

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**Rezumatul tezei de doctorat
pentru obținerea titlului științific de doctor în domeniul fundamental
ȘTIINȚE MEDICALE, domeniul MEDICINĂ**

**Implicațiile speciilor reactive ale
oxigenului în etiopatogenia
timpanosclerozei**

**Conducători științifici
Prof. Dr. Ermil Tomescu
Prof. Dr. Adriana Mureșan**

**Doctorand
Cătălin Raus**

**Cluj-Napoca
2009**

CUPRINS

Introducere

Index de abrevieri / 3

Capitolul 1. Actualități privind otitele medii / 5

- 1.1. Considerații generale / 5
- 1.2. Complicațiile otitelor / 8
- 1.3. Sechelele otitelor / 8
- 1.4. Modele experimentale de otită medie / 12

Capitolul 2. Balanța oxidanți/antioxidanți în organism / 14

- 2.1. Oxigenul element paradoxal / 14
- 2.2. Speciile reactive ale oxigenului și azotului / 16
- 2.3. Apărarea antioxidantă / 19

Capitolul 3. Metodele de cercetare / 24

- 3.1. Otita medie indusă prin miringotomie experimentală / 25
- 3.2. Otita medie indusă prin abordare via bulla timpanică / 31
- 3.3. Metodele biochimice de dozare a indicatorilor balanței oxidanți/
Antioxidanți / 33
- 3.4. Prelucrarea statistică a rezultatelor / 35

Capitolul 4. Efectul miringotomiei asupra balanței oxidanți/antioxidanți / 38

- 4.1. Obiective / 38
- 4.2. Material și metode / 38
- 4.3. Rezultate / 40
- 4.4. Discuții / 44
- 4.5. Concluzii / 52

Capitolul 5. Efectul administrării de vitamina E la animale miringotomizate și balanța oxidanți/antioxidanți / 54

- 5.1. Obiective / 54
- 5.2. Material și metode / 54
- 5.3. Rezultate / 56
- 5.4. Discuții / 67
- 5.5. Concluzii / 79

Capitolul 6. Efectul administrării de vitamina A și C la animale miringotomizate și balanța oxidanți/antioxidanți / 80

- 6.1. Obiective / 80
- 6.2. Material și metode / 80
- 6.3. Rezultate / 81
- 6.4. Discuții / 86
- 6.5. Concluzii / 91

Capitolul 7. Efectul administrării de histamină la animale miringotomizate și balanța oxidanți/antioxidanți / 92

- 7.1. Obiective / 92
- 7.2. Material și metode / 92
- 7.3. Rezultate / 93
- 7.4. Discuții / 102
- 7.5. Concluzii / 113

Capitolul 8. Modificările balanței oxidanți/antioxidanți la animale cu otită infecțioasă indusă prin administrare de streptococ / 115

- 8.1. Obiective / 115
- 8.2. Material și metode / 115
- 8.3. Rezultate / 117
- 8.4. Discuții / 129
- 8.5. Concluzii / 141

Capitolul 3

Metodele de cercetare

Otita medie indusă prin miringotomie experimentală. Miringotomia, timpanotomia sau timpanocenteza este unul din procedeele chirurgicale cele mai frecvent aplicate în tratamentul otitei medii, cu sau fără inserție de tuburi de ventilație în membrana timpanică miringotomizată.

Otita medie indusă prin abordare via bulla timpanică. Procedeele au fost folosite pentru inducerea otitei medii infecțioase prin inoculare de *Streptococcus pneumoniae*.

Indicatorii balanței oxidanți/antioxidanți la animale (din ser și din membranele timpanice) - malondialdehida (MDA) și proteinele carbonilate (PC); capacitatea de donare de hidrogen (DH) și conținutul de grupări tiol (sulfhidril) totale (SH).

Capitolul 4

Efectul miringotomiei asupra balanței oxidanți/antioxidanți

Obiective

S-au urmărit pe termen scurt:

- indicatorii pentru
 - stresul oxidativ: MDA și PC
 - apărarea antioxidantă: DH și grupările SHdin omogenatele tisulare obținute din membranele timpanice recoltate de la animale miringotomizate în momentul 0, la 6 ore, 12 ore, 24 ore și 48 ore
- spectrul celular în lichidul de lavaj, de la animale miringotomizate în momentul 0, la 12 ore, 24 ore și 48 ore

Material și metode

Pentru studiu s-au utilizat următoarele loturi:

- lot I (n = 10) – lot martor – șobolani nemiringotomizați, sacrificați inițial – momentul 0
- lot II (n = 10) – șobolani miringotomizați, sacrificați după 6 ore
- lot III (n = 10) – șobolani miringotomizați, sacrificați după 12 ore
- lot IV (n = 10) – șobolani miringotomizați, sacrificați după 24 ore
- lot V (n = 10) – șobolani miringotomizați, sacrificați după 48 ore

Rezultate

1. Miringotomia determină modificări dinamice ale balanței O/AO cu creșteri ale indicatorilor SO (MDA și PC) și scăderi ale apărării AO (DH și grupările SH) în omogenatul tisular din membranele timpanice.

2. Modificările balanței O/AO postmiringotomie urmărite pe termen scurt apar precoce de la 6 ore și evoluează în timp la 12, 24 și 48 ore.

3. Creșterea indicatorilor SO postmiringotomie este însoțită de creșterea treptată a capacității de apărare AO, pe seama DH și grupărilor SH, la 24 și 48 ore.

4. Creșterea indicatorilor biochimici ai SO postmiringotomie este asociată cu creșterea celulelor inflamatorii în spectrul celular din lichidul de lavaj timpanic la 24 și 48 ore.

Capitolul 5

Efectul administrării de vitamina E la animale miringotomizate și balanța oxidanți/antioxidanți

Obiective

S-au urmărit pe termen scurt:

- la animale nemiringotomizate cu și fără protecție topică de vitamina E, apariția și evoluția modificărilor balanței O/AO în ser și în membranele timpanice
- la animale miringotomizate cu și fără protecție topică de vitamina E, apariția și evoluția modificărilor balanței O/AO în ser și în membranele timpanice
- la animale miringotomizate cu administrare prin gavaj a vitaminei E, apariția și evoluția modificărilor balanței O/AO în ser și în membranele timpanice

Material și metode

Pentru studiu s-au utilizat următoarele loturi:

- lot I (n = 10) – lot martor – șobolani nemiringotomizați, sacrificați inițial – momentul 0
- lot II (n = 20) – șobolani nemiringotomizați, protejați cu vitamina E aplicată topic, împărțiți în două subploturi, sacrificați la 48 ore:
 - lot IIa (n = 10) – aplicație de vitamina E topic unilateral dreapta
 - lot IIb (n = 10) – aplicație de vitamina E topic bilateral
- lot III (n = 10) – șobolani martor miringotomizați dreapta, sacrificați la 48 ore
- lot IV (n = 10) – șobolani miringotomizați dreapta, protejați cu vitamina E aplicată topic, sacrificați la 48 ore
- lot V (n = 10) – șobolani miringotomizați dreapta, la care s-a administrat vitamina E prin gavaj, sacrificați la 48 ore

Rezultate

1. Miringotomia determină la 48 de ore creșterea SO pe seama MDA și modificări ale apărării AO, cu scăderi ale DH și creșteri ale grupărilor SH în omogenatele tisulare și creșteri ale MDA și scăderea apărării AO în ser.

2. Aplicarea topică de vitamina E la animale miringotomizate determină la 48 de ore, scăderea SO pe seama MDA și PC și creșterea capacității de apărare AO, pe seama grupărilor SH în omogenatele tisulare din membranele timpanice și creșterea capacității de apărare AO pe seama grupărilor SH în ser.

3. Administrarea de vitamina E prin gavaj la animalele miringotomizate nu determină scăderea SO, care se menține pe seama MDA, simultan cu scăderi semnificative ale DH în omogenatele tisulare din membranele timpanice, fără modificări semnificative ale indicatorilor balanței O/AO în ser.

4. Efectele AO ale administrării vitaminei E se manifestă la animalele miringotomizate la aplicarea locală, cu creșterea indicatorilor apărării AO atât în omogenatele tisulare, cât și în ser.

5. Efectele AO ale administrării topice a vitaminei E la animalele nemiringotomizate nu determină scăderea SO, care se menține, pe seama PC în omogenatele tisulare, simultan cu scăderea capacității de apărare AO, pe seama grupărilor SH.

6. Aplicarea topică bilaterală a vitaminei E la animalele nemiringotomizate determină în omogenatele tisulare scăderi semnificative a SO pe seama PC și a grupărilor SH, iar în ser scăderi ale PC, simultan cu creșteri ale grupărilor SH.

Capitolul 6

Efectul administrării de vitamina A și C la animale miringotomizate și balanța oxidanți/antioxidanți

Obiective

S-a urmărit pe termen scurt efectul administrării topice de vitamina A și C postmiringotomie la 48 de ore, asupra indicatorilor balanței oxidanți/antioxidanți în omogenatul tisular din membranele timpanice.

Material și metode

Pentru studiu s-au utilizat următoarele loturi:

- lot I (n = 8) – lot martor – șobolani nemiringotomizați, sacrificați inițial – momentul 0
- lot II (n = 8) – șobolani miringotomizați, sacrificați după 48 ore
- lot III (n = 10) – șobolani miringotomizați, protejați prin aplicații locale cu vitamina A, sacrificați după 48 ore
- lot IV (n = 10) – șobolani miringotomizați, protejați prin aplicații locale cu vitamina C, sacrificați după 48 ore

Rezultate

1. Miringotomia determină la 48 de ore creșterea SO pe seama MDA și modificări ale apărării AO, cu scăderi ale DH și creșteri ale grupărilor SH în omogenatele tisulare și creșteri ale MDA și scăderea apărării AO în ser.

2. Aplicarea topică de vitamina A la animale miringotomizate determină la 48 de ore în omogenatele tisulare, creșterea SO pe seama PC și scăderea capacității de apărare AO pe seama DH și a grupărilor SH.

3. Aplicarea topică de vitamina C la animale miringotomizate determină la 48 de ore în omogenatele tisulare, creșterea SO pe seama PC și scăderea capacității de apărare AO pe seama DH și a grupărilor SH.

4. În dozele utilizate – doze scăzute – se manifestă efectul prooxidant al vitaminelor A și C.

5. Utilizarea în scop terapeutic a vitaminelor A și C, în prevenirea miringosclerozei, impune tatonarea dozelor pentru stabilirea efectului antioxidant optim.

Capitolul 7

Efectul administrării de histamină la animale miringotomizate și balanța oxidanți/antioxidanți

Obiective

S-a urmărit la animale miringotomizate efectul administrării topice de histamină asupra indicatorilor balanței oxidanți/antioxidanți în omogenatul tisular din membranele timpanice și ser.

Material și metode

Pentru studiu s-au utilizat următoarele loturi:

- lot I (n = 10) – lot martor – șobolani nemiringotomizați, sacrificați inițial – momentul 0
- lot II (n = 10) – șobolani miringotomizați dreapta, sacrificați la 48 ore
- lot III (n = 10) – șobolani miringotomizați dreapta, cu administrare topică de ser fiziologic, sacrificați la 48 ore

- lot IV (n = 10) – șobolani miringotomizați dreapta, cu administrare topică de histamină sacrificați la 48 ore

Rezultate

1. Miringotomia unilaterală determină la 48 ore în omogenatele tisulare creșterea SO pe seama MDA și PC și creșterea capacității de apărare AO pe seama DH și a grupărilor SH.

2. Miringotomia unilaterală determină la 48 ore în ser creșterea SO pe seama MDA și PC și creșterea capacității de apărare AO pe seama grupărilor SH.

3. Miringotomia unilaterală și aplicarea topică de histamină determină la 48 ore în omogenatele tisulare, creșterea SO pe seama MDA și PC și scăderea capacității de apărare AO pe seama DH și a grupărilor SH.

4. Miringotomia unilaterală și aplicarea topică de histamină determină la 48 ore în ser, creșterea SO pe seama MDA și PC și scăderea capacității de apărare AO pe seama DH și a grupărilor SH.

5. Acțiunea inflamatorie și prooxidantă a histaminei în otitele medii ar putea fi contracarată prin administrări de medicamente antiinflamatoare și antihistaminice.

Capitolul 8

Modificările balanței oxidanți/antioxidanți la animale cu otită infecțioasă indusă prin administrare de streptococ

Obiective

S-au studiat pe termen scurt în omogenatele tisulare din membranele timpanice și în ser

- modificările indicatorilor balanței oxidanți/antioxidanți la animale cu otită microbiană
- modificările indicatorilor balanței oxidanți/antioxidanți la animale cu otită microbiană, protejate prin administrare topică de vitamina E

Material și metode

Pentru studiu s-au utilizat următoarele loturi:

- lot I (n = 10) – lot martor – șobolani nemiringotomizați, sacrificați inițial – momentul 0
- lot II (n = 10) – șobolani cu otită produsă prin abordare via bulla timpanică, sacrificați la 48 ore
- lot III (n = 10) – șobolani cu otită infecțioasă prin inoculare de streptococ via bulla timpanică, sacrificați la 24 ore
- lot IV (n = 10) – șobolani cu otită infecțioasă prin inoculare de streptococ via bulla timpanică, sacrificați la 48 ore
- lot V (n = 10) – șobolani cu otită infecțioasă prin inoculare de streptococ și vitamina E via bulla timpanică, sacrificați la 24 ore
- lot V (n = 10) – șobolani cu otită infecțioasă prin inoculare de streptococ și vitamina E via bulla timpanică, sacrificați la 48 ore

Rezultate

1. Otita medie indusă prin abordare via bulla timpanică determină la 48 de ore creșterea SO și creșterea apărării AO în omogenatul tisular din membrana timpanică și în sânge.

2. Otita medie infecțioasă indusă prin inoculare de streptococ determină la 48 de ore creșterea SO și scăderea apărării AO în omogenatul tisular din membrana timpanică și în sânge, comparativ cu otita medie neinfecțioasă.

3. Otita medie infecțioasă indusă prin inoculare de streptococ sub protecție de vitamina E determină la 48 ore scăderea SO în omogenatul tisular și creșterea SO în sânge, cu scăderea apărării AO atât în omogenat, cât și în sânge, comparativ cu otita medie neinfecțioasă.

4. Modificările produse în otita medie infecțioasă la 48 de ore arată creșterea SO și scăderea apărării AO atât în omogenatul tisular, cât și în sânge, comparativ cu modificările de la 24 de ore.

5. Modificările produse în otita medie infecțioasă sub protecție de vitamina E, la 48 de ore arată creșterea SO și creșterea apărării AO în omogenat, creșterea SO și scăderea apărării AO în sânge, comparativ cu valorile de la 24 de ore.

Capitolul 10

Concluzii generale

1. Miringotomia determină modificări dinamice biochimice ale balanței oxidanți/antioxidanți și modificări dinamice celulare ale spectrului celular în otitele mecanice.

2. Modificările postmiringotomie apar precoce, de la șase ore și evoluează în timp la 12, 24 și 48 ore. Sub raport biochimic se constată creșterea stresului oxidativ și scăderea apărării antioxidante față de valorile inițiale, simultan cu creșterea celulelor inflamatorii în lichidul de lavaj din urechea medie.

3. Modificările biochimice postmiringotomie la 48 de ore apar atât la nivel local, în omogenatul de membrană timpanică, cât și la nivel general, în ser, cu creșterea stresului oxidativ și scăderea apărării antioxidante.

4. Aplicarea topică locală de vitamina E la animale miringotomizate determină la 48 de ore scăderea stresului oxidativ și creșterea apărării antioxidante în omogenatele tisulare și în ser.

5. Administrarea prin gavaj a vitaminei E la animale miringotomizate determină la 48 de ore creșterea stresului oxidativ și scăderea apărării antioxidante în omogenatele din membrana timpanică, fără modificări ale balanței oxidanți/antioxidanți în ser.

6. Aplicarea topică locală de vitamina A la animale miringotomizate determină la 48 de ore creșterea stresului oxidativ și scăderea apărării antioxidante în omogenatele din membrana timpanică.

7. Aplicarea topică locală de vitamina C la animale miringotomizate determină la 48 de ore creșterea stresului oxidativ și scăderea apărării antioxidante în omogenatele din membrana timpanică.

8. Aplicarea topică de histamină la animale miringotomizate determină la 48 de ore creșterea stresului oxidativ și scăderea apărării antioxidante în omogenatele tisulare din membrana timpanică și în ser.

9. Otita medie infecțioasă produsă prin injectarea streptococului în bulla timpanică determină la 48 de ore creșterea stresului oxidativ și scăderea apărării antioxidante în omogenatele tisulare din membrana timpanică și în ser.

10. Otita medie infecțioasă produsă prin administrarea de streptococ și protecție de vitamina E determină la 48 de ore scăderea stresului oxidativ, scăderea apărării antioxidante în omogenatele tisulare și creșterea stresului oxidativ, cu scăderea apărării antioxidante în ser.

11. Aplicarea topică locală de vitamine antioxidante în otitele mecanice postmiringotomie arată efecte favorabile, protectoare, ale vitaminei E și efecte prooxidante ale vitaminelor A și C, în dozele administrate.

12. Tratamentul otitelor infecțioase trebuie să fie complex, atât local cât și general, cu antiinflamatoare, antibiotice și antioxidanți pentru menținerea homeostaziei oxidanți/antioxidanți la nivel local, în urechea medie, și la nivel general, în sânge.

13. Tratamentul otitelor atât mecanice, cât și infecțioase, trebuie instituit precoce având în vedere modificările biochimice și celulare constatate chiar de la șase ore și evoluția acestora în timp.

14. Modificările biochimice ale homeostaziei oxidanți/antioxidanți constatate impun ca tratamentul otitelor să fie instituit rapid și bine controlat pentru a preveni debutul miringosclerozei și pentru a inhiba sau reduce evoluția acesteia.

Bibliografie selectivă

1. **Daly KA, Rovers MM, Hoffman HJ et al** - Recent advances in otitis media. Epidemiology, natural history, and risk factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2005; 194:8-15.
2. **Nomura Y, Ishibashi T, Yano J et al** - Effect of myringotomy on prognosis in pediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69(1):61-64.
3. **Spratley J, Hellstrom S, Eriksson PO et al** - Myringotomy delays the tympanic membrane recovery in acute otitis media: a study in the rat model. *Laryngoscope* 2002; 112(8 Pt 1):1474-1481.
4. **Spratley J, Hellstrom S, Eriksson PO et al** - Early structural tympanic membrane reactions to myringotomy: a study in an acute otitis media model. *Acta Otolaryngol* 2002; 122(5):479-487.
5. **Lous J, Burton MJ, Felding JU et al** - Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1):CD001801.
6. **Ho KY, Tsai SM, Chai CY et al** - Clinical analysis of intratympanic tympanosclerosis: etiology, ossicular chain findings, and hearing results of surgery. *Acta Otolaryngol*. 2009; 14:1-5.
7. **Ryan AF, Ebmeyer J, Furukawa M et al** - Mouse models of induced otitis media. *Brain Res*. 2006; 1091(1):3-8.
8. **Raus C, Tomescu E, Mureșan A** - Patologia urechii în activitatea sportivă. *Palestrica Mileniului III - Civilizație și sport*, 2009; 3(37):317-319.
9. **Polat S, Oztürk O, Uneri C et al** - Determination of reactive oxygen species in myringotomized tympanic membranes: effect of vitamin E treatment. *Laryngoscope*. 2004; 114(4):720-725.
10. **Raustyte G, Hermansson A** - Development of myringosclerosis during acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a clinical otomicroscopical study using the rat model. *Medicina (Kaunas)*. 2005; 41(8):661-667.
11. **Conti M, Morand PC, Levillain P et al** - Improved Fluorometric Determination of Malonaldehyde, *Clin. Chem*. 1991, 37(7):1273-1275.
12. **Reznick AZ, Packer L** - Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol*. 1994, 233:347-357.
13. **Janaszewska A, Bartosz G** - Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. *Scand. J. Clin. Invest.* 2002; 62:231-236.
14. **Hu ML** - *Methods in Enzymology*, 1994, 233, 380-384.
15. **Kania RE, Herman P, Tran Ba Huy P et al** - Role of nitrogen in transmucosal gas exchange rate in the rat middle ear. *J Appl Physiol*. 2006; 101(5):1281-1287.
16. **Uneri C, Sari M, Akboğa J et al** - Vitamin e-coated tympanostomy tube insertion decreases the quantity of free radicals in tympanic membrane. *Laryngoscope*. 2006; 116(1):140-143.
17. **Mattsson C, Johansson C, Hellström S** - Myringosclerosis develops within 9h of myringotomy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1999; 61(1):31-36.

18. **Mattsson C, Magnuson K, Hellström S** - Myringosclerosis caused by increased oxygen concentration in traumatized tympanic membranes. Experimental study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995; 104(8):625-632.
19. **Santos PF, Leal MC, Peixoto C et al** - Otomicroscopic and histologic findings of induced myringosclerosis in rats: a critical study of an experimental model. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005; 71(5):668-674.
20. **Kaptan ZK, Emir H, Gocmen H et al** - Ginkgo biloba, a free oxygen radical scavenger, affects inflammatory mediators to diminish the occurrence of experimental myringosclerosis. *Acta Otolaryngol.* 2008; 17:1-6.
21. **Raus C, Mureşan A, Tomescu E et al** - The Effect of Rat Tympanic Membrane Perforation on Oxidants/Antioxidants Balance. *Bulletin UASVM,* 66 (1-2)/2009.
22. **Kazikdas KC, Uguz MZ, Erbil G et al** - The anti-oxidant effect of alpha-tocopherol in the prevention of experimentally induced myringosclerosis. *Otol Neurotol.* 2006; 27(6):882-886.
23. **Uneri C, Bağlam T, Yazici M** - The effect of Vitamin E treatment on the development of myringosclerosis after ventilation tube insertion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006; 70(6):1045-1048.
24. **Spratley JE, Hellström SO, Mattsson CK et al** - Topical ascorbic acid reduces myringosclerosis in perforated tympanic membranes. A study in the rat. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001; 110(6):585-591.
25. **Aladag I, Guven M, Eyibilen A et al** - Efficacy of vitamin A in experimentally induced acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71(4):623-628.
26. **Selcuk A, Akdogan O, Ozcan I et al** - Topical application of calcium channel blockers to reduce the progression of experimentally induced myringosclerosis and tympanosclerosis. *Laryngoscope.* 2008; 118(4):697-705.
27. **Raus C, Mureşan A, Tomescu E et al** - Efectul administrării topice de vitamina A și C asupra balanței oxidanți/antioxidanți la animale cu membrana timpanică perforată. *Clujul Medical,* 2009; 2:197-200.
28. **Chimona TS, Panayiotides JG, Papadakis CE et al** - Transtympanic versus intramuscular steroid administration in a histamine-induced inflammatory middle-ear model. *J Laryngol Otol.* 2007; 121(7):630-634.
29. **Griffin GH, Flynn C, Bailey RE et al** - Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4):CD003423.
30. **Cutler JL, Labadie RF** - Effects of ototopical antihistamine on otitis media in an allergic rat. *Laryngoscope.* 2008; 118(2):283-287.
31. **Wald ER, Mason EO Jr, Bradley JS et al** - US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. Acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in children's hospitals between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20(1):34-39.
32. **Jeon EJ, Park YS, Lee SK et al** - Effect of nitric oxide and peroxynitrite on mucociliary transport function of experimental otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134(1):126-131.
33. **Ozcan I, Selcuk A, Ozcan KM et al** - The effect of topical doxycycline in the prevention of experimental tympanosclerosis. *Laryngoscope.* 2008; 118(6):1051-1056.

Curriculum vitae

Nume si prenume: *Raus Catalin Dan*

Data nasterii: 14.03.1977

Locul nasterii: Nasaud , Bistrita-Nasaud

Domiciliul: Cluj-Napoca , Calea Manastur nr.87 , ap.16

Telefon, e-mail: 0742032210 , rauscatalin@yahoo.com

PARINTII:

Raus Pompei – judecator in cadrul Judecatoriei Nasaud.

Raus Georgeta Aurelia- medic specialist stomatolog.

SUDII:

Absolvent al Colegiului National George Cosbuc Nasaud .

- specialitatea informatica , obtinand calificarea de analist programator.

Absolvent al Facultatii de Medicina Generala din cadrul Universitatii de Medicina si Farmacie “Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca , promotia 2002.

Locuri de munca :

Doctorand cu frecventa al UMF “Iuliu Hatieganu” in cadrul catedrei O.R.L. incepand din anul 2003. Ulterior ,consecutiv inceperii pregatirii de medic rezident , doctorand la forma fara frecventa.

Medic rezident specialitatea chirurgie generala , Clinica Chirurgie 1 Cluj Napoca, incepand din ianuarie 2006.

Asistent universitar al U.M.F. Iuliu Hatieganu Cluj Napoca, catedra de anatomie , prin concurs, incepand cu anul 2008.

LIMBI STRAINE:

Engleza : scris – vorbit , foarte bine .

Franceza : scris-vorbit , nivel mediu.

ACTIVITATE STIINTIFICA:

- Elaborare lucrare de diploma in cadrul Catedrei de Fiziologie UMF Cluj Napoca cu titlul “Implicatiile stresului oxidativ in procesul de gestatie”.
- Doctorand UMF Cluj Napoca , in cadrul doctoratului sustinand 3 examene cat si 3 prezentari publice in cadrul manifestarilor stiintifice ale datelor din cele 3 referate elaborate pe parcursul dezvoltarii tezei.
- Participare la cursuri de perfectionare post universitare organizate de UMF Cluj Napoca (“Chirurgia surditatii” organizat de catre catedra O.R.L. ; “Implicatiile stresului oxidativ in patologia clinica” organizat de catedra de Fiziologie ; PRIME Course “Teaching and Learning – Course for Medical Educators” organizat in colaborare de catre UMF Cluj si University of Brighton)
- Publicare in calitate de prim autor a unor articole in reviste:
Raus C, Mureşan A, Tomescu E et al - The Effect of Rat Tympanic Membrane Perforation on Oxidants/Antioxidants Balance. Bulletin UASVM, 66 (1-2)/2009: 182-187. – revista indexata ISI

Raus C, Mureșan A, Tomescu E et al - Efectul administrării topice de vitamina A și C asupra balanței oxidanți/antioxidanți la animale cu membrana timpanică perforată. Clujul Medical, 2009; 2:197-200.

Raus C, Tomescu E, Mureșan A - Patologia urechii în activitatea sportivă. Palestrica Mileniului III - Civilizație și sport, 2009; 3(37):317-319. – reviste cotate B+ CNCSIS.

- Participare în calitate de co-autor la dezvoltarea cartii de întrebări grila (anatomie) pentru admiterea în cadrul U.M.F. Cluj-Napoca.
- Participare la congrese și conferințe naționale (Conferința națională ORL , simpozionul de anatomie Cluj-Napoca , congrese anuale de Anatomie , simpozioanele internaționale USAMV Cluj Napoca)

ALTE CUNOSTINTE:

- Limbaje de programare / dezvoltare pagini web.
- Sisteme de gestiune a bazelor de date.
- Cunoștințe de hardware pc.

PREOCUPARI EXTRAPROFESIONALE:

- studiu pian
- exerciții fizice/fitness.

**”IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA
FACULTY OF MEDICINE**

**Abstract of the doctoral thesis
for the obtaining of the scientific title of Doctor in the fundamental field of
MEDICAL SCIENCES, field of MEDICINE**

**Implications of reactive oxygen species
in the etiopathogeny of tympanosclerosis**

**Scientific Directors
Prof. Dr. Ermil Tomescu
Prof. Dr. Adriana Mureșan**

**Doctorand
Cătălin Raus**

**Cluj-Napoca
2009**

CONTENTS

Introduction

Index of abbreviations / 3

Chapter 1. Current issues regarding otitis media / 5

- 1.3. General considerations / 5
- 1.4. Complications of otitis / 8
- 1.5. Sequelae of otitis / 8
- 1.6. Experimental otitis media models / 12

Chapter 2. The oxidant/antioxidant balance in the organism / 14

- 2.1. Oxygen - a paradoxical element / 14
- 2.2. Reactive oxygen and nitrogen species / 16
- 2.3. Antioxidant defense / 19

Chapter 3. Research methods / 24

- 3.1. Otitis media induced by experimental myringotomy / 25
- 3.2. Otitis media induced by an approach via the tympanic bulla / 31
- 3.3. Biochemical methods for the dosage of the indicators of the oxidant/antioxidant balance / 33
- 3.4. Statistical processing of results / 35

Chapter 4. The effect of myringotomy on the oxidant/antioxidant balance / 38

- 4.6. Objectives / 38
- 4.7. Material and methods / 38
- 4.8. Results / 40
- 4.9. Discussion / 44
- 4.10. Conclusions / 52

Chapter 5. The effect of the administration of vitamin E in myringotomized animals and the oxidant/antioxidant balance / 54

- 5.6. Objectives / 54
- 5.7. Material and methods / 54
- 5.8. Results / 56
- 5.9. Discussion / 67
- 5.10. Conclusions / 79

Chapter 6. The effect of the administration of vitamins A and C in myringotomized animals and the oxidant/antioxidant balance / 80

- 6.6. Objectives / 80
- 6.7. Material and methods / 80
- 6.8. Results / 81
- 6.9. Discussion / 86
- 6.10. Conclusions / 91

Chapter 7. The effect of the administration of histamine in myringotomized animals and the oxidant/antioxidant balance / 92

- 7.6. Objectives / 92
- 7.7. Material and methods / 92
- 7.8. Results / 93
- 7.9. Discussion / 102
- 7.10. Conclusions / 113

Chapter 8. Changes in the oxidant/antioxidant balance in animals with infectious otitis induced by the administration of streptococcus / 115

- 8.6. Objectives / 115
- 8.7. Material and methods / 115
- 8.8. Results / 117
- 8.9. Discussion / 129
- 8.10. Conclusions / 141

Chapter 9. General discussion / 143
Chapter 10. General conclusions / 147
Bibliography / 150

Chapter 3

Research methods

Otitis media induced by experimental myringotomy. Myringotomy, tympanotomy or tympanocentesis is one of the most frequently used surgical procedures in the treatment of otitis media, with or without the insertion of ventilation tubes in the myringotomized tympanic membrane.

Otitis media induced by an approach via the tympanic bulla. The procedure was used for the induction of infectious otitis media by the inoculation of *Streptococcus pneumoniae*.

The indicators of the oxidant/antioxidant balance in animals (in the serum and the tympanic membranes) - malondialdehyde (MDA) and carbonylated proteins (CP); hydrogen donor capacity (HD) and the content of total thiol (sulfhydryl) groups (SH).

Chapter 4

The effect of myringotomy on the oxidant/antioxidant balance

Objectives

The following were monitored in the short term:

- the indicators for
 - oxidative stress: MDA and CP
 - antioxidant defense: HD and SH groupsfrom tissue homogenates obtained from the tympanic membranes taken from myringotomized animals at time 0, at 6 hours, 12 hours, 24 hours, and 48 hours.
- the cell spectrum in the lavage fluid of myringotomized animals at time 0, at 12 hours, 24 hours, and 48 hours.

Material and methods

For the study, the following groups were used:

- group I (n = 10) – control group – non-myringotomized rats, sacrificed initially – time 0
- group II (n = 10) – myringotomized rats, sacrificed after 6 hours
- group III (n = 10) – myringotomized rats, sacrificed after 12 hours
- group IV (n = 10) – myringotomized rats, sacrificed after 24 hours
- group V (n = 10) – myringotomized rats, sacrificed after 48 hours

Results

1. Myringotomy induces dynamic changes in the O/AO balance, with an increase in the OS indicators (MDA and CP) and a decrease in AO defense (HD and SH groups) in the tissue homogenate from tympanic membranes.

2. The changes in the O/AO balance after myringotomy monitored in the short term occur early, at 6 hours, and progress in time at 12, 24, and 48 hours.

3. The increase in the OS indicators after myringotomy is accompanied by a gradual increase in the AO defense capacity on account of HD and SH groups at 24 and 48 hours.

4. The increase in the biochemical OS indicators after myringotomy is associated with the increase of inflammatory cells in the cell spectrum from the tympanic lavage fluid at 24 and 48 hours.

Chapter 5

The effect of the administration of vitamin E in myringotomized animals and the oxidant/antioxidant balance

Objectives

The following were monitored in the short term:

- in non-myringotomized animals with and without topical vitamin E protection, the appearance and the evolution of changes in the O/AO balance in the serum and the tympanic membranes
- in myringotomized animals with and without topical vitamin E protection, the appearance and the evolution of changes in the O/AO balance in the serum and the tympanic membranes
- in myringotomized animals with vitamin E administration by gavage, the appearance and the evolution of changes in the O/AO balance in the serum and the tympanic membranes

Material and methods

For the study, the following groups were used:

- group I (n = 10) – control group – non-myringotomized rats, sacrificed initially – time 0
- group II (n = 20) – non-myringotomized rats, protected by topical vitamin E, divided into two subgroups, sacrificed at 48 hours:
 - group IIa (n = 10) – unilateral right topical vitamin E application
 - group IIb (n = 10) – bilateral topical vitamin E application
- group III (n = 10) – control rats with right ear myringotomy, sacrificed at 48 hours
- group IV (n = 10) – rats with right ear myringotomy, protected by topical vitamin E, sacrificed at 48 hours
- group V (n = 10) – rats with right ear myringotomy, in which vitamin E was administered by gavage, sacrificed at 48 hours

Results

1. Myringotomy causes at 48 hours an increase in OS on account of MDA and a change in AO defense, with a decrease in HD and an increase in SH groups in tissue homogenates and an increase in MDA and a decrease in AO defense in the serum.

2. Topical vitamin E application in myringotomized animals causes at 48 hours a decrease in OS on account of MDA and CP and an increase in AO defense capacity on account of SH groups in the tissue homogenates from tympanic membranes and an increase in AO defense capacity on account of SH groups in the serum.

3. The administration of vitamin E by gavage to myringotomized animals does not induce a decrease in OS, which is maintained on account of MDA, concomitantly with a significant decrease in HD in the tissue homogenates from the tympanic membranes, without significant changes in the indicators of the O/AO balance in the serum.

4. The AO effects of the administration of vitamin E manifest in myringotomized animals on topical application, with an increase in the indicators of AO defense in both tissue homogenates and the serum.

5. The AO effects of topical vitamin E administration in non-myringotomized animals do not result in a decrease in OS, which is maintained on account of CP in tissue

homogenates, concomitantly with a decrease in AO defense capacity on account of SH groups.

6. The bilateral topical application of vitamin E in non-myringotomized animals induces a significant decrease in OS on account of CP and SH groups in tissue homogenates, and a decrease in CP concomitantly with an increase in SH groups in the serum.

Chapter 6

The effect of the administration of vitamins A and C in myringotomized animals and the oxidant/antioxidant balance

Objectives

The short term effect of the topical administration of vitamins A and C on the indicators of the oxidant/antioxidant balance was monitored 48 hours after myringotomy in the tissue homogenate of the tympanic membranes.

Material and methods

For the study, the following groups were used:

- group I (n = 8) – control group – non-myringotomized rats, sacrificed initially – time 0
- group II (n = 8) – myringotomized rats, sacrificed after 48 hours
- group III (n = 10) – myringotomized rats, protected by topical vitamin A applications, sacrificed after 48 hours
- group IV (n = 10) – myringotomized rats, protected by topical vitamin C applications, sacrificed after 48 hours

Results

1. Myringotomy causes at 48 hours an increase in OS on account of MDA and a change in AO defense, with a decrease in HD and an increase in SH groups in tissue homogenates and an increase in MDA and a decrease in AO defense in the serum.

2. Topical vitamin A application in myringotomized animals induces at 48 hours an increase in OS on account of PC and a decrease in AO defense capacity on account of HD and SH groups in tissue homogenates.

3. Topical vitamin C application in myringotomized animals determines at 48 hours an increase in OS on account of CP and a decrease in AO defense capacity on account of HD and SH groups in tissue homogenates.

4. In the doses used – low doses – the prooxidant effect of vitamins A and C manifests.

5. The therapeutic use of vitamins A and C, in the prevention of myringosclerosis, requires the testing of doses for the determination of the optimal antioxidant effect.

Chapter 7

The effect of the administration of histamine in myringotomized animals and the oxidant/antioxidant balance

Objectives

The effect of topical histamine administration on the indicators of the oxidant/antioxidant balance was monitored in the tissue homogenate from the tympanic membranes and the serum of myringotomized animals.

Material and methods

For the study, the following groups were used:

- group I (n = 10) – control group – non-myringotomized rats, sacrificed initially – time 0
- group II (n = 10) – rats with right ear myringotomy, sacrificed at 48 hours
- group III (n = 10) – rats with right ear myringotomy, with topical administration of physiological serum, sacrificed at 48 hours
- group IV (n = 10) – rats with right ear myringotomy, with topical administration of histamine, sacrificed at 48 hours

Results

1. Unilateral myringotomy induces at 48 hours an increase in OS on account of MDA and CP and an increase in AO defense capacity on account of HD and SH groups in tissue homogenates.

2. Unilateral myringotomy determines at 48 hours an increase in OS on account of MDA and CP and an increase in AO defense capacity on account of SH groups in the serum.

3. Unilateral myringotomy and topical histamine application cause at 48 hours an increase in OS on account of MDA and CP and a decrease in AO defense capacity on account of HD and SH groups in tissue homogenates.

4. Unilateral myringotomy and topical histamine application induce at 48 hours an increase in OS on account of MDA and CP and a decrease in AO defense capacity on account of HD and SH groups in the serum.

5. The inflammatory and prooxidant action of histamine in otitis media might be counteracted by the administration of antiinflammatory and antihistaminic drugs.

Chapter 8

Changes in the oxidant/antioxidant balance in animals with infectious otitis induced by the administration of streptococcus

Objectives

The following were studied in the tissue homogenates from the tympanic membranes and the serum in the short term:

- the changes in the indicators of the oxidant/antioxidant balance in animals with microbial otitis
- the changes in the indicators of the oxidant/antioxidant balance in animals with microbial otitis, protected by topical vitamin E administration

Material and methods

For the study, the following groups were used:

- group I (n = 10) – control group – non-myringotomized rats, sacrificed initially – time 0
- group II (n = 10) – rats with otitis induced by an approach via the tympanic bulla, sacrificed at 48 hours
- group III (n = 10) – rats with infectious otitis by inoculation of streptococcus via the tympanic bulla, sacrificed at 24 hours
- group IV (n = 10) – rats with infectious otitis by inoculation of streptococcus via the tympanic bulla, sacrificed at 48 hours
- group V (n = 10) – rats with infectious otitis by inoculation of streptococcus and vitamin E via the tympanic bulla, sacrificed at 24 hours
- group VI (n = 10) – rats with infectious otitis by inoculation of streptococcus and vitamin E via the tympanic bulla, sacrificed at 48 hours

Results

1. Otitis media induced by an approach via the tympanic bulla causes at 48 hours an increase in OS and an increase in the AO defense in the tissue homogenate from the tympanic membrane and in blood.

2. Infectious otitis media induced by inoculation of streptococcus causes at 48 hours an increase in OS and a decrease in AO defense in the tissue homogenate from the tympanic membrane and in blood, compared to non-infectious otitis media.

3. Infectious otitis media induced by inoculation of streptococcus under vitamin E protection determines at 48 hours a decrease in OS in the tissue homogenate and an increase in OS in blood, with a decrease in AO defense both in the homogenate and in blood, compared to non-infectious otitis media.

4. The changes produced in infectious otitis media at 48 hours show an increase in OS and a decrease in AO defense both in the tissue homogenate and in blood, compared to changes at 24 hours.

5. The changes produced in infectious otitis media under vitamin E protection at 48 hours show an increase in OS and an increase in AO in the tissue homogenate, an increase in OS and a decrease in AO defense in blood, compared to values at 24 hours.

Chapter 10 General conclusions

1. Myringotomy determines dynamic biochemical changes in the oxidant/antioxidant balance and dynamic cellular changes in the cellular spectrum in mechanical otitis.

2. Postmyringotomy changes occur early, at 6 hours, and progress in time at 12, 24, and 48 hours. From a biochemical point of view, an increase in oxidative stress and a decrease in antioxidant defense compared to initial values are found, concomitantly with an increase in the inflammatory cells from the lavage fluid in the middle ear.

3. Biochemical changes 48 hours after myringotomy occur both at local level, in the tissue homogenate from the tympanic membrane, and at general level, in the serum, with an increase in oxidative stress and a decrease in antioxidant defense.

4. The local topical application of vitamin E in myringotomized animals causes at 48 hours a decrease in oxidative stress and an increase in antioxidant defense in tissue homogenates and the serum.

5. The administration of vitamin E by gavage in myringotomized animals determines at 48 hours an increase in oxidative stress and a decrease in antioxidant defense in the tissue homogenates from the tympanic membrane, without any changes in the oxidant/antioxidant balance in the serum.

6. Local topical vitamin A application in myringotomized animals induces at 48 hours an increase in oxidative stress and a decrease in antioxidant defense in the tissue homogenates from the tympanic membrane.

7. Local topical vitamin C application in myringotomized animals causes at 48 hours an increase in oxidative stress and a decrease in antioxidant defense in the tissue homogenates from the tympanic membrane.

8. Topical histamine application in myringotomized animals determines at 48 hours an increase in oxidative stress and a decrease in antioxidant defense in the tissue homogenates from the tympanic membrane and in the serum.

9. Infectious otitis media induced by the inoculation of the streptococcus into the tympanic bulla causes at 48 hours an increase in oxidative stress and a decrease in antioxidant defense in the tissue homogenates from the tympanic membrane and in the serum.

10. Infectious otitis media produced by the administration of the streptococcus and vitamin E protection results at 48 hours in a decrease in oxidative stress, a decrease in

antioxidant defense in tissue homogenates and an increase in oxidative stress, with a decrease in antioxidant defense in the serum.

11. The local topical application of antioxidant vitamins in mechanical otitis after myringotomy shows favorable protecting effects of vitamin E and prooxidant effects of vitamins A and C, in the administered doses.

12. The treatment of infectious otitis should be complex, both at local and general level, with antiinflammatory drugs, antibiotics and antioxidants for the maintenance of oxidant/antioxidant homeostasis at local level, in the middle ear, and at general level, in blood.

13. The treatment of both mechanical and infectious otitis should be initiated early, given the biochemical and cellular changes found as early as at 6 hours and their evolution in time.

14. The biochemical changes found in oxidant/antioxidant homeostasis require a rapid and well controlled institution of treatment for otitis in order to prevent the onset of myringosclerosis and inhibit or reduce its evolution.

Selective bibliography

34. **Daly KA, Rovers MM, Hoffman HJ et al** - Recent advances in otitis media. Epidemiology, natural history, and risk factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2005; 194:8-15.
35. **Nomura Y, Ishibashi T, Yano J et al** - Effect of myringotomy on prognosis in pediatric acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69(1):61-64.
36. **Spratley J, Hellstrom S, Eriksson PO et al** - Myringotomy delays the tympanic membrane recovery in acute otitis media: a study in the rat model. *Laryngoscope* 2002; 112(8 Pt 1):1474-1481.
37. **Spratley J, Hellstrom S, Eriksson PO et al** - Early structural tympanic membrane reactions to myringotomy: a study in an acute otitis media model. *Acta Otolaryngol* 2002; 122(5):479-487.
38. **Lous J, Burton MJ, Felding JU et al** - Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1):CD001801.
39. **Ho KY, Tsai SM, Chai CY et al** - Clinical analysis of intratympanic tympanosclerosis: etiology, ossicular chain findings, and hearing results of surgery. *Acta Otolaryngol*. 2009; 14:1-5.
40. **Ryan AF, Ebmeyer J, Furukawa M et al** - Mouse models of induced otitis media. *Brain Res*. 2006; 1091(1):3-8.
41. **Raus C, Tomescu E, Mureşan A** - Patologia urechii în activitatea sportivă. *Palestrica Mileniului III - Civilizație și sport*, 2009; 3(37):317-319.
42. **Polat S, Oztürk O, Uneri C et al** - Determination of reactive oxygen species in myringotomized tympanic membranes: effect of vitamin E treatment. *Laryngoscope*. 2004; 114(4):720-725.
43. **Raustyte G, Hermansson A** - Development of myringosclerosis during acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: a clinical otomicroscopical study using the rat model. *Medicina (Kaunas)*. 2005; 41(8):661-667.
44. **Conti M, Morand PC, Levillain P et al** - Improved Fluorometric Determination of Malonaldehyde, *Clin. Chem*. 1991, 37(7):1273-1275.
45. **Reznick AZ, Packer L** - Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol*. 1994, 233:347-357.
46. **Janaszewska A, Bartosz G** - Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. *Scand. J. Clin. Invest*. 2002; 62:231-236.

47. **Hu ML** - Methods in Enzymology, 1994, 233, 380-384.
 48. **Kania RE, Herman P, Tran Ba Huy P et al** - Role of nitrogen in transmucosal gas exchange rate in the rat middle ear. *J Appl Physiol*. 2006; 101(5):1281-1287.
 49. **Uneri C, Sari M, Akboğa J et al** - Vitamin e-coated tympanostomy tube insertion decreases the quantity of free radicals in tympanic membrane. *Laryngoscope*. 2006; 116(1):140-143.
 50. **Mattsson C, Johansson C, Hellström S** - Myringosclerosis develops within 9h of myringotomy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1999; 61(1):31-36.
 51. **Mattsson C, Magnuson K, Hellström S** - Myringosclerosis caused by increased oxygen concentration in traumatized tympanic membranes. Experimental study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995; 104(8):625-632.
 52. **Santos PF, Leal MC, Peixoto C et al** - Otomicroscopic and histologic findings of induced myringosclerosis in rats: a critical study of an experimental model. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005; 71(5):668-674.
 53. **Kaptan ZK, Emir H, Gocmen H et al** - Ginkgo biloba, a free oxygen radical scavenger, affects inflammatory mediators to diminish the occurrence of experimental myringosclerosis. *Acta Otolaryngol*. 2008; 17:1-6.
 54. **Raus C, Mureşan A, Tomescu E et al** - The Effect of Rat Tympanic Membrane Perforation on Oxidants/Antioxidants Balance. *Bulletin UASVM*, 66 (1-2)/2009.
 55. **Kazikdas KC, Uguz MZ, Erbil G et al** - The anti-oxidant effect of alpha-tocopherol in the prevention of experimentally induced myringosclerosis. *Otol Neurotol*. 2006; 27(6):882-886.
 56. **Uneri C, Bağlam T, Yazici M** - The effect of Vitamin E treatment on the development of myringosclerosis after ventilation tube insertion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70(6):1045-1048.
 57. **Spratley JE, Hellström SO, Mattsson CK et al** - Topical ascorbic acid reduces myringosclerosis in perforated tympanic membranes. A study in the rat. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001; 110(6):585-591.
 58. **Aladag I, Guven M, Eyibilen A et al** - Efficacy of vitamin A in experimentally induced acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007; 71(4):623-628.
 59. **Selcuk A, Akdogan O, Ozcan I et al** - Topical application of calcium channel blockers to reduce the progression of experimentally induced myringosclerosis and tympanosclerosis. *Laryngoscope*. 2008; 118(4):697-705.
 60. **Raus C, Mureşan A, Tomescu E et al** - Efectul administrării topice de vitamina A și C asupra balanței oxidanți/antioxidanți la animale cu membrana timpanică perforată. *Clujul Medical*, 2009; 2:197-200.
 61. **Chimona TS, Panayiotides JG, Papadakis CE et al** - Transtympanic versus intramuscular steroid administration in a histamine-induced inflammatory middle-ear model. *J Laryngol Otol*. 2007; 121(7):630-634.
 62. **Griffin GH, Flynn C, Bailey RE et al** - Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (4):CD003423.
 63. **Cutler JL, Labadie RF** - Effects of ototopical antihistamine on otitis media in an allergic rat. *Laryngoscope*. 2008; 118(2):283-287.
 64. **Wald ER, Mason EO Jr, Bradley JS et al** - US Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. Acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in children's hospitals between 1994 and 1997. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(1):34-39.
 65. **Jeon EJ, Park YS, Lee SK et al** - Effect of nitric oxide and peroxy nitrite on mucociliary transport function of experimental otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 134(1):126-131.
- Ozcan I, Selcuk A, Ozcan KM et al** - The effect of topical doxycycline in the prevention of experimental tympanosclerosis. *Laryngoscope*. 2008; 118(6):1051-1056.

Curriculum vitae

NAME: *Raus Catalin Dan*

Born 14.03.1977

Birthplace: Nasaud , Bistrita-Nasaud

Adress: Cluj-Napoca , Calea Manastur nr.87 , ap.16

Phone, e-mail: 0742032210 , rauscatalin@yahoo.com

PARENTS:

Raus Pompei – judge , Nasaud Courtlaw.

Raus Georgeta Aurelia- specialist stomatologist.

SUDIES:

Absolvent of “National George Cosbuc” College , Nasaud .

- computers and programming specialization. .

Absolvent - the Faculty of Medicine of U.M.F. “Iuliu Hatieganu” Cluj Napoca , 2002 promotion.

Workplaces:

Postgraduate study , “doctorate with attendance” in U.M.F. “Iuliu Hatieganu” , E.N.T. department , starting from 2003.

Intern doctor , “rezidentiat” studies of medicine in general surgery, Surgery Clinic no.1 Cluj Napoca, starting January 2006.

Assistant professoral/ junior lecturer U.M.F. Iuliu Hatieganu Cluj Napoca, Anatomy, starting from 2008.

FOREIGN LANGUAGES:

English: talk/write , good skills .

French : talk/write , medium skills.

SCIENTIFIC ACTIVITY:

- Elaboration of the license thesis with the title “Implications of oxidative stress in gestation” ,with the help of Physiology departament UMF Cluj Napoca.
- Doctoral studies in UMF Cluj Napoca , meanwhile taking 3 exams and elaborating 3 public referates/reports regarding the studied issues .
- Participation at postgraduate courses organized by UMF Cluj Napoca (“Ear surgery” - at E.N.T. department ; “Implications of oxidative stress in clinical pathology” Physiology departament ; PRIME Course “Teaching and Learning – Course for Medical Educators” organized by UMF Cluj and University of Brighton)
- Publication of articles :
 - Raus C, Mureşan A, Tomescu E et al – “The Effect of Rat Tympanic Membrane Perforation on Oxidants/Antioxidants Balance”. Bulletin UASVM, 66 (1-2)/2009: 182-187. – publication indexed ISI
 - Raus C, Mureşan A, Tomescu E et al – “Efectul administrării topice de vitamina A și C asupra balanței oxidanți/antioxidanți la animale cu membrana timpanică perforată”. Clujul Medical, 2009; 2:197-200.

Raus C, Tomescu E, Mureșan A – “Patologia urechii în activitatea sportivă”. “Palestrica Mileniului III - Civilizație și sport”, 2009; 3(37):317-319. – publications B+ CNCSIS.

- Participation as joint author in development of test book of Anatomy U.M.F. Cluj for the students candidates.
- Attend seminars, symposia and congresses (National Conference E.N.T. , Anatomy Symposium Cluj-Napoca , anatomy yearly congresses , international symposia USAMV Cluj Napoca)

OTHER SKILLS:

- PC programming/ web pages design.
- Data bases systems.
- PC hardware knowledge.

HOBBIES:

- Playing piano
- Fitness training.