ниво металпротеиназе 2 и 9 код болесника са тимпаносклерозом него у групи са хроничним запаљењем средњег ува. Није било битне разлике у нивоу ткивног инхибитора металпротеиназе 1 између три групе. Ове чињенице говоре у прилог активности процеса а самим тим и о лошијој прогнози код пацијента са високим нивоом металпротеиназе 2 и 9 (29,37).

11. Компликације

Компликације које прате хируршко лечење тимпаносклерозе не разликују се значајно од компликација лечења других облика хроничних запаљења средњег ува.

Током извођења мирингопластике, у мањем броју случајева, може доћи до развоја сензоринеуралне наглувости. Иако се ради о безбедној микрохируршкој интервенцији, која у преко 85% случајева пролази без компликација, до сензоринеуралне наглувости долази механизмом хидричног бласта због прекомерних покретања плочице стапеса. Ови покрети најчешће настају током процеса деепителизације манубријума малеуса код постављања фасције у “under lay”, положај који је неопходан у циљу спречавања имплантационог холестеатома. Мањи клинички значај имају компликације ограничене на саму бубну опну. Затупљивање (blunting) предњег угла резултат је неадекватног положаја неомембране према предњим ивицама перфорације. Чешће се виђа код постављања фасције темпоралног мишића преко остатака бубне опне (over lay) положај него у остала два положаја. Носи са собом и одређени степен кондуктивне наглувости. У врло ретким случајевима долази до стенозе спољашњег слушног ходника растом гранулационог ткива. Поновна појава перфорације након мирингопластике је резултат слабије исхрањености графта или његовог неадекватног позиционирања. Опречни су ставови у погледу односа величине перфорације и неуспеха мирингопластике, од става да мање перфорације имају мању склоност ка реперфорацији па до

потпуног негирања (31,33,36). И у погледу локализације постоје исте дилеме. Износе се ставови да локализација у задњим квадрантима има већу склоност ка поновном јаљању а да оне у предњим партијама чешће одбацују графт. Неуспех настаје и услед слабије исхрањености графта. Крвни судови бубне опне су смештени у ламини проприји где се формирају и тимпаносклеритични плакови који компромитују циркулацију. Овако компромитована циркулација спречава миграцију епитела која је кључна у крајњем исходу мирингопластике. Инфекција настала у непосредном постоперативном периоду по правилу доводи до неуспеха мирингопластике.

Компликације се догађају и на ланцу слушних кошчица. Неодговарајућа осидулопластика може у непосредном постоперативном току довести до поновне појаве кондуктивне наглувости. Посебан опрез је потребан у случајевима тимпаносклерозе овалног прозора која захвата плочицу стапеса код које је ,баш из разлога превенције компликација, најчешће индикована операција у два акта. До луксација плочице стапеса или њеног пропадања у вестибулум долази у случају промене екстензивне силе. Ово се чешће догађа у хирургији отосклерозе. Пост мортем изучавања темпоралних костију код којих се догодила ова компликација је показала да није било сензоринеуралне наглувости. До сензоринеуралног оштећења долази када је тимпаносклеротични плак локализован на промоторијуму. Након његовог уклањања може доћи до пропадања делова плака у унутрашње уво што резултира сензоринеуралним оштећењем слуха различитог степена. До оштећења унутрашњег ува долази због појаве хидричног бласта такође у случају примене прекомерне екстензивне силе

Посебан опрез је потребан у случају контакта тимпаносклеротичног плака и фацијалног живца Претеране манпулације са плаком доводе до оштећења личног живца што се манифестује у раном постоперативном периоду у виду потпуне одузетости мимичне мускулатуре. Овако оштећења личног живца захтева хируршко лечење у што краћем временском периоду. Ређе, у случајевима индиректног повређивања (компромитовањем циркулације, претераном електрокаоагулацијом) долази до његове делимичне одузетости која наступа од неколико сати до пар дана након операције. У највећем броју случајева таква оштећења личног живца не захтевају хируршко лечење у виду декомпресије.

У циљу спречавања компликација важан део преоперативне припреме је одабир одговарајуће хируршке технике. Од помоћи је компјутеризована томографија темпоралне кости помоћу која омогућује прецизну локализацију и проширеност тимпаносклеротичног

процеса. Омогућава и увид у стање оскуларног ланца што даје могућност планирања адекватне оскулопластике.

Највећи интраоперативни ризик носи одстрањивање тимпаносклеротичних плоча из овалног прозора. Превенција оштећења слуха се постиже радом под великим увеличањем. Препоручује се увеличање од 25 пута.

12. Циљеви истраживања

У нашој студији поставили смо следеће циљеве :

1. Испитати потенцијалне етиолошке факторе у настанку тимпаносклерозе
2. Прецизирати локализацију и проширеност тимпаносклеротичног процеса
3. Испитати аудиолошке карактеристике тимпаносклерозе.
4. Извршити корелацију клиничких и хируршких налаза.
5. Прецизирати индикације за хируршко лечење.
6. Предлог класификације тимпаносклероза погодних за хируршко лечење.

13. Материјал и методологија

Ради се о ретроспективној, дескриптивно аналитичкој студији која је обухватала прикупљање података из документације о клиничком лечењу 73 пацијента у Клиници за оториноарингологију Војномедицинске академије у периоду од 1996. год. до јануара 2010. год. Пацијенти су праћени у периоду од 12 месеци до 8 година.

13.1. Критеријум за избор

Подела болесника по групама извршена је по следећим критеријумима: старост болесника без других обољења коштаног система, локализација и карактеристике тимпаносклеротичног процеса.

У студију су укључени пацијенти старосне доби изнад 15 година. Потом је извршена подела на основу локализације и проширености тимпаносклеротичног процеса и на основу морфолошких карактеристика тимпаносклеротичних плакова одстрањених за време оперативног лечења. Додатно су сагледане удруженост тимпаносклерозе са другим болестима горњег респираторног система – запаљенским и алергијским.

Сви испитаници су оперисани у периоду од 1996. до 2010. у Клиници за оториноларингологију ВМА због тимпаносклерозе.

13.2 Методе испитивања

Студија је по типу ретроспективна, дескриптивно-аналитичка.

Код свих испитаника вршене су следеће методе испитивања : детаљна анализа анамнестичких података, клинички преглед, отомикроскопија, аудиолошке анализе, радиолошко испитивање (радиографија темпоралне кости по Шилеру, КТ и МР) морфолошке карактеристике тимпаносклеротичних плакова, хистолошке студије узетог материјала при микрохируршкој интервенцији.

Отомикроскопија обухвата прецизан преглед карактеристика бубне опне (положај, присуство хијалиних промена или кречних инкрустација, постојање перфорације бубњића

Анализа резултата аудиолошких испитивања вршена је коришћењем већ утврђених критеријума на овом пољу класификације оштећења слуха (7,8). Посматраће се фреквенце од 500 , 1000 , 1500 и 2000 Hz . Према критеријуму Јапанског удружења отолога мериће се постопертивни успех.

Компјутеризованом томографијом темпоралне кости прецизирана је локализација и проширеност тимпаносклеротичног процеса. У неким случајевима коришћена је и МР анализа у циљу прецизирања дијагнозе и диференцијалне дијагнозе обољења.

У току микрохируршке интервенције под операцијским микроскопом утврђена је прецизна локализација тимпаносклеротичног процеса. Посматране су микроскопске карактеристике тимпаносклеротичног плака (структура, чврстина). Са карактеристичних места узето је ткиво за хистолошку анализу.

Сви подаци су унесени у унапред кодирани упитник који је коришћен за упоређивање клиничких и интраоперативних налаза.

У статистичкој анализи испитиваних фактора употребљен је χ^2 тест.

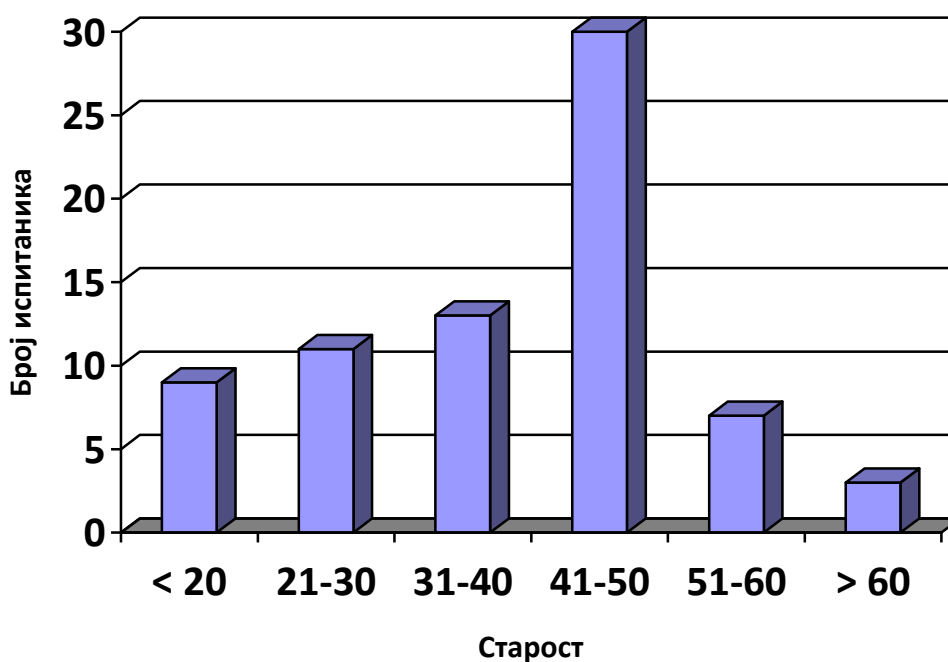
14. Резултати рада

14.1. Општи подаци

14.1.1. Структура испитаника према полу и старости

Испитивана група болесника је бројала 73 испитаника, од којих 43 (59%) мушкараца и 30 (41%) жена. Старост испитаника је била од 15 до 69 година са просечном старошћу од 39 година. Стандардна девијација је била 12,95. Најчешће су болесници припадали четвртој деценији живота (32.5 %), трећој 28,2%, петој 18,6%, шестој 12,5% и другој 8,2% (Графикон 14.1.).

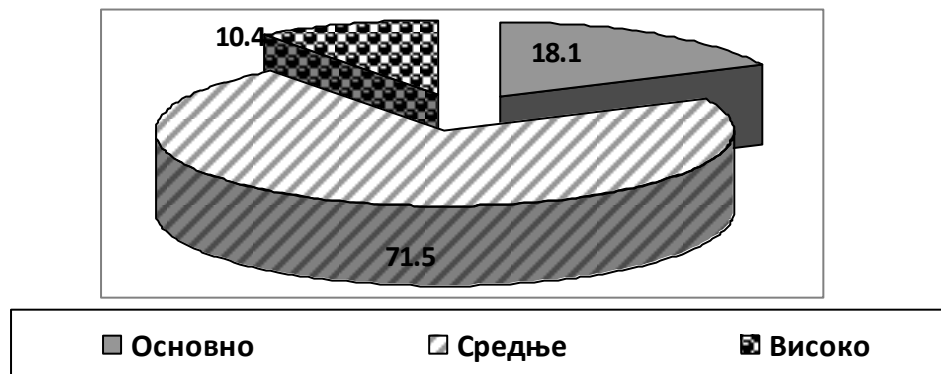
Графикон 14.1. Структура болесника према годинама старости



14.1.2. Структура испитаника према образовању

Највећи број болесника је имао средњу стручну спрему (71,5 %), основно образовање имало је 18,1 %, а високу стручну спрему је имало 10,4% (Графикон 14.3.)

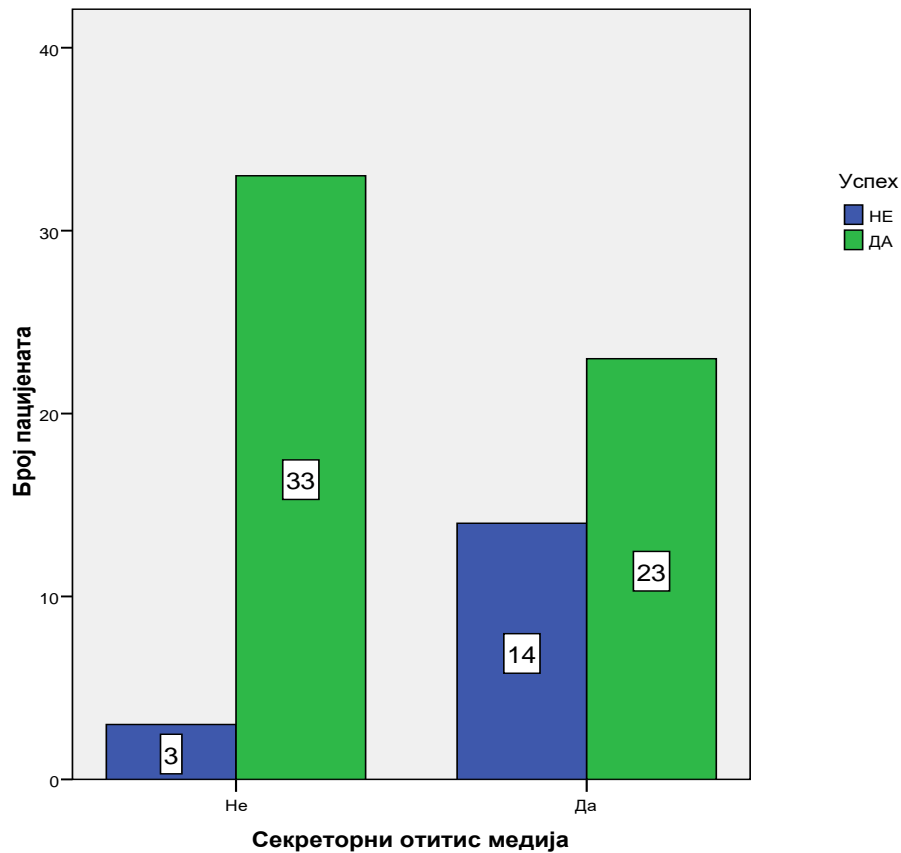
Графикон 14.3. Структура болесника према образовању



14.2. Секреторни отитис медија и успех хируршког лечења тимпаносклерозе

У нашој серији од 73 оперисана ува због тимпаносклерозе, било је њих 37 (50%) који су анамнестички имали секреторни отитис у детињству. У анализи утицаја позитивне анамнезе секреторног отитиса на успех хируршког лечења тимпаносклерозе је коришћен χ^2 тест. Нађено је да постоји статистички значајна повезаност позитивне анамнезе секреторног отитиса са неуспехом хируршког лечења тимпаносклерозе ($P = 0,046$) за број степени слободе 1, што значи да раније присуство секреторног отитиса на оперисаном уву неповољно утиче на успех операције (Графикон 14.4.).

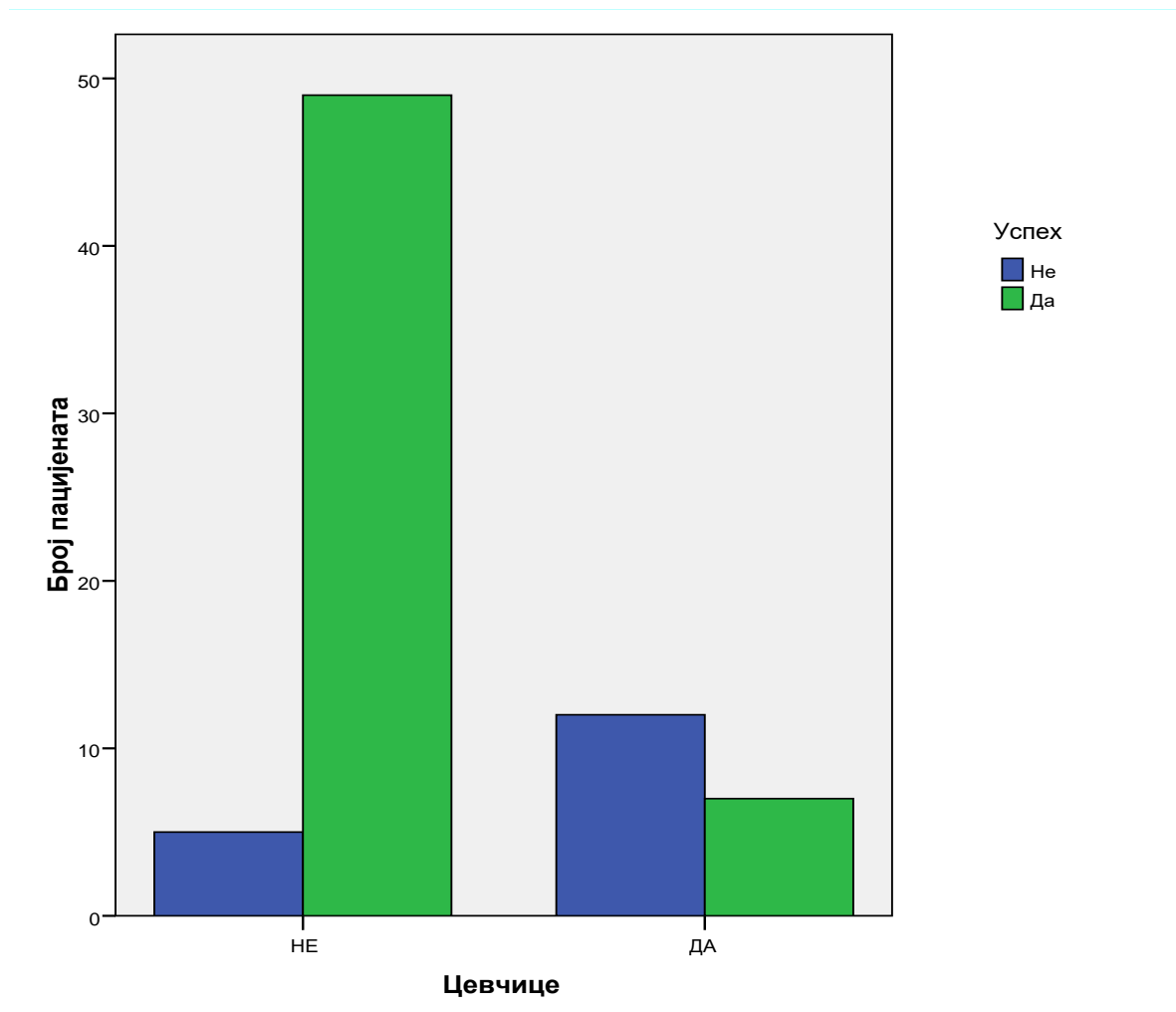
Графикон 14.4. Утицај позитивне анамнезе секреторног отитиса на успех хируршког лечења тимпаносклерозе



14.3. Имплантирање аерационо-дренажних цевчица и успех оперативног лечења тимпаносклерозе

На графикону 14.5. приказан је удео пацијената са имплантираним аерационо-дренажним цевчицама. Статистичком обрадом обрађени су подаци према критеријумима Јапанског удружења отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Нађено је да постоји статистички значајна повезаност позитивне анамнезе секреторног отитиса медије са неуспехом хируршког лечења тимпаносклерозе ($P = 0,000$) за број степени слободе 1.

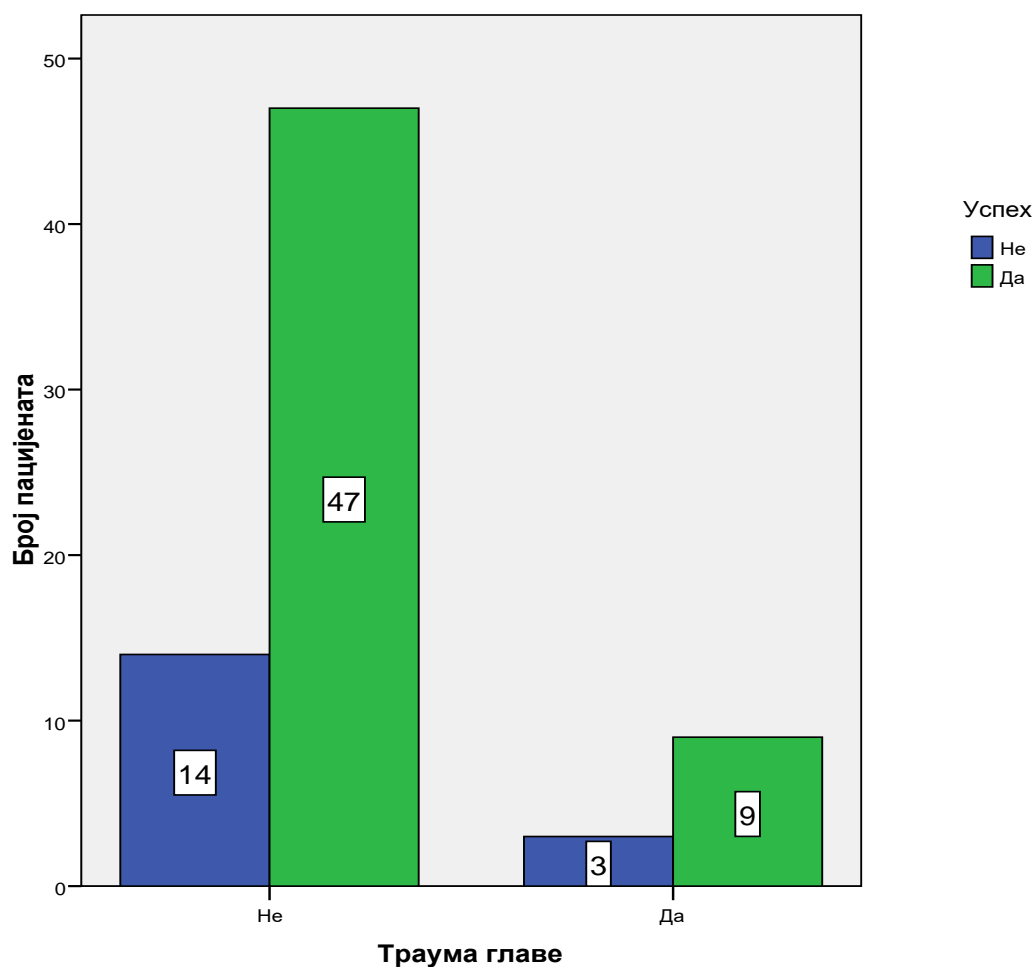
Графикон 14.5. Утицај имплантације аерационих цевчица на успех хируршког лечења тимпаносклерозе



14.3. Траума ува и успех оперативног лечења тимпаносклерозе

На графикону 14.6. приказан је удео пацијената са траумом ува и главе у укупној серији. Пацијенти су свстани у групе према критеријуму Јапанског удружења отолога ау анализи је коришћен χ^2 тест. Није нађена статистички значајна повезаност између трауме ува и успеха оперативног лечења тимпаносклерозе ($P = 1,00$) за број степени слободe 1.

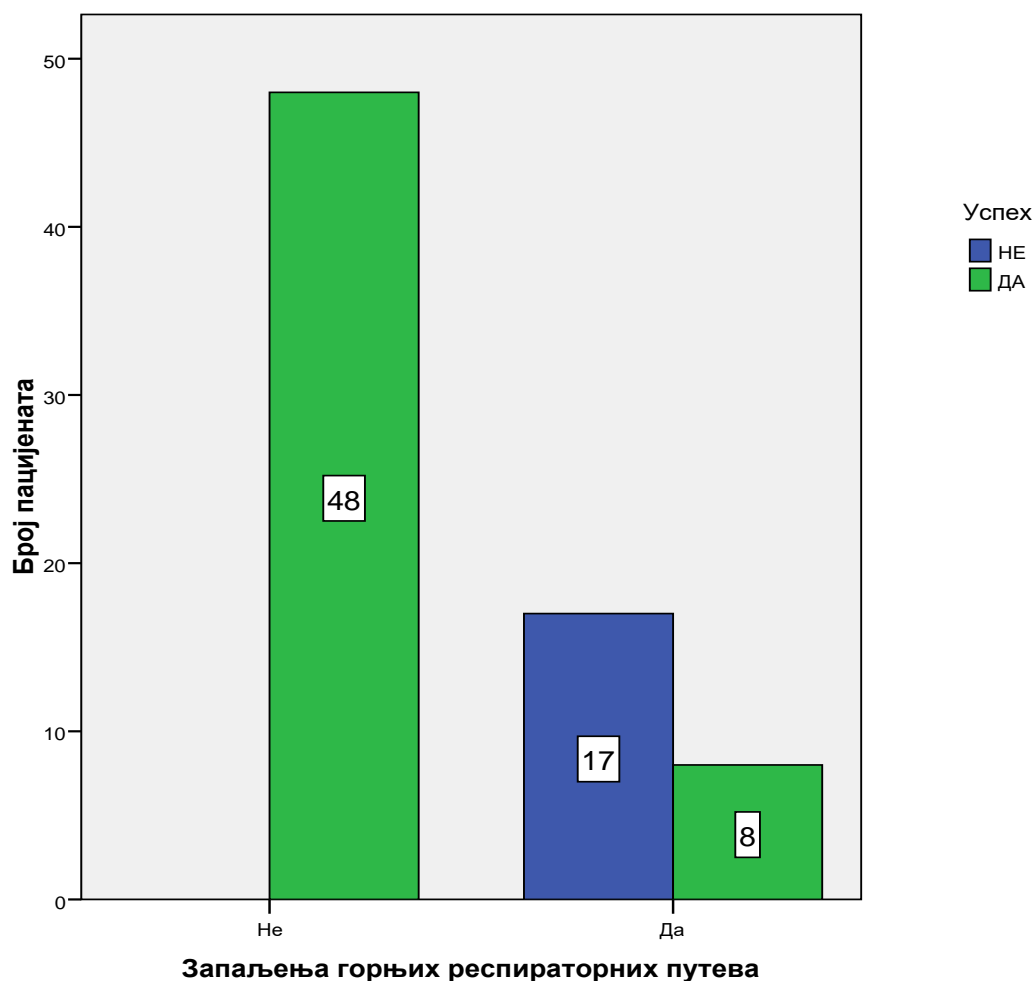
Графикон 14.6. Утицај повреде главе на успех хирушког лечења тимпаносклерозе



14.4. Запаљење горњих респираторних путева и успех хирушког лечења тимпаносклерозе

На графикону 14.7. приказан је утицај позитивне анамнезе запаљења горњих респираторних путева на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружања отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Нађена је статистички значајна повезаност ($P = 0.000$) за број степени слободе 1,0.

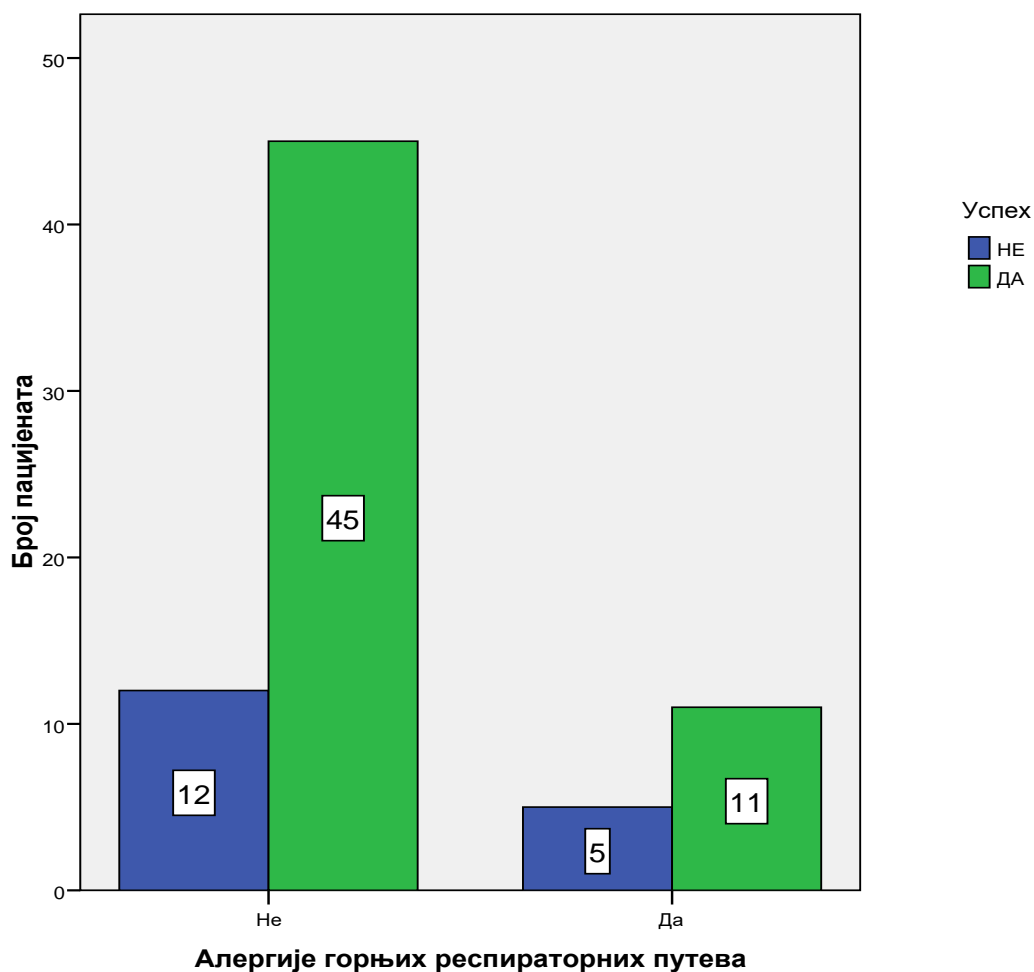
Графикон 14.7. Утицај позитивне анамнезе запаљења горњих респираторних путева на успех хируршког лечења тимпаносклерозе



14.5. Алергије горњих респираторних путева и успех хируршког лечења тимпаносклерозе

На графикону 14.8. приказан је утицај позитивне анамнезе алергијског запаљења горњих респираторних путева на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружања отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Није нађена је статистички значајна повезаност ($P = 0.504$) за број степени слободе 1,0.

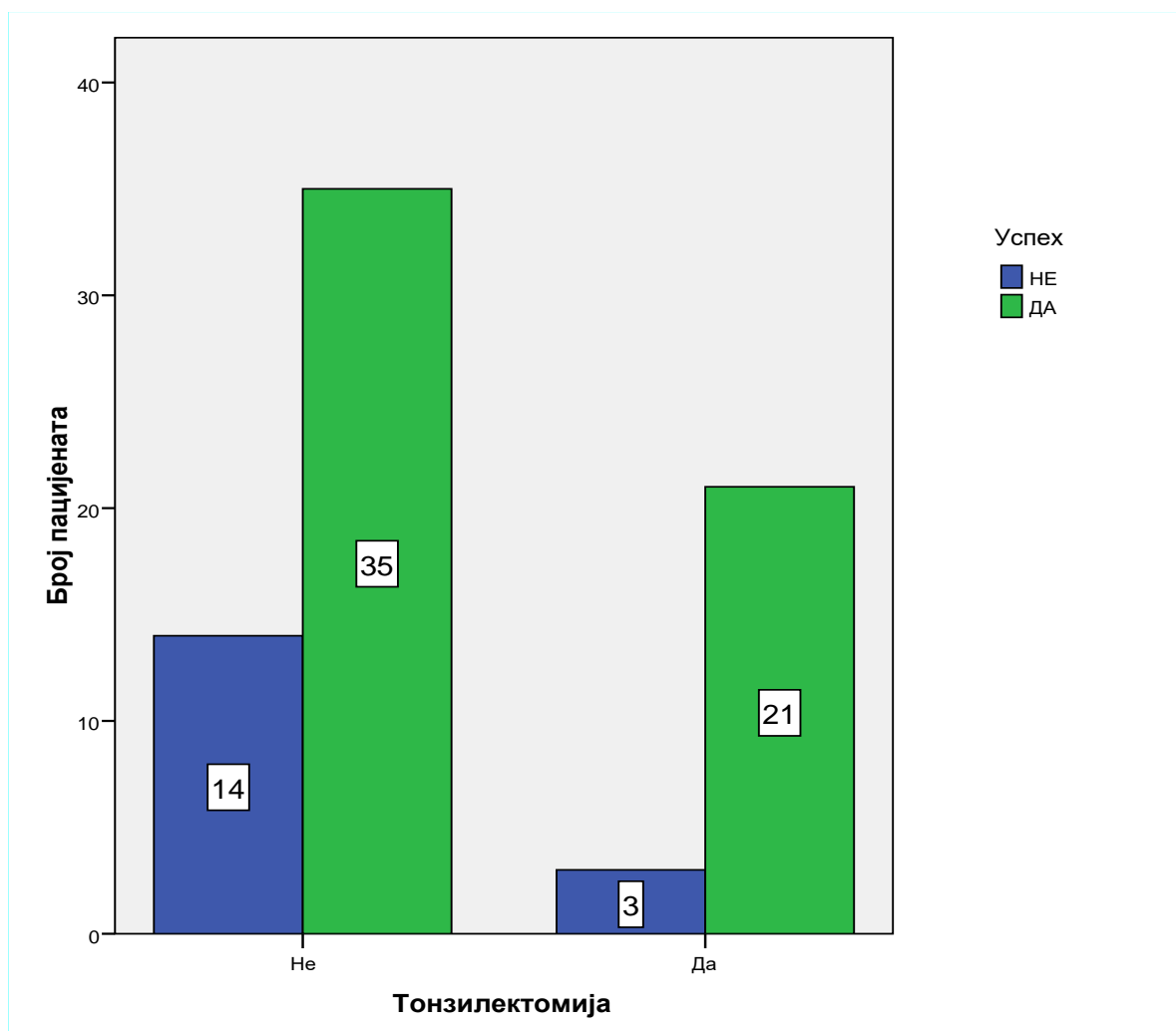
Графикон 14.8. Утицај алергијских запаљења горњих респираторних путева на успех хируршког лечења тимпаносклерозе



14.6. Утицај тонзилоаденоидектомије на успех оперативног лечења тимпаносклерозе

На графикону 14.9. је приказана повезаност тонзилоаденоидектомије урађене у детињству на успех оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. Коришћен је χ^2 тест. Вредност Пирсоновог χ^2 теста је била 2,329 са корекцијом, за број степени слободе 1. Није нађена статистички значајна повезаност ($P = 0.152$) за број степени слободе 1.

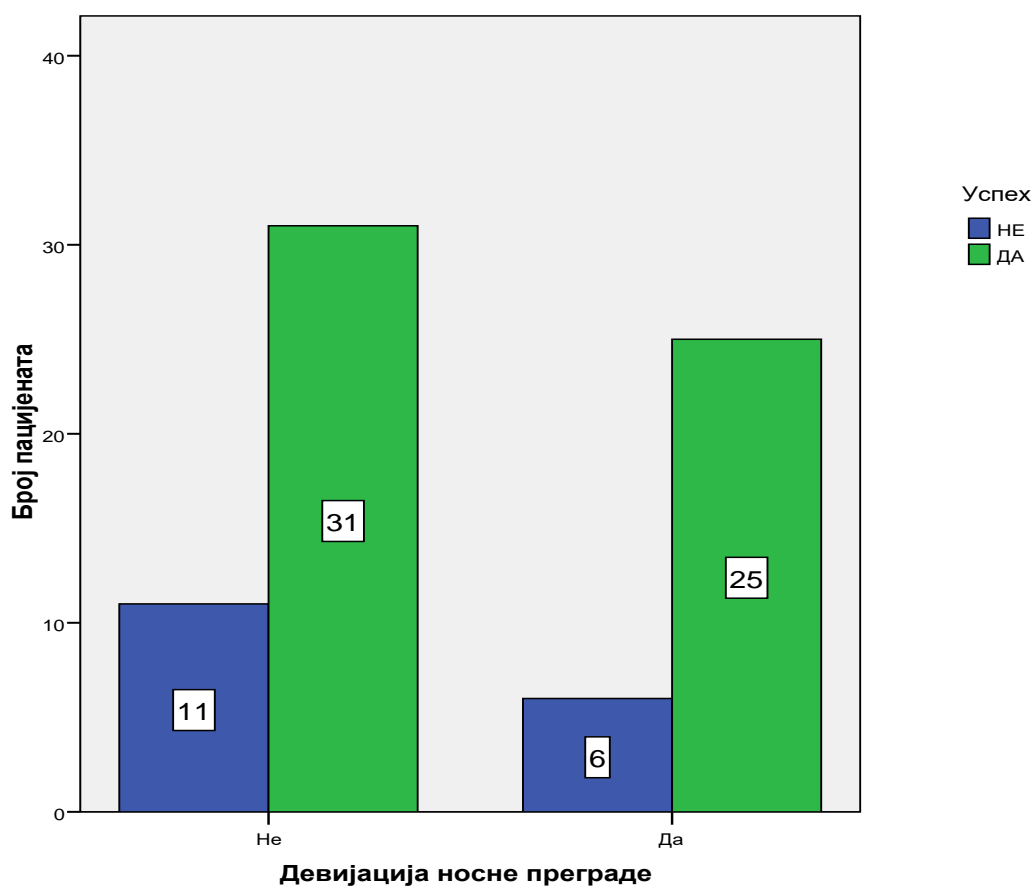
Графикон 14.9. Утицај тонзилектомије на успех хируршког лечења тимпаносклерозе



14.7. Девијација носног септума и оперативно лечење тимпаносклерозе

На табели 14.10. приказан је утицај девираног носног септума на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. Коришћен је χ^2 тест. Није нађена статистички значајна повезаност девијације носног септума и исхода оперативног лечења ($P = 0,582$) за број степени слободе 1,0.

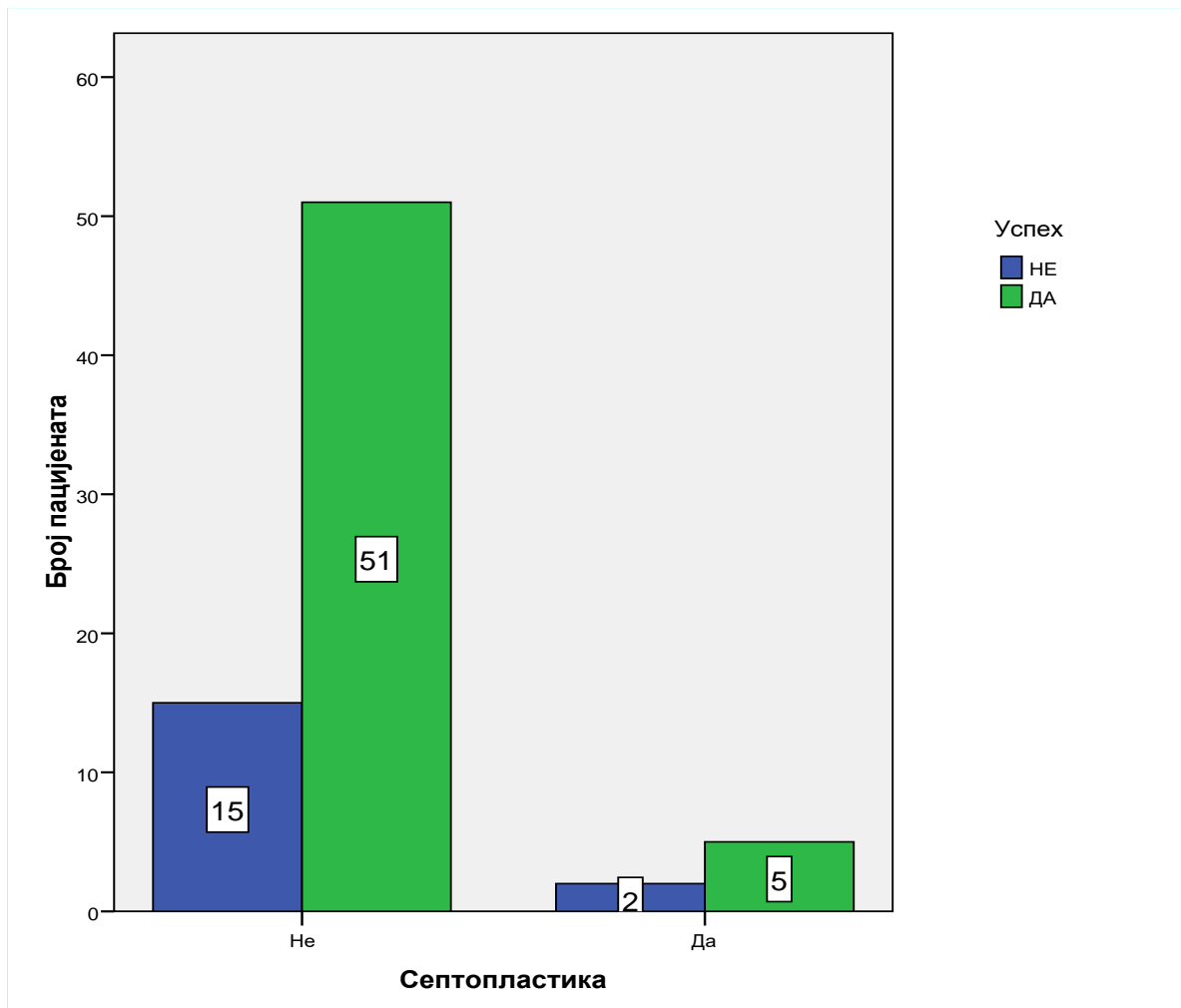
Графикон 14.10. Утицај девијације носне преграде на успех хируршког лечења тимпаносклерозе



14.8. Утицај септопластике на исход оперативног лечења тимпаносклерозе

На табели 14.11. приказан је утицај раније урађене септопластике на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. Коришћен је χ^2 тест. Није нађена статистички значајна повезаност девијације носног септума и исхода оперативног лечења ($P = 0,661$) за број степени слободе 1.

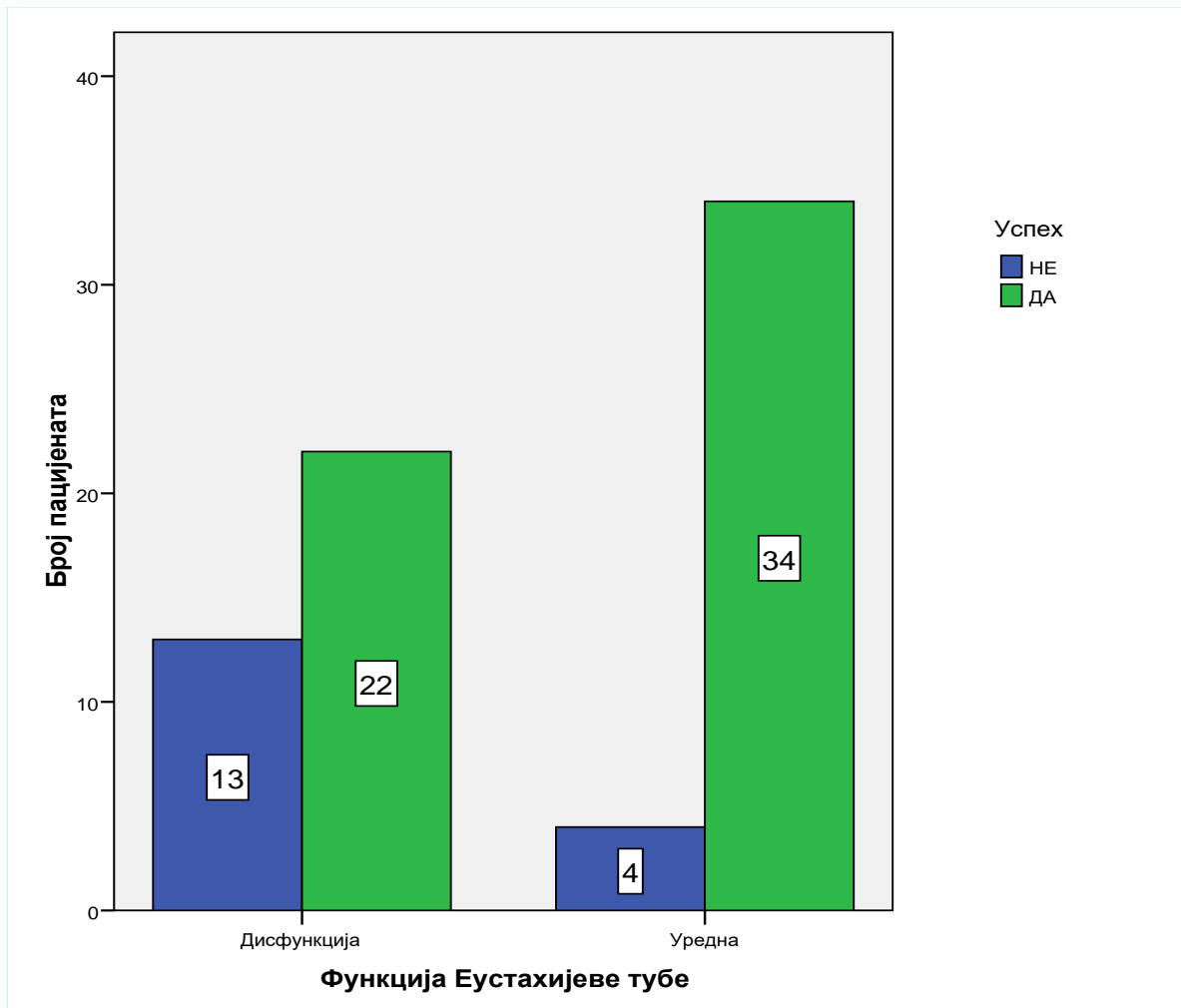
Графикон 14.11. Утицај септопластике на успех хируршког лечења тимпаносклерозе



14.9. Утицај функције Еустахијеве тубе на исход оперативног лечења тимпаносклерозе

На графикону 14.12. дат је приказ утицаја функције Еустахијеве тубе на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружања отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Нађена је статистички значајна повезаност између пролазности Еустахијеве тубе и успеха оперативног лечења тимпаносклерозе ($P = 0.012$) за број степени слободе 1.

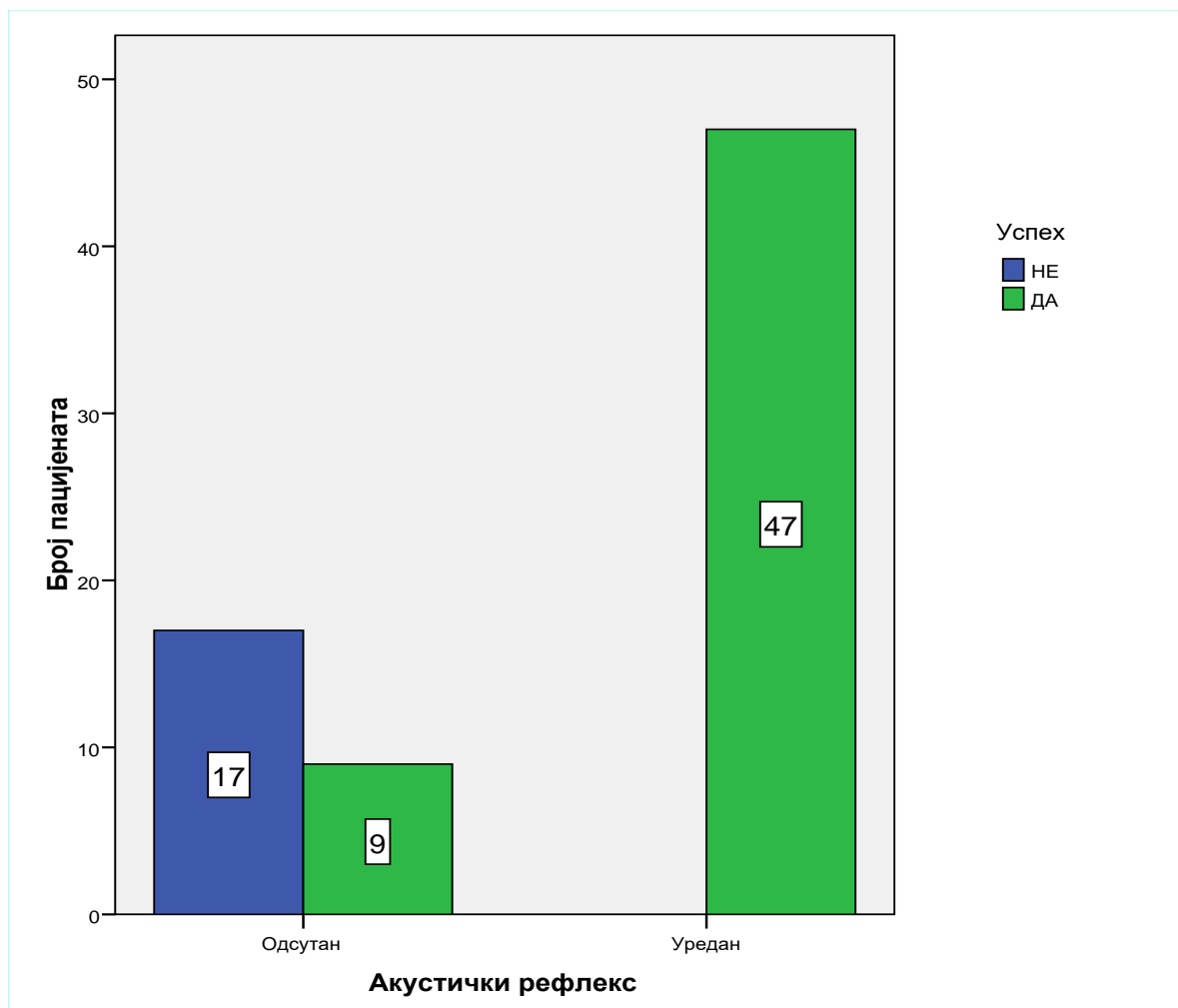
Графикон 14.12. Утицај функције Еустахијеве тубе на успех хируршког лечења тимпаносклерозе



14.10. Утицај акустичког рефлекса и исход оперативног лечења тимпаносклерозе

На графикону 14.13. дат је приказ утицаја акустичког рефлекса на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. Нађена је статистички значајна повезаност одсуства стапедијалног рефлекса на успех оперативног лечења тимпаносклерозе ($P = 0.000$) за број степени слободе 1.

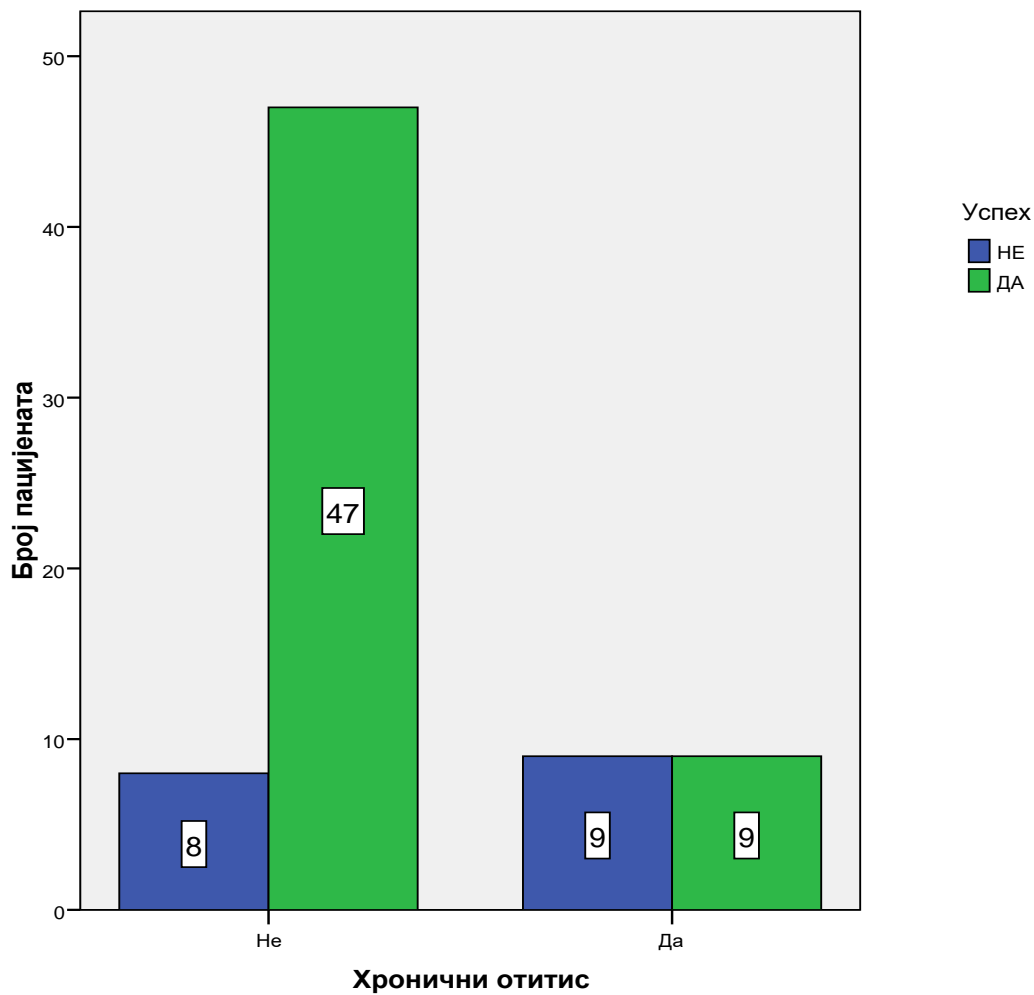
Графикон 14.13. Утицај акустичког рефлекса на успех хируршког лечења тимпаносклерозе



14.11. Хронична запаљенска обољења средњег ува и тимпаносклероза

На графикону 14.14. дат је приказ утицаја хроничних запаљенских обољења средњег ува на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. Нађена је статистички значајна повезаност хроничних запаљенских обољења средњег ува на исход оперативног лечења тимпаносклерозе ($P = 0,004$) за број степени слободе 1.

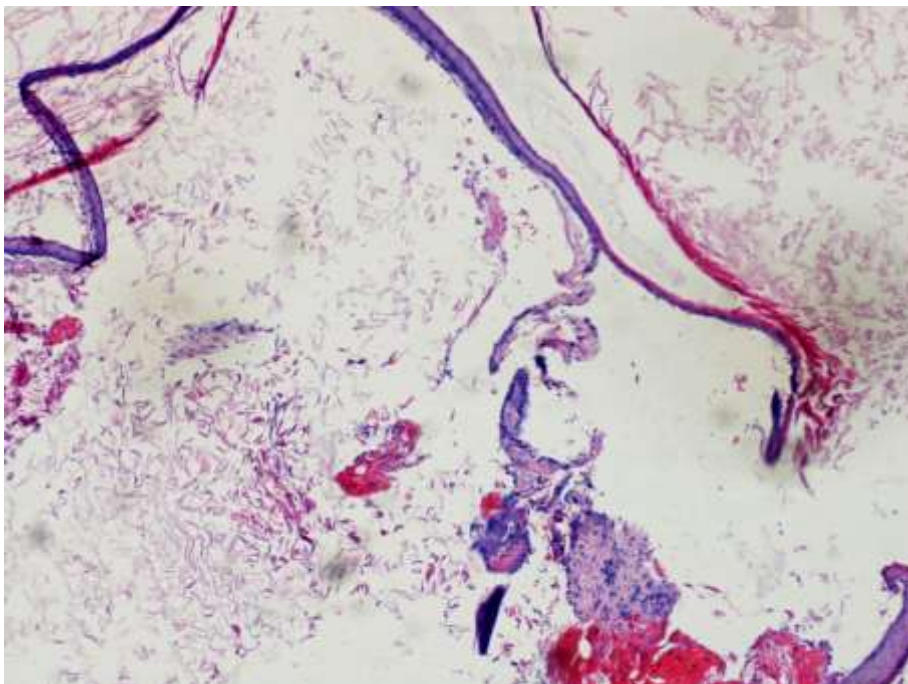
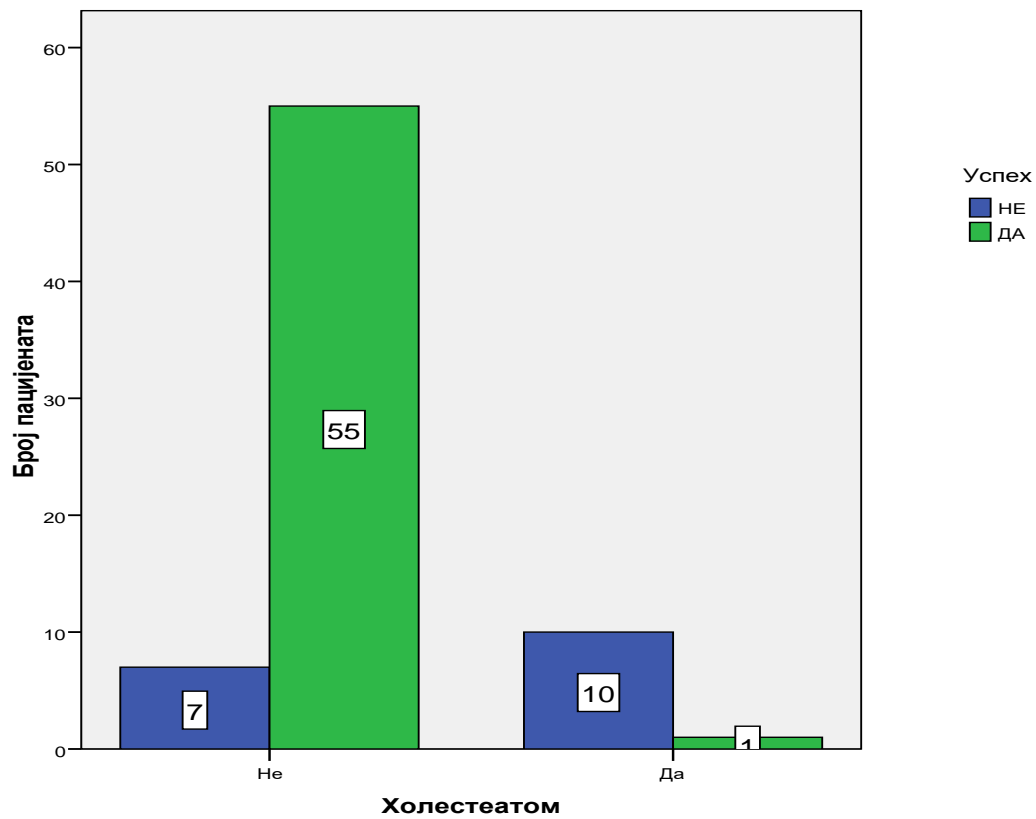
Графикон 14.14. Утицај хроничних запаљења средњег ува на успех хируршког лечења тимпаносклерозе



14.12. Холестеатом средњег ува и тимпаносклероза

На графикону 14.15. приказан је утицај удруженог холестеатома средњег ува на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Нађена је високо значајна статистичка повезаност између ова два параметра ($P = 0,000$) за број степени слободе 1.

Графикон 14.15. Утицај удруженог холестеатома средњег ува на успех хируршког лечења тимпаносклерозе

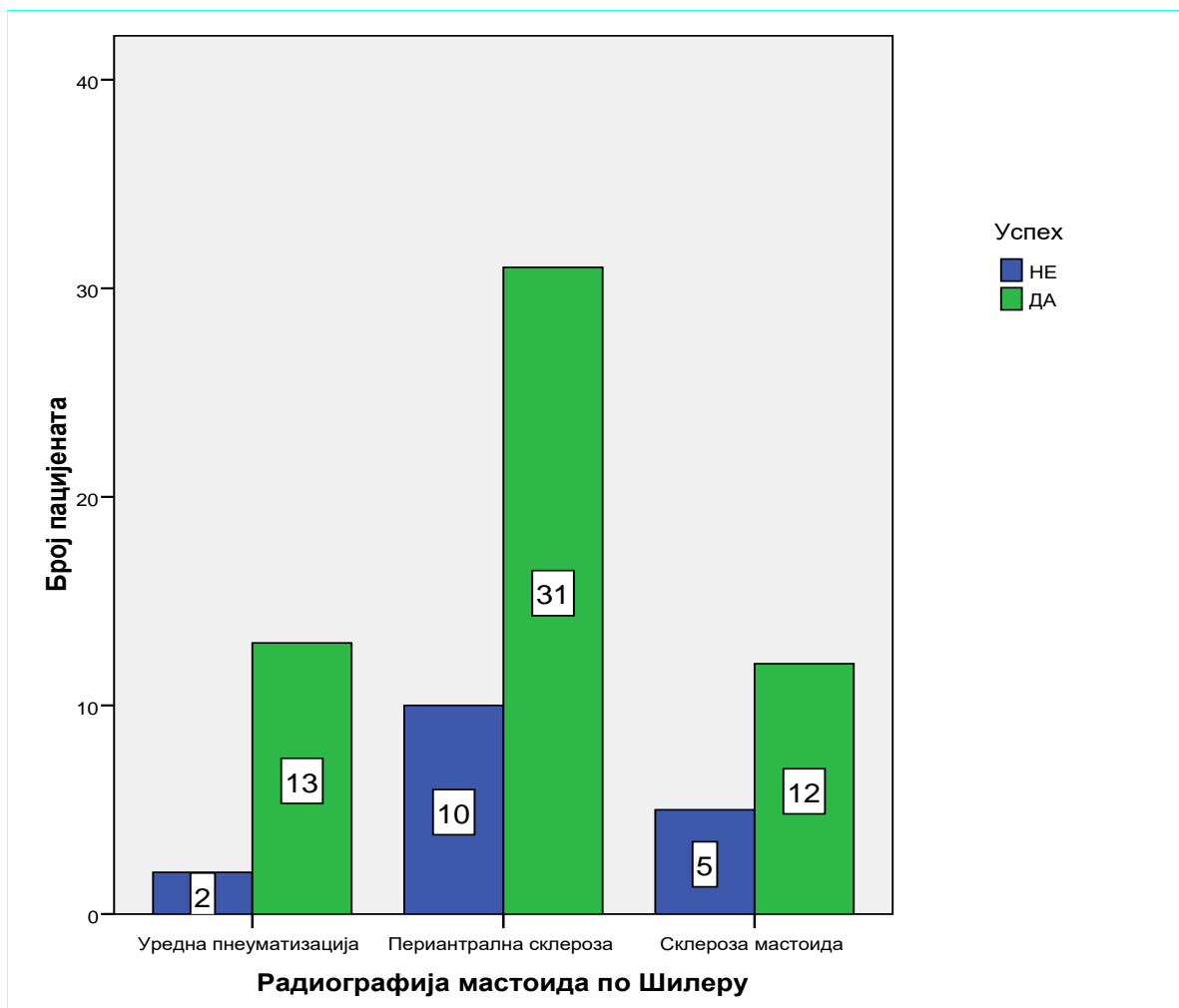


Слика 14.1. Удруженост тимпаносклерозе и холестеатома (ХЕ, х5)

14.13. Радиографске промене мастоида и оперативно лечење тимпаносклерозе

На графикону 14.16. дат је приказ утицаја склерозе мастоида верификоване радиографијом мастоидне кости по Schüller на успех оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Није нађена статистички значајна повезаност између склерозе мастоида и успеха оперативног лечења тимпаносклерозе ($P = 0.544$) за број степени слободе 2.

Графикон 14.16. Утицај радиографског налаза мастоида на успех хируршког лечења тимпаносклерозе



14.14. Локализација тимпаносклеротичног процеса и исход оперативног лечења тимпаносклерозе

На графикону 14.17. приказана је учесталост различитих локализација тимпаносклеротичног процеса у средњем уву.

Графикон 14.17. Локализација тимпаносклеротичног процеса у средњем уву



На Табели 14.1. приказано је просечно преоперативно и постоперативно стање слуха на аудиометрији у зависности од локализације тимпаносклеротичног процеса.

Табела 14.1. Просечно преоперативно и постоперативно стање слуха у односу на локализацију тимпаносклеротичног процеса

		бубна опна	атик	овални прозор	мултицентрична локализација
Преоперативно стање слуха (dB)	В	32,8±6,12	52,3±13,4	65,5 ±12,5	62,6±14,3
	К	16,4±13,5	26,6±12,7	38,2±14,6	35,4±16,2
Постоперативно стање слуха (dB)	В	15,8±4,6	39,1±12,5	58,5±13,2	57,3±15,6
	К	14,6±3,4	24,8±9,8	35,2±11,4	31,8±12,9

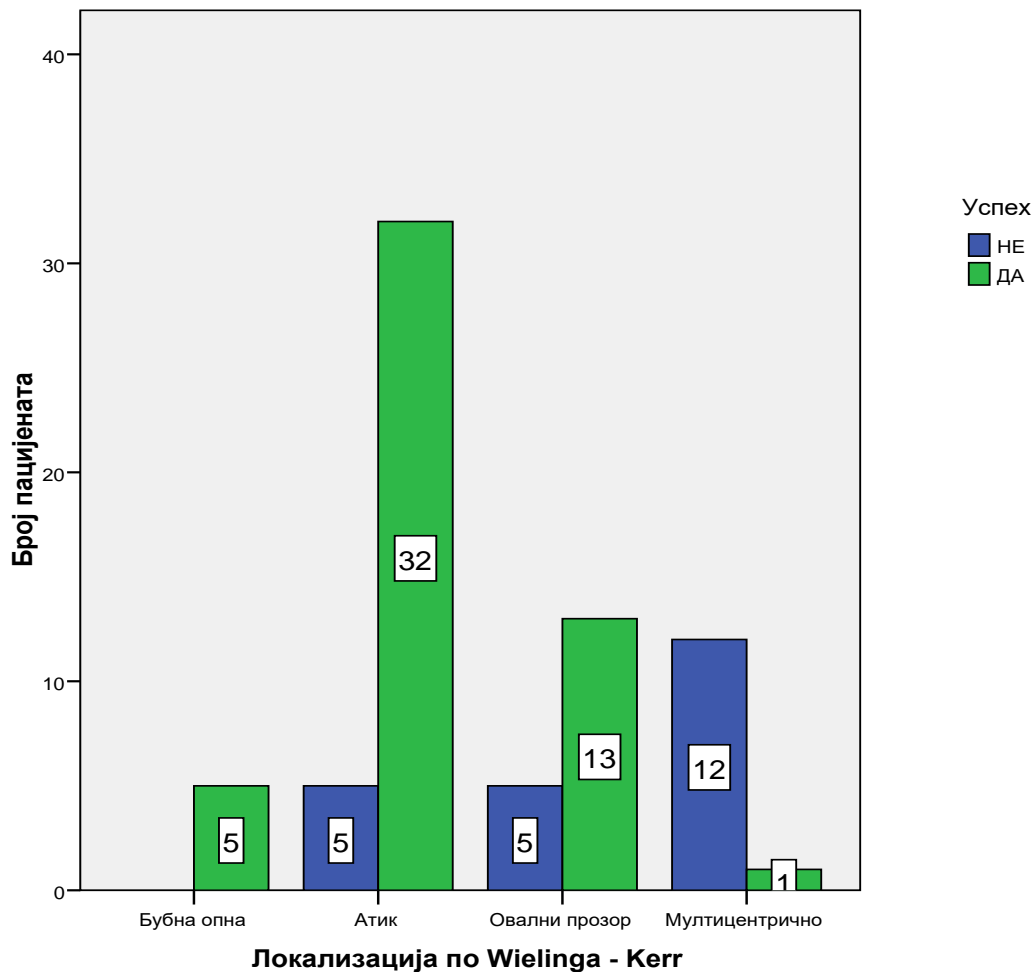
В – ваздушна водљивост

К – коштана водљивост

Из табеле 14.1. се налази да су најбољи постоперативни резултати постигнути у групи испитаника са локализацијом тимпаносклеротичног процеса у атику и на бубној опни.

На графикону 14.18. дат је приказ утицаја локализације тимпаносклеротичног процеса на успех оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Нађена је врло високо статистички значајна повезаност између локализације тимпаносклерозе и исхода оперативног лечења ($P = 0,000$) за број степени слободе 3.

Графикон 14.18. Утицај локализације тимпаносклеротичног процеса на успех оперативног лечења тимпаносклерозе



14.14.1. Локализација тимпаносклерозе на бубној опни и исход хируршког лечења тимпаносклерозе

У нашој серији било је пет пацијената са локализацијом тимпаносклерозе на бубној опни. У ову групу ушли су само пацијенти код којих је постојало оштећење слуха проводног карактера узроковано фиксцијом оскуларног ланца од стране тимпаносклеротичног плака. Ово се догађа у ситуацијама ширења плака преко анулуса тимпаникуса према атику и захватања инкудомалеарног комплекса.

У анализи је коришћен χ^2 тест. Није нађена статистички значајна повезаност између локализације тимпаносклерозе на бубној опни и исхода оперативног лечења ($P = 0,314$) за број степени слободе 1.



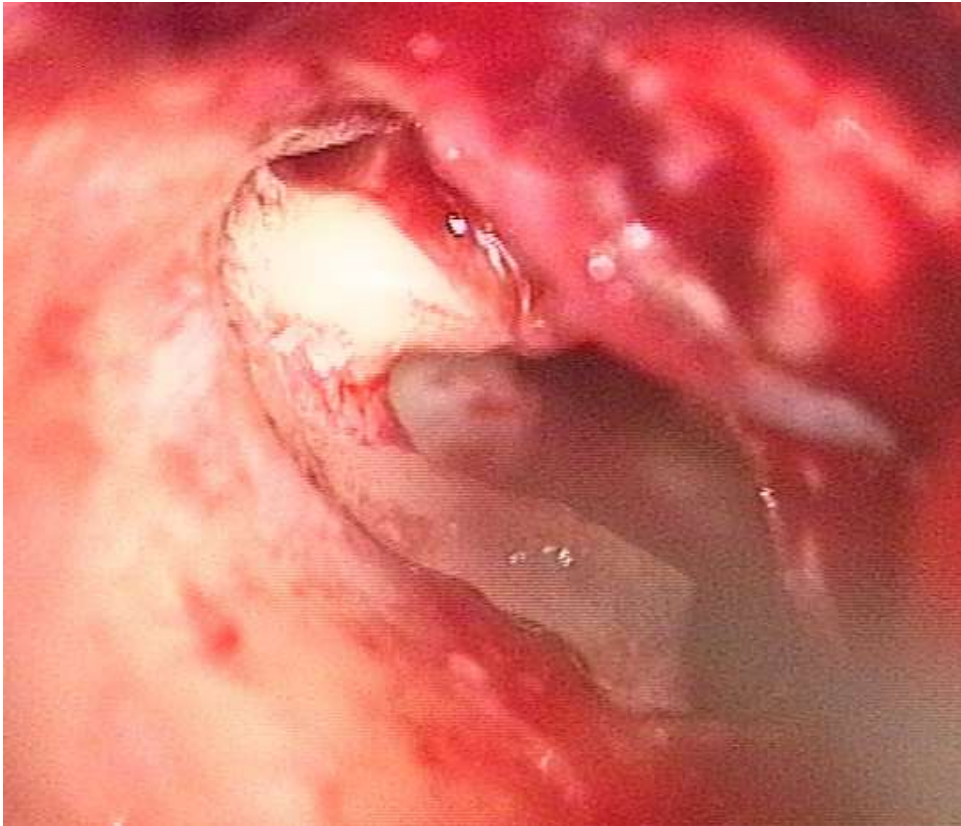
Слика 14.1. Типичан отомикроскопски налаз

14.14.2. Тимпаносклеротични процес локализован у латералном атику и исход оперативног лечења тимпаносклерозе

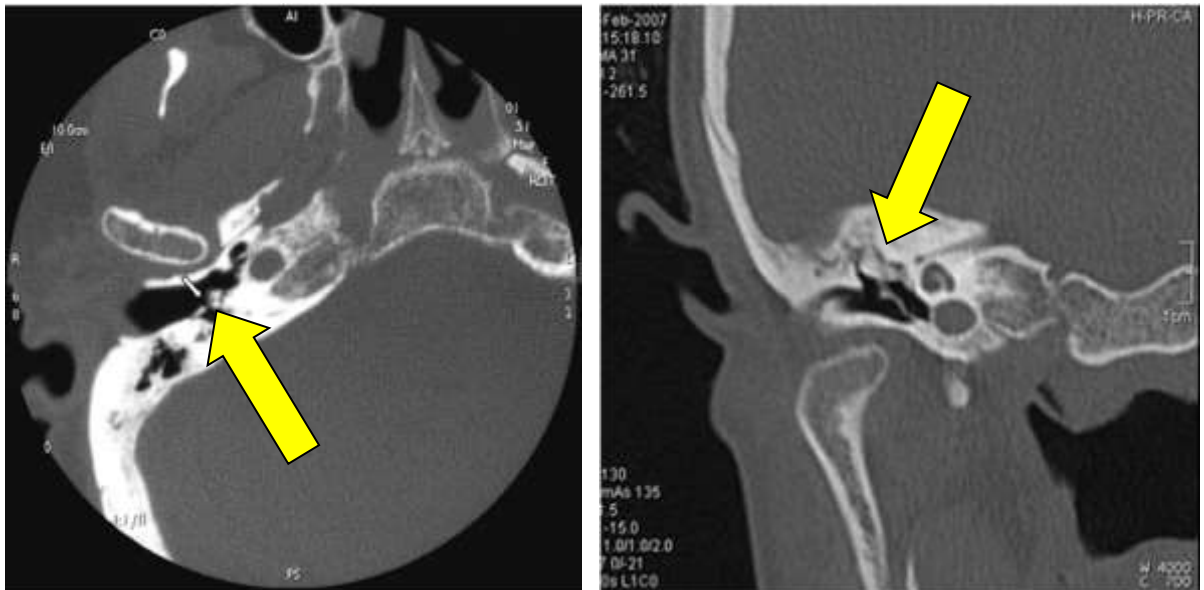
Од укупно 73 пацијента процес је био локализован у атику код 35 пацијената што је и најчешћа локализација у нашој серији пацијената. На табели 14.18. приказан је утицај тимпаносклеротичног процеса локализованог у латералном атику на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Нађена је статистички значајна повезаност тимпаносклерозе ограничене на латерални атик и успеха оперативног лечења ($P=0,002$) за број степени слободе 1.

На слици 14.2. се види тимпаносклеротични плак који из атика делом проминира према мезотимпанону паралелно са дугим краком инкуса.

На слици 14.3. представљена је компјутеризована томографија темпоралне кости - сагитални и коронарни пресеци код истог болесника. Уочавају се тимпаносклеротични плакови у атику (стрелица).



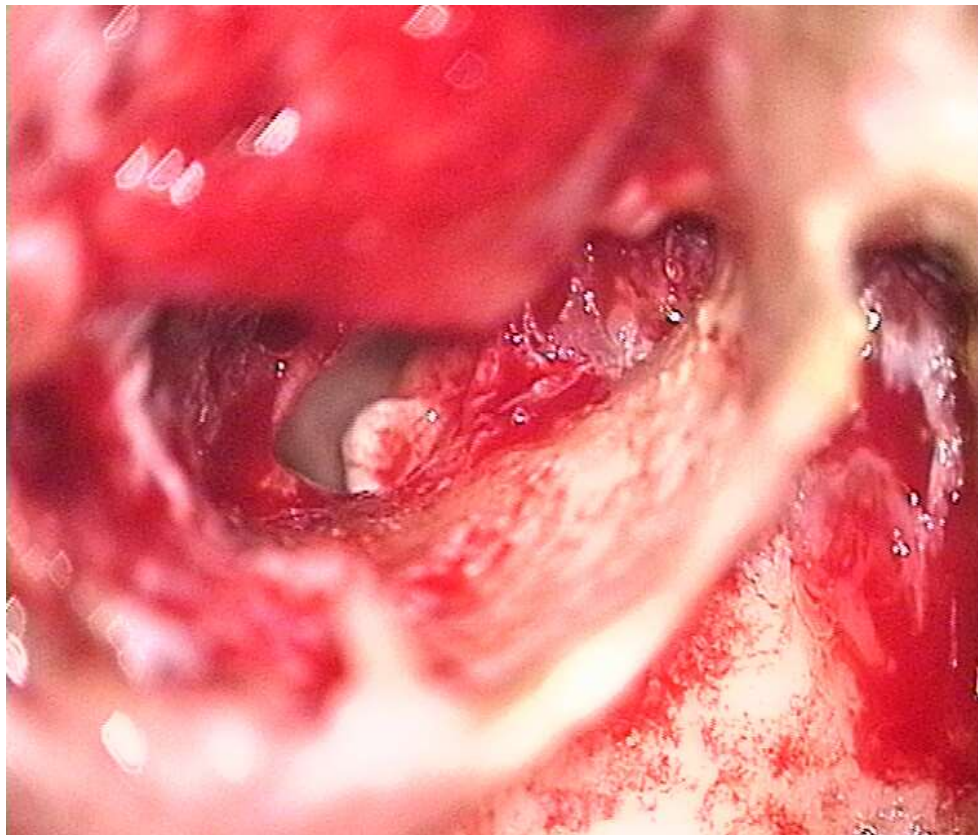
Слика 14.2. Интраоперативни налаз тимпаносклерозе локализоване у атику



Слика 14.3. Радиографски налаз тимпаносклерозе локализоване у атику

14.14.3. Тимпаносклеротични процес локализован у овалном прозору и плочици стапеса и исход оперативног лечења тимпаносклерозе

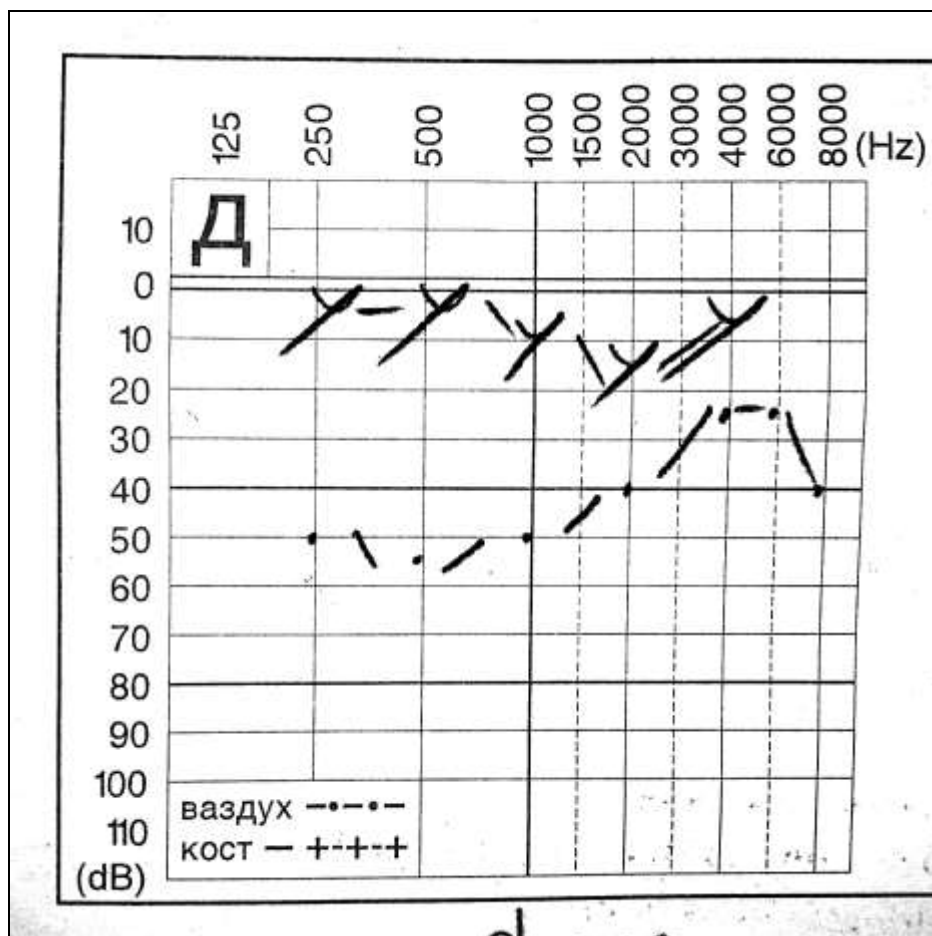
Локализацију у овалном прозору је имало укупно 23 пацијента. Део ових пацијената је дијагностикован преоперативно као отосклероза па је дијагноза тимпаносклерозе постављена интраоперативно. Ова чињеница указује на тешкоће у диференцијалној дијагностици. Наиме сваки од ових пацијената имао је уредан налаз на бубној опни, тимпанограме који се нису разликовали у односу на пацијенте са отосклерозом а радиографија мастоида по Schüller није значајно одступала од оних какве срећемо код болесника са отосклерозом. На табели 14.18. приказан је утицај тимпаносклеротичног процеса локализованог у овалном прозору на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Није нађена је статистички значајна повезаност тимпаносклерозе ограничене на овални прозор и успеха оперативног лечења ($P=0,777$) за број степени слободе 1.



Слика 14.2. Тимпаносклеротични плак локализован у овалном прозору са захватањем супраструктура стапеса

14.14.4. Мультицентрична локализација тимпаносклерозе и исход оперативног лечења

На табели 14.18. приказан је утицај мультицентричног тимпаносклеротичног процеса на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Нађена је врло статистички значајна повезаност мультицентричне тимпаносклерозе на неуспех оперативног лечења ($P=0,000$) за број степени слободе 1.



Слика 14.3. Тонални аудиограм болесника са мультицентричном локализацијом тимпаносклерозе. Разлика у коштано-ваздушној проводљивости на фреквенци од 500 Hz достиже вредност до 60 dB



А

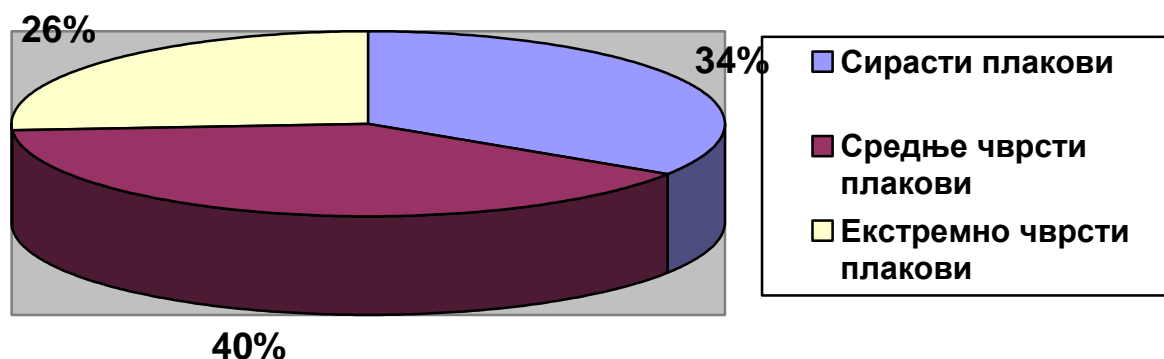
Б

**Слика 14.3. А. Отомикроскопски налаз код мултицентричне локализације Б.
Реконструкција осикларног ланца на нивоу дугог крака**

14.15. Интраоперативно уочене морфолошке карактеристике тимпаносклерозе и исход оперативног лечења

На графикону 14.19. приказана је учесталост три основне групе пацијената на основу интраоперативно уочених морфолошких карактеристика тимпаносклеротичних плоча .

Графикон 14.9. Морфолошке карактеристике тимпаносклеротичних плоча



На

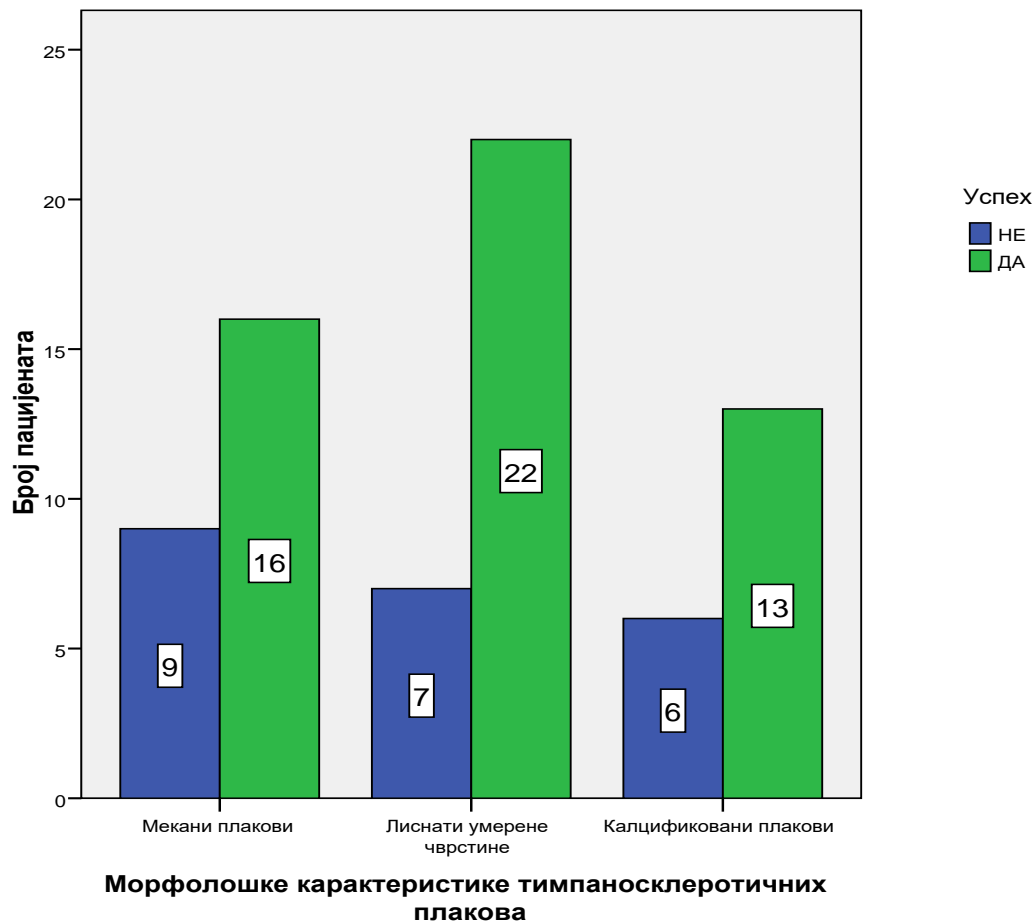
табели 14.2. приказано је преоперативно и постоперативно стање слуха у односу на интраоперативно уочене морфолошке карактеристике тимпаносклеротичних плакова

Табела 14.2. Интраоперативне морфолошке карактеристике тимпаносклеротичних плоча са преоперативним стањем слуха и постоперативним успехом

Интраоперативне морфолошке карактеристике	Број	%	Преоперативно стање слуха	Постоперативно стање слуха
Сирази плакови, холестатомском матриксу слични, меке конзистенције	25	34,25%	Ваздушна 50,8±6,2 Коштана 27,3±6,4	Ваздушна 38,6±3,8 Коштана 23,7±4,4
Плакови умерене чврстине, лиснате структуре	29	39,7%	Ваздушна 61,5±10,5 Коштана 25,7±5,6	Ваздушна 38,6±4,3 Коштана 20,7±2,4
Калцификовани плакови чврстине кости	19	28,1%	Ваздушна 65,2±8,5 Коштана 28,7±3,7	Ваздушна 44,8±7,3 Коштана 25,8±3,2

На табели 14.20. приказан је утицај интраоперативно уочених морфолошких карактеристика тимпаносклеротичног плакова на исход оперативног лечења према критеријуму Јапанског удружења отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Није нађена статистички значајна повезаност између интраоперативно нађених морфолошких карактеристика тимпаносклерозе и исхода оперативног лечења ($P=0.630$) за број степени слободе 2.

Графикон 14.20. Утицај морфолошке карактеристике тимпаносклеротичног плака на успех оперативног лечења тимпаносклерозе



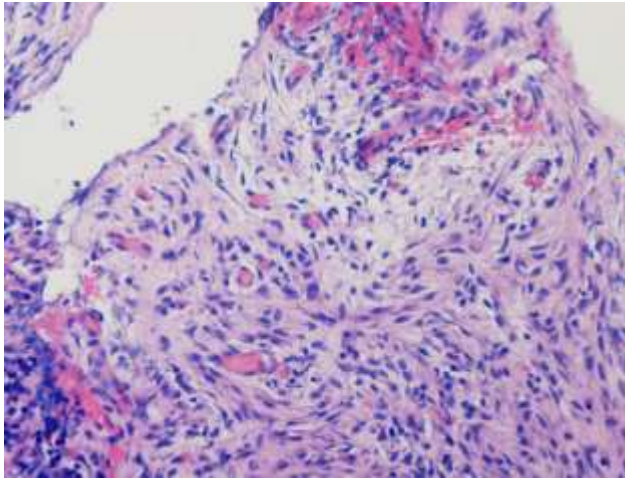
14.16. Патохистолошки налаз и исход оперативног лечења тимпаносклерозе

На Табели 14.3. приказана је учесталост три основне групе пацијената на основу резултата патохистолошког налаза тимпаносклеротичних плакова и стања слуха пре и после оперативног лечења

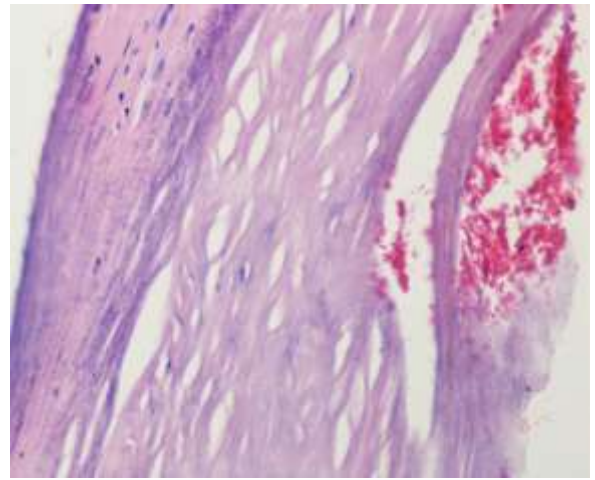
Табела 14.3. Хистолошки налаз тимпаносклеротичних плоча

Хистолошки налаз	Број пацијената	%	Преоперативно стање слуха	Постоперативно стање слуха
Губитак везивног ткива, пролиферација фибробласта и колагених влакана	29	39,7%	Ваздушна 52,8±8,2 Коштана 28,3±8,4	Ваздушна 39,6±5,8 Коштана 22,7±4,6
Фокална калцификација ирегуларно распоређених колагених влакана	27	37,0%	Ваздушна 62,5±12,5 Коштана 26,7±3,6	Ваздушна 38,6±4,3 Коштана 21,7±1,6
Хондробластима сличне ћелије, интензивне калцификације, кружног облика	17	24%	Ваздушна 65,5±12,5 Коштана 29,7±2,8	Ваздушна 42,8±8,2 Коштана 24,7±2,2

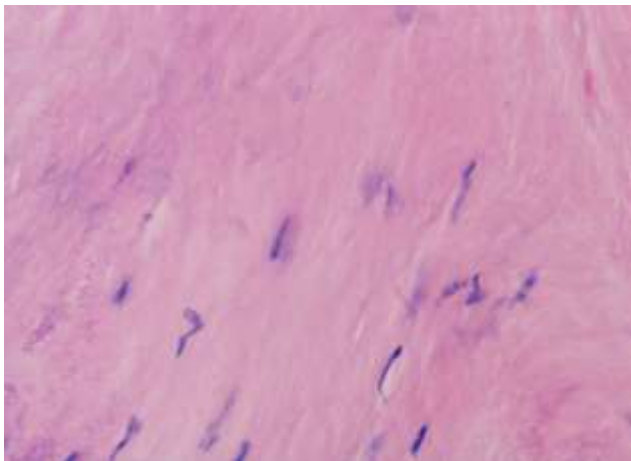
Слика14.4. Хистолошке промене у почетним стадијумима тимпаносклерозе



А. Пролиферација колагена и фибробласта са зонама старог крварења и почетним знацима калцификације (ХЕ,х5)

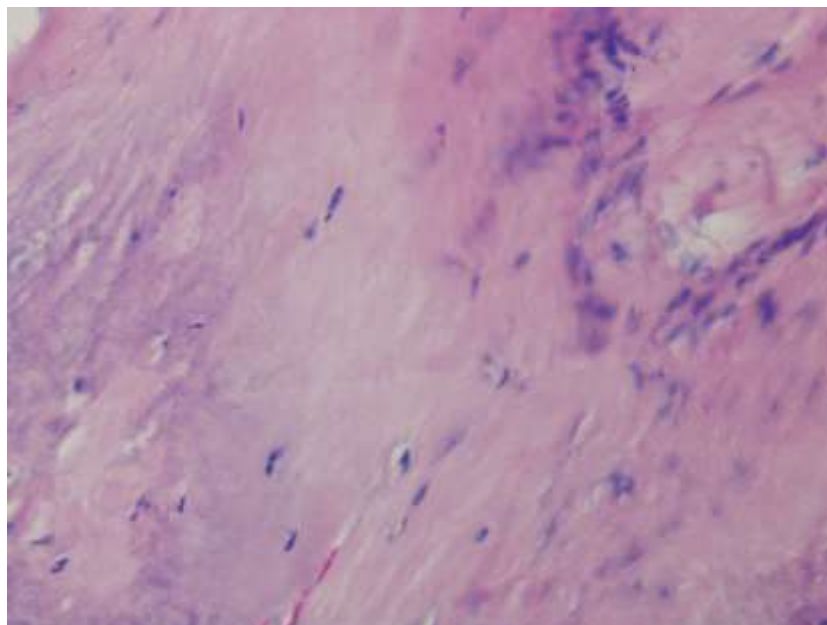
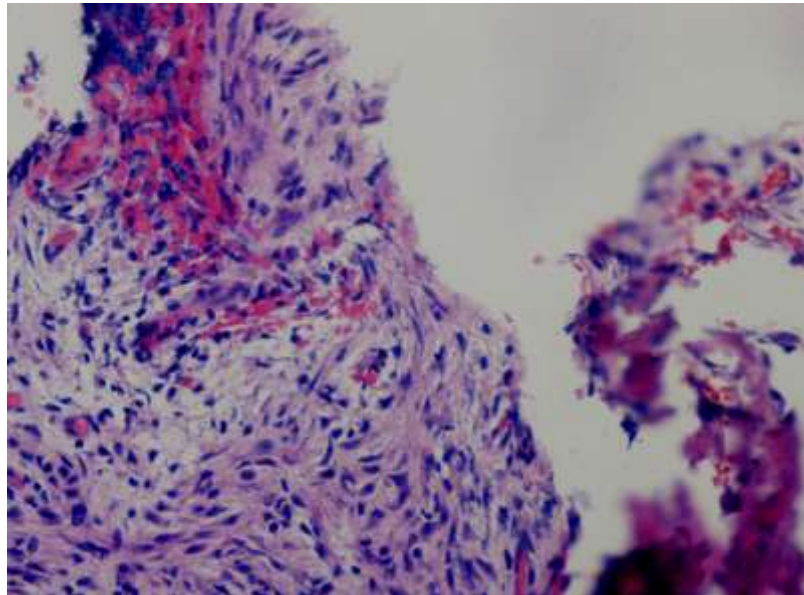


Б. Почетни знаци калцификације (ХЕ,х10)

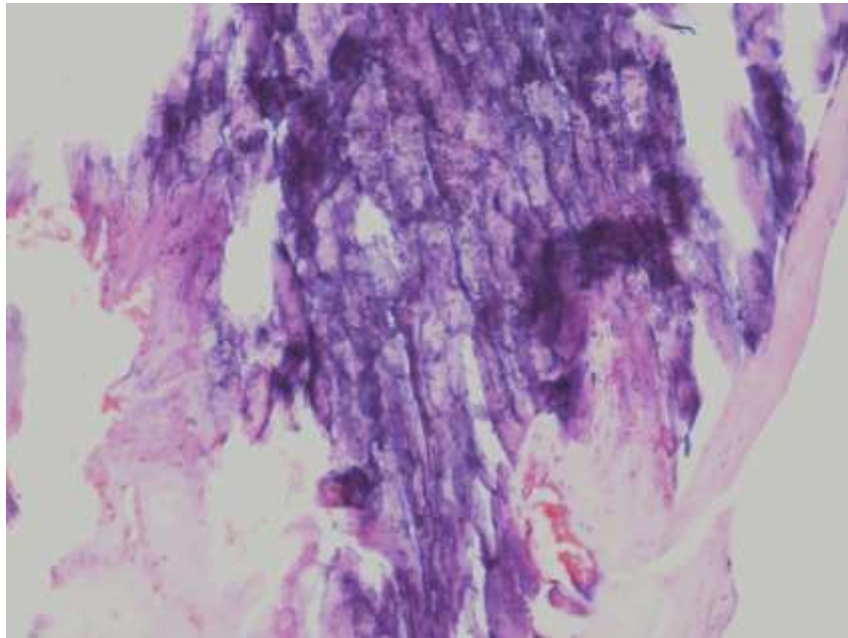
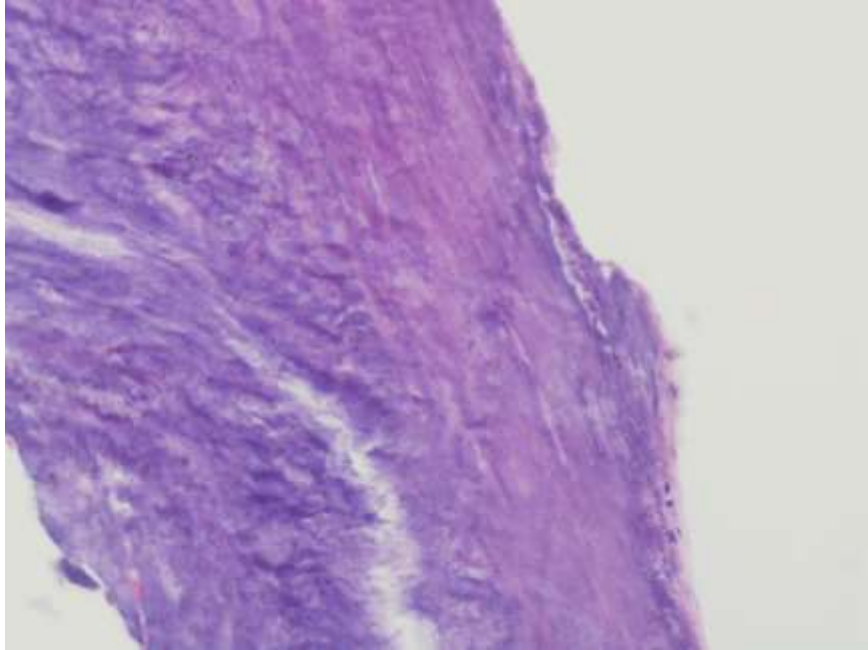


В. Почетна калцификација у облику „коштана прашина“

Слика 14.5. Ирегуларно распоређена колагена влакна са јасно видљивим зонама калцификације ХЕ 10х

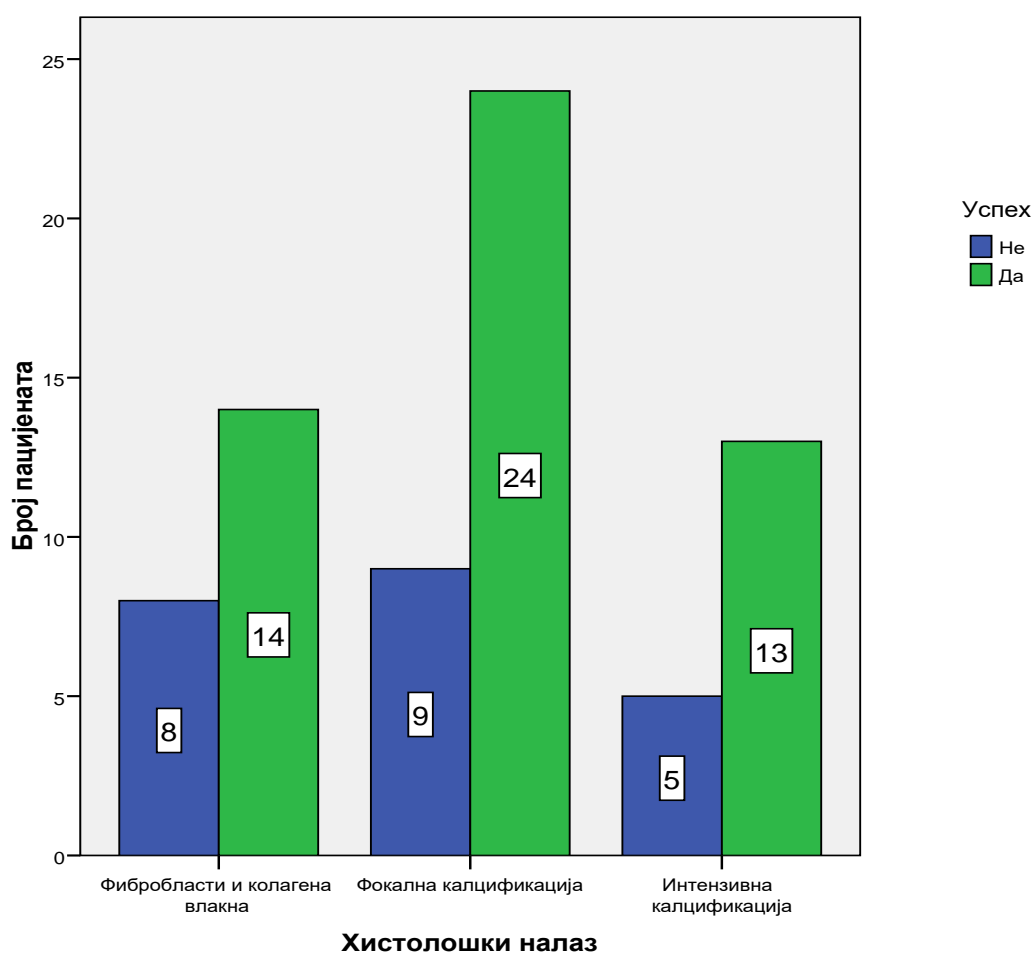


Слика 14.6. Интензивна калцификација. ХЕ, 10х



На графикону 14.21. приказан је утицај патохистолошког налаза на успех оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Није нађена је статистички значајна повезаност између хистолошког налаза и успеха оперативног лечења тимпаносклерозе ($P=0.748$) за број степени слободе 2.

Графикон 14.21. Утицај патохистолошког налаза на успех оперативног лечења тимпаносклерозе

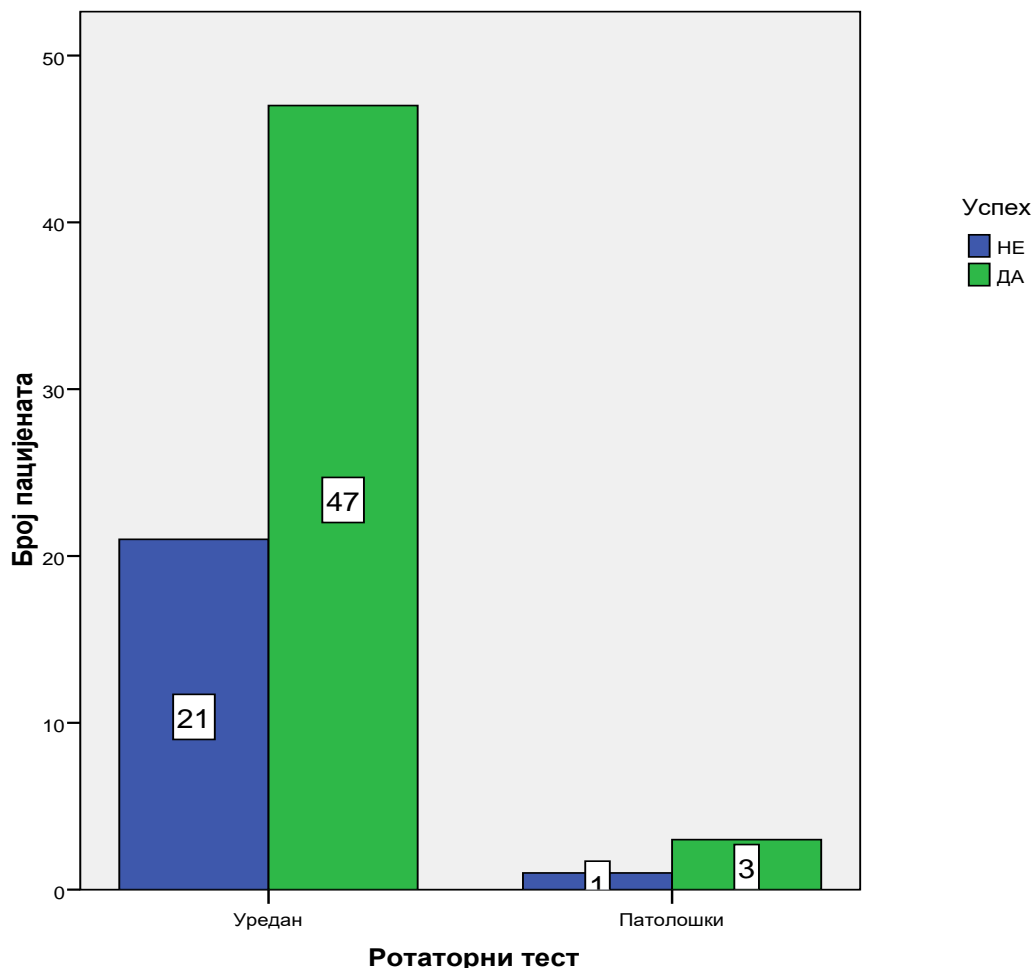


14.17. Ротаторни тест и исход оперативног лечења тимпаносклерозе

На графикону 14.22. приказан је утицај ротаторног теста на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. У анализи је коришћен χ^2

тест. Није нађена статистички значајна овеаност између ротаторног теста и успеха оперативног лечења ($P=1,000$) за број степени слободе 1.

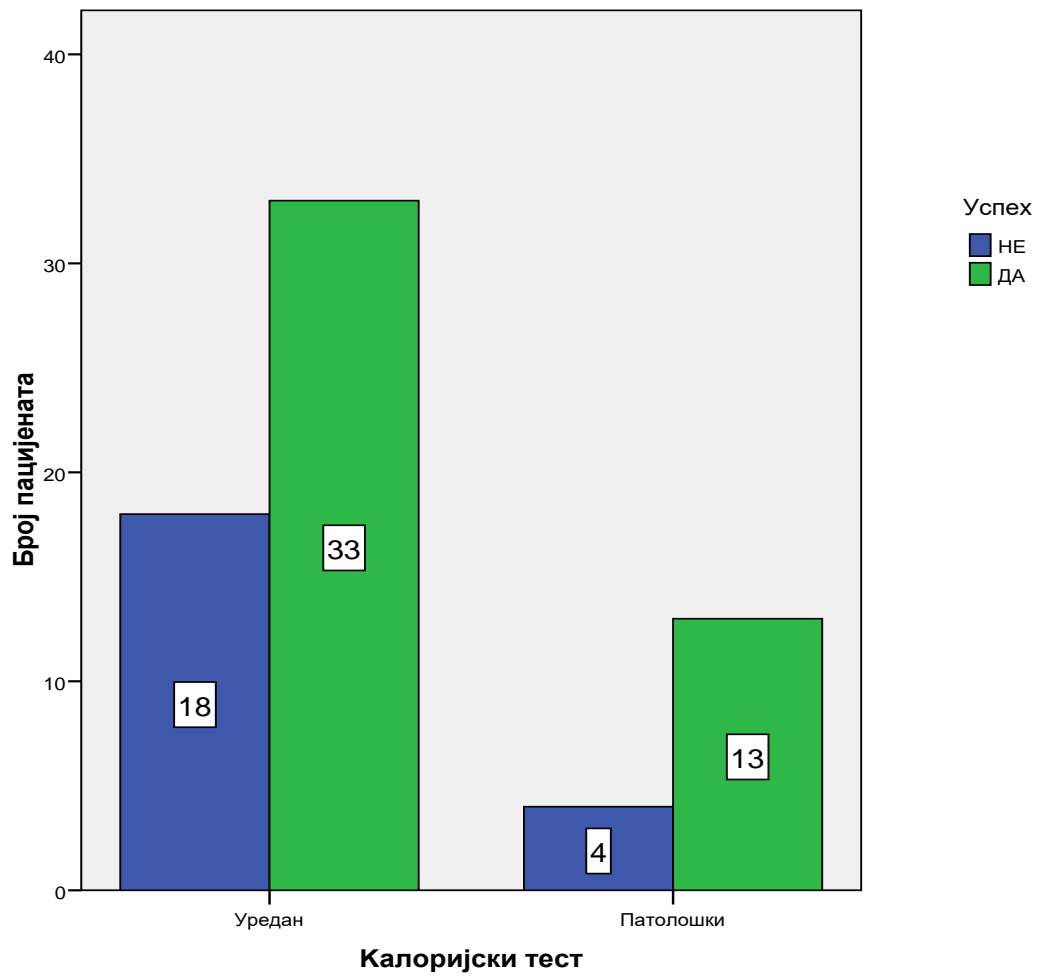
Графикон 14.22. Утицај ротаторног теста на исход оперативног лечења тимпаносклерозе



14.18. Калоријски тест и исход оперативног лечења тимпаносклерозе

На Графикону 14.23. приказан је утицај калоријског теста на исход оперативног лечења тимпаносклерозе према критеријуму Јапанског удружења отолога. У анализи је коришћен χ^2 тест. Није нађена статистички значајна повезаност између калоријског теста и успеха оперативног лечења тимпаносклерозе ($P=0.551$) за број степени слободе 1.

Графикон 14.23. Утицај калоријског теста на исход оперативног лечења тимпаносклерозе



15. Дискусија

Тимпаносклероза је болест одраслог животног доба са веома ретким јављањем у адолесцентном периоду. Доминирају пацијенти у четвртој деценији живота без статистички значајне разлике у односу на пол, мада се износе подаци о значајнијој заступљености мушке популације (31). У студији ових аутора објављен је податак о знатно чешћем оболевању мушке популације након инсерције аерационо-дренажних цевчица (71% : 39%). Аутори истичу генску основу болести и подвлаче повезаност са артериосклерозом као генски преносивом болешћу. Оба обољења сматрају крајњим исходом дугогодишњег процеса чији је иницијални фактор траума, оштећење ендотела и инфекција. Промене које се настављају едемом, хијалином дегенерацијом и каснијом калцификацијом као реакцијом везивног ткива на трауму у основи су универзална реакција ткива на било коју врсту оштећења (32).

У групи наших испитаника заступљена је животна доб између 16 и 69 година са просечном старашћу од 39 година и преминацијом мушке популације од 59% : 41%. Није било статистички значајне разлике у смислу веће инциденције мушке или женске популације. Сматрамо да је немогућност потпуног социјалног контакта разлог јављања на лечење у доби пуне радне способности.

15.1. Клиничке карактеристике

У клиничкој слици доминира оштећење слуха које крајње ретко прогредира до глувоће. У нашој серији пацијената оштећење слуха је било присутно код свих испитаника. Пацијента са потпуним губитком слуха није било. Као и према подацима из литературе и код наших испитаника вртоглавица праћена зујањем је редак симптом и јавила се у 1,6% испитаника. Код само 4 болесника (5%) јавила се секреција из ува, што је такође податак који се слаже са подацима из литературе. Мали број пацијената са секрецијом из ува је последица смањене жлездане активности али и укупног смањена броја жлезданих елемената у слузници средњег ува. Додатни разлог је ретког јављања секреције је последица смањене активности елемената инфламаторног одговара, пре свега макрофага, Т и Б лимфоцита што није случај

код хроничног секреторног отитиса, стања са високим ризиком за настанак тимпаносклерозе које карактерише појачано стварање секрета у средњем уву. (10).

Клиничке карактеристике тимпаносклерозе показују широке варијације. Типичан налаз је присуство тимпаносклеротичних плакова локализованих у парс тенси, или у облику потковице дуж анулуса, без постојања перфорације. Такав тип тимпаносклерозе је означен као затворен. У серији наших испитаника било је 68 (93%) пацијента са затвореним типом тимпаносклерозе. Мали број пацијента са отвореним типом тимпаносклерозе не одговара стварном броју пацијената са овим обољењем. Разлози лежи у чињеници да се само део пацијената са локализацијом процеса на бубној опни одлучује на оперативно лечење, јер је степен кондуктивне наглувости такав да не омета социјални контакт. Са друге стране један број ових пацијената се не дијагностикује као тимпаносклероза, већ се сврставају у друга хронична запаљенска обољења средњег ува. Највећи део пацијената са затвореним типом, њих 65 (89%), је имао карактеристичан, напред описан физикални налаз, али су виђене и минималне промене у виду хијалине дегенерације или слабије транспарентности бубне опне код 10 (11%) испитаника. Део ових пацијената је приман на лечење због експлорације средњег ува у циљу разјашњења дијагностиковане проводне наглувости, а део је у дијагностичком поступку био препознат као отосклероза. Интраоперативно је виђено постојање тимпаносклеротичних плакова фиксација оскуларног ланца намедијалном и латералном крају. У диференцијалној дијагностичком поступку тимпаносклерозе и отосклерозе од користи је калоријски тест. Налаз овог теста је уредан код тимпаносклерозе, док код отосклерозе постоје одступања зависна од степена узнатредовалости отосклеротичног процеса (30, 44).

15.2. Етиопатогенетски фактори ризика

У дугој историји проучавања тимпаносклерозе, као посебног ентитета у оквиру запаљенских болести средњег ува, многи аутори су покушали идентификовати узрочне факторе (10-22). Тако се дошло до више теорија о етиопатогенези тимпаносклерозе, почев од најстарије инфламацијске, преко механичке, биохемијске и генетске, па до новије имунолошке теорије и сазнања о улози макрофага, Т и В лимфоцита, IL6 и iNOS. Свака од тих концепција дала је ново светло на проблем тимпаносклерозе и допринела бољем схватању проблема.

Ми смо у нашој студији тражили узрочно последични везу између више ових фактора и њиховог утицаја на успех хируршког лечења. Испитали смо утицај секреторног отитиса, раније уградње аерационо-дренажних цевчица, трауме ува, запаљенских и алергијских обољења горњих респираторних путева, урађене тонзилоаденоидектомије, девиране носне преграде и урађене септопластике и хроничних запаљенских обољења средњег ува са холестеатомом на исход оперативног лечења.

Испитали смо и повезаност позитивне алергијске анамнезе и позитивних кожных проба на инхалаторне алергене и успеха хируршког лечења тимпаносклерозе. У прегледаној литератури нисмо нашли податке који су се бавили овом проблематиком. Од укупно 73 пацијента са алергијским реакцијама на инхалаторне алергене је било 10 (11%) испитаника. Према критеријуму Јапанског удружења отолога ове карактеристике нису имале утицаја на успех оперативног лечења.

Добро је позната чињеница о повезаности хроничног секреторног отитиса и тимпаносклерозе. Овом темом бавио се велики број аутора и објављено је више десетина радова (21, 23, 34, 55). Секреторна медија доводи до структуралних промена у бубној опни а читав низ заједничких фактора повезује ова два стања. Организам реагује инфламаторним и имуним одговором на оба стања с тим да су они знатно интензивнији код секреторне медије. Имунокомпетентне ћелије и медијатори инфламаторног одговора такође показују временску зависност у свом јављању. Са настанком и развојом тимпаносклерозе одговор слаби. Тако, уочена је присутност IL1, IL6, iNOS и макрофага код оба стања али у обрнутом односу. Код пацијента у одмаклом стадијуму тимпаносклерозе знатно је мања концентрација IL1, IL6, док је ситуација са iNOS обрнута, његова концентрација је знатно већа код тимпаносклерозе него код секреторног отитиса. И то је важан показатељ за уску повезаност ова два фактора. Још једна чињеница повезује ова два абнормална стања средњег ува, а то је локализација напред поменутих фактора. Неки од њих насељавају површину слузнице (IL1 и iNOS), а други дубље слојеве као што су везивно ткиво и околина тимпаносклеротичних лезија (Б и Т лимфоцити).

У серији наших пацијента било је 37 (50%) испитаника који су имали секреторну медију у детињству. Нађено је да раније обољевање од секреторне медије има високо значајан утицај на неповољан исход оперативног лечења тимпаносклерозе. Код највећег броја пацијента са хроничним секреторним отитисом долази до излечења, спонтаног или након медикаментозног или хируршког лечења (аденоидектомије са или без имплантације

аерационо-дренажних цевчица). Код осталих долазо болест напредује у правцу развоја неких од облика хроничних запаљенских процеса средњег ува.

Испитали смо повезаност раније имплантације аерационо - дренажних цевчица у детињству са успехом лечења тимпаносклерозе. Имплантација цевчица има три основна задатка : 1) да доведе до директног и непосредног побољшања слуха 2) да модификује ток болести тако што доведе до ране резолуције болести и 3) да спречи развој хроничних запаљенских промена средњег ува, укључујући и тимпаносклерозу. Ипак, тимпаносклероза се догађа у 30-53% пацијента подвргнутих овој хируршкој интервенцији. До њеног развоја долази у знатно мањем проценту (0-12%) на супротној, неоперисаној страни код истих пацијента (55) Ризик од појаве тимпаносклерозе расте уколико је трауматичнија имплантација цевчица. Додатно је повећан ризик уколико је настало крварење на бубној опни обимније аспирација секрета из средњег ува екстензивнија.

У серији наших пацијента било је 18 (13,4%) пацијента којима је рађена имплантација аерационо – дренажних цевчица у детињству. Нађена је статистички значајна повезаност са неуспехом оперативног лечења тимпаносклерозе Могуће објашњење је постојање додатних фактора ризика за развој тимпаносклерозе. Наиме, не развијају се склеротичне промене на бубној опни нити долази до развоја тимпаносклерозе код свих пацијента подвргнутих овој хируршкој процедури. Добро су познати фактори ризика за развој артериосклерозе, стања са којим тимпаносклероза показује патофизиолошке и хистолошке сличности. У случају тимпаносклерозе они нису исти али објашњавају чињеницу зашто се она не развија код свих пацијента којима су имплантиране цевчице у детињству..

Статистичком обрадом података дошли смо до закључка да је позитивна анамнеза инфекција горњих респираторних путева битан прогностички фактор хируршког лечења тимпаносклерозе. Наиме успех оперативног лечења је у обрнутој сразмери са честим инфекцијама горњих респираторних путева. Могуће објашњење лежи у чињеници да се у свакој инфекцији горњих респираторних путева ствара и ексудат и покреће извесна имунолошка реакција у средњем уву. Уз додатне олакшавајуће факторе, ексудат се у уским и равним просторима средњег ува задржава и ствара предуслове за отпочињање процеса настанка тимпаносклерозе. Долази до слабије вентилације средњег ува и оскудније пнеуматизације мастоида, што је и потврђено радовима Tosa i Stangerupa (34) који су доказали чињеницу да је добра вентилација предуслов за уредну пнеуматизацију мастоидног наставка, као и чињеницу да је мастоидни наставак слабије развијен код пацијената са тимпаносклерозом. У радовима других аутора (8) објављено ја да интраоперативно уочене морфолошке карактеристике, пре свега чврстина тимпаносклеротичних плакова, могу

значајно утицати на постоперативни успех. Истакнута је чињеница да су непосредни постоперативни резултати бољи код пацијента са меким, сирастим плаковима него код пацијената са калцификованим плаковима. Ми смо наше пацијенте поделили у три групе према интраоперативно утврђеним морфолошким карактеристикама плакова, али нисмо нашли значајну повезаност овог фактора и постоперативних резултата. Дошли смо до закључка да морфолошке карактеристике нису статистички значајан прогностички фактор. Могуће објашњење оваквих резултата лежи у познатој чињеници да се код једног ува са тимпаносклерозом најчешће налазе различите морфолошке и хистолошке форме склеротичних промена.

Урађена је анализа **хистолошких карактеристика** одстрањених плакова и њихов утицај на оперативни успех. Добијена је скоро равномерна учесталост појединих група као и равномерна дистрибуција по појединим локализацијама. У групу пацијената коју карактерише губитак везивног ткива са пролиферацијом фибробласта и колагена припало је 29 пацијената или 40%. Са фокалном калцификацијом и ирегуларно распоређеним колагеним ткивом било је 27 пацијента или 37% док је хистолошки налаз код 17 пацијената или 23,3% описан као интензивна калцификација и хондобластима сличне ћелије. Према критеријумима Јапанског удружења отолога различите хистолошке карактеристике нису имале значајног утицај на постоперативни успех. Такви резултати се срећу и у радовима других аутора (8, 36, 38). Могуће објашњење за овакве резултате лежи у чињеници да је тимпаносклероза динамичан процес и да у оквиру сваке групе са доминантно једним карактеристикама постоје и друге хистолошке форме. Та чињеница онемогућава стриктну поделу на ове три групе и даје постоперативне резултате који не праве статистички значајну разлику међу њима.

Траума ува у радовима многих аутора (8, 9, 12, 14) означена је као етиолошки фактор од значаја за настанак тимпаносклерозе. Као трауму ува у серији наших испитаника сматрали смо бласт повреде, хемијска оштећења бубне опне и средњег ува и повреде пирамиде темпоралне кости. Статистичком обрадом података, а према критеријуму Јапанског удружења отолога, нисмо нашли да траума има значајан прогностичку улогу у успеху хируршког лечења, иако је њена улога у настанку тимпаносклерозе неспорна.

15.3. Функционални прогностички фактори

Значајан прогностички фактор у серији наших пацијената је очувана функција Еустахијеве тубе. Еустахијевој туби се дуги низ година даје кључни значај у патогенези болести средњег ува. Очуване све три кључне функције Еустахијеве тубе, вентилациона, дренажна и протекциона представљају предуслов за нормално функционисање средњег ува. Процену њене функционалности је могуће урадити тимпнометрисјким тестовима, сонотубометријом и компјутеризованом томографијом. У серији наших пацијента процена је урађена на основу тимпнометријских мерења. Добијени резултати говоре у прилог статистички значајне повезаности очуване функције тубе и добрих постоперативних резултата, што потврђују и налази других аутора (12, 32).

Као додатни фактор који има улогу у вентилацији средњег ува испитивана је улога девиране носне преграде на успех оперативног лечења тимпаносклерозе. Обрађени су подаци и за пацијенте којима је у циљу преоперативне припреме за тимпаноластику због тимпаносклерозе урађена септоластика. Дуго се у стручним круговима води расправа о утицају ова два стања на болести средњег ува. Мишљења су подељена, од потпуног негирања било каквог утицаја девиране носне преграде, до става да је септоластика, када за то постоји индикација, обавезна припремна операција за тимпаноластику. У прилог другом мишљењу иде чињеница да за отварање епифарингеалног ушћа није довољна само очувана функција *m. tensora veli palatini*, већ и очувана функција дисања кроз нос. Сигурно је да септоластика не може бити припремна операција за стања као што су екстензивни холестеатом, али да треба да буде део лечења већег дела осталих запаљенских стања средњег ува када за њу постоје јасне индикације. Дугогодишњи став у нашој клиници је да септоластика предходи хируршком лечењу запаљенских обољења средњег ува, па је тако било и у серији пацијента са тимпаносклерозом. Статистичком обрадом података није добијена значајна повезаност између постојања девиране носне преграде и успеха оперативног лечења. Исти резултат је добијен и за групу пацијената којима је урађена септоластика.

У серији наших испитаника тражена је повезаност учињене тонзилоаденоидектомије у детињству, удружених болести средњег ува, као што је холестеатом и успеха оперативног лечења тимпаносклерозе. Није нађена статистички значајна повезаност између ових стања и успеха хируршког лечења тимпаносклерозе, иако је према неким подацима из литературе (38, 39) овај успех лошији уколико постоји удруженост тимпаносклерозе и других хроничних запаљенских обољења средњег ува.

Због података о могућности стварања кавитета на лабиринтном зиду средњег уха (4), испитали смо и повезаност резултата калоријског теста и успеха оперативног лечења тимпаносклерозе. Статистичком обрадом података није нађена значајна повезаност, тако да се калоријски тест не може сматрати као прогностички фактор успешности хируршког лечења тимпаносклерозе. Тимпаносклероза у ретким случајевима даје промене на коштаном зидовима лабиринта стварајући карактеристичне плоче. На мембранозном лабиринту процес не напредује даље од хијалине дегенерације.

То не важи за резултате тестирања стапедијалног рефлекса, чије одсуство представља неповољан прогностички фактор од значаја за успех оперативног лечења према резултатима наших истраживања. У серији од 73 пацијента било је 16 пацијената са одсутним стапедијалним рефлексом. Поређењем са интраоперативним налазом дошло се до закључка да су то пацијенти са локализацијом тимпаносклеротичног процеса у овалној ниши и на плочици стапеса као и пацијенти са мултицентричном локализацијом. Мобилност стапеса није у директној сразмери са екстензивношћу тимпаносклеротичног процеса. Стапес има способност очувања своје покретљивости и у ситуацијама масивних склеротичних лезија у атику. Са друге стране минималне склеротичне лезије на плочици стапеса значајно смањују његову мобилност и доводе до слабљења слуха. Код таквих локализација захваћена је и тетива стапедијуса што објашњава одсуство стапедијалног рефлекса.

15.4. Хируршки прогностички фактори

Клиничка карактеристика која се у нашем испитивању наметнула као водећи прогностички фактор је локализација тимпаносклеротичних плакова. Опште је позната чињеница да тимпаносклеротични процес има своја предилекциона места јављања као што су овални прозор, горњи делови промоторијума и латерални атик, и друга на којима се врло ретко среће, хипотимпанон, округло окно и Еустахијева туба. Могуће је и стварања кавитета у коштаном зидовима средњег уха (4) који у серији наших пацијената нису запажени. На поменутих местима тимпаносклеротични плакови могу остати клинички безначајни све до тренутка када доведу до слабије покретљивости оскуларног ланца и тиме до оштећења слуха што пацијента доводи на лечење. Оштећење слуха је тежег степена уколико дође до прекида оскуларног ланца који најчешће настаје ерозијом дугог крака инкуса. До ерозије долази услед компромитоване циркулације, јер су тимпаносклеротични плакови локализовани у

субепителним слојевима заједно са крвним судовим који снабдевају коштаном ткивом оскуларног ланца (35).

Од 73 пацијента испитана у овој студији најчешћа локализација је латерални атик (51%) што се разликује од других објављених испитивања. Добијени резултати показују да су најбољи резултати оперативног лечења тимпаносклерозе, према критеријумима Јапанског удружења отолога, постигнути у групи пацијента са мобилним стапесом и интактним оскуларним ланцем. Добри резултати се постижу и код осталих пацијената, али је у овој групи нађена висока статистичка повезаност.

Нисмо анализирали врсте хируршке технике примењене у лечењу ових пацијената, али смо се држали опште прихваћених хируршких ставова, који у случајевима тимпаносклерозе треба да буду донекле модификовани. Ако је општи став да је ерадикација патолошког процеса примарни циљ хирургије средњег ува, а потом у истом или наредном акту побољшање слуха, у случајевима тимпаносклерозе реституција трансмисионог система и побољшање слуха требало би да буде примарни циљ, јер је то и првенствени разлог јављања на лечење. Такве пацијенте не доводи на лечење секреција из ува, тегобе са одржавањем равнотеже и сличне тегобе, већ првенствено ослабљен слух и тегобе у одржавању социјалног контакта. У том циљу у групи наших пацијента примењене су различите хируршке технике, од мирингопластике, преко атикотомије, до отворене или затворене тимпанопластике. У случајевима фиксације плочице стапеса примењивали смо стапедотомију или стапедектомију са стапедопластиком и пласирали неку од стапес протеза, што је и став великог броја ауторитета у овој области (6, 42, 43), мада није мали број ни оних који предлажу мобилизацију стапеса (7, 8). Мањи број аутора помирују предходна два и износе исте резултате за обе технике, али праве значајну разлику између стапедотомије и стапедектомије у корист друге износећи боље резултате слуха и говорне дискриминације (38).

Веома се разликују подаци и самој учесталости јављања тимпаносклерозе и осталих обољења средњег ува. Треба имати у виду чињеницу да је тимпаносклероза у једном делу случајева искључиво хистолошка дијагноза код пацијената који су иницијално примљени на лечење са клиничком сликом типичном са хронично запаљење средњег ува.

Удуженост тимпаносклерозе са другим хроничним запаљенским болестима средњег ува веома варира. Износе се веома различити подаци од 3% па до 15%. Постоји више објашњења за овако велике разлике. У серији наших пацијената показало се да је удружено јављање тимпаносклерозе и холестеатома значајан прогностички фактор. Код оваквих

пацијента није реално очекивати успех хируршког лечења мерен критеријумом Јапанског удружења отолога. Холестеатом својим деструктивним растом доводи до значајних оштећења трансмисионог апарата средњег ува, а додатно присуство тимпаносклеротичних плакова даље компликује оперативни налаз и могућност реконструкције оскуларног ланца који је код сваког од ових пацијената био у већој мери деструисан. И због своје карактеристике доброг проводника звука холестеатом даје боље преоперативно стање слуха него што објективно јесте. Његовим оперативним уклањањем добијају се још слабији резултати слуха

Испитали смо и удруженост хроничних гнојних запаљеских обољења и тимпаносклерозе. За разлику од холестеатома ова врста запаљенског процеса нема прогностички значај за успех хируршког лечења. Број таквих пацијената није велики (16), а вероватно је и мањи јер у једном броју случајева резултати хистолошког прегледа покажу да се ради само о тимпаносклерози као јединственем ентитету иако је постајала секреција из ува што је довело до клиничке дијагнозе хроничног гнојног запаљења средњег ува.

16. Закључци

У току истраживања којима се бавила ова теза дошли смо до следећих закључака:

1. Свеукупни резултати хирушког лечења тимпаносклерозе показју да је то обољење средњег ува које треба хирушки лечити

ЕТИОПАТОГЕНЕТСКИ ФАКТОРИ ОД ЗНАЧАЈА ЗА УСПЕХ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА:

2. Присуство секреторног отитиса у детињству представља фактор ризика за развој тимпаносклерозе а успех оперативног лечења је у обрнутој сразмери са његовим присуством.
3. Честе инфекције горњих респираторних путева представљају неповољан прогностички фактор
4. Морфолошке и хистолошке карактеристике тимпаносклеротичних плакова немају утицаја на исход оперативног лечења

ФУНКЦИОНАЛНИ ФАКТОРИ ОД ЗНАЧАЈА ЗА УСПЕХ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА

5. Присуство стапедијалног рефлекса је значајан прогностички фактор за добар исход оперативног лечења.
6. Очувана функција Еустахијеве тубе је значајан прогностички фактор за добар исход оперативног лечења
7. Резултати калоријског и ротаторног теста немају прогностичкии значај

ХИРУРШКИ ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ ОД ЗНАЧЈА ЗА УСПЕХ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА

- 8 . На успех хируршког лечења од пресудног значаја је локализација тимпаносклеротичног процеса.
9. Локализован процес на бубној опни и латералном атику даје најбоље постоперативне резултате
10. Удруженост тимпаносклерозе са холестеатомом неповољно утиче на исход оперативног лечења док присуство других хроничних запаљенских промена нема значаја.
11. Ови прогностички фактори могу бити део будућег протокола у лечењу тимпаносклерозе.

17. Литература

1. Zolner F. Tympanosclerosis. J Laryngol Otol 1956;70:77-85.
2. Goodhill V. Pseudotosclerosis. Laryngoscop 1960;70:722-57
3. Sheehy JL, House WF. Tympanosclerosis. Arch otolaryngol 1962;76:(151-7).
4. Zaritskii LA, Avramenko LV, Dimitrenko VV. Clinicomorphological changes in adhesive otitis media and tympanosclerosis. Zh Yshn Nos Gorl Bolezn 1968.28:10-9.)
5. Gibb AG. President address. Tympanosclerosis. Proc R Soc Med 1976; 69:155-62
6. Linda M. Luxon and George G. Browning . The ear, hearing and balance. In: Micheal Gleeson ,editor . Scott-Brown s Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, seventh edition. London : Hodder Arnold 2008. p 3346-95
7. Cumings; Otolaryngology: Head and Neck Surgery, 5th ed. Mosby Elsevier. 2010. p2684-2686
8. A.Selcuk, S.Ensari, A.K.Sargan, B.Can, H.Dere. Histopatological clasification of tympanosclerotic plaques Eur Arch Otorhinolaryngol 2008;265:409-413)
9. Meyerhoff, C.S. Kim, M. Paparella. The Annals of Otology Rhinology Laryngology 87.(Pathology of chronic otitis media W.Meyerhoff No6, Part 1)
10. Sade J. Ciliary activity and middle ear clearance. Arch Otolaryngol 1967;86:128-35
11. Selcuk A. Aktogan O. Ozcan I, Giray S, G.Dere H, Ozogul C. Topical application of calcium channel blockers to reduce the progression of experimentally induced myringosclerosis et tympanosclerosis. Laryngoscope 2008 ;118(4):697-70
12. W.J. Wielinga, W. Kuipers, E.L.G.M. Tonnaer, P.H.K. Jap. An experimental model for tympanosclerosis. Acta Otolaryngol 1998;105:537-542
13. Hybasek I. Relationship of otitis media chronica secretoria to tympanosclerosis. Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univ 1969;12:135-140)
14. Schiff M, Ryan A. Polyquin J, Ctanzaro A, Ryan A. tympanosclerosis a theory of pathogenesis The annals of otology, rhinology laryngology 89;N4P2

15. Gorur K, Goruroglu O, Polat G, Vayisoglu Y, Talas DY, Guner N, Ozcan C. Evaluation of plasma fibronectin as probable indicator for tympanosclerosis. *J Laryngol Otol* 2008 Apr; 122(4):343-6
16. De Carvalho Leal M, Ferreira Bento M, da Silva Caldas Neto S, Caldas N, Alves Peixoto C, delgado Lesa FJ, Souza Leao RS, Bezzerá T. Influence of hypercalcemia in the formation of tympanosclerosis in rats. *Otol Neurotol* 2006 Jan (1); 27-32.)
17. Ahmet K, Cunyet Yneri. Genetic predisposition for tympanosclerotic degeneration. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2002). 259; 180-183. Cicek,
18. D. Cicek, Y. Vayisoglu, K. Gorur, A. Camsari, T. Orzcan, B. Akcay, A. Kara. Is there any relation between coronary atherosclerosis and tympanosclerosis. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 121-5
19. Forseni Flodin M. Macrophages and possible osteoclast differentiation in the rat bullar bone during experimental acute otitis media with reference to tympanosclerosis. *Otol Neurotol* 2002(6): 771-77
20. Forseni Flodin M, Hulcrantz M. Possible inflammatory mediators in tympanosclerotic development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002. Apr 25; 63(2): 149-54
21. G. Durcan, A. Acar, M. Turgay, M. Calguner. Human leucocyte antigens in tympanosclerosis. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 1997; 22: 62-64
22. G. Dursun A. Acar, M. Turgay, M. Çalugener. Human leucocyte antigens in tympanosclerosis. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 1997; 22: 62-64
23. M. Tos, P. Bonding, G. Poulsen. Tympanosclerosis of the drum in secretory otitis media. *The Journal of Laryngology and Otolology* 1983; 97; 489-496
24. Vincent R, Lopez A, Sperling M. Malleus ankylosis; a clinical, audiometric, histologic and surgical study of 123 cases. *Am J Otol* 1999; 20: 717-725
25. C. Mertin, A. Timoshenko, J. M. Dimollard, S. Tringali, M. Pech, J. M. Prades. Malleus head fixation: histopathology revisited. *Acta Oto-Laryngologica*, 2006; 126: 353-357
26. I. W. Chang. Tympanosclerosis. *Acta otolaryngologica* 68; 62-72

27. Cosmos E. Intracellular distribution of calcium in developing breast muscle of normal and dystrophic chickens . *J Cell Biol*23,241
28. Forseni Flodin M . Macrophages and possible osteoclast differentiation in the rat bullar bone during experimental acute otitis media with reference to tympanosclerosis *Otol Neurotol* 2002(6):771-775).
29. Moon WJ, Park DW, Lee SR, Seong JY, Song SY, Hahm Ck, Kim YS, Park CK, Tae K. Tympanosclerosis of the middle ear: Radiologic-Surgical Correlation. *J Korean Radiol Soc.*1998.feb;38(2):211-216.
30. Sheehy J.L, House WF. Tympanosclerosis . Austin DF. Reconstructive techniques for tympanosclerosis *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;97;670-4
31. Wielinga EWJ, Kerr AG. Tympanosclerosis. *Clin Otolaryngol* 1993;18:341-9):
32. A.Koc, C.Yneri. Sex distribution in children with tympanosclerosis after insertion of a tympanostomy tube *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258 :16–1
33. Wielinga EW, Derks AM, Cremers CW. Tympanosclerosis in the tympanic membranae: influence on outcome of myringoplasty. *American Journal of Otology.* 1995;16:81
34. Stangerup SE, Tos M. Treatment of secretory otitis media and pneumatisation. *Laryngoscope* 1986;96:680-4
35. K.Tsuzuku, Yanagihara, Y Hinohira, M.Sakagami. Tympanosclerosis involving the ossicular chain: mobility of the stapes in association with hearing results. *Acta Oto-Laryngologica*,2006;126:1046-1052
36. Tos L, Lau T, Arnald H, Plate S. Tympanosclerosis of the middle ear:late results and surgical treatment. *J Laryngol Otol* 1990;104:685-9.

37. H. Aslan, M. Sinan, B.Senturk, C. Obzay. Serum matrix metalloproteinases and tympanosclerosis. *The Journal of laryngology and otology*.2011;125:142-147
38. Teufert KB, De La Cruz. Tympanosclerosis: long-term hearing results after ossicular reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Mar;126(3):264-72
39. M.Tos. Importance of Eustachian tube function in Middle ear surgery. *Ear,Nose Throat surgery*.1998;77:744-746.
40. Seidentrop KH, Tardy ME, Hamilton LR. Eustachian tube function. *Arch Otolaryngol* 1968;88:386-396
41. Palva A, Karja J. Eustachian tube patency in chronic ears. *Acta otolaryngol* 1970;263:25-8.
42. M.Tos. Management of tubal function in reconstructive middle ear surgery. *J Laryngol Otol* 1980;94:25-30
43. A.Gurr, H.Hildman, T.Stark,S.Dazert. Die Therapie der Tympanosklerose.*HNO* 2008;56:651-658.
44. K.Haralampiev. Metode ispitivanja u Klinička neurologija.*Elit Medica* 2007;121-123
45. D.Djerić,S.Sanković,Dj.Polić,N.Arsović. Microstructure de la tympanosclerosa. Etude electromicroscopique. *JFORL* .Volume 43/ Numero 1/ 1994.
46. S De, J E Fenton, A S Jones. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in non-neoplastic otorhinolaryngological disease. *The journal of Laryngology&Otology* 2005;Vol.119, pp.436-442
47. I Ozcan, A Selcuk, G.Gyray.et all.The effect of topical doxycycline in the prevention of experimental tympanosclerosis. *The Laryngoscope* 2008; 118:1051-1056.

48. C. Ozcan, K.Gorur, L Cinel et all. The inhibitory effect of topical N-acetil cysteine application on myringosclerosis in perforated rat tympanic membrane. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2002; 63: 179-184
49. C. Yneri, T Beglam, M Yazici. The effect of vitamin E treatment on the development of myringosclerosis after ventilation tube insertion. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2006; 70:1045-48
50. S. Albu, G. Babaghian, F. Trabalzini. Surgical treatment of tympanosclerosis. The American Journal of otology 2000; 21:631-635
51. Smith GDL. Tympanosclerosis. J Laryngol Otol 1972;86:9-14
52. A.Piroda, G.Feri, C.Bruzi, M.Marini, G.Faggioli. Possibe relationship beetween tympanosclerosis and atherosclerosis. Acta Otolaryngol 2004;124:574-576.
53. M.Arslan, D.Tepe, E.taotan,M.Demirci, M.Caydere,H.Ystun. Evaluation of effectiviness of topical ciprofloxacin and prednisolon in the prevention of tympanosclerosis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011. DOI 10.10007/s00405-011-1889-z
54. Mattson C, Stierna P, Hellstrom S. Treatment with dexamethasone arrests the development of myringosclerosis after myringotomy. Am J Otol 2000.21:804-808
55. Shidler A, Zielhuis G, Hagard M, Bruek P. Long term effects of otitic media with effusion: otomicroscopic findings. The American Journal of otology/Volume 16,Number 3.1993.

56. Maroldi R, Farina D, Palvarina L, Marconi E, Gadola E, Menni K, Bataggia KG. Computed tomography and magnetic resonance imaging of pathologic conditions of the middle ear. *European Journal of Radiology* 40 2001;78-93

57. Offiah CE, Ramsden RT, Gillespie JE. Imaging appearances of unusual conditions of the middle and inner ear. *The British Journal of Radiology*,81.2008;504-514

58. Keskin S, Cetin H, Tore H. The correlation of temporal bone CT with surgery finding in evaluation of chronic inflammatory disease of the middle ear. *Eur Gen med* 2011;8(1):24-30