

Normal ve Timpanoplastili Timpanik Membranlarda Epitelyal Migrasyon

EPITHELIAL MIGRATION IN THE NORMAL AND OPERATED TYMPANIC MEMBRANES

Ahmet KIZILAY*, Orhan ÖZTURAN**, Levent SAYDAM***

* Yrd.Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD,

** Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD, MALATYA

*** Doç.Dr., Bayındır Tıp Merkezi, KBB Kliniği, ANKARA

Özet

Epitelyal migrasyon (EM), timpanik membran ve dış kulak yolunun temizliğini ve bütünlüğünü sağlayan fizyolojik bir fonksiyondur. EM normal kulak zarlarında genişçe araştırılmasına rağmen timpanoplastili kulak zarlarında yeteri kadar araştırılmamıştır. Timpanoplastili kulak zarlarında EM'un özellikleri ile normal kulak zarındaki EM'un özelliklerinin karşılaştırılması amaçlandı. Otuzüç olgunun 62 kulak zarında EM yönü ve hızı araştırıldı. İki grup oluşturuldu. Çalışma grubu olarak timpanoplasti +/- intakt kanal mastoidektomi yapılmış 31 kulak zarı toplandı. Kontrol grubunda ise operasyon geçirmemiş normal kulak zarları değerlendirildi. Ameliyat mikroskobu altında kulak zarlarına çini mürekkepi ile işaret konularak boya hareketi periyodik olarak takip edildi ve günlük hareket hızı mikrometre ile ölçüldü. EM hızı çalışma grubunda 0.064 mm/gün, kontrol grubunda 0.067 mm/gün olarak saptandı. İstatistiksel analizde iki grup arasında fark bulunmadı. EM pars tensada radyal yönde ve her iki grupta da benzer şekilde olduğu izlendi.

Anahtar Kelimeler: Timpanik membran, Epitelyal migrasyon, Timpanoplasti

T Klin K.B.B. 2001, 1:11-16

Summary

Epithelial migration (EM) is a physiological function which clears the tympanic membrane and the external auditory canal and maintains the integrity of these structures. Although EM had been widely investigated in normal tympanic membranes of the ears, It has not been studied sufficiently on the operated ears. This study attempts to compare the features of the EM between the operated and normal tympanic membranes. The pathways of the movement and the speed on tympanic membranes of 62 ears of 33 volunteers were investigated. Two groups were formed. In the study group, there were 31 tympanic membranes of operated ears with tympanoplasty with or without mastoidectomy. In the control group, there were 31 tympanic membranes of normal ears. The membranes were daubed with ink and they were followed periodically and measured with micrometer under magnification using an operating microscope. The speeds of the EM were found in study and control groups 0.064mm/day and 0.067 mm/day respectively. No difference was noted between two groups statistically. The pathways of the EM were determined as radially on the pars tensa region for both groups.

Key Words: Tympanic membrane, Epithelial migration, Tympanoplasty

T Klin J.E.N.T. 2001, 1:11-16

Kulak zarı ve dış kulak yolu epidermisinde, vücudun diğer bölgelerindeki epidermiste görülmeyen özel bir migrasyon hareketi vardır. Epitelyal migrasyon (EM), timpanik membran ve dış kulak yolunun temizliğini ve bütünlüğünü sağlayan fiz-

yolojik bir fonksiyondur. Kulak zarının ses dalgalarına karşı hassas vibrasyon fonksiyonunun optimum olarak yerine getirilebilmesi için, kulak zarı üzerindeki cansız keratin birikintilerinin uzaklaştırılmasını ve timpanik membran ve dış kulak yolunun medial kısmının temizliğini sağlayan bir işlemdir (1,2). Kulak zarı ve kolesteatom epitelinin in vitro hücre kültürlerinde elektron mikroskobu ile yapılan incelemede kitlesel hareket olduğu, vücudun diğer bölge epidermislerinde bu hareketin olmadığı belirtilmiş ve günlük hızın 1 mm olduğu bildirilmiştir (3,4). Klinik olarak bu özellik kulak

Geliş Tarihi: 17.02.2000

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet KIZILAY
Turgut Özal Tıp Merkezi
KBB AD,
44069, MALATYA

T Klin J.E.N.T. 2001, 1

zarı perforasyonlarının kendiliğinden kapanmasında, timpanoplasti ameliyatı sonrası greftin üzerini epitelin kaplamasında, kolesteatom oluşumunda ve ventilasyon tüplerinin atılmasında rol alır.

Rekonstrüktif kulak ameliyatları son 40 yıl içerisinde uygulanmaya başlamış ve yaygınlaşmıştır. Başarılı bir timpanoplasti ile sağlanan intakt bir timpanik membran yanında, fizyolojik öneme sahip olan epitelyal migrasyonun da normal hale gelmesi arzu edilir. EM normal kulak zarlarında genişçe araştırılmış olmasına rağmen timpanoplasti sonrasında rekonstrükte edilen yeni timpanik membranda yeteri kadar incelenmemiştir. Klinik gözlemlerimizde başarılı bir timpanoplasti ameliyatını takiben kulak zarında ve dış kulak yolunda epitel debrislerinin birikmemesi bize, timpanoplastili kulak zarında da epitelyal migrasyonun normal kulak zarı ve dış kulak yolundakine benzer şekilde olduğunu düşündürmüştür. Bu hipotezden yola çıkarak bu çalışmada normal timpanik membran ile timpanoplastili timpanik membran epitelinin migrasyon hızları ve yönleri, arada farklılık olup olmadığı araştırıldı.

Gereç-Yöntem

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında prospektif olarak yapıldı. Kulak zarında, epitelyal migrasyon yönü ve hızı 33 olgunun 62 kulağında araştırıldı. Tüm olguların ayrıntılı hikayeleri alınarak, kulak burun boğaz muayeneleri yapıldı. Olguların sistemik bir hastalığının bulunmadığı belirlendi. Olgulara araştırmanın özellikleri ve yapılacak işlemler detaylı olarak anlatıldı ve onayları alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

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

Çalışma grubunda timpanoplasti yapılan 26 olgunun kulak zarları incelendi. Tek kulağı timpanoplastili 21 olgunun 21 kulak zarı ile her iki kulağına timpanoplasti yapılmış 5 olgunun 10 kulak zarı (toplam 31 kulak zarı) çalışma grubunu oluşturdu. Timpanoplastili kulakların tümü ameliyat

öncesi kuru hale getirildikten sonra ameliyata alındı. Ameliyat öncesi iki kulak zarı totale yakın perfore, dört kulak zarı subtotal perfore, dört kulak zarında attikte retraksiyon cebi, iki kulak zarında marjinal perforasyon ve ondokuz kulak zarında santral perforasyon mevcuttu. 9 olguda orta kulakta timpanoskleroz bloğu saptandı. Üç olguda attikte kolesteatom gözlenerek temizlendi. Bir kulak zarına endaural yaklaşım, diğerlerine postaurikular yaklaşım uygulandı. 19 olguya intakt kanal mastoidektomi de yapıldı (%61). İki kulak ilk ameliyattan sonra zarın perfore olması nedeniyle ikinci kez ameliyat olmuştu. 29 olguda greft olarak temporal adale fasyası, iki olguda tragal perikondrium kullanıldı. Çalışma grubundaki kulak zarlarının 17'si sol kulak zarı, 14'ü sağ kulak zarı idi (Tablo 1). Çalışma grubundaki tüm kulak zarları intaktı ve tümünde epitelyasyon tamamlanmıştı. EM özelliği

Tablo 1. Çalışma grubundaki kulak zarlarının genel özellikleri (E.M.H. Epitelyal migrasyon hızı, mm/gün)

| No | Cinsiyet | Yaş | Sağ Kulak | Sol Kulak | E.M.H mm/Gün | Mastoidektomi |
|----|----------|-----|-----------|-----------|--------------|---------------|
| 1 | K | 34 | | + | 0.065 | + |
| 2 | K | 24 | + | | 0.060 | + |
| 3 | K | 25 | + | | 0.063 | - |
| 4 | K | 25 | | + | 0.058 | - |
| 5 | K | 38 | | + | 0.072 | + |
| 6 | K | 19 | + | | 0.065 | + |
| 7 | K | 19 | | + | 0.063 | + |
| 8 | K | 23 | + | | 0.067 | - |
| 9 | K | 23 | | + | 0.058 | + |
| 10 | K | 22 | + | | 0.061 | + |
| 11 | K | 23 | | + | 0.058 | + |
| 12 | K | 49 | + | | 0.063 | + |
| 13 | K | 49 | | + | 0.064 | + |
| 14 | K | 53 | | + | 0.070 | - |
| 15 | E | 37 | | + | 0.069 | - |
| 16 | E | 20 | | + | 0.053 | + |
| 17 | E | 21 | | + | 0.079 | - |
| 18 | E | 27 | + | | 0.071 | - |
| 19 | E | 21 | | + | 0.067 | - |
| 20 | E | 31 | + | | 0.061 | + |
| 21 | E | 31 | | + | 0.069 | + |
| 22 | E | 22 | + | | 0.063 | + |
| 23 | K | 40 | + | | 0.069 | - |
| 24 | K | 42 | + | | 0.058 | - |
| 25 | K | 37 | | + | 0.053 | - |
| 26 | K | 46 | + | | 0.061 | + |
| 27 | E | 35 | | + | 0.068 | - |
| 28 | E | 31 | + | | 0.067 | + |
| 29 | E | 35 | | + | 0.055 | + |
| 30 | E | 27 | + | | 0.059 | + |
| 31 | E | 32 | | + | 0.072 | + |

Tablo 2. Kontrol grubundaki kulak zarlarının genel özellikleri (E.M.H. Epitelyal migrasyon hızı, mm/gün)

| No | Cinsiyet | Yaş | Sağ Kulak | Sol Kulak | E.M.H Mm/gün |
|----|----------|-----|-----------|-----------|--------------|
| 1 | K | 34 | + | | 0.068 |
| 2 | K | 24 | | + | 0.061 |
| 3 | K | 38 | + | | 0.074 |
| 4 | K | 22 | | + | 0.065 |
| 5 | K | 23 | + | | 0.060 |
| 6 | K | 53 | + | | 0.071 |
| 7 | E | 20 | + | | 0.058 |
| 8 | E | 37 | + | | 0.065 |
| 9 | E | 27 | | + | 0.073 |
| 10 | E | 21 | + | | 0.074 |
| 11 | E | 22 | | + | 0.071 |
| 12 | K | 40 | | + | 0.068 |
| 13 | K | 46 | | + | 0.064 |
| 14 | E | 31 | + | | 0.072 |
| 15 | E | 35 | + | | 0.057 |
| 16 | E | 27 | | + | 0.066 |
| 17 | E | 32 | + | | 0.073 |
| 18 | K | 31 | + | | 0.067 |
| 19 | K | 31 | | + | 0.071 |
| 20 | E | 27 | + | | 0.075 |
| 21 | E | 27 | | + | 0.061 |
| 22 | E | 26 | + | | 0.080 |
| 23 | E | 26 | | + | 0.075 |
| 24 | K | 26 | + | | 0.064 |
| 25 | K | 26 | | + | 0.069 |
| 26 | K | 29 | + | | 0.067 |
| 27 | K | 29 | | + | 0.063 |
| 28 | K | 30 | + | | 0.067 |
| 29 | K | 30 | | + | 0.060 |
| 30 | K | 27 | + | | 0.060 |
| 31 | K | 27 | | + | 0.065 |

kulak ameliyatından sonra en az altı ayını dolduran olgular üzerinde çalışıldı.

Kontrol grubundaki kulak zarları kulak şikayeti olmayan ve daha önce kulak ameliyatı geçirmeyen, muayene ile normal olan 24 olgunun sağlıklı kulak zarları incelendi. Bir kulağı timpanoplastili 17 olgunun sağlıklı diğer kulak zarı ile sağlıklı 7 olgunun 14 kulak zarı (toplam 31 kulak zarı) ikinci grubu oluşturdu (Tablo 2).

Araştırmaya alınan bütün kulak zarları, ameliyat mikroskobu altında incelendi. Malleus manubriumunun üzerine ve 0.5 mm çevresine port kotonla çini mürekkebi sürüldü. Tüm olgulara 12 hafta boyunca kulaklarına su kaçırmamaları ve dış alırken vazelinli pamukla kulaklarını korumaları söylendi. Her olgu 12 hafta boyunca haftada bir kez kontrole çağrılarak yine ameliyat mikroskobu altında timpanik membranlar incelendi. Tüm olgularda

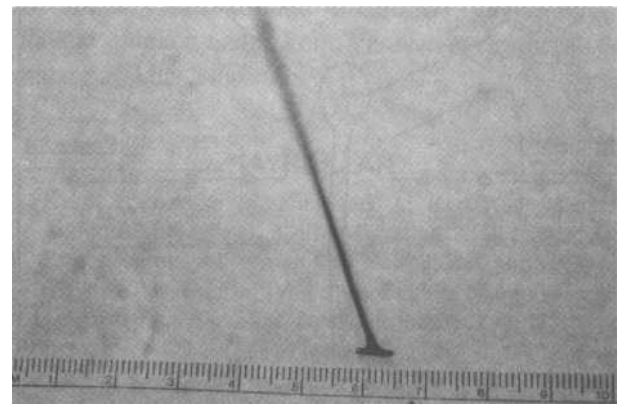
boya işaretinin hareketi gözlemlendi. Pars tensada çini mürekkebinin üç yönde hareketi (anterior, inferior ve posterior), ameliyat mikroskobu altında, anulusa ulaşıncaya kadar takip edildi. Boya işaretinin anulusa ulaştığı hafta her üç yön için saptandı ve bu mesafenin manubrium kenarına olan uzaklığı her takipte, medikal teknisyenimize yaptırdığımız ucu açılı ve ölçüm yapmaya olanak sağlayan mikrometre ile ölçülerek kaydedildi (Resim 1). Her üç yöndeki epitel hareketinin günlük hızlarının ortalaması hesaplanarak her bir kulak zarı için tek bir EM hızı milimetre/gün olarak hesaplandı. EM yönü ise her kulak zarı için pars tensada takip edilerek kaydedildi. Pars flassidada boya hareketinin hızı değerlendirilmedi.

Her iki grup arasında epitelyal migrasyon hızları istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t testi), Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis varyans analizi testi kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Olguların yaşı 19-53 arasındadır (ortalama 30.4, 19 kadın ve 14 erkek). Çalışma grubunda yaş ortalaması 31.0, kontrol grubunda 29.8'dir. Hiçbir kulak zarında araştırma boyunca infeksiyon ve akıntı gelişmedi.

EM hızı: Çalışma grubunda 0.064 mm/gün, kontrol grubunda 0.067 mm/gün bulundu. Gruplar arasında ortalama EM hız farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($t = -1.90$, $p > 0.05$). Bir kulağı timpanoplastili diğer kulağı normal olan 17 olgu-



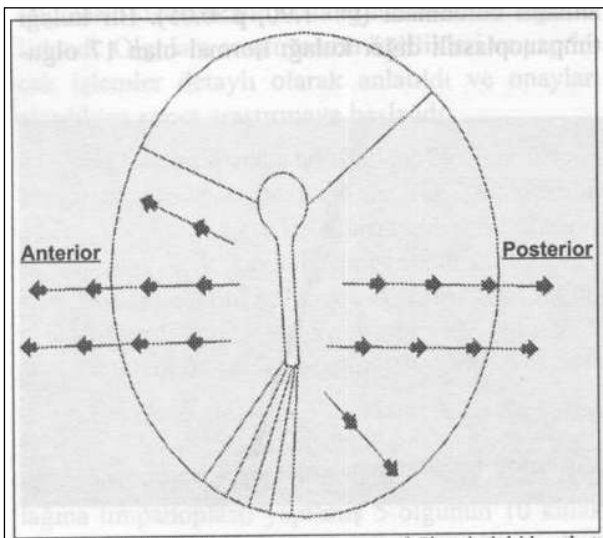
Resim 1. Kulak zarı üzerinde boya hareketinin ölçümünde kullanılan mikrometre.

nun 34 kulak zarı, birbiri ile karşılaştırıldı ve aradaki fark anlamlı değildi ($U=105$, $p>0.05$).

Çalışma grubundaki 31 miringoplastili kulak zarının 19 tanesi aynı seansta mastoidektomi yapılmış olgulardı. Çalışma grubunun kendi içinde mastoidektomi yapılanlar ile yapılmayanların EM hızları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($U=66.5$, $p>0.05$).

Sağ kulak zarı ile sol kulak zarı EM hızları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($U=101.5$, $p>0.05$). Yine cinsiyet arasında da fark tesbit edilmedi ($t=-1.92$, $p>0.05$). Yaşlar onarlı gruplara ayrılarak EM hızı değerleri karşılaştırıldığında da bir fark saptanmadı ($KW=1.62$, $P>0.05$).

EM yönü: Çini mürekkebinin tüm kulak zarlarında pars tensa bölgesinde radyal olarak hareket ettiği gözlemlendi. Anteriorda malleus manubriumunun ön kenarından anulusa doğru en kısa yolla ulaşacak şekilde radyal hareket gözlemlendi. Manubriumun inferior ve posterior kenarlarına sürülen boyanın da yine benzer şekilde anulusa en kısa yolla ulaşacak tarzda radyal hareketi izlendi. Timpanoplasti yapılan kulak zarlarında hareket yönünün normal kulak zarlarındaki gibi olduğu saptandı, fakat manubriumun tam üzerindeki hareketin yönü miringoplastili kulaklarda tam olarak değerlendirilemedi. Normal kulak zarındaki EM hareketinin yönü Şekil 1'de şematik olarak gösterildi.



Şekil 1. Epitelyal migrasyonun pars tensa bölgesindeki hareket yönleri.

Tartışma

EM kulak zarının ses dalgalarına karşı olan hassas vibrasyon fonksiyonunun optimum olarak yerine getirilebilmesi ve timpanik membran ve dış kulak yolunun bütünlüğü ve sağlığı için gerekli olan fizyolojik bir fonksiyondur (1,2).

EM yönü: Yayınlanan araştırmalarda değişik gözlemciler, insan kulak zarını boya ile işaretleyerek hareket yönünü tarif etmişlerdir. Stinson (1936), kulak zarında hareketin, kulak zarı boyunca anteriordan posteriora olduğunu bildirmiştir (5). Litton (1963), boya hareketinin umbodan perifer radyal şekilde olduğunu göstermiştir (6). Migrasyon yönü üzerine geniş bir araştırmayı Alberti 1964 yılında yapmış, önce küçük bir grupta araştırmış ve hareketin sentrifugal olduğunu gözlemiş, daha sonra büyük bir grupta yaptığı araştırmada boya hareketinin umbodan perifer radyal tarzda olduğunu bildirmiştir (6).

Michaels ve Soucek (5,6), Hopkins endoskopları ile kulak zarına boya işareti koyarak migrasyonun yönünü araştırmışlar ve manubriumun kenarlarındaki boya işaretleri, anteriorda, inferiorda ve posteriorda kulak zarının kenarına en kısa yoldan ulaşacak şekilde radyal ve sentrifugal tarzda hareket ettiğini saptamışlardır. Kakoi ve ark. (1,8) insan timpanik membran ve dış kulak yolunda immünohistokimyasal yöntemlerle, proliferasyona uğrayan hücrelerin bulunduğu bölgeleri araştırmışlar, pars tensada epidermal hücrelerin çoğalma merkezinin anulus bölgesinde ve manubrium üzerinde lokalize olduğunu, pars filassida ve dış kulak yolunda bazal tabaka ve spinoz tabakanın derin bölgelerinde üniform olarak dağıldığını bildirmişlerdir (1,7-9).

Bu çalışmada hem normal kulak zarlarında, hem de timpanoplastili kulak zarlarında pars tensada manubriumun kenarlarındaki boyanın hareketinin anterior, inferior ve posterior yönde radyal ve sentrifugal tarzda olduğu gözlemlendi.

EM hızı: Litton çalışmasında EM hızının 0.05 mm/gün olduğunu rapor etmiş, fakat hangi metodla bu hızı bulduğunu belirtmemiştir (6). Yine aynı yazar, rekürren eksternal otitli iki hastada hızın 0.01 mm'ye kadar düştüğünü bildirmiştir. Alberti, EM hızını kulak zarının literatürde belirtilen değişik parametrelerine göre, boya işaretinin bir yerden diğer yere geçişini oranlayarak hesaplamış

ve ortalama günlük migrasyon hızının 0.089 ila 0.157 mm olduğunu bildirmiştir (6). Hatta yazar kulak zarının değişik bölgelerinde EM hızını hesaplamış ve umboda hareketin periferiye göre daha yavaş olduğunu bildirmiştir. Migrasyon hızının merkezden periferiye doğru hafifçe arttığını, ortalama hızın ise bir elin baş parmağı tırnağı büyüme hızına eşit bulunduğunu kaydetmiştir. En hızlı migrasyonu dış kulak yolu anterior kemik duvarında saptamıştır (6). Michaels ve Soucek (5) yaptıkları araştırmada Hopkins endoskopları ile boya hareketini takip etmişler, fakat EM hızı için net bir rakam hesaplamamışlardır. Bu yazarlar Litton ve Alberti'nin hesaplamalarını sağlıklı bulmadıklarını kaydetmişler ve kendi çalışmalarında; manubrium anterior ve posterior kenarındaki boyanın anterior ve posterior yönde 6-7 haftada kulak zarının kenarına ulaştığını, umbodan inferiora boyanın 9-11 haftada ulaştığını rapor etmişlerdir. Endoskoplarla fotoğraf kaydının, her kontrol kaydı sırasında küçük açı farkının iki fotoğrafı karşılaştırmayı engellemesi ve yine endoskoplarla kulak zarının boyutlarının ölçülememesi nedeniyle günlük EM hızını hesaplayamadıklarını bildirmişlerdir (5).

Zi-Xiang Yi ve ark. (10) mongolian gerbilde yaptıkları kulak zarı epitelyal migrasyon araştırmasında, hayvanları yaşlarına göre üç gruba ayırmışlar ve yaşlandıkça EM hızının yavaşladığını saptamışlardır. Gençten yaşlanmaya doğru EM hızı sırasıyla 116 µm/gün, 113 µm/gün ve 86 µm/gün bulmuşlardır. Yazarlar, kulak zarı ve dışkulak yolunda keratozis ve debris birikmesinin EM hızının azalmasının en önemli faktör olduğunu belirtmektedirler. Olgularımızın dekatlara göre yapılan EMH karşılaştırılmasında yaşın önemli bir faktör olmadığı görüldü.

EM opere açık mastoid kaviterinde dahi olmaktadır. Youngs (11), yaptığı çalışmada 20 mastoid kavitenin 17'sinde EM'un gözlendiğini, tüm vakalarda hareketin medialden laterale ve dış kulak yolu girişine doğru olduğunu rapor etmiştir. Moriarty ve ark. (12) unilateral kolestatomlu olguların diğer normal kulakları ile karşılaştırmalı olarak yaptıkları EM hızı çalışmalarında; her iki tarafta da EM hızını aynı bulmuşlardır. Bu çalışmada ameliyat mikroskobu altında mikrometre yardımı ile boya işaretini anterior, inferior ve posteriordan manubriuma olan uzaklığı ölçülerek orta-

laması alındı. Normal kulak zarlarında 0.067 mm/gün ve timpanoplastili kulak zarlarında 0.064 mm/gün hızında hesaplandı. Her iki grup arasında EM hız farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatürde standart EM hızı değeri olarak bir rakam vermek mümkün değildir. Yapılan çalışmalara ölçüm metodu ve elde edilen sonuçların güvenilirliği konusunda eleştiriler getirilmektedir. Bununla birlikte çeşitli araştırmalarda elde edilen değerler yukarıda sunulmuştur. Bu değerler arasında bizim sonuçlarımızdan daha yüksek ve daha düşük değerler mevcuttur. Fakat bizim asıl amacımız; normal kulak zarları ile timpanoplastili kulak zarları arasında EM hızının değerlendirilmesidir. Elde ettiğimiz sonuçlar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Timpanoplastili kulak zarlarında epitelyal migrasyon hakkında yapılmış karşılaştırmalı bir araştırmaya, yapılan literatür taramasında rastlanmamıştır. Cura (13), makalesinde timpanoplastili zarlarda da EM hızının normal kulak zarlarındaki gibi olduğunu bildirmektedir. EM hızı bizim çalışmamızda normal ve timpanoplastili kulak zarlarında birbirine yakın değerler olarak bulunmuştur. İstatistiksel değerlendirmede normal ve timpanoplastili kulak zarlarında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç

1. EM yönü pars tensada manubrium kenarından radyal tarzda en kısa yoldan anulusa ulaşacak şekildedir. Hareket yönleri normal kulak zarı ve timpanoplastili kulak zarında benzer özelliktedir.

2. Normal ve timpanoplastili timpanik membranlar arasında EM hızı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Bu konuda literatürde yayınlanmış makale oldukça azdır; konu yeni ve ayrıntılı çalışmalara açıktır.

KAYNAKLAR

1. Kakoi H, Anniko M, Kinnefors A, Rask-Andersan H. Auditory Epidermal Cell Migration. VII. Antigen Expression of Proliferating Cell Nuclear Antigens, PCNA and Ki-67 in Human Tympanic Membrane and External Auditory Canal. Acta Otolaryngol (Stockh) 1997; 117:100-8.
2. Michaels L, Soucek S. Stratified squamous epithelium in relation to the tympanic membrane: Its development and kinetics. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 1991; 22: 135-49.

3. Proops DW, Boxall JD, Michaels L. The specific locomotive activity of tympanic membrane and cholesteatoma epithelium in tissue culture. *J Otolaryngol* 1988; 17: 140-4.
4. Proops DW, Parkinson K. Tissue cultures of human cholesteatomatous keratinocytes. *Clin Otolaryngol* 1983; 8: 165-70.
5. Michaels L, Soucek S. Auditory epithelial migration. III. Development of the stratified squamous epithelium of the tympanic membrane and external canal in the mouse. *Am J Anat* 1991; 191: 280-92.
6. Michaels L, Soucek S. Auditory epithelial migration on the human tympanic membrane. II. The existence of two discrete migratory pathways and their embryologic correlates. *Am J Anat* 1990; 189-200.
7. Kakoi H, Anniko M, Pettersson CA. Auditory epithelial migration: I. Macroscopic evidence of migration and pathways in rat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 435-8.
8. Kakoi H, Anniko M. Auditory epithelial migration: II. Morphological evidence for auditory epidermal cell migration in rat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116: 850-3.
9. Kakoi H, Anniko M. Auditory epithelial migration: IV. Light and scanning electron microscopic studies of the tympanic membrane and external auditory canal in the mouse. *ORL J Otorhynolaryngol Relat Spec* 1996; 58: 136-42.
10. Yi ZX, Shi GS, Huang CC. Age-related epithelial migration on the tympanic membrane of the mongolian gerbil. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98: 564-7.
11. Youngs R. Epithelial migration in open mastoidectomy cavities. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 286-90.
12. Moriarty BG, Johnson AP, Patel P. Patterns of epithelial migration in the unaffected ear in patients with a history of unilateral cholesteatoma. *Clin Otolaryngol* 1991; 16: 48-51.
13. Cura O. Kulak zarı ve dış kulak yolu epitelial migrasyonu. *Ankara Otolaringoloji Derneği 1. Uluslararası "Kronik otitis media ve tedavisi" Sempozyumu*. Ankara, Mayıs 1988.