



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**ADENOİD DOKUSUNDA FRAKTALKİN VE RESEPTÖRÜNÜN
EKSPRESYONUNUN KRONİK EFÜZYONLU OTİTİS MEDİA
GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat İNAN

**ANKARA
2016**



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**ADENOİD DOKUSUNDA FRAKTALKİN VE RESEPTÖRÜNÜN
EKSPRESYONUNUN KRONİK EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA
GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat İNAN

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Seda TÜRKOĞLU BABAKURBAN

ANKARA

2016

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı uzmanlık eğitimim süresince akademik ve kişisel gelişimime önemli katkılarda bulunan, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki hayatımda duruşunu her zaman örnek alacağım anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Levent Naci Özlüoğlu'na teşekkür ederim.

Eğitimime ve çalışmalarına olan katkılarından dolayı, aynı zamanda tez danışmanım olan, yurtdışında bereber eğitim görme fırsatı bulduğum Yrd. Doç. Dr. Seda Türkoğlu Babakurban'a;

Eğitim sürecim boyunca desteğini her anlamda, her zaman hissettiğim ve tez çalışmamı birlikte yürüttüğüm Prof. Dr. Selim Sermed Erbek'e;

Bu süreçte eğitimime ve kişisel gelişimime olan katkıları sonsuz, birbirinden farklı özellikleriyle meslek hayatıma yön verecek olan Prof. Dr. Erdinç Aydın'a, Prof. Dr. H. Seyra Erbek'e, Prof. Dr. A. Fuat Büyüklü'ye, Yrd. Doç. Dr. Evren Hızal'a, Öğr. Gör. Dr. Işıl Öz'e;

Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nın Ankara dışındaki Eğitim ve Araştırma Merkezlerinde görev yapmakta olan başta Prof. Dr. İsmail Yılmaz olmak üzere tüm öğretim görevlilerine;

Tez çalışmam katkılarından dolayı Başkent Üniversitesi Genetik Anabilim Dalı öğretim görevlilerinden Prof. Dr. Feride İffet Şahin ve Doç. Dr. Yunus Kasım Terzi'ye, testlerin yürütülmesinde büyük emeği olan Selin Akad'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm bölüm ve hastane çalışanlarına;

Üyesi olmaktan büyük mutluluk ve gurur duyduğum tüm Başkent KBB ailesine;

Eğitim sürecim boyunca her zaman yanımda olan ve destekleyen, önlüğümün beyazlığında en büyük pay sahibi olan sevgili aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Kronik efüzyonlu otitis media (EOM), orta kulak boşluğunda akut enfeksiyon semptom ve bulguları görülmeden seröz ya da muköz karakterde sıvının, 3 ay veya daha fazla süre ile tespit edilmesi olarak tanımlanmaktadır. EOM etiyojisinde, immün sistemin immatür fonksiyonu ve Östaki tüp disfonksiyonu önemli rol almakla birlikte, multifaktöriyel nedenler söz konusudur. Bu faktörler üst solunum yolu enfeksiyonları, bakteriyel veya viral orta kulak enfeksiyonları, allerji, adenoid vejetasyon ve kraniofasiyal anomaliler, cinsiyet, yaş, sosyoekonomik durum, ailesel yatkınlık, anne sütü ile beslenmede yetersizlik, biberon kullanımı, pasif sigara içiciliği, mevsimsel faktörler ve kreşe gitmek olarak sayılabilir.

Adenoid hipertrofisi (AH), EOM açısından risk faktörü olabilir. Adenoid kitlesinin büyüklüğüne bağlı olarak Östaki tüpünde obstrüksiyon oluşması sonucu efüzyon gelişebilir. Ancak her AH olanda efüzyonun olmaması adenoidin kitle etkisinden çok inflamatuvar medyatörler salınımı ile Östaki tüpü veya orta kulakta inflamatuvar bir reaksiyona yol açabileceği hipotezini kuvvetlendirmektedir. Fraktalkin ve reseptörü, vücutta pek çok inflamatuvar süreçte rol alan kemokin ailesi üyesi bir moleküldür. Bu çalışmanın amacı adenoid dokusunda fraktalkin (CX3CL1) ve reseptörünün (CX3CR1) ekspresyon düzeyleri ile kronik EOM gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalları tarafından ortak yürütüldü. Prospektif, nonrandomize, kontrol gruplu, klinik çalışma olarak tasarlandı. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çocukların ailelerinden aydınlatılmış onam alındı.

Kronik EOM ile birlikte AH olan 44 hastadan ve sadece AH olan 47 hastadan adenoidektomi sırasında adenoid dokusu örnekleri toplandı. Bu dokulardan elde edilen RNA, cDNA'ya çevrilerek *Real Time Polimerase Chain Reaction* (RT-PCR) tekniği ile fraktalkin ile reseptörünün ekspresyon düzeyleri belirlendi ve iki grup arasında karşılaştırıldı. Tüm hastaların operasyondan önceki 3 gün içerisinde tam kan sayımı değerlerine bakıldı. Tam kan sayımında beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı ve yüzdesi, MPV ve NLR değerleri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen çocukların ailelerine son bir yılda geçirilen ÜSYE sayısı, otit sayısı, anne sütü kullanımı, biberon kullanımı, kreş ya da okula gitme, evdeki kardeş sayısı, evde sigara içilme durumunu sorgulayan anket formu doldurtuldu. Bilinen immün yetmezlik, malignansi, siliyer disfonksiyon, kistik fibrozis, allerji

ve geçirilmiş kulak operasyonu ya da adenoidektomi öyküsü olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar ve son 2 hafta içinde antibiyotik, antihistaminik, sistemik steroid ve nazal steroid kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Kronik EOM ile AH grubu ile sadece AH grubu arasında adenoid dokusunda fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Son 1 yılda geçirilen akut orta kulak iltihabı geçirme sıklığı kronik EOM grubunda istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). AH ve kronik EOM grubu sadece AH grubu ile karşılaştırıldığında ÜSYE sıklığı, anne sütü ve biberon kullanım süresi, evdeki kardeş sayısı, evde sigara içilmesi, kreşe ya da okula gitme durumu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İki grup arasında NLR ve MPV arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Tüm adenoid doku örnekleri yaşa göre 48 ay ve altı bir grup, 48 ay üzeri bir grup oluşturulup karşılaştırıldığında CX3CL1 ekspresyonu açısından fark saptanmazken, CX3CR1 ekspresyonu 48 ay üzerindeki doku örneklerinde istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($p=0,016$).

Sonuç olarak hipertrofik adenoid dokusunda inflamasyondan sorumlu CX3CL1 ve reseptörü CX3CR1 ekspresyonu kronik EOM gelişimi ile ilişkili görülmemektedir. Dört yaş üzeri çocuklarda adenoid dokusunda CX3CR1'in artmış ekspresyonu adenoid dokusundaki kronik inflamasyon ile ilişkili olabilir. Akut otitis media geçirme sıklığı kronik EOM gelişimine yakınlık oluşturmaktadır. Tam kan sayımında ölçülen kronik inflamasyon belirteçleri MPV ve NLR değerleri kronik EOM hastalarında orta kulaktaki bölgesel inflamasyondan etkilenmemektedir. Bu çalışmadan elde edilen veriler hipertrofik adenoid dokusunun orta kulak efüzyonuna yol açma mekanizmasının obstruktif etkiden çok kronik adenoidit, allerji, bakteriyal kolonizasyon gibi kronik inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir; fraktalkin ve reseptörünün bu temelde araştırılacağı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik efüzyonlu otitis media, Adenoid hipertrofisi, Fraktalkin, CX3CR1, Ekspresyon

ABSTRACT

Otitis media with effusion (OME) is defined as a collection of serous or mucous character fluid in the middle ear cavity without signs or symptoms of acute ear infection. OME is referred as chronic if effusion is prolonged more than 3 months. The etiology of OME is multi-factorial but immature function of the immune system and dysfunction of the Eustachian tube are the most important etiologic factors. The other important factors include upper respiratory tract infections, bacterial or viral middle ear infections, allergies, adenoid vegetation, craniofacial abnormalities, gender, age, socioeconomic status, familial predisposition, lack of breastfeeding, lasting baby bottle feeding, parental smoking, seasonal factors and day care or school attendance.

Adenoid hypertrophy (AH) has been considered to be one of the possible causes of OME. Mechanical obstruction of the Eustachian tube by hypertrophic adenoid tissue can develop effusion. Not all children with AH have otitis media with effusion. This supports the hypothesis that states adenoid tissue can provoke an inflammatory reaction in the Eustachian tube and middle ear mucosa by releasing inflammatory mediators and this can be the cause of OME. Fractalkine/CX3CL1 and its receptor are members of the chemokine family which is involved in many inflammatory processes in the body. The aim of this study is to reveal the relationship between the expression levels of fractalkine and its receptor in adenoid tissue and Chronic serous otitis media development.

The study was conducted at Başkent University Departments of Otorhinolaryngology and Medical Genetics. It is designed as a prospective, non-randomized, controlled clinical study. Local ethics committee approved the study, and informed consents were obtained from all of the participants and their family.

Adenoid tissue samples are collected from forty-four patients who have AH with OME and forty-seven patients who have adenoid hypertrophy without OME. The mRNA derived from adenoid tissue converted to cDNA with using Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) technique and the expression of Fractalkine/CX3CL1 and its receptor was determined. Results were compared between the two groups. Blood samples were taken from all patients three days before surgery to determine white blood cells, neutrophil, lymphocyte, eosinophil MPV count, and NLR. All parents whose children included in the study filled out questionnaires about the number of upper respiratory tract infections (URI), acute otitis media

in the last year, and duration of breastfeeding, duration of baby bottle, parental smoking, day care or school attendance, and number of siblings. The patients who have immunodeficiency, malignancy, ciliary dysfunction, cystic fibrosis, allergies and previous ear surgery or adenoidectomy history, any active infection, and use of antibiotics, antihistamines or systemic steroids, and nasal steroids in the last two weeks are excluded from the study.

There was no statistically significant difference in the expression of fractalkine and its receptor expression levels in adenoid tissue between the OME+ AH and only AH groups ($p>0,05$). The number of acute otitis media episodes in last one year found statistically significantly higher at OME +AH group ($p<0,05$). There was no significant difference between the groups in URI episodes, duration of breastfeeding, duration of baby bottle, parental smoking, day care or school attendance, number of siblings ($p>0.05$). Similarly there was no significant difference at NLR and MPV counts ($p>0.05$). We divided all patients into two groups according to age and compared the adenoid tissue samples between under 48 months and older than 48 months. Despite no significant difference was detected in the expression of CX3CL1 in adenoid tissue samples, expression of CX3CR1 was significantly higher on children over the age of 48 months ($p=0,016$).

Consequently expression of fractalkine and its receptor that's responsible for inflammation on hypertrophic adenoid tissue were not seen associated with Chronic OME development. Increased expression of CX3CR1 in adenoid tissue in children over four years may be associated with Chronic inflammation in adenoid tissue

Acute otitis media episodes are found as predisposing factor for otitis media with effusion. MPV and NLR counts which are indicators for chronic inflammation are not affected by local inflammation in the middle ear. These findings are suggesting that the role of the adenoid tissue with development of effusion in middle ear may be associated with Chronic inflammatory mechanism such as allergy, bacterial colonization, Chronic adenoiditis rather than obstructive effect. Further studies are needed to investigate relationship between expression of fractalkine and its receptor on adenoid tissue and Chronic OME development.

Key words: Chronic otitis media with effusion, adenoid hypertrophy, fractalkin, CX3CR1, expression

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Waldeyer Lenfatik Halkası Embriyolojisi	3
2.2 Adenoid Dokusu (Farengal Tonsillerin) Histolojik Yapısı.....	4
2.3 Farengal Tonsillerin Anatomisi	4
2.4 Nazofarenks Assosifiye Lenf Dokusu (NALT) Ve İmmün Cevap	5
2.5 Adenoidektomi ve Tonsilektominin Bölgesel İmmün Sistem Üzerine Etkileri	8
2.6. Tonsilla Faringea Hastalıkları	9
2.6.1. Akut Adenoidit.....	9
2.6.2. Rekürren Akut Adenoidit.....	9
2.6.3. Kronik Adenoidit	10
2.6.4. Tıkayıcı Adenoid Hipertrofisi	10
2.7. Adenoidektomi Endikasyonları (40)	11
2.8 Adenoidektomi Kontraendikasyonları (41)	12
2.8.1. Relatif Kontraendikasyonlar	12
2.9. Adenoidektomi Komplikasyonları	12
2. 10. Kulak Embriyolojisi.....	13
2.11. Kulak Anatomisi.....	14
2.11.1. Dış Kulak	14
2.11.2. Kulak Zarı	14
2.11.3. Orta Kulak.....	15
2.11.4. Orta Kulak Kemikçikleri.....	17
2.11.5. İç Kulak.....	17

2.11.6 Östaki Tüpü.....	17
2.12 Orta kulak havalanması ve Östaki tüpü.....	18
2.13 Orta Kulak Basıncının Düzenlenmesi	19
2.14 Efüzyonlu Otitis Media (EOM).....	21
2.15. Kemokinler	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Hasta Toplanması	35
3.2. Fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu:	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR ve SİMGELER

AAO-HNS	: American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGBHS	: A grubu beta hemolitik streptokok
AH	: Adenoid Hipertrofisi
AIDS	: Acute immunodeficiency syndrome
AOM	: Akut otitis media
Ark.	: Arkadaşları
BALT	: Bronchus associated lymphoid tissue
CD	: Cluster of differentiation
cDNA	: Complementary Deoksiribo Nükleik Asit
cm	: Santimetre
CX3CL1	: Fraktalkin ligandı
CX3CR1	: Fraktalkin reseptörü
° C	: Derece Celsius
EOM	: Efüzyon otitis media
GALT	: Gastrointestinal associated lymphoid tissue
HEV	: High endotelial venul
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
kDa	: Kilodalton
LPS	: Lipopolisakkarid

MALT : Mucosa associated lenfoïd tissue

MHC : Major histocompatibility complex

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Gruplara göre cinsiyet ve ortalama yaş dağılımı	38
Tablo 2. Deney grubu ile kontrol grubu arasında CX3CL1 ve CX3CR1 ekspresyonu MPV, NLR, ÜSYE sayısı, otit sayısı, lökosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil sayısı ve yüzdesi karşılaştırılması	40
Tablo 3. Deney grubu ile kontrol grubu arasında anne sütü verilme ve biberon kullanım süreleri karşılaştırılması	40
Tablo 4. Deney grubu ile kontrol grubu arasında sigara kullanımını ve okula gitme durumu karşılaştırılması	41
Tablo 5. Orta kulaktaki sıvının karakterine göre CX3CL1 ve CX3CR1 ekspresyonu, MPV, NLR, ÜSYE sayısı, otit sayısının karşılaştırılması	41

ŞEKİL VE GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Adenoid hipertrofisi	5
Şekil 2. Tonsil mikroskopik yapısı	6
Şekil 3. Orta kulak anatomisi	15
Şekil 4. Akut otiti media ve efüzyonlu otitis media karşılaştırmalı görüntüsü	22
Şekil 5. Kemokin reseptörleri ve bulunduğu hücreler	31
Şekil 6. Membrana bağlı fraktalkin yapısı	32
Şekil 7: Fraktalkin ilişkili hastalıklar	33
Şekil 8. Çalışma grubu hastalarında yaşa göre adenoid dokusunda CX3CL1 ve CX3CR1 ekspresyon düzeyleri	42
Şekil 9. Adenoid dokusunda yaşa göre CX3CL1 ve CX3CR1 ekspreson dağılımı ..	43

1. GİRİŞ

Efüzyonlu otitis media (EOM), orta kulak boşluğunda akut enfeksiyon bulguları görülmeden seröz ya da muköz karakterde sıvı toplaması olarak tanımlanır. Kronik EOM ise efüzyünün 3 ay veya daha fazla süre ile tespit edilmesine denilmektedir. Erken çocukluk çağında işitme kaybı, dil gelişim geriliği, düşük okul performansına neden olabilen sık rastlanan bir hastalıktır. Ayrıca kulak zarında yapısal hasara yol açabilmekte ve cerrahi müdahale gerekebilmektedir. Etiyolojisinde birçok faktör neden olarak gösterilmektedir. Bunlar immün sistemin immatür fonksiyonu ve Östaki tüp disfonksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonları, bakteriyel veya viral orta kulak enfeksiyonları, allerji, adenoid vejetasyon, yaş, sosyoekonomik durum, anne sütü ile beslenme, pasif sigara içiciliği, mevsimsel faktörler ve kreşe gitmek sayılabilir. EOM patogenezi halen net ortaya konulamamıştır ancak inflamatuvar ve immünolojik mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir (1).

Waldeyer halkasının üst zincirini oluşturan adenoid dokusu solunum yolu ile alınan patojenlere karşı ilk savunma mekanizmasını oluşturmaktadır. Adenoid dokusunun gerek bölgesel mekanik etki ile gerek inflamatuvar süreçler ile orta kulakta inflamasyona neden olabileceği düşünülmektedir. Adenoid hipertrofisine bağlı Östaki tüpü tıkanıklığı akut-kronik EOM'ye neden olabilir. Ancak her adenoid hipertrofisi (AH) olanda efüzyonun olmaması adenoidin kitle etkisinden çok inflamatuvar medyatörler salınımı ile Östaki tüpü veya orta kulakta inflamatuvar bir reaksiyona yol açabileceği hipotezini kuvvetlendirmektedir. Adenoid dokusunun pediyatrik orta kulak enfeksiyonları için bir rezervuar oluşturduğu düşünülmektedir (2,3). Efüzyonu olan hastalarda adenoid doku büyüklüğü cerrahi tedavi için belirleyici faktör değildir. EOM nedeniyle cerrahi planlanan 4 yaş üstü çocuklarda adenoidektominin rekürrens riskini azalttığı, orta kulakta efüzyon varlığı süresini kısalttığı ve EOM tedavi başarısızlığını azalttığı gösterilmiştir. Adenoidektominin bu etkisi boyutundan bağımsızdır. Bunun nedeni adenodiektomi ile azalan mikroflora ya da biyofilm etkisi olabilir. Ek olarak adenoid dokusunun torus tubarius ile yakın ilişkisi düzelme üzerine etkili olabilir (4,5).

Kemokinler inflamasyonda ve enfeksiyon durumunda lökositlerin dokuya göçünde önemli rol oynayan sitokin ailesi üyesi düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Kemokinler, lökosit-endotelyal hücre ilişkilerinde, T ve B hücre matürasyonunda, T ve B hücre iletişiminde ve primer immün cevabın oluşmasında görev almaktadırlar. Fraktalkin

(CX3CL1) hem membrana bağlı ve hem çözünebilir formda bulunabilen eşsiz bir kemokindir. Fraktalkin reseptörü (CX3CR1), hücre içi sinyal iletimini G- protein üzerinden yapan fraktalkinin spesifik reseptörüdür (6). Fraktalkin ilk olarak IL-1 ve TNF ile uyarılmış endotelde eksprese olduğu gösterilmiş ve sonrasında insanda yaygın bir mRNA dağılıma sahip olduğu görülmüştür. Fraktalkin ve reseptörünün psöriazis, romatoid artrit, astım, koroner arter hastalığı gibi inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. Ayrıca tonsil dokusunda fraktalkinin eksprese olduğu gösterilmiştir (7). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada adenoid dokusunda fraktalkin ekspresyonu gösterilmiştir. Literatürde hipertrofik adenoid dokusundaki fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonun kronik EOM gelişimi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada kronik EOM risk faktörü olan hipertrofik adenoid dokusundaki inflamatuvar fraktalkin kemokini ve reseptörünün orta kulakta inflamasyon gelişimindeki rolü araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Waldeyer Lenfatik Halkası Embriyolojisi

Waldeyer lenfatik halkası, solunum ve sindirim yolu girişinde olması nedeniyle immün sistemi uyaran tüm ajanlara karşı (bakteri, virüs, yabancı cisim, alerjen vs.) ilk antikor yanıtının oluşturulduğu bölgedir. Waldeyer lenfatik halkasını oluşturan yapılar üstte ortada adenoid (farengeal tonsil), üst yanlarda tubal tonsiller, arkada lateral farengeal bantlar, ön altta palatin tonsiller ve arka altta lingual tonsillerdir. Bu lenfoid dokular, buldukları bölge epitelinin altındaki, mezenkimal bağ dokusunun, lenfoid doku foliküllerine dönüşmesiyle gelişirler (8).

Adenoid dokusu gelişimi, fetal hayatın 3. ayında posterior nazofarenkste yer alan glandüler primordiyal lenfositlerin infiltrasyonu sonucu ortaya çıkar. Takiben 5. ayda farengeal kripleri oluşturan sagittal katlantılar ortaya çıkar. Bu oluşumun yüzeyi yalancı çok katlı silyalı epitel tarafından kaplanır. Fetal gelişimin 7. ayında adenoid dokusu gelişimi tamamlanır.

Tonsilla palatinanın da gelişimi adenoid dokusu gibi 3. ayda başlar. İkinci farengeal kesenin ventralinden köken alır. Farklılaşma sırasında kesenin büyük kısmı silinir, kalan parçasının endoderminden palatin tonsiller gelişir. Kese endodermi, tonsil yüzey epitelini oluşturur. Skuamöz epitel farenks duvarında yaklaşık 8 – 10 tomurcuk oluşturur. Tomurcukların merkezinde tonsil kripleri gelişir ve bu kriplerin lenfositler tarafından infiltrasyonunu takiben üçüncü trimesterde lenfoid dokusu organize olarak folikülleri oluşturur. Gelişimin 20. haftasında tonsillerin dokuya tutunduğu yerde lenf foliküllerinin çoğalmasına bağlı mezenşimal dokunun baskılanması ile yalancı tonsil kapsülü meydana gelir. Östaki tüpünün nazofarenkse açıldığı yerin arkasında yer alan tubal tonsiller (Gearlach tonsili) de aynı süreçte gelişir.

Lingual tonsillerin gelişimi ise intrauterin 5. ayda başlar. Dil kökü lenfoid hücreler tarafından infiltre edilir ve takiben lenfoid foliküller gelişir (9,10).

2.2 Adenoid Dokusu (Farengal Tonsillerin) Histolojik Yapısı

Waldeyer halkasının üst zincirini oluşturan adenoid dokusu nazofarenkste lokalizedir. Adenoid ve tonsiller, muköza ile ilişkili lenfoid dokunun (MALT) bir parçasıdır ve nazofarenkste yer almaları nedeniyle nazofarenksle ilişkili lenforetiküler doku (NALT) olarak da adlandırılırlar (11,12). Adenoid dokusu, lenf düğümlerinden farklı olarak aferent lenfatiklere sahip değildir; anatomik lokalizasyonu ve histolojik yapısı, epitel yüzeyinden antijenleri yakalamaya uygundur. Adenoid dokusunun serbest yüzeyi nonkeratinize skuamöz epitel ve respiratuar sistemi döşeyen yalancı çok katlı silyalı silindirik epitel ile döşelidir. Kapsülü olmayan bu doku içinde palatin tonsillerdeki kriptalar yerine daha geniş karakterde derine inen pili denem mukozal katlantılar bulunur. Bu katlantılar ile antijeni karşılayacak daha geniş yüzey alanı sağlanmış olur. Katlantılı yapısında, epitelyum altında lenf folikülleri içeren ve 2 mm kalınlığında yaygın lenfoid doku tabakası bulunmaktadır. Bağ dokusu içinde serömüköz salgı yapan bezler bulunur ve bu mukozal katlantılara veya serbest yüzeye açılırlar (13). Solunum yoluyla alınan antijenlere karşı ilk cevabın oluşturulduğu lenfoepitel, epitel hücrelerinin yanısıra dendritik hücreler, makrofajlar ve lenfositleri içerir. Dışarıdan alınan antijenin lenfoid dokulara ulaştırılmasında rol oynar. İntraepitelyal lenfositlerin yaklaşık % 50'si, immunglobulin yapan B hücreleridir. Daha az miktardaki T lenfositler antijen ile hasarlanmış epitelyal hücrelerin parçalanmasında rol oynar (14).

2.3 Farengal Tonsillerin Anatomisi

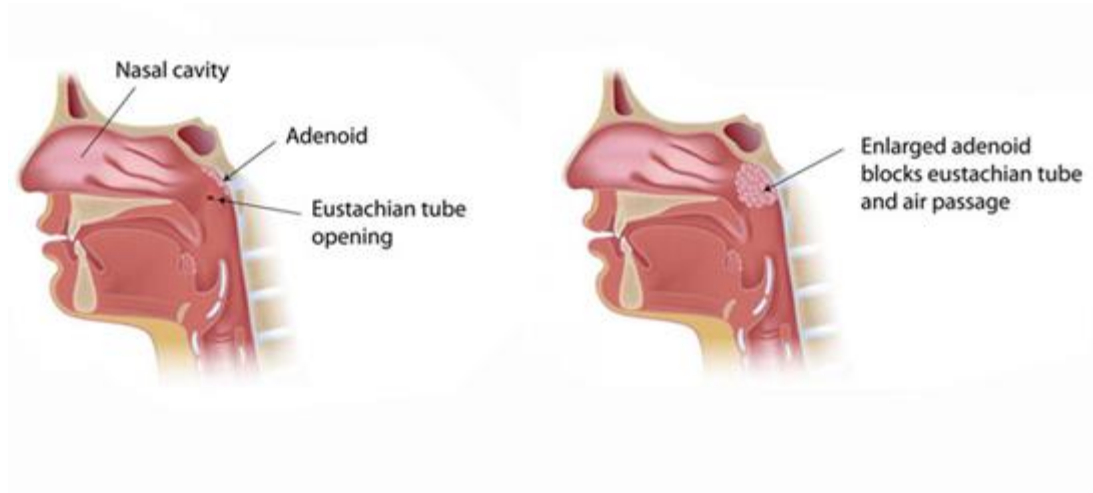
Nazofarenks, solunan hava ve sinonazal sekresyonların nazal kaviteden orofarenkse geçişinde görevli bir yoldur. Konuşmada rezonansa rol alır ve Östaki tüpü, orta kulak ve mastoid kompleksinin drenaj alanıdır. Adenoid dokusu nazofarenks posterosuperioruna yerleşik olarak bulunur. Tabanı yumuşak damak serbest kenarından nazofarenks tavanına kadar uzanan, tavanı nazal septuma doğru piramit görünümünde dokudur. Hipertrofisi durumunda Rosenmüller fossayı doldurabilir (15). Embriyogenezin 3-7. aylarında oluşan adenoid dokusunda doğumu takiben hayatın ilk haftalarında bakteri kolonizasyonu görülür (16). Adenoid dokusunun kapsülü bulunmamaktadır ve derin oluklarla lobüllere ayrılmıştır. Bu nedenle yüzeyi girintili çıkıntılı görünmektedir. Tonsillerdeki tipik kriptalar bulunmamaktadır. Farengal tonsil hipertrofisi AH şeklinde adlandırılır. Yunancada aden, bez anlamına gelmektedir. Bu nedenle, tonsilin lenf foliküllerinin büyümesi, ona bez benzeri bir görünüm kazandırır. Erken ve orta çocukluk döneminde virüs, bakteri, allerjenler, yiyecek ve çevresel iritanlar gibi antijenik uyarılara yanıt olarak büyür, en büyük boyutlarına 3-6 yaş

arasında ulaşır. Genellikle puberte sonrasında boyutları geriler (15). Çocuğun yaşı arttıkça nazofarenksin büyümesi ve adenoid dokusunun küçülmesi ile adenoide bağlı obstruksiyon geriler (17). Waldeyer lenfatik halkasının ilerleyen yaşla birlikte regrese olmasının mekanizmaları net ortaya konulamamıştır (18).

Adenoid dokusunun kanlanması şu arterler ile sağlanır:

- Asendan farengeal arter
- Fasial arterin asendan palatin dalı.
- Pterigoid kanal arteri
- Maksiller arterin farengeal dalı

Venöz drenaj pterigoid ve farengeal pleksusların fasial vene ve takiben internal juguler vene dökülmesiyle sağlanır. Adenoid dokusunun afferent lenfatikleri yoktur. Efferent lenfatik akım retrofaringeal ve derin servikal lenf nodlarına doğru olur. Sensörinöral innervasyon n. glossofaringeus ve n. vagus dalları ile sağlanır (19).



Şekil-1: Adenoid hipertrofisi. (<http://www.ent-surgery.com.au/the-adenoid-and-adenoidectomy/> den alıntıdır.)

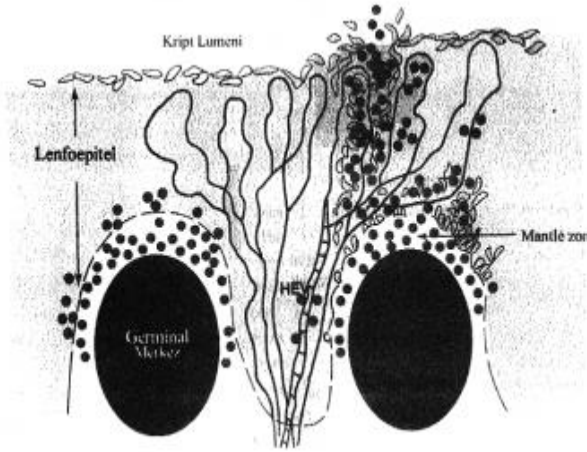
2.4 Nazofarenks Assosifiye Lenf Dokusu (NALT) Ve İmmün Cevap

Solunum ve sindirim sisteminin girişinde yer alan Waldeyer halkasını oluşturan lenfoid dokular, mikroorganizma ve diğer antijenlere karşı ilk immün cevabın oluşturulduğu ‘mucosa associated lenfoid tissue’ (MALT) yapısına katılırlar. MALT vücudun iç yüzeyini

döşeyen lenfoepitelyal sistemdir. Üst solunum yolunda NALT, alt solunum yolunda bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) ve gastrointestinal sistem ilişkili lenfoid doku (GALT) bu sistemin bileşenleridir.

NALT, farenks duvarı lamina propriasında yerleşmiş lenfoid hücre topluluğundan oluşan sekonder lenfoid dokudur. İlk kez 1884 yılında Waldayer tarafından farenks yerleşimli lenfoid doku halkasının bileşenleri: adenoid (farengeal tonsil), tubal tonsiller, palatin tonsiller ve lingual tonsillerdir. Tüm bu dokular tonsil yapısında olsa da tonsil terimi genellikle palatin tonsiller için kullanılır. Doğumda steril olan bu dokular dışarıdan alınan mikroorganizma veya antijenlerin yakalanmasında ve hafıza bağışıklık yanıt oluşturulmasında görev alırlar (20, 21).

Tonsillerin histolojik olarak dört bileşeni mevcuttur. Bunlar kript epiteli, ona paralel olarak yerleşen foliküler germinal merkez, bunları taç şeklinde çevreleyen mantle zone ve bunların arasında daha çok T lenfositlerin bulunduğu interfoliküler bölgelerdir (şekil-2). Kriptler antijenlerin yakalanması için en uygun yapılardır. Aynı zamanda tonsil yüzey alanını da arttırlar. Dışarıdan alınan mikroorganizma ya da antijenler ilk olarak lenfoepitelde bulunan antijen sunucu hücreler tarafından algılanırlar. Antijen taşımak için özelleşmiş bu hücre grubu ince bağırsaklardaki Peyer plaklarında tanımlanan ve daha sonra tonsil ve adenoid dokusunda da buldukları gösterilen M hücreleridir Bu hücrelerin tuttukları antijeni işlemeden subepitelyal alanda bulunan lenfoid dokuya iletmekle görevli oldukları düşünülmektedir (22).



Şekil-2: Tonsil mikroskopik yapısı (11).

nın şematize edildiği bu şekilde; üstte kript lumeni, hemen altında lenfoepitel, daha aşağıda B lenfositlerden oluşan germinal merkezler ve bunları taç şeklinde örten lenfositlerin yoğun olduğu “mantle zon”, interfoliküler alanlarda ise çok sayıda postkapiller venüller (HEV) görülmektedir.

Subepitelyal alana ulaşan antijenler, T hücre bağımlı immün yanıt oluşturabilmek için dentritik hücreler, makrofaj ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler tarafından immünojenik peptidlere parçalanırlar ve MHC molekülü ile T hücre reseptörüne (TCR) sunulacak hale gelirler (23).

M hücreleri, makrofajlar, B lenfositler ve dendritik hücreler antijenlerle birlikte kript epitelini geçtikten sonra interfoliküler bölge veya lenfoid foliküllere ulaşırlar. Burada antijenleri aktif T lenfositlere sunarak antijen spesifik T hücre bağımlı immün yanıtın oluşmasını sağlarlar. Tonsillerin yapısında lenfoepitel içerisinde interfoliküler alanlarda çok sayıdaki postkapiller venül (HEV) bulunmaktadır. HEV'ler aracılığıyla doku içinde sürekli lenfosit göçü yaşanır. Bu göç adezyon molekülleri ve sitokinler yardımı ile olur. Bu şekilde interfoliküler alana gelen naif $CD4^+$ T hücreler pek çok antijen sunan hücre ile temas eder ve kendine spesifik antijeni aramaya başlar. Antijene özgü T hücre aktivasyonu için en az 2 sinyal şartı vardır. Bu sinyallerden birincisi T hücre yüzeyi ile antijen sunucu hücre yüzeyindeki MHC molekülüne bağlı bulunan antijenik peptid arasında sağlanır. İkincisi ise T hücre yüzeyinde bulunan CD28 ile antijen sunucu hücre yüzeyinde bulunan CD86 ve CD80 gibi kostimulatör maddelerin etkileşimiyle gerçekleşir. Bu sinyal etkileşimi ile aktive olan T hücre, CD40L (Ligandin) üretimine başlar ve bu molekülü hücre yüzeyine taşır. Antijen sunucu hücrede bulunan CD40 molekülü ile etkileşime geçerek immünojenik aktivitenin en güçlü şekilde başlamasını sağlayan sitokin ve kemokin ekspresyonunun başlaması sağlanır (24).

T lenfositlerinin proliferasyonu ile çeşitli sitokinler salınarak B lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu ile T lenfosit farklılaşması gerçekleşir. Deneysel olarak CD40-CD40L etkileşimi bloke edilirse germinal merkez oluşumu gerçekleşmez (25). T hücre aktivasyonu ile alt gruplara farklılaşma, bellek ve efektör hücre oluşumu başlar, bu hücreler tonsil dokusunu terkederek sistemik dolaşıma geçerler. Doku içinde kalan T hücreler, ektrafoliküler bölge çevresinde yerleşerek naif B hücrelerini aktive ederler. Bu aktivasyon IL2, IL4, IL5 gibi sitokinlerin yardımı ile gerçekleşir. Aktive olan B hücreler germinal merkeze yerleşerek proliferasyon olurlar ve plazma hücresi haline gelerek antikor üretimine başlarlar. Bir kısmı ise bellek B hücreleri haline gelir (26). Bellek hücreler ektrafoliküler alan

ve lenfoepitelyal alana dağılarak antijen sunucu hücre görevi görürler. Antikor üretimi yapan plazma hücrelerinin bazılarında J zinciri geninin aktive edilmesi ile polimerik immunoglobulinlerin oluşmasını sağlayan J zinciri üretimi başlar. 15 kDa büyüklüğünde olan bu peptid polimerik immunoglobulinlerin yapısının düzenlenmesinde ana göreve sahiptir. Böylece pentamerik yapıda IgM ve dimerik yapıda IgA oluşur, bu zincir sadece bu iki immunoglobuline bağlanabilme özelliğine sahiptir. J zinciri olmadan sekretuar IgA ve IgM'in selektif eksternal transportunu sağlayan transmembran epitelyal sekretuar komponentlere tutunma gerçekleşmez. Oluşturulan bu immunoglobulinler nazal mukoza, lakrimal bezler ve tükürük yapısına katılarak koruma fonksiyonu gösterirler. Nazofarenks ve orofarenks bölgesindeki en önemli immünoglobulin olan sekretuar IgA, viral ve bakteriyel ajanların mukozal yüzeye tutulumunu engelleyen ana moleküldür (27). Germinal merkez reaksiyonu ile % 55-72 oranında IgG , % 13-18 IgA daha az oranda da IgM ve IgD yapılır. Antijenle temastan 3-4 hafta sonra germinal merkez çapı küçülür. (13) Bu karışık mekanizmalar sayesinde solunum ve sindirim sistemi girişinde alınan antijenlere karşı immün yanıt oluşturulur.

2.5 Adenoidektomi ve Tonsillektominin Bölgesel İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Tonsil ve adenoidler doğum sonrasında en büyük boyutuna 3-6 yaş arasında, oronazofarengeal boşluğun henüz tam anlamıyla gelişmediği dönemde ulaşır. Puberteden sonra boyutları geriler. Uyku apnesi ve kulak problemlerinin erken çocukluk çağı döneminde sık görülmesinin nedenlerinden biri larinks ve Östaki tüpleri ostiumundaki mekanik obstrüksiyondur. Adenoidektomi ve tonsillektomi çocukluk yaş grubunda en sık uygulanan cerrahi girişimlerdendir (13).

Adenoid ve tonsillerin immünolojik rolü kadar adenotonsillektominin immün sistem üzerine etkisi de karmaşıktır. Ogra ve arkadaşları, adenotonsillektomi olan çocuklarda nazofarengeal sekresyonlarda canlı oral polio virus aşısına karşı geliştirilen polio virus spesifik IgA düzeyinin diğer çocuklara göre azaldığını göstermişlerdir (28). Jeschke ve Ströder, tonsillektomi sonrası çocuklarda serum IgA ve sekretuar IgA düzeylerinin düştüğünü ve bu düşüklüğün 3 yıl kadar devam ettiğini göstermişlerdir (29). Cantani benzer şekilde serum IgG, IgA, IgM ve sekretuar IgA düzeylerinin operasyon öncesine göre adenotonsillektomiden bir ve dört ay sonra değerlendirildiğinde hem total immunoglobulin düzeyinin hem de sekretuar IgA'nın ameliyat sonrası giderek azaldığını saptamıştır (30). D'Amelio ve arkadaşları ise çocuklukta tonsillektomi yapılmış 16-24 yaş arası hastalarda

sekretuar IgA seviyelerinde düşme saptamazken, serum IgA seviyelerinde düşme gözlemlenmiştir (31). Başka bir çalışmada (32) ise tonsilektomiden 3-4 yıl sonra tükürük salgısında bakılan Ig düzeylerinin arttığı gösterilirken diğer bir çalışmada (33) ise tonsilektomiden 6 ay sonra Streptococcus mutans ve EBV' ye karşı total Ig M ve tükürük Ig G düzeylerindeki hafif bir azalma dışında immün değişiklik saptanmamıştır. Adenotonsilektominin hücresel immün sisteme etkilerini inceleyen çalışmalarda ise T ve B hücre sayıları ve T hücre fonksiyonlarında operasyon öncesine göre major bir değişiklik saptanmamıştır (34,35).

Tonsil ve adenoidlerin mukozal immün sistemin parçası olarak oynadıkları aktif immüolojik rolün son 20 yıl içerisinde giderek daha iyi anlaşılması adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonunun immün sistem üzerinde uzun dönemdeki etkilerinin daha iyi incelenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Waldeyer halkasını oluşturan lenfoid dokusundaki artış ile adenotonsilektomi sonrası olası immün değişiklikler maskeleniyor olabilir. Rekürren tonsilit ve adenoidit halinde dahi bu dokuların immünojik etkisi devam ettiğinden adenotonsilektomi kararı alırken bu kapsamda konservatif davranılmalıdır.

2.6. Tonsilla Faringea Hastalıkları

2.6.1. Akut Adenoidit

Adenoid dokusunun akut enfektif hastalığıdır. Genellikle tonsilit ile birlikte görülür. Hastalarda pürülan burun ve geniz akıntısı, ateş, öksürük gibi şikayetler mevcuttur. Servikal lenfadenopati eşlik edebilir. Enfeksiyonlarında en sık rastlanan mikroorganizmalar Haemophilus influenza, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, A grubu beta hemolitik streptokoklar ve Moraxella catarrhalis`dir.

Adenoid dokusu anatomik yerleşimi nedeniyle koana tıkanıklığına yol açarak akut rinosinüzite, Östaki tüpü tıkanıklığına ve adenoid dokusunda oluşan biyofilme bağlı akut otitis mediaya neden olabilmektedir.

Nazal yıkama ve antibiyotik tedavide önerilmektedir.

2.6.2. Rekürren Akut Adenoidit

Nazal yıkama, sigara dumanından uzak durma, antibiyoterapiye rağmen yılda 4 veya daha fazla akut adenoidit atağı rekürren adenoidit olarak değerlendirilir. Klinikte rekürren akut sinuzitten ayrılması zordur. 2 yaşından küçük çocuklarda özellikle laringofaringeal reflü

varlığı sorgulanmalıdır. Rekürren adenoiditi olan hastalarda komorbid hastalık veya immün yetmezlik bulunmaması koşuluyla profilaktik antibiyoterapi kullanımını tartışmalıdır. Normal dozun üçte biri ya da üst solunum yolu enfeksiyonu başlangıcında kısa süreli kullanımı önerenler olmasına rağmen bu konuda fikir birliği yoktur.

2.6.3. Kronik Adenoidit

Medikal tedavi ile gerilemeyen rekürren adenoidit tablosudur. Sürekli burun akıntısı, nefesin kokması, geniz akıntısı, kronik konjesyon ile karakterizedir. Benzer semptomlar kronik sinuzitte de olduğundan ikisinin ayrılması zorluk gösterir. Sinuzit ve daha sıklıkla otitis media kronik adenoiditte eşlik eden hastalıklardır. Rekürren adenoidit ve kronik adenoidit halinde burun içinde yabancı cisim ve allerji ekarte edildikten sonra tedavisi adenoidektomidir (36).

2.6.4. Tıkayıcı Adenoid Hipertrofisi

Adenoid dokusunun hipertrofiye uğrayarak koanayı tıkaması durumudur. Şikayetlerin çoğu adenoid dokusu gerçek boyutundan çok nazofarenkste kapladığı yer ile ilişkilidir. Hastalarda horlama, ağzı açık uyuma, zorunlu ağız solunumu, uykuda nefes durması (apne), hiponazal konuşma izlenir. Anterior rinoskopi normal olarak izlenebilir veya artmış sekresyon varlığı ve alt konka hipertrofisi veya hiperemisi görülebilir. Tanı lateral grafide veya fleksibl fiberoptik nazal endoskopide hem adenoid dokusu büyüklüğünün hem de nazofarenkste kapladığı alanın değerlendirilmesi ile konulur. AH ve buna bağlı semptomları olan çocuklarda uzun dönemde tipik adenoid yüzü oluşur. Bu çocuklarda sürekli açık ağız, basık orta yüz, hipoplastik maksilla, ince ve dar bir burun, sık üst alveoler ark ve kubbe damak, göz altlarında siyah halkalar izlenebilir. Sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve baş ağrısı görülebilir. Baş ağrısı obstrüksiyona bağlı ya da AH'ye sekonder gelişen paranasal sinüs enfeksiyonları sebebi ile olabilir (37).

AH' ne bağlı Östaki tüpü tıkanıklığı akut-kronik efüzyonlu otitis mediaya neden olabilir. AH ve EOM ilişkisi tartışmalıdır. Adenoidektomi sonrası EOM'da iyileşme olduğunu gösteren yayınlar, AH veya tekrarlayan enfeksiyonları rekkürren akut otitis media veya EOM' a yol açtığı görüşünü desteklemektedir. Ancak adenoidektomi sonrası akut otitis media veya rekürren efüzyonlu otitis media izlenen çocuklar olabilmektedir ve bu da altta yatan başka sebepler olduğunu düşündürmektedir. AH, nazofarenkste tıkanmaya neden olacak kadar büyük olmasa bile kronik veya rekürren inflamasyona ve patojen kolonizasyonuna yol açarak

EOM fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, temel neden olmasa bile, adenoidektominin tekrarlayan otitis media ataklarını azaltmada faydalı olabileceği görüşü kabul görmektedir (2, 38).

Hipertrofik adenoid ve tonsiller çocuklarda tıkaçıcı uyku apnesi sendromunun (TUAS) en sık nedenidir. Horlama, apne, huzursuz uyku, gün içinde saldırganlık, enürezis, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, yutma güçlüğü, kor pulmonare gibi değişik rahatsızlıklara yol açabilmektedir. Çocuklarda TUAS tanısında polisomnografi en kesin tanı yöntemi olmakla birlikte rutin kullanımı konusunda fikir ayrılıkları mevcuttur. Adenotonsiller hipertrofiyi destekleyen bulgular ve iyi alınmış bir hikaye çoğu zaman tanı için yeterlidir. TUAS' de ilk tedavi seçeneği olan adenotonsilektomi %80 vakada başarılı olmaktadır (38, 39).

2.7. Adenoidektomi Endikasyonları (40)

Enfeksiyon:

- Tıbbi tedaviye cevap vermeyen rekürren pürülan adenoidit,
- Kronik EOM,
- Rekürren otitis media,
- Tıbbi tedaviye cevap vermeyen akıntılı kronik otitis media,
- Ventilasyon tüpünden tıbbi tedaviye cevap vermeyen otore mevcudiyeti,
- Tıbbi tedaviye cevap vermeyen kronik sinuzit.

Obstruksiyon:

- Adenoid hiperplazisi ile birlikte kronik burun tıkanıklığı veya zorunlu ağız solunumu
- Uyku apnesi
- Üst solunum yollarının daralması ile sonuçlanan ağır derecede orofasiyal ve dental anomaliler
- AH ile birlikte diğer nedenlerle açıklanamayan kor pulmonale, büyüme ve gelişmede gerilik, yutma güçlüğü, konuşma bozukluğu, yüz ve çene gelişiminde bozukluk olması.

Neoplazi:

- Benign veya malign neoplazi şüphesi.

2.8 Adenoidektomi Kontraendikasyonları (41)

Hastanın genel anestezi almasına engel bir durum olmadığı sürece adenoidektomi için kesin kontraendikasyon yoktur.

2.8.1. Relatif Kontraendikasyonlar

- Kanama bozukluğu olan hastalar: Preoperatif, intraoperatif ya da postoperatif koagülasyon teknikleri ile üstesinden gelinebilecek seviyede olan kanama bozuklukları,
- Velofaringeal yetmezlik gelişme riski olan hastalar: Submuköz ya da gerçek yarık damağı olan hastalar, kas hipotonisi ile seyreden nörolojik hastalığı olanlar, velokardiyofasial sendromu olan hastalarda kâr zarar oranı düşünülerek ya da parsiyel adenoidektomi uygulanarak cerrahi yapılabilir.
- Atlantoaksiyel eklem laksitesi: Özellikle Down sendromu olan çocuklarda %10 oranında görülen bu durumda hasta başı ekstansiyona alınmadan nötral pozisyonda cerrahinin yapılması, intraoperatif-postoperatif eklem sublüksasyonundan hastayı korur.

2.9. Adenoidektomi Komplikasyonları

- Kanama: Altta yatan pıhtılaşma bozukluğu yoksa sık rastlanmaz. Kanama nedeniyle tekrar ameliyata alınma oranı yaklaşık %0.4'tür.
- Velofaringeal yetmezlik: %0.03-0.06 oranında görülür. Bilinen kas hipotonisi ve damak problemleri bu riski artırır. Parsiyel adenoidektomi uygulanması ya da postoperatif konuşma terapisi ile önüne geçilebilir.
- Tortikollis: Süperior konstruktör kasın travmatize edilmesi spazma ve ağrıya yol açabilir. Genelde ılık kompresyon ve antiinflamatuvar ilaç tedavisi ile geriler.
- Nazofarengeal stenoz: Uzun dönem takipte karşılaşılabilecek nadir bir komplikasyondur. Nazofarenkste skara bağlı sirkumfarensiyel kontraksiyon gelişebilir ve nazal obstrüksiyon bu hastalarda devam eder. Geniş mukozal harabiyet yaratılan cerrahiler, akut enfeksiyon sırasında uygulanan cerrahiler, hastanın yapısal olarak keloid oluşturma potansiyeli, elektrokoterin fazla kullanılması bu riski artırır. Cerrahi tedavi gerektirmektedir ve başarı oranı düşüktür.

- Atlantoaksiyel subluksasyon: Operasyon sonrası boyun ağrısına hareket kısıtlılığı da eşlik ediyorsa Grisel sendromu akla getirilmelidir. Grisel sendromu atlantoaksiyel eklemin veya C1, C2 vertabraların dislokasyonu ya da nontravmatik subluksasyondur. Servikal vertebra stabilizasyonu ile tedavi edilir.
- Östaki tüpü hasarı: Cerrahi sırasında adenoid küretleri lateralde bulunan tuba Östaki ağızlarına ve çevresindeki kıkırdak yapıya zarar verebilir. Bu durum hastalarda tek taraflı otitis media görülebilir. Bu sebeple cerrahi sırasında küretaj dikkatli yapılmalıdır.
- Mandibula kondil fraktürü: Cerrahi sırasında kullanılan ağız açacaklarının kontrolsüz kullanımı kondil fraktürüne kadar giden komplikasyonlara yol açabilir.
- Rekürrens: Adenoidektomi sonrası uzun dönem takipte adenoid dokusu tekrar hipertrofiye uğrayabilir. Adenoidektomi sonrası tekrar cerrahi edilme oranı %0.55 olarak bildirilmiştir. (42)

2. 10. Kulak Embryolojisi

Dış, orta, iç kulağın embryolojik gelişimi, üç ayrı yerden ve üç ayrı germ yaprağından olur.

Dış kulak, birinci ve ikinci brankial arkuslar ile birinci farengeal cepten gelişir. Brankial ektoderm ile farengeal endodermin karşı karşıya geldiği bölgeden kulak zarı gelişir. Kulak zarı üç tabakanın birleşmesinden oluşur. En dışta ektodermal epitelyum ortada mezodermal fibröz doku, içte endodermal mukoza vardır. Fetal hayatın yaklaşık 28. haftasında kulak zarı şekillenmiştir.

Brankial arklar aslında bir solunum aygıtıdır. Bu arkların arasında oluşan oluklar dış kulak ve orta kulak gelişmesinde rol alır. Bu nedenle de doğumdan sonra ortaya çıkan üst solunum yolları hastalıkları ile yakın bir ilişkisi vardır. Orta kulak ve Östaki borusu birinci endodermal cebin dışa doğru büyümesinden oluşur. Birinci farengeal cep 3' üncü haftadan başlayarak dışa doğru bir oluk şeklinde gelişir. Birinci ve ikinci brankial arkuslar arasındaki bu oluk dar ve uzun bir boru halini alır. Burası Östaki borusunu yapar. En dıştaki yuvarlak bölümden orta kulak şekillenir. Dört ile altıncı haftalar arasında orta kulak boşluğunun alt kısmı oluşur. Orta kulak boşluğundaki kasların tendonları, korda timpani ve mukoza plikaları 3 ile 7' nci aylar arasında oluşur.

Orta kulak gelişimi yaklaşık olarak 30' uncu haftada tamamlanır. Orta kulak kemikçikleri 1' inci ve 2' nci brankial arkusların mezoderminden gelişir. Birinci brankial

arkus mezoderminden; malleusun baş ve boynu, inkusun gövde ve kısa kolu, anterior malleolar ligament, sfenomandibuler ligaman ve mandibula gelisir. İkinci brankial arkusun mezoderminden; manibrium mallei, inkusun uzun kolu, stapes, styloid proçes, stylohyoid ligaman ve hyoid kemik gelişir. Stapes tabanının endoteli kulak mukozasını oluşturmak için kemikçiklerin etrafını ve orta kulak boşluğunu örter.

Antrum 22' nci haftada gelişmeye başlar. Pnömatizasyonu doğumdan sonra tamamlanır. Doğumda, sadece orta kulak boşluğu ve antrum mevcuttur. İç kulak kemik yapıları ve kemikçikler embriyonel yaşamın 4. ayında yetişkinlerdeki çaplarına erişirler. Buna karşılık mastoid kemik ve kafa tabanı kemikleri gelişmelerine doğumdan sonra da devam ederler. Bu durum özellikle Östaki borusunun konumunda ve kasların yapışmasında değişiklerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu yüzden Östaki borusunun çalışmasında çocuklarda büyüklere oranla bazı fonksiyon yetersizlikleri söz konusu olabilir.

İç kulak embriyonel yaşamın 3' üncü haftasında, ektodermden gelişen işitme çukurundan oluşur. Bu işitme çukuru derinleşerek bir kese halini alır. Buna otik vezikül denir. Otik vezikül daha sonra koklea, semisirküler kanallar ve vestibülü meydana getirecek şekilde değişikliğe uğrar. (43)

2.11. Kulak Anatomisi (43, 44)

İşitme organı olan kulak temporal kemik içerisinde yer alır. Kafatasının yan ve alt duvarını oluşturan temporal kemiğin skuamoz, mastoid, timpanik ve petroz olmak üzere 4 parçası vardır. Kulak yapı ve fonksiyonları bakımından ise dış, orta ve iç kulak olmak üzere üç bölümden oluşur.

2.11.1. Dış Kulak

Başın her iki yanındaki auricula ile dış kulak yolundan oluşur. Kulak kepçesi dışta deri ve içte elastik bir kıkırdaktan oluşmuştur. Kavum konkadandan kulak zarına kadar olan bölge dış kulak yoludur. İki parçadan oluşur; 1/3 dış kısmı kıkırdak, 2/3 iç kısmı kemikten meydana gelir. Dış kulak yolu kartilaj kısımda arkaya ve yukarıya doğru, kemik kısımda ise öne ve aşağıya doğru hafifçe bir eğim göstermektedir.

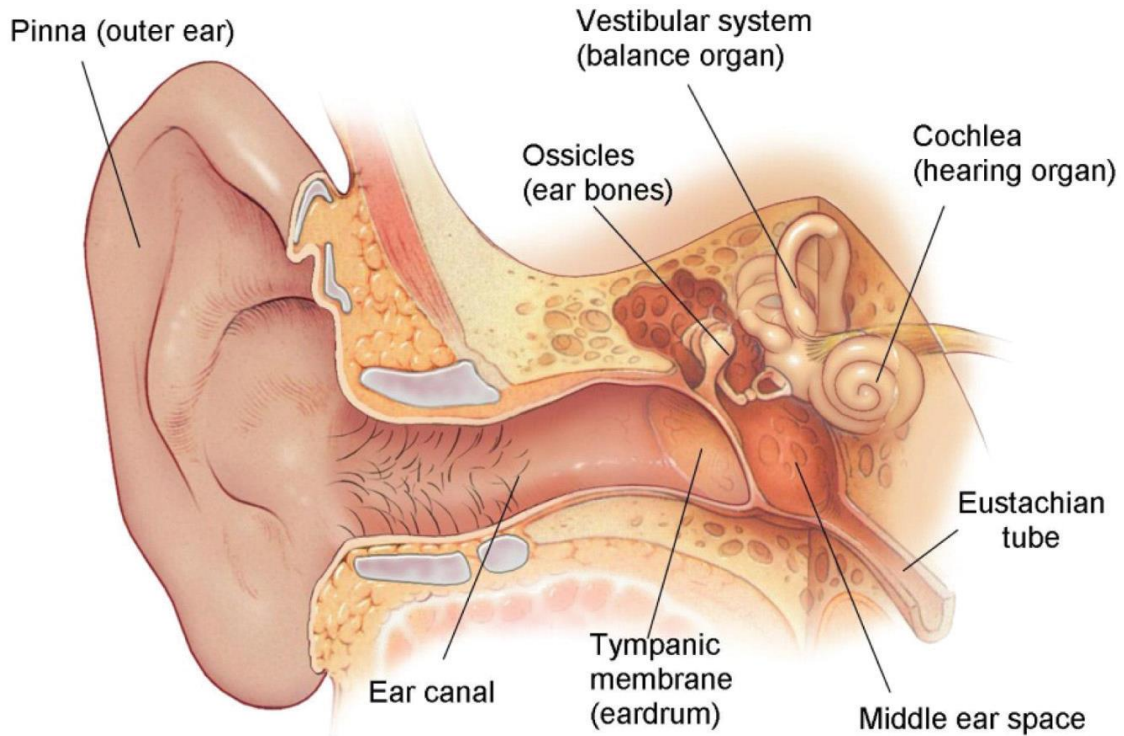
2.11.2. Kulak Zarı

Dış kulak yolu sonunda, orta kulak boşluğunu dış kulaktan ayıran 8-9 mm. Çapında, 0.1 mm kalınlığında fibröz bir tabakadır. Timpanik parçanın sulkus timpanikusuna içine oturur. Üst

kısımında, halkanın iki ucu arasında bir açıklık bulunur. Bu açıklığa Rivinus çentiği adı verilir. Sulcus timpanicus içine kulak zarı Gerlach halkası ile tespit edilir. Kulak zarının bu bölümü gergindir ve pars tensa adını alır. Rivinus çentiğini dolduran kısım ise gevşektir ve pars flaccida adını alır. Kulak zarı tam düz bir yüzey değildir. Orta kısmında, yukarıdan aşağıya ve önden arkaya uzanan manibrium mallei görülür. Kulak zarının en derin noktası manibrium malleinin ucuna rastlar, buna umbo denir. Kulak zarı üç ayrı tabakadan meydana gelmiştir. En dışta, dış kulak yolu derisi, içte; orta kulak mukozası, bu ikisinin arasında ise fibröz tabaka bulunur Pars flaccida bölgesinde ise fibröz tabaka bulunmaz. Bu bölge retraksiyonların ve kolesteatomların en sık bulunduğu bölgedir.

2.11.3. Orta Kulak

Lateralde kulak zarı, medialde promontoryum, arasında sagittal planda yerleşimli düzensiz dikdörtgen prizmayı andıran bir boşluktur. Orta kulak boşluğu, Östaki borusu aracılığı ile dış ortamla ve aditus aracılığı ile mastoidin havalı boşlukları ile bağlantılıdır. Orta kulak boşluğu superiorda ve inferiorda kulak zarına teğet geçen 2 hat ile topografik olarak üç kısma ayrılır: Tegmen timpani ile timpan membranın superiorundan geçen hat arası epitimpanum, bu hat ile kulak zarı arasında kalan orta kulak boşluğu mezotimpanum, bu hat altında kalan kısma hipotimpanium denir (şekil-3).



Şekil-3:Orta kulak anatomisi (5).

Alt Duvar

Bu duvar enliğine daralmıştır. Bu darlık arkada daha belirgindir, ince bir kemik duvarla bulbus vena jugularisten ayrılır. Alt duvarın ön kısmı biraz daha geniştir ve a.carotis interna ile komşuluk eder. Hipotimpaniumda Jacobson sinirinin orta kulağa girdiği canaliculi timpanici adı verilen bir delik bulunur.

Ön Duvar

Carotisin yaptığı çıkıntı nedeniyle daralmıştır. Üstte tensor timpani kasının çıkıntısı bunun altında ise tubanın timpanik orifisi bulunur.

Üst Duvar

Buraya tegmen timpani adı verilir. Orta kulak boşluğunu orta kafa çukurundan ayırır. Yer yer dehissanslar gösterebilir.

İç Duvar

Bu duvar iç kulakla komşudur. Promontorium, kokleanın bazal helezonunun çıkıntısına uyar. Promontoriumun arka ve alt kısmında fossula fenestra cochlea denilen bir çıkıntı bulunur. Çukurluğun tabanında, orta kulak boşluğunu iç kulaktan ayıran yuvarlak pencere bulunur. Promontorium arka ve üst kısmında üç önemli nokta bulunur. Fenestra vestibüli veya oval pencere scala vestibüliye açılır. Stapesin tabanı bu pencereye yerleşir. Oval pencerenin arkasında pencereyi bir kaş gibi arka ve üstten örten fasial çıkıntı içinde fasial sinirin ikinci yatay parçası bulunur. Bunun da arka ve üstünde ise lateral semisirküler kanal yerleşmiştir. Promontoryumun üstünde, arkada, tensor timpani kasının yaptığı processus kokleiformis adlı kemik çıkıntı bulunur. Bu çıkıntı fasial sinirin birinci ve ikinci parçalarının birleşme noktasıdır.

Arka Duvar

Bölgenin en önemli anatomik noktası, stapes tendonunun yaptığı eminentia piramidalis adlı çıkıntıdır. Bu çıkıntıdan kulak zarına paralel giden dik bir düzlemle orta kulağı ikiye ayırdığımızda; içteki bölümde oval pencere, yuvarlak pencere ve sinüs timpani adında üç önemli oluşum vardır. Eminentia'nın dışında fasiyal reses adı verilen bir çukurluk vardır, bu çukurun dış tarafında dış kulak yolu ve korda timpani, arka ve üstünü ise fossa inkudis sınırlar. Bu komşuluk posterior timpanotomi yaklaşımında önemlidir.

2.11.4. Orta Kulak Kemikçikleri

Orta kulak boşluğunda; kulak zarı ile iç kulak arasında üç tane hareketli kemikçik vardır. Bunlar dıştan içe doğru malleus, inkus ve stapeştir. Malleus; kapitulum ve manibriumdan oluşur. Ayrıca ön ve arkada iki çıkıntısı vardır ve 8-9 mm. uzunluğundadır. Manibrium, sıkıca kulak zarına bağlıdır ve zarı içe doğru çeker. Kapitulum yuvarlaktır ve epitimpanik reses'de inkus ile eklem yapar. Tensor timpani kası, manibriumun hemen üstünde kollumun altında malleusa bağlanır. Malleusu içe ve arkaya çekerek kulak zarını tespit eder. İnkus; korpus ile biri uzun, diğeri kısa iki koldan oluşur. Korpusta malleus başıyla eklem yapan bir yüz vardır. Kısa kol, 5 mm. uzunluğunda, manibrium malleinin arka ve iç tarafında ve manibriuma paraleldir. Ucunda proses lentikularis denen ve stapes başı ile eklem yapan bir kısım bulunur. Stapes; bir baş, iki bacak ve bir tabandan meydana gelir. Taban, ligamentum annulare ile oval pencere kenarlarına bağlanır. Arka bacağın üstünde stapes tendonunun yaptığı bir yüzey vardır. Kemikçikler manibrium ile kulak zarına, ligamentum annulare ile oval pencereye, inkudomalleolar ve inkudostapedial eklemlerle birbirlerine bağlanırlar. Kemikçikleri orta kulak duvarlarına dört bağ ile tutunurlar; bunlardan üç tanesi malleusa, bir tanesi de stapeşe aittir.

2.11.5. İç Kulak

İç kulak petröz kemiğin derinliğinde yerleşmiştir. Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulak ile koklear ve vestibüler duktuslar aracılığıyla kafa içi ile ilişkilidir. İşitme ve denge organlarını içerir. Kemik ve zar labirent diye iki kısımdan oluşur. Otik kapsül, kemik labirentin çevresini sarar. Zar labirent, kemik labirentin içine yerleşmiştir. İçi endolenf ile doludur. Önde bulunan koklea, işitme organını içerir. Denge organını içeren kısım; yarım daire kanalları, utrikulus ve sakkulustan oluşmaktadır.

2.11.6 Östaki Tüpü

Orta kulak boşluğu ve mastoid havalı boşlukların dış ortamlarla ilişkisini sağlar. Erişkinlerde uzunluğu 31-35 mm arasındadır. Üst ucu; orta kulak ön duvarına, alt ucu ise nazofarenks yan duvarına açılır. Östaki tüpü iki kısımdan oluşur: 2/3 alt kısmı kıkırdak, 1/3 üst kısmı kemik kanaldan oluşur. Kemik kanal timpanik bölüm ağzında en geniş çapındadır, gittikçe daralır ve en dar yeri istmus bölümüdür. İstmusda kıkırdak kemiğe sıkı bir şekilde yapışır. 160 derecelik geniş bir açı yapar ve bu noktadan itibaren tubanın kıkırdak bölümü nazofarenkse kadar gittikçe genişler. M.tensor veli palatini ve m.levator veli palatini Östaki borusunun açılıp

kapanmasını sağlarlar. M. tensor timpani tubal kıkırdağın lateral lamelini inferiora doğru çekerek Östaki tüpünü açar. M. levator veli palatini ise Östaki tüpünü eleve ederek lümenini genişletir. Çocuklarda erişkinlere kıyasla elastik kıkırdak daha esnek, yatay, geniş ve kısadır. Bu durum obstruksiyona, nazofarengeal sekresyon ve patojenlerin orta kulağa geçişi için artan risk oluşturmaktadır. Östaki tüpü yaklaşık 6 yaşında erişkin boyutuna ulaşır.

2.12 Orta kulak havalanması ve Östaki tüpü

Östaki tüpünün en önemli fonksiyonu orta kulak gaz basıncını düzenlemesidir. Ayrıca orta kulağı enfeksiyon, nazofarengeal sekresyon ve reflüden korur. Orta kulak sekresyonlarının temizlenmesinde rol alır. Östaki tüpünün kollabe olan kısmı gün içerisinde yutkunma ve esneme ile yaklaşık olarak saatte 84 kez, uykuda daha az olmak üzere açılır. Östaki tüpünün her yutkunma ile açılmadığı ve her yutkunma hareketi sonrasında orta kulağa efektif bir gaz geçişinin olmadığı bilinmektedir. Östaki tüpünün kıkırdak bölümünün sarmal hafızası, tensor veli palatini kasının gevşek haldeki hacmi, komşu ekstraluminal dokunun basıncı ile pasif olarak kapalı durmaktadır. Tüm bu faktörlere ek olarak mukozal ıslak yüzeyin varlığı da eklendiğinde Östaki tüpü orta kulak boşluğunu havalandırmak için aralıklı açılan valv görevindedir. Bu valv yapısı kabaca 5-8 mm uzunluğunda ve kıkırdak bölümün ortalarına denk gelmektedir (45). Temizleme ve ventilasyon fonksiyonları birbirini engellemez. Mukus silyalı hücrelerle döşenmiş taban kısmından akarken hava daha üst seviyeden akar. Fizyolojik ve normal şartlar altında 24 saat içinde nazofarenksten orta kulağa geçen gaz miktarı 1-2 ml olarak bulunmuştur.

Östaki tüpü disfonksiyonu 3 patolojik nedene bağlı gelişebilir: basınç regülasyonunun bozulması, koruyucu fonksiyonlarının bozulması ve temizleme rolünün azalmasıdır. Orta kulak boşluğunu havalandırmak için Östaki tüpünün uygun açılmaması sonucu basınç regülasyonu bozulur. Bunun sebebi Östaki tüpünü açılmasını önleyen fonksiyonel ve anatomik tıkanıklıktır (46). Kronik fonksiyonel obstruksiyona bağlı basınç regülasyon bozukluğu genellikle mukozal inflamasyona bağlı ödem ve sekresyonların lümenin açılmasını azaltması sonucu gelişmektedir. Bu inflamasyon nedenleri:

- Enfeksiyon (genellikle adenoid, nazofarenks, burun ve sinüsler kaynaklı)
- Allerji
- Irritanlar (sigara dumanı, hava kirliliği ve soba dumanı)
- Laringofrengeal ve gastroözofageal reflü
- Hormonal değişiklikler (özellikle 3. trimesterde progesteron piki sırasındaki gebelik)

- Primer mukozal hastalıklar (granulmatöz hastalıklar, Samter triadı)
- Siliyer bozukluklar (primer siliyer diskinezi) (45, 47).

Östaki tüpü fonksiyonunun bozulması sonucu tüp lümeni kısmen açılmaya devam eder ancak bu yetersiz açılma orta kulaktaki negatif basıncı önleyecek havalandırmayı sağlayamaz. Negatif basınç, orta kulak gazlarının kronik absorpsiyonu ile tetiklenir ayrıca uçak yolculuğu ve scuba diving sırasında aniden gelişebilir. Bunlara ek olarak parmak emmek ya da burun çekmek gibi davranışsal nedenlere ikincil gelişebilmektedir. Orta kulakta negatif basınç arttığında kasların Östaki tüpü lümenini dilate etmesi zorlaşır bu da orta kulaktaki negatif basıncın daha da artmasına yol açacak kısır döngü oluşturur. Bu kısır döngünün kırılmadığı durumlarda basınç -400 mm H₂O'ya ulaşır ve vakum etkisi sonucu sıvı transudasyon gelişir. Down sendromu, yarık damak gibi kraniyofasiyel anomalilerde esnek (floppy) Östaki tüpü yapısı negatif basınçtan kolaylıkla etkilenir ve açılması bozulur (48). Adenoid kitle etkisi, konjenital ya da kazanılmış stenoz, neoplazm gibi anatomik obstruksiyonlar daha az görülür. Östaki tüpü disfonksiyonunda AH'nin rolü anatomik obstruksiyondan çok fonksiyonel nedenlerledir.

Koruyucu fonksiyonunun bozulduğu durumlarda nazofarengeal patojenlerin ve gastrik sekresyonların orta kulağa kaçıışı görülür.

Mukosiliyer fonksiyonların bozulması durumunda orta kulaktan visköz materyali ve patojenleri temizleme fonksiyonu bozulur. Temizleme fonksiyonunun bozulmasından bakteriler, bakteriyel toksinler, virüsler, sigara, alerjik hastalıklar gibi inflamasyona yol açan faktörler sorumludur (49).

2.13 Orta Kulak Basıncının Düzenlenmesi

Orta kulak ve mastoid hücreler içindeki havanın orta kulak mukozasından sürekli olarak absorbe edilmektedir. Yirmi dört saat içinde orta kulak boşluğundan absorbe olan hava miktarı yaklaşık 1 ml olarak hesaplanmıştır (49). Bu nedenle orta kulak basıncı azalmaktadır. Östaki tüpünün yutkunma, esneme sırasında açılması ile orta kulak havalanması ve negatif basıncın giderilmesi sağlanır. Hidrops ex vacou teorisine göre negatif basınç orta kulağa sıvı transudasyonuna yol açar ve bu sıvı basıncın daha da düşmesini önler. Bu teoriye karşı çıkan araştırmalarda efüzyonlu otitli hastalarda Östaki tüpünde herhangi bir daralma olmadığı gösterilmiştir. Sade ve ark. akut, efüzyonlu ve kronik otitli kulaklarda temporal kemik incelemesinde Östaki tüpü çapında sağlam kulak ile arasında fark saptamamışlardır (50).

Bluestone ve ark. çalışmasında hastalıklı kulaklarda kontrast madde verip incelediklerinde hastalıklı kulakta Östaki tüpünde herhangi bir daralma olmadığını ve hatta tuba Östaki darlığının çok nadir olduğunu saptamışlardır (51,52).

Magnusson orta kulak basıncının düzenlenmesindeki mekanizmaları şöyle sıralamıştır:

- Çift yönlü gaz difüzyonu (salınım ve absorpsiyon)
- Tubal hava geçisi (yukarı ve aşağı)
- Çift yönlü sıvı değişimi (yapım ve eliminasyon)

Bu mekanizmalardan herhangi birinde bozulma olursa diğer ikisi kompanse edebilir. Buna göre orta kulakta negatif basınç oluşması için,

- Salınandan daha fazla gaz absorbe edilmeli
- Tuba Östakiden daha fazla gaz nazofarenkse geçmeli
- Elimine edilen sıvı miktarı yapılandan daha fazla olmalıdır.

Orta kulak boşluğunun havalanmasının kontrolünde Östaki tüpünün rolü yanında orta kulak ile kan dolması arasındaki gaz değişimi de etkili olmaktadır. Orta kulak mukozasından gaz absorpsiyonu yanında gaz salınımının da olduğu gösterilmiştir (53).

Orta kulak havalanmasının kontrolünde bir diğer görüş de nöral mekanizmaların da rolünün olabileceğidir. Maymunlarda yapılan çalışmalarda timpanik pleksus ile nukleus solitariusun subnukleusu arasında afferent yollar saptanmıştır. Bu reseptörlerin varlığı orta kulaktaki kemo ve baro reseptörlerden gelen uyarıların olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Çocukluk çağında OM görülme sıklığının erişkinlere göre daha fazla olmasının bu dönemde nöral maturasyonun tamamlanmamış olmasına bağlanmaktadır (54).

Efüzyonun biyokimyası

EOM'de efüzyon inceleğinde sadece K⁺ iyonları serumdan daha yüksek bulunmuştur. Mukoid efüzyonlarda seröz efüzyonlara göre fibrinolitik aktivite düşüktür. Bu nedenle fibrin kitleleri sıvı içerisinde toplanmaktadır. Adeziv otit gelişiminde de bu olayın rolü olabileceği düşünülmektedir. Orta kulak efüzyonları içinde bir seri medyatörler saptanmıştır. Bunların arasında histamine, lökotaktik faktör, bradikinin, prostoglandin E ve F, lökotrien B4 ve C4,

platelet aktivite edici faktör (PAF), lizozomal enzim ve lizozim sayılabilir. Bu enzimler genellikle mukoid efüzyonlarda daha fazladır (55,56). Bu ajanlar salgılandıklarında vasküler geçirgenliği ve orta kulaktaki sekretuar aktiviteyi arttırarak orta kulak efüzyonuna yol açar. Bu inflamatuvar mediyatörler ve sitokinler hem hayvan hem de klinik EOM modellerinde gösterilmiştir (55,57).

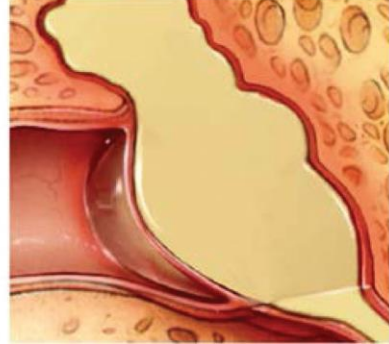
2.14 Efüzyonlu Otitis Media (EOM)

EOM, orta kulak boşluğunda akut enfeksiyon semptom ve bulguları olmaksızın seröz ya da mukoz karakterde sıvı bulunması olarak tanımlanmaktadır. Kronik EOM ise efüzyonun 3 ay veya daha fazla süre ile tespit edilmesine denilmektedir. EOM'li çocukların %90'ı okul öncesi yaş grubundadır ve yılda 4 atak geçirmektedirler. Bu nedenle EOM, erken çocukluk çağının meslek hastalığı olarak adlandırılabilir. Hastalık için kullanılan diğer terimler seröz, sekretuar ya da nonsüpüratif otitis mediadır. Akut otitis media ise semptom ve bulguların aniden ortaya çıktığı, orta kulakta efüzyonun ve enflamasyon bulguların olduğu bir tablodur ve EOM'den farklıdır. Bu nedenle ailelere anlatırken EOM için "kulakta sıvı", AOM için "kulak enfeksiyonu" söylemleri kullanılır (58) (Şekil-4). Amerika Birleşik Devleti verilerine göre yılda 2.2 milyon EOM atağı tanımlanmıştır ve yaklaşık 4 milyar dolarlık bir maliyete neden olmaktadır (59). EOM, üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında bozulmuş Östaki fonksiyonuna bağlı spontan olarak ya da AOM'ye inflamatuvar yanıt olarak ortaya çıkabilir. Sıklıkla 6 ay-4 yaş arasında görülür. EOM yaşamın ilk yılında çocukların yaklaşık %50'sinde, ikinci yılında ise %60'ında görülür. Atakların büyük bir çoğunluğu 3 ay içinde ortadan kalkarken yaklaşık %30- %40 çocukta efüzyon tekrarlar, %5- %10 arası ataklar bir yıldan uzun sürer. Beş ile altı yaşındaki ilkokul çocukları tarandığında 8' de 1'inde tek ya da iki kulağında sıvı tespit edilmiş. EOM prevalansı 4 yaş çocuklarında Down sendromu ya da yarı damak olanlarda %60-85 oranında görülmektedir. EOM ataklarının en az %25'i 3 ay ve daha fazla sürmektedir. Bu durum işitme kaybı, dil gelişim geriliği, denge bozuklukları, düşük okul başarısı, davranışsal problemler, rekürren AOM ve düşük yaşam kalitesi skorlarıyla ilişkili görülebilir. Daha az sıklıkla EOM kulak zarında yapısal hasara yol açabilmekte ve cerrahi müdahale gerektirmektedir (60).

Otitis Media with Effusion (ear fluid)



Acute Otitis Media (ear infection)



Şekil-4: AOM ve EOM karşılaştırması (5).

EOM etiolojisi, immün sistemin immatür fonksiyonu ve Östaki tüp disfonksiyonu önemli rol almakla birlikte, multifaktöriyeldir. Bu faktörler üst solunum yolu enfeksiyonları, bakteriyel veya viral orta kulak enfeksiyonları, allerji, adenoid vejetasyon ve kraniyofasiyal anomaliler, cinsiyet, yaş, sosyoekonomik durum, ailesel hikaye, anne sütü ile beslenme, pasif sigara içiciliği, mevsimsel faktörler ve kreşe gitmek sayılabilir.

Yaş, kronik EOM etiolojisinde en önemli risk faktörüdür. Zielhuis ve ark. hastalığın 2 ve 5 yaşında olmak üzere iki pikinin olduğunu (61) ; diğer bir çalışma ise 3 ve 5 yaşında iki pikin olduğunu göstermiştir (1). Diğer birçok çalışmada 5-6 yaşlarında tek bir zirve yaptığı gösterilmiştir (62,63). EOM'nin erkeklerde daha sık olduğu gösteren yayınlar olsa da genel görüş cinsiyetin EOM gelişiminde önemli rolü olmadığı yönündedir (4). EOM gelişiminde üzerinde durulan risk faktörlerinden biri pasif sigara içiciliğidir. Bazı çalışmada anne veya her iki ebevnin de sigara içtiği durumlarda kulakta sıvı varlığının daha uzun sürede gerilediği ve sigara dumanı maruziyetinin seröz otit etiolojisiyle ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (63,64). Bu yayınların aksine birçok çalışmada da pasif sigara içiciliği ile orta kulakta efüzyon gelişimi arasında ilişki kurulamamıştır (64,65). Bu verilerin yanında sigara dumanı maruziyetinin sadece atopi varlığında EOM için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar da

mevcuttur (66). Kardeş sayısının artması enfeksiyon riskini artırarak kronik EOM sıklığının artmasına yol açabilmektedir. Rasmussen' e göre EOM'si olan hastaların kardeşlerinde de EOM tespit edilme sıklığı normal popülasyona göre 4 kat artmıştır. Bu durum aile içerisinde benzer genetik ve çevresel faktörlerle açıklanabilir. Okula başlamak ile EOM sıklığı ilişkili görülmektedir. Gündüz bakımevine giden çocuklarda EOM görülme olasılığı gitmeyenlere göre 2 kat fazla saptanmıştır (67). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kreş, anaokulu ve ilk okula giden çocuklarda EOM artmış sıklıkta görülürken orta okula giden çocuklarda EOM sıklığında istatistiksel anlamlı düşüş saptanmıştır. Bu sonuçlar erken çocuklukta karşılaşılan mikroorganizmalara arşı immün yanıtta immatürasyona bağlanabilir (1). Anne sütünün alt solunm yolu enfeksiyonu, non-spesifik gastroenterit, akut otitis media, atopik dermatit, astım, tip 1 ve 2 diabetes, nekrotizan entorkolit gibi bir çok hastalığa karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (68). EOM ile anne sütü ilişkisi ise tartışmalıdır. Anne sütünün EOM'ye karşı koruyucu olduğunu savunan yayınlara (62,68). Karşıt olarak anne sütü ile EOM arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını savunan yayınlar da mevcuttur (1,64). Biberon ile beslenmenin EOM için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (69). Artmış risk, emme sırasında orta kulakta oluşan negatif basınç sonucu nazofarenksten orta kulağa mikroorganizma geçişinin daha kolay olması ve sonucunda gelişen enfeksiyon ve inflamasyona bağlanmaktadır. Ancak aynı mekanizmanın anne sütü emerken de oluşması bu görüşü desteklememektedir. EOM etiyojisinde alerji ve atopinin rolü uzun zamandır çalışılmakla birlikte hangi mekanizmalar ile buna yol açabileceği netlik kazanmamıştır. Allerjik rinit ile EOM arasında ilişki bulunduğunu savunan yayınlar bulunmaktadır (64,70). EOM alerjen maruziyetine bağlı gelişebileceği gibi astımda görülen spesifik alerjik infiltrat gibi alerjik çocuklarda enflamasyona genetik yatkınlık nedeniyle de görülebilir. EOM'lu hastalardan alınan orta kulak efüzyon materyalinde IgE, tirtaz gibi alerjik mediyatörlerin bulunması alerjinin rolünü destekler niteliktedir (71). Buna karşıt orta kulağın allerjenik materyale maruz bırakıldığı hayvan modelinde efüzyon oluşmadığını, intranasal kortikosteroidin EOM tedavisinde etkin olmadığını gösteren yayınlar bulunmaktadır (72,73).

EOM'ye kış aylarında daha sık rastlanmaktadır (57).

Gastroözofageal reflü varlığı EOM etiyojisinde öne sürülmekle birlikte neden olan mekanizma aydınlatılamamıştır. Bir derlemede EOM'u olan çocuklarda normal çocuk popülasyonuna göre gastroözofageal ya da laringofarengal reflünün daha sık görüldüğü bildirilmiştir (74).

AH, EOM açısından risk faktörü olabilir. Adenoid kitlesinin büyüklüğüne bağlı olarak Östaki tüpünde obstruksiyon oluşturarak efüzyon gelişebilir. Ancak her AH olanda efüzyonun olmaması adenoidin kitle etkisinden çok inflamatuvar medyatörler salınımı ile Östaki tüpü veya orta kulakta inflamatuvar bir reaksiyona yol açabileceği hipotezini kuvvetlendirmektedir. Efüzyonu olan hastalarda adenoid doku büyüklüğü cerrahi tedavi için belirleyici faktör değildir. Adenoid dokusu bakteriyal florası ve orta kulak problemleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için yapılan bir çalışmada adenoid dokulardaki yüzeysel ve derin aerobik ve aneorobik flora EOM olan ve olmayan çocuklarda karşılaştırıldığında, orta kulak için potansiyel patojen olan ve adenoid dokuda kolonize olan bakterilerin kronik EOM gelişiminde belirgin faktör olmadığı tespit edilmiştir (4).

Geçmişte EOM'de orta kulakta topalanan sıvının steril olduğu düşünülmekteydi. 1958'de Senturia ve ark. (75) orta kulak efüzyonunda en sık tespit edilen bakterilerin *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* olduğunu bildirmesinden günümüze birçok çalışmada kültür çalışmalarında benzer sonuçlar elde edilmiştir. EOM nedeniyle miringotomi sonrası alınan orta kulak efüzyon materyali kültüründe %10-30 oranında benzer bakteriler izole edilmiştir (76,77). EOM'si olan ve olmayan iki grubun adenoid dokusunun karşılaştırıldığı çalışmada izole edilen bakteriler *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Enterococcus* spp, *Streptococcus pneumoniae*, nonhemolytic *Streptococcus* olup iki grup arasında fark saptanmamış. Aynı şekilde bakteri türlerinin antibiyotik sensiviteeleri arasında da fark görülmemiş (78). Karşıt olarak benzer dizaynli çalışmalarda EOM'si olan hastalarda bakteri kolonizasyonun ve antibiyotik direncinin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (79). PCR çalışmalarında mevcut mikroorganizmalar kültür çalışmalarına göre daha yüksek sensivite ve spesifite ile tespit edilmiştir (80). Adenoid dokusunun kültür ve PCR ile değerlendirildiğinde EOM'u olan grupta adenoid dokusunda yüksek dereceli biyofilm oluştuğu gösterilmiştir. Ayrıca adenoid dokusu büyüklüğünün EOM'lu grupta daha küçük olduğu izlenmiş. Bakteriyal kolonizasyonun EOM patogenezinde adenoid dokusu boyutundan daha önemli olduğu düşünülmüştür (81).

Tanı

EOM tanısının doğru konması doğru tedavi yönteminin seçilmesi açısından çok önemlidir. Ayrıca EOM ile akut otitis media ayırıcı tanısını doğru yapmak gereksiz antibiyotik kullanımını önleyecektir. EOM akut enfeksiyon bulguları olmadan orta kulakta

sıvı toplanması birikimi olarak tanımlanmaktadır. EOM' si olan çocuklarda konuşma, dil gelişimi veya öğrenme güçlüğü olduğunda ayrıca işitme kaybı olan çocuklar, dil veya konuşma gecikmesi, otizm, Down sendromu, kraniyofasiyal bozukluklar, körlük ya da ileri görme kaybı olan, damak yarığı ve gelişimsel geriliği olanlar risk altındaki hasta grubu olup erken tanı ve takip açısından önemlidir. Hastaların çoğunda EOM medikal tedavi gerektirmeksizin düzelmekte iken semptomatik olanlarda en sık işitme azlığı görülür. Aile işitme azlığı, konuşma gecikmesi, davranışsal bozukluklar ya da düşük okul performansından şikayetçi olabilir. İletim tipi işitme azlığı görülür. Çalışmalarda yaklaşık 25 dB'lik bir kayıp olabileceği gösterilmiştir ki bu çocuğun kulağına tıkaç takmış gibi duymasına yol açacaktır. Çocuklar işitme azlığını dile getirmeseler de aileler çocuğun söylenenlere “ne” dediği, söylenenleri tekrarlattığını ya da yanlış algıladığını vurgulaması bu işitme azlığının sonucudur (5). İletim tipi işitme kaybı çift taraflı işlemlemeyi, ses lokalizasyonunu ve gürültüde konuşma algılamayı olumsuz etkiler (82). Diğer semptomlar kulakta doluluk hissi, kulak ağrısı, uyku bozukluğu, çınlama ve denge bozukluğudur (5).

EOM tanısında kullanılan sensitive (%94) ve spesifitesi (%80) en yüksek non-invazif yöntem pnömotik otoskopidir (58). EOM' de pnömotik otoskop pompası ile pozitif basınç verildiğinde kulak zarı hareketinin olmadığı ya da azalmış olduğu görülür. Pnömotik otoskopinin başarısı pratikte tecrübesizlik ve merkezler arası eğitim farklılıkları nedeniyle daha düşük olabilir. Kulak zarı mobilitesi azalması EOM-AOM ayrımı yaptırmaz.

Kulak zarı arkasında hava sıvı seviyesi ya da hava baloncukları görülebilir. Kronik efüzyonlu olgularda; zarda kalınlaşma, anulusa yakın kısımlarda hiperemi ve kapillerlerde belirginleşme gibi bulgulara rastlamak mümkündür. Mukoid efüzyonlarda kulak zarı mat, opak izlenebilir. Retraksiyon daha belirgindir. Işık üçgeni çoğunlukla izlenemez.

Timpanometri ve akustik refleksometri, EOM tanısı koymada pnömotik otoskopi sonrasında şüphede kalınlan durumlarda kullanılmaktadır. Standart 226 Hz problu timpanometri cihazları 4 ay ve üzeri çocuklarda uygulanabilmektedir. Kolay uygulanabilir, objektif sonuçlar veren düşük maliyetli bir yöntem olması nedeniyle kliniklerde sıkça kullanılmaktadır. İlk kez Linden ve Jeger tarafından belirlenen beş tip (A, As, Ad, B, C) timpanometri eğrisi mevcuttur (4). Orta kulakta sıvı olduğunda kompliyans düşüktür ve timpanogramda pik göstermeyen düze yakın B-tipi olarak belirtilen bir eğri izlenir. Timpanometride elde edilen B-tipi bir eğrinin EOM' yi %84 sensitivite ve %79 spesifite ile tespit ettiği bildirilmiştir. Sadece timpanogram eğrilerine bakılarak EOM tanısı konulamaz ya

da EOM ekarte edilemez. Benzer şekilde tip B timpanometri ile EOM- AOM ayırt edilemez. Akustik reflektometri, kulak zarına yollanan ses dalgasının yansıma özelliklerin analizinden faydalanarak orta kulağın havalanma durumunu ortaya koyan testtir. EOM' da akustik refleks alınamayabilir, tek başına tanı değeri yoktur. Pnömotik otoskopiye tanısall destek amaçlı kullanılabilir. İşitme testi, efüzyonun 3 ay veya daha uzun sürdüğü kronik EOM' da, dil gelişimi ve öğrenme güçlüğü yaşayan ya da belirgin işitme azlığından şüphelenilen risk altındaki çocuklara uygulanmalıdır. Odyometride iletim tipi işitme kaybı görülür. EOM hastalarında 4 frekansta saf ses ortalamaları normal ile orta derecede kayıp arasında değişmektedir. 4 yaşından büyük çocuklarda geleneksel odyometri uygulanabilir. İşitme taraması risk altındaki çocuklar haricinde ya da rutin olarak uygulanması önerilmemektir. EOM genellikle spontan olarak düzelmektedir. EOM süresi uzadıkça kendiliğinden düzelmeye ihtimali düşmektedir.

Kendiliğinden düzelmeyi azaltan risk faktörleri:

1. Yaz ya da sonbaharda ortaya çıkan efüzyon,
2. İyi duyan kulakta 30dB den fazla işitme kaybı,
3. Önceki timpanostomi tüpü takılma hikayesi,
4. Adenoidektomi geçmişi olmayan hastalar.

Çocukların yaklaşık %30-%40 'ında tekrar eden ataklar görülmektedir. AOM sonrasında AOM akut semptomları geriledikten sonra efüzyon devam etmekte ve genellikle 3 ay içerisinde spontan gerilemektedir (57, 82). Efüzyondaki gerilemeyi tip B timpanogramdan tip A timpanograma değişim olarak kabul edildiğinde 3 ve 6 aylık takipte düzelmeye oranları sırasıyla %20 ve %28 olarak bulunmuştur. Düzelmeye tip B timpanogramdan 100 ile 199 mm H₂O negatif basıncın olduğu tip C1 değişim olarak alındığında düzelmeye oranları 3,6 ve 9. Aylarda sırasıyla %28, %42 ve %56 olarak bulunmuştur. Persistan EOM hastası olan ve risk faktörü olmayan çocuklar efüzyon ortadan kalkana kadar belirgin işitme kaybı gelişene kadar veya kulak zarında belirgin yapısal anomaliler gelişene kadar 3-6 aylık aralıklarla takip edilmelidir. EOM hastalarında kulak zarında yapısal problem gelişme riski yüksektir. Efüzyon sıvısında lokal enflamasyon oluşturan lökotrienler, prostoglandinler ve araziidonik asit metabolitleri mevcuttur. Ayrıca kulak zarı ve etraf mukozada reaktif değişiklikler de izlenir. Timpanoskleroz görülebilir. Kulak zarında beyaz renkli plaklar oluşmasıyla karakterizedir.

Timpanoskleroz vakalarının çoğunda fonksiyonel bozukluk oluşturmamakta iken kimi vakalarda kemikçik zincir etrafını sararak iletim tipi işitme kaybı oluşturabilmektedir (83). Ventilasyonun azalması uzun dönemde retraksiyon poşu, ateletazi ve kolesteatomaya yol açabilmektedir. Kulak zarında yapısal bozukluk saptandığında süreden bağımsız olarak

detaylı odyolojik inceleme istenmelidir. Üç aydan daha uzun süren efüzyonu olan çocuklarda odyolojik değerlendirme yapılmalıdır.

İşitme seviyesi ≥ 40 dB ise daha önce uygulanmadıysa ayrıntılı işitme testleri yapılmalıdır. Eğer orta derecede işitme kaybı varsa cerrahi tedavi önerilir. İşitme seviyesi 21-39 Db ise daha önce ayrıntılı işitme testleri yapılmadıysa yapılmalı. Efüzyonun süresi, işitme kaybının ciddiyeti, ailenin tercihleri göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmalıdır. İşitme seviyesi <20 dB ise takiplerde efüzyon devam ediyorsa 3-6 ay içinde işitme testleri tekrarlanır (4).

Cerrahi planlanan çocuklarda ilk yöntem timpanostomi tüpü yerleştirilmesidir. ABD'de 2006 verilerine göre 15 yaş altında 667.000 ventilasyon tüpü yerleştirilen çocuk bulunmaktadır. Ventilasyon tüpleri efüzyon prevalansında %62'lik bir azalmaya yol açar. İşitme tüpte tıkanma olmaması halinde 6-12 Db artar.

Cerrahi kararı verildiğinde 4 yaş altı çocuklarda tek başına ventilasyon tüpü tatbiki yerleştirilmesi, işitmede düzelme, efüzyonu azaltma, AOM insidansını azaltma, hastanın ve ailenin yaşam kalitesi skorlarını artırmada yeterli olduğu görülmüştür. 4 yaş altında adenoidektomi, AH' ye bağlı burun tıkanıklığı ya da kronik adenoidit gibi bir endikasyonu yoksa yalnız EOM için gerçekleştirilmesi önerilmemektedir (84). EOM nedeniyle ventilasyon tüpü tatbiki yapılan hastaların yaklaşık %20-50'sinde efüzyonun tekrarlanması nedeniyle tekrar eden cerrahiye gerek duyulmaktadır. Son yayınlanan 2016 EOM rehberinde tekrar eden cerrahi gereksiniminde adenoidektomi önerilme yaş sınırı 2 yaş yerine 4 yaş olarak değiştirilmiştir.

EOM nedeniyle cerrahi planlanan 4 yaş üstü çocuklarda adenoidektominin rekürrens riskini azalttığı, orta kulakta efüzyon varlığı süresini kısalttığı ve EOM tedavi başarısızlığını azalttığı gösterilmiştir. Adenoidektominin bu etkisi boyutundan bağımsızdır. Bunun nedeni adenoidektomi ile azalan mikroflora ya da biyofilm etkisi olabilir. Ek olarak torus tubarius ile yakın ilişkisi düzelme üzerine etkili olabilir. Sadece timpanostomi tüpü yerleştirilmesine göre daha iyi sonuçlar alınmasının yanında adenoidektomiye bağlı uzamış anestezi süresi, az da olsa kanama ihtimali ve cerrahi sonrası dönemde iyileşme süresinin uzaması, velofarengeal yetmezlik gibi etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

4 yaş üzerinde cerrahi seçenekleri şunlardır:

Sadece timpanostomi tüpü yerleştirilmesi, kısa ve orta vadede EOM ilişkili işitme kaybında en etkin düzelme sağlar. Dil gelişim bozukluğu olan çocuklarda ve risk altındaki

çocuklarda belirgin düzelme sağlar. Otore, kulak zarı perforasyonu, zarda fokal atrofi, miringoskleroz gibi istenmeyen etkileri görülebilir. Kulak zarı perforasyonu kısa dönem tüp takılanlarda %2 uzun dönem tüp takılanlarda %17 oranında görülür.

Sadece adenoidektomi, 6 ve 12. ay takiplerinde sadece tüp yerleştirilmesi ile karşılaştırılabilir sonuçlar verirken kısa dönemde başarı oranı daha düşük görünmektedir. Tekrar eden cerrahi gereksinimi azaltır (84,85).

Adenoidektomi ve miringotomi yapılması, timpanostomi tüpü yerleştirilmesine göre otore ve kulak zarı sekelleri daha az görülmektedir. Ancak kısa dönemde tüp yerleştirilmesi efüzyonun daha hızlı gerilmesini sağlamak ve orta kulak havalanmasını artırmaktadır. Bu nedenle risk altındaki ve relaps riski olan çocuklarda tüp yerleştirilmesi tercih edilmelidir (86).

Adenoidektomi ve timpanostomi tüp yerleştirilmesi, her iki tekniğin de yaraları kombine görülmektedir. Özellikle tüp yerleştirilme geçmişi olan çocuklarda tekrar eden cerrahi gereksinimi azaltmaktadır (87).

Timpanostomi tüp yerleştirilmesi önerilir: (88)

1. Bilateral kronik EOM (3 aydan uzun sürre) ve dokümanite edilmiş işitme kaybı
2. Tek taraflı ya da bilateral işitme kaybı olan kronik EOM ve EOM ilişkili olabilecek vestibuler problemleri, davranışsal bozukluğu, düşük okul başarısı, otalji, tinnitus, azalmış yaşam kalitesi gibi semptomlar varlığı
3. Rekürren AOM'sı olan ve muayene anında tek taraflı ya da bilateral EOM'sı olanlar
4. Risk altındaki çocuklarda, kulak zarı ve orta kulakta yapısal problem olan çocuklarda tek taraflı ya da bilateral EOM'u olup tip B timpanogram eğrisi olan spontan rezolusyon ihtimali düşük olanlar

EOM Tedavisinde Antibiyotik Kullanımı

EOM tedavisinde antibiyotik kullanımı 2012 yılında yayınlanan Cochrane metaanalizine göre EOM'li çocukların %15'inde kısa süreli faydası olmaktadır. Ayrıca antibiyotik kullanımın işitme düzeyleri ve gelecekte timpanostomi tüp takılmasını önleme açısından bir faydası olmadığı gösterilmiştir. Yaygın görüş spontan rezolusyon üzerine belirgin etkisi olmadığından antibiyoterapinin EOM tedavisinde kullanılmamasıdır Böylece gereksiz yere kullanım sonucu oluşacak antibiyotik direncinin önlenmiş olacaktır (89).

Oral ve Topikal Steroidler

EOM tedavisinde steroidlerin rolü halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda oral steroid kullanımının efüzyonun gerilmesinde ya da işitmenin düzelmesinde belirgin iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir. İntranazal steroidlerin kullanımında yan etkiler daha az ortaya çıkmaktadır. Ancak benzer şekilde çalışmalarda 4 ile 11 yaş arasındaki çocuklarda 3 aylık takipte intranazal mometezonun plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (90). EOM ve AH olan çocuklarda intranazal mometezonun etkilerinin araştırıldığı bir yayında kısa dönemde obstruktif semptomları azatlığı ve kısa dönemde efüzyonun azalmasında etkili olduğu bildirilmiştir (91). Benzer şekilde EOM ve alerjik rinit birlikteliğinde intranazal steroid kullanımı alerjik rinitin inflamatuvar sonuçlarını hedef alarak EOM'a neden olabilecek mekanizmaları baskılayabilmektedir (92).

Dekonjestanlar ve Antihistaminikler

EOM tedavisinde dekonjestan ve antihistaminiklerin rolünün araştırıldığı bir derlemede kısa,orta ve uzun dönemde etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir. Benzer şekilde işitme üzerine etkisi bulunmazken göz ve burunda alerjik semptomları gidermede faydalı olduğu gösterilmiştir (93).

Mukolitik ajanlar

EOM'de önemli problemlerden biri orta kulakta nonspesifik enflamasyon, sekresyon ve sıvı birikimidir. Sıvının visköz hale gelmesi resolüsyonu zorlaştırmaktadır. Buradan yola çıkarak EOM tedavisinde mukolitik ajanların kullanıldığı hastaların tüp yerleştirilme sıklığı plasebo kontrolüne göre daha az bulunmuştur (94). Ancak geniş serilerde hastalığın seyrinde belirgin bir etkinliği bulunmadığı gösterilmiştir. EOM tedavisinde rutin kullanılmamaktadır.

2.15. Kemokinler

Kemokinler inflamatuvar hücreleri inflamasyon bölgesine çeken, küçük, kemoatraktan sitokin ailesi üyesi proteinlerdir. Bu nedenle kemokinler ve reseptörlerinin aterosklerozdan HIV'ye kadar geniş bir kronik inflamatuvar hastalık grubunun patogenezinde rolü olduğu düşünülerek bu hastalıkların tedavisinde hedef alınmaktadır(95). Kemokinler, hücre adhezyonu, proliferasyonu, T ve B hücre maturasyonu, anjiogenez ve proinflamatuvar gen ekspresyonu gibi birçok biyolojik olayda rol oynamaktadır. İnflamatuvar kemokinlerin

ekspresyonu, infeksiyon ya da immün bozukluklar gibi hücre homeostazisini bozacak durumlardan etkilenmektedir (96).

İnsanlarda bilinen 50'den çok kemokin ve 20'den fazla kemokin reseptörü bulunmaktadır. Kemokinler kemik iliği kaynaklı hücreler üzerine kemotaktik etkisine göre tanımlanmış 8-10 kDa ağırlığında küçük heparin bağlayan proteinlerdir (97). Kemokiller ilk iki sistein rezidüsünün yerleşim düzenine göre 4 adet subgruba ayrılır:

1. C kemokinler: N terminal ucunda tek sistein bulunan kemokinler,
2. CC kemokinler: N terminal ucunda ilk iki sistein rezidüsü yan yana bulunanlar (Cysteine - Cysteine) ya da beta (β) kemokinler
3. CXC kemokinler: N terminal ucunda ilk iki sistein rezidüsü arasında bir adet aminoasit bulunanlar (Cysteine - X amino acid - Cysteine) ya da alfa (α) kemokinler
4. CXXXC kemokinler: N terminal ucunda ilk iki sistein arasında 3 aminoasit bulunan kemokinler

Kemokin reseptörleri, hücre membranı 7 kez geçen helikal segmenti olan ve hücre içine sinyal iletimini G protein üzerinden yapan moleküllerdir. Kemokinlerin iki major subgrubu CC kemokinlerde sisteinler ard arda dizilirken CXC kemokinlerde sisteinler bir amino asit tarafından ayrılmaktadır. Kemokin reseptörleri benzer şekilde C, CC, CXC, CX3C şeklinde ifade edilip sonuna R harfi eklenir ve bir numara verilir (CXCR5 gibi). Kemokinlerde aynı şekilde sonuna ligandı simgeleyen L harfi getirilerek isimlendirilirler. Kemokin reseptörleri genel olarak lökositlerin üzerinde bulunup hücre proliferasyonu, migrasyon ve inflamasyon gibi süreçleri başlatmaktadır. Ayrıca lökosit epitelyal, endotelyal hücreler, astrositler ve nöronlarda da bu reseptörlerin bulunduğunu fonksiyonel olarak görev aldığı gösterilmiştir.

Kemokin reseptörleri ailesi şu şekildedir (şekil-5):

Reseptör	Aminoasit	Ligand	Hüresel Dağılım
XCR1 (GPR5)	333	Lymphotactin	T, B, NK
CXCR1(IL8RA)	350	IL8, GCP-2	N,M,T,NK,Bs,Ms,En
CXCR2(IL8RB)	355	IL8,GRO- α ,GRO- β NAP-2,ENA-78,GCP-2	N,M,T,NK,Ms,As,En,En
CXCR3	368	IP-10,Mlg,1-TAC	Aktive T hücreleri
CXCR4 (LESTR,FUSIN)	352	SDF-1 α ,SDF-1 β	Miyeloid,T,B,Ep,En,DC
CXCR5(BLR1)	372	BCA-1	B
CX ₃ CR1(V28)	355	Fractalkine	NK,M,T
CCR1	355	RANTES,MIP-1 α , HCC-1,MCP-2,MCP-3	N,M,T,NK,B,Ms,As,En
CCR2A	374	MCP-1,MCP-3,MCP-4	M
CCR2B	380	MCP-1,MCP-2,MCP-3,MCP-4	M,T,B,Bs
CCR3	355	Eotaxin,Eotaxin-2,Eotaxin-3 RANTES,MCP-2,3,4,MIP-5	Eo,Bs,T
CCR4	380	TARC,MDC	T,P
CCR5(ChemR13)	352	RANTES,MIP-1 α ,MIP-1 β ,MCP-2	T,M,MQ,DC
CCR6 (STRL22,DRY-6, GPR-CY4,CKR-L3)	374	MIP-3 α	T,B,DC
CCR7(BRL2,EB11)	378	MIP-3 β ,6C-kine	T,B,DC
CCR8 (TER1,CKR-L1)	355	I-309	M,Timus
CCR9 (GPR-9-6)	369	TECK	T,Timus
D6(CCR107)	384	MCP-1,MCP-3	plasenta,karaciğer
DARC(Duffy antijen)	338	IL-8,GRO- α ,RANTES,MCP-1 MCP-3,MCP-4,Eotaxin	En,eritrositler,T

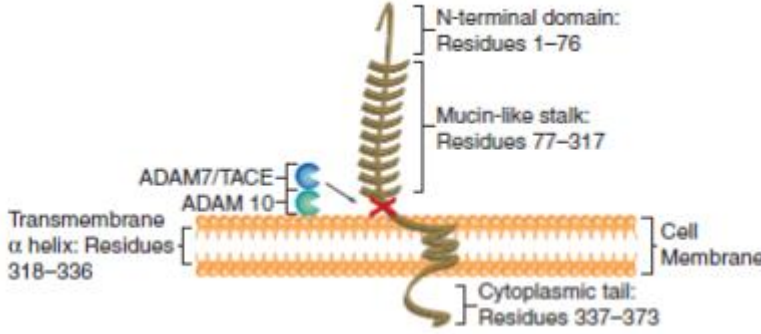
N,nötrofil; *M*,monosit/makrofaj; *T*,T-lenfosit; *B*,B-lenfosit; *NK*,natural killer hücreler; *Eo*,eozinofil;

Bs,bazofil; *MS*,mast hücreleri; *As*,astrozit; *Nn*,nöron; *P*,trombositler; *En*,endotelial hücre; *Ep*,epitelial hücre; *DC*,dendritik hücre; *MQ*,makrofaj.

Şekil-5: Kemokin reseptörleri ve bulunduğu hücreler (98).

Çalışmalar, 1990'lı yılların sonlarına doğru diğer kemokinlerden farklı CX3C subgrubunu ortaya çıkarmıştır ve Fraktalkin (CX3CL1) bu grubun tek üyesidir. Fraktalkin geni 16. Kromozom üzerinde lokalizedir. Fraktalkin hem membrana bağlı hem de soluble formunun bulunmasıyla eşsiz bir kemokindir (6). Fraktalkin, ekstraselüler N-terminal domain (1-76. rezidüler), müsin benzeri sap (77-317. rezidüler), transmembran α heliks (318-336. Rezidüler) ve kısa sitoplazmik kuyruk (337-373. Rezidüler) olmak üzere 373 aminoasitten oluşmaktadır ve diğer kemokinlerden farklı transmembran molekül olarak sentezlenir (Şekil-6). TNF- α , interferon- γ (IFN- γ), and interleukin-1 (IL-1) gibi inflamatuvar sitokinlerin endotelial hücreleri uyarmasıyla membrana bağlı fraktalkin, integrin bağımsız olarak lökosit adhezyonunu indükleyebilir (98). Soluabl fraktalkin kemokin domaini ve müsin benzeri sap içermektedir. Soluabl form, monositler, natural killer (NK) hücreler ve T hücreler için

kemoatraktan aktiviteye sahiptir ve bu etkisi metalloproteinazlar ADAM 10 ve ADAM 17 tarafından membrandan kesilmesiyle ortaya çıkmaktadır (99).

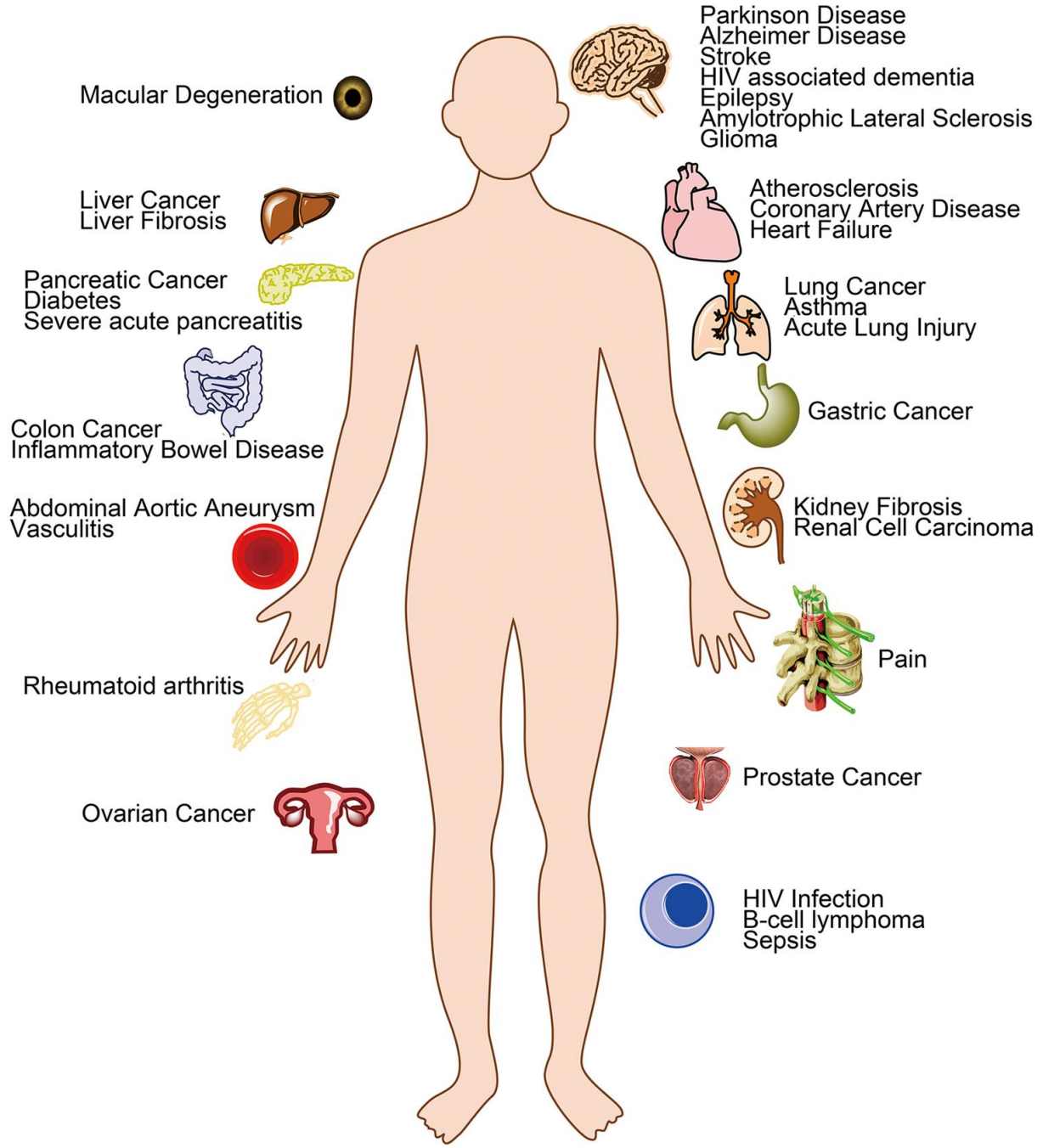


Şekil-6: Membrana bağlı fraktalkin yapısı (100).

CX3CR1, NK hücreler, sitotoksik T lenfositler , γ ve δ hücreler gibi sitotoksik lenfositler için yüzey belirteci ve yüksek seçicilik gösteren kemokin reseptörüdür. Bu hücreler bol miktarda granzim ve perforin taşımaktadır. Kanda ve sinoviyal sıvıda fraktalkin/CX3CL1 inflamatuvar durumlarda monositlerde eksprese olmaktadır. RA' da sinoviyal sıvıda artmış fraktalkin ekspresyonu gösterilmiştir. Romatoid artritte fraktalkin ayrıca makrofaj, fibroblast, endotelial ve denritik hücrelerde eksprese olmaktadır. RA' da fraktalkin lenfosit ve monositler için kemoatraktan ve hücreyel adhezyon molekülü olarak rol oynar (101). TNF- α inhibitörlerinin RA tedavisinde fraktalkin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.

Fraktalkin/CX3CL1 ve reseptörü CX3CR'nin inflamatuvar süreçlerde lenfositlerde ve onunla ilişkili hücrelerde varlığı CX3CL1-CX3CR'nin immün ilişkili inflamatuvar hastalıklarda ikili etkisinin varlığını düşündürür.

Fraktalkinin, glomerüller, epitel ve endotel hücreler gibi birçok dokuda üretilip; kardiovasküler hastalıklar, ateroskleroz, renal hastalıklar (glomerulonefrit, renal tümörler, renal transplantasyon), kardiyak allograft rejeksiyon, psöriasis, liken planus, romatoid artrit, sistemik skleroz, primer bilier siroz, pulmoner arter hipertansiyonu, akciğer, kolon kanserleri, akut hepatit, alerjik astım, rinit, HIV ilişkili patolojiler gibi birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde rol almaktadır. İnflamasyonu artırıcı ve hastalığı alevlendirici etkileri gösterilmiştir (101-106) (şekil-7).



Şekil 7: Fraktalkin ilişkili hastalıklar (107).

Tonsil dokusunda B hücrelerinde germinal merkezde fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu gösterilmiştir (7). Kliniğimizde yapılan çalışmada adenoid dokusunda da fraktalkin ligand ve reseptörünün ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Kliniğimizdeki bu çalışmada hipertrofik tonsil ile kronik tonsillit dokularında fraktalkin ligandı ekspresyonu arasında fark yokken, reseptör ekspresyonu hipertrofik tonsil örneklerinde anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır. Tonsil dokusu ile adenoid dokusu arasında fraktalkin ligand ve reseptör ekspresyonu açısından anlamlı fark saptanmıştır.

Literatürde adenoid dokusu ve kronik EOM ilişkisini fraktalin ve reseptörünün ekspresyonu üzerinden araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Kronik EOM, multifaktöriyel etyopatogenezi olan bir hastalıktır. Adenoid dokusu bu hastalık etyopatogenezinde gerek hipertrofi gerekse inflamatuvar süreçlerle neden olduğu düşünülmektedir. Her AH olanda kronik EOM görülmemektedir. Bu verilerden yola çıkarak birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde rol alan fraktalin ve reseptörünün adenoid dokusundaki ekspresyonun kronik EOM gelişiminde etkisi olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalları tarafından ortak olarak yürütüldü. Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No: KA15/127) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışma prospektif, non randomize, kontrol gruplu klinik çalışma olarak planlandı. Çalışmaya katılan hastaların yasal vasilerine çalışma hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

3.1. Hasta Toplanması

Haziran 2015 - Ağustos 2016 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na başvuran 18 yaş altında adenoidektomi ve/veya ventilasyon tüp tatbiki ameliyatı yapılan hastalar, cinsiyet farkı gözetilmeden çalışmaya dahil edildi. AH (tonsiller hipertrofi ile birlikte veya tek başına) nedeniyle adenoidektomi yapılan 47 hasta ile AH (tonsiller hipertrofi ile birlikte veya tek başına) ve kronik efüzyonlu otitis media (12 haftadan uzun süren sekretuar otitis media) nedeniyle adenoidektomi + bilateral ventilasyon tüp tatbiki (tonsilektomi ile birlikte ya da yalnız adenoidektomi + bilateral tüp tatbiki) yapılan 44 hastadan adenoid doku örnekleri toplandı.

Bilinen immün yetmezlik, malignansi, siliyer disfonksiyon, kistik fibrozis, allerji ve geçirilmiş kulak operasyonu ya da adenoidektomi öyküsü olanlar, aktif enfeksiyonu olanlar ve son 2 hafta içinde antibiyotik, antihistaminik, sistemik steroid ve nazal steroid kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Kronik EOM tanısı otoskop ile muayenede mat görünümlü (sıvı seviyesi ya da hava kabarcıkları ile birlikte veya değil) veya retrakte kulak zarı görünümünün ve timpanogramda tip B ve C eğrilerinin en az 3 ay devam etmesi ile konuldu.

Adenoidektomi kararı pediatrik fiberoptik endoskopik muayene ya da yan nazofarenks direk x-ray grafi (fiberoptik değerlendirmeye uyum göstermeyen ya da endoskopik muayeneyi ailenin yaptırtmak istemediği durumlarda, ailenin kabul etmesi koşuluyla) ile obstruksiyon saptanması ve eşlik eden burun tıkanıklığı, ağızdan soluma, horlama, apne gibi obstruksiyon semptomlarının olması halinde alındı. AH olup kronik adenoidit tanısı ile adenoidektomi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların operasyondan önceki 3 gün içerisinde tam kan sayımı değerlerine bakıldı. Tam kan sayımı parametrelerinin ölçümü Abbott Cell-DYN Ruby kan sayım cihazı

(Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, USA) ile yapıldı. Hastaların lökosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil sayısı ve yüzdesi ve MPV'si kaydedildi. Nötrofil lenfosit oranı (NLR) nötrofil sayısının lenfosit sayısına basit oranlanmasıyla hesaplandı. Bütün hastalara/ hasta yakınlarına son bir yıl içerisindeki üst solunum yolu enfeksiyonu ve orta kulak iltihabı geçirme sıklığı, alerjik semptom ya da bilinen alerjen varlığı, bilinen hastalık ya da ilaç kullanım öyküsü, son 2 haftada ilaç kullanımı, evde sigara içimi, anne sütü kullanım süresi, biberon kullanım süresi, kreşe gitme, evdeki çocuk sayısının sorulduğu anket formu doldurtuldu. Bu forma göre dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalardan adenoidektomi sırasında çıkarılan adenoid dokusundan örnekler toplandı.

3.2. Fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu:

Adenoidektomi sırasında kürete edilen adenoid dokusunun, patolojiye gönderildikten sonra geri kalan ve atılacak olan parçası herhangi bir işlem görmeden transport mediyuma (Biochrom GmbH, Berlin, Almanya) konularak aynı gün içinde Tıbbi Genetik Anabilim Dalına gönderildi. Bu dokulardan guanidium isotiyosyonat ve fenol içeren tripure (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak RNA izolasyonu yapıldı. İzole edilen RNA'lardan 1µg RNA, Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kiti (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak komplementer DNA (cDNA)'ya çevrildi. Bu ön hazırlık aşamasından sonra CXCL1 ve CX3CR1 genlerinin ifadenme düzeyleri CX3CL1 (Assay ID: 102721) ve CX3CR1 (Assay ID: 100257) Realtime Ready Catalog assay'leri (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak incelendi. Housekeeping gen olarak GAPDH (Assay ID: 141139) kullanıldı. Semikantitatif Real Time PCR reaksiyonları FAM adlı floresan boya ile işaretli hidroliz problemleri kullanılarak gerçekleştirildi (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Semikantitatif RT-PCR yöntemi The LightCycler® 480 II System cihazıyla 95° C'de 10 dakika ön denaturasyonu takiben, 45 Siklus: 95° C'de 10 saniye, 60° C'de 30 saniye ve 72° C'de 0.1 saniye, 40° C 30 saniye olacak şekilde yapıldı. Elde edilen veriler $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi kullanılarak genlerin ifadenme düzeyleri incelendi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Yapılan araştırmadan elde edilen verilerin analizleri SPSS for Windows (v22.0) paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu $n > 50$ olan değişkenler için Shapiro-Wilk; $n \leq 50$ olan değişkenler için Kolmogorov-Smirnov ile test edilmiştir. Normal dağılıma uygun sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak

ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için medyan ve max-min değerler ile niteliksel değişkenler için frekans tablolarından yararlanılmıştır.

Normal dağılıma uygun iki grubun istatistiksel açıdan karşılaştırması Independent Samples T test; normal dağılıma uygun olmayan iki grup arasındaki farkın anlamlılığı Mann Whitney-U ile test edilmiştir. İki kategorik değişken arasındaki ilişki ise Ki-kare testi (Chi-square) ile test edilmiştir. Tüm istatistiksel değerlendirmede yanılma düzeyi $p=0,05$ seçilmiştir. Bu değere eşit ya da küçük değerler için "istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklılığın olduğu" yorumu yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 91 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 31'i kız, 60'ı erkekti. Kronik EOM + AH grubunda 13 kız 31 erkek 44 hasta; kontrol grubunda EOM olmaksızın AH'si olan 18 kız, 29 erkek 47 hasta mevcuttu. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması kronik EOM+AH grubunda $49,45 \pm 15,908$ ay, kontrol grubunda $55,26 \pm 15,908$ ay idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1 : Gruplara göre cinsiyet ve ortalama yaş dağılımı

	Kız	Erkek	Toplam	Ortalama Yaş (Ay)
Kronik EOM+ AH	13	31	44	$49,45 \pm 15,849$
Kontrol	18	29	47	$55,26 \pm 15,908$
Toplam	31	60	91	
p değeri	0,507			0,085

Çalışmada son bir yılda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu sayıları sorgulandığında bu sayı kronik EOM+ AH grubundaki çocuklarda $6,14 \pm 2,455$; kontrol grubunda $5,89 \pm 2,035$ olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Son 1 yılda geçirilen otit sayısı kronik EOM+ AH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. (kronik EOM $3,43 \pm 2,05$; kontrol $1,15 \pm 1,25$, $p=0,000$) (Tablo-2).

Kronik EOM+ AH ile kontrol grubundan alınan adenoid dokusu örneklerinde

CX3CL1 kemokini ve reseptörü CX3CR1 ekspresyon değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-2).

İki grup arası tam kan sayımında MPV değerlerine bakıldığında kronik EOM grubunda $6,72 \pm 1,23$ iken kontrol grubunda $7,023 \pm 1,27$ olarak saptandı. İki grup arasında MPV değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Benzer şekilde NLR oranları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,065$) (Tablo-2).

Kronik EOM+ AH ve kontrol grubu arasında tam kan sayımında bakılan eozinofil sayısı ve yüzdesi dağılımı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$) (Tablo-2).

Kronik EOM+ AH ile kontrol grubu arasında anne sütü kullanım süresi karşılaştırıldığında iki grup arasında 6 aydan az, 6-12 ay arası ve 12 aydan fazla kullanım arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,902$) (Tablo-3).

Kronik EOM+ AH ile kontrol grubu arasında biberon kullanım süresi karşılaştırıldığında 6 aydan az, 6-12 ay arası ve 12 aydan fazla kullanım arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,1$) (Tablo-3).

Kronik EOM+ AH ile kontrol grubu arasında ailenin evde sigara kullanımını sorgulandığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,203$) (Tablo-4).

Kronik EOM+ AH ile kontrol grubu arasında çocukların kre ya da okula gitme durumları ($p=0,807$) (Tablo-4) ve aynı evde beraber yaşadıkları kardeş sayıları ($p=0,704$) karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 2: Kronik EOM+ AH ile kontrol grubu arasında CX3CL1 ve CX3CR1 ekspresyonu, MPV, NLR, ÜSYE sayısı, otit sayısı, lökosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil sayısı ve yüzdesi karşılaştırılması.

		Sayı	Ortalama	Standart Sapma	p
CX3CL1	Kontrol	47	,00273470	,002218365	,714
	Kronik EOM+ AH	44	,00292964	,002815620	
CX3CR1	Kontrol	38	,00062379	,001346690	,218
	Kronik EOM+ AH	39	,00107559	,001805944	
MPV	Kontrol	47	7,0230	1,27473	,265
	Kronik EOM+ AH	44	6,7275	1,23453	
NLR	Kontrol	47	1,2886	1,09905	,065
	Kronik EOM+ AH	44	,9566	,43861	
USYE (N)	Kontrol	47	5,89	2,035	,608
	Kronik EOM+ AH	44	6,14	2,455	
Otit (N) *	Kontrol	47	1,15	1,251	,000
	Kronik EOM+ AH	44	3,43	2,050	
Lökosit (N)	Kontrol	47	8,8581	2,25500	,409
	Kronik EOM+ AH	44	9,2239	1,92100	
Nötrofil (N)	Kontrol	47	4,0911	1,66373	,456
	Kronik EOM+ AH	44	3,8477	1,41697	
Lenfosit (N) *	Kontrol	47	3,7281	1,17392	,025
	Kronik EOM+ AH	44	4,2720	1,09924	
Eozinofil (N)	Kontrol	47	,2798	,43460	,612
	Kronik EOM+ AH	44	,2448	,14460	
Eozinofil (%)	Kontrol	47	2,3547	1,96967	,328
	Kronik EOM+ AH	44	2,7449	1,62588	

Tablo 3: Kronik EOM+ AH ile kontrol grubu arasında anne sütü kullanımı (p=0,902) ve biberon (p=0,1) kullanım süreleri karşılaştırılması.

	Anne Sütü / Biberon			Toplam
	< 6 ay	6 - 12 ay	> 12 ay	
Kontrol	8 / 26	12 / 4	27 / 17	47
Kronik EOM+ AH	6 / 15	12 / 8	26 / 21	44
Toplam	14 / 41	24 / 12	53 / 38	

Tablo 4: Kronik EOM+ AH ile kontrol grubu arasında sigara kullanımını ve okula gitme durumu karşılaştırılması

	Sigara		Kreş - Okul		Toplam
	Yok	Var	Yok	Var	
Kontrol	37	10	10	37	47
Kronik EOM+ AH	39	5	10	34	44
Toplam	76	15	20	71	91
p değeri	0,203		0,807		

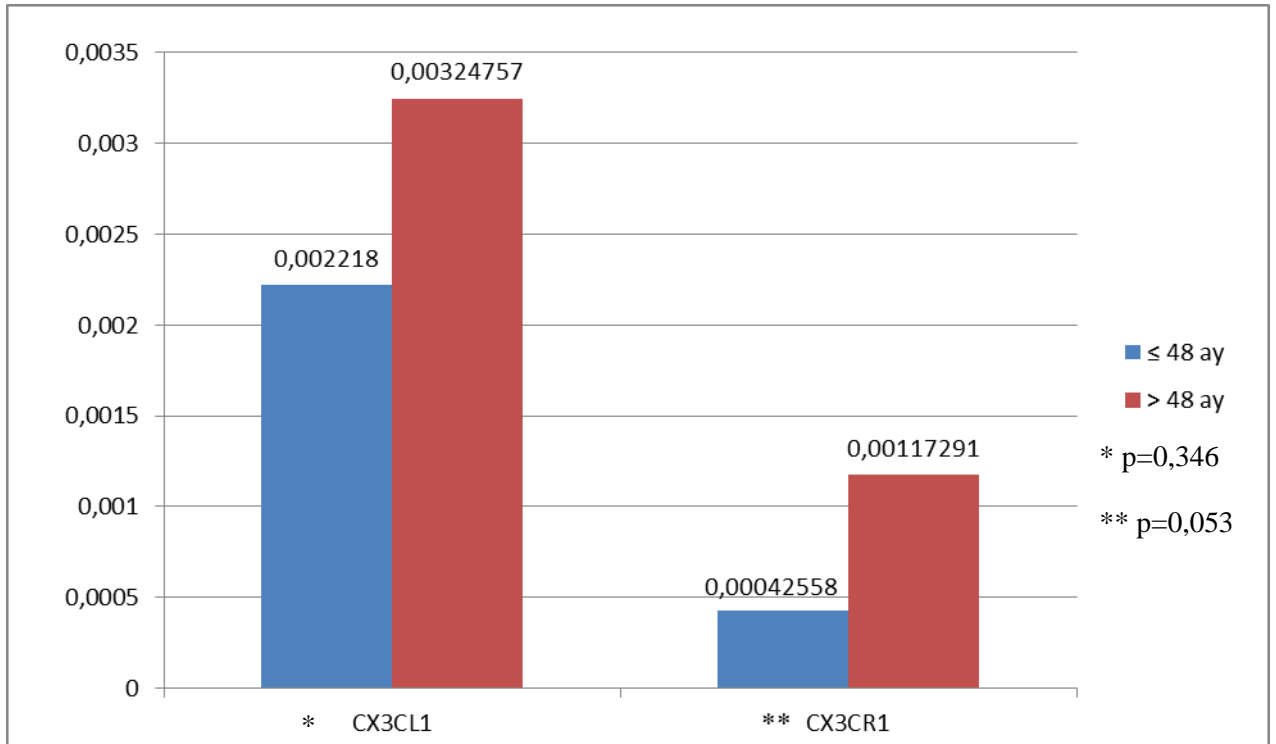
Kronik EOM+ AH grubundaki 44 hastanın parasentez sonrası 33'ünde (%75) mukoid, 11'inde seröz (%25) karakterde sıvı gelişi tespit edildi. Kronik EOM hastalarında efüzyonun karakteri ile hipertrofik adenoid dokusundaki CX3CL1 ve CX3CR1 ekspresyon değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,881$; $p=0,248$). Benzer şekilde sıvı karakterini belirlemede çocukların yaşı, ÜSYE geçirme sıklığı, anne sütü ve biberon kullanım süreleri, tam kan sayımındaki nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı ve yüzdesi, NLR, MPV arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 5 - Orta kulaktaki sıvının karakterine göre CX3CL1 ve CX3CR1 ekspresyonu, MPV, NLR, ÜSYE sayısı, otit sayısı karşılaştırılması.

		Sayı	Ortalama	Standart Sapma	p
CX3CL1	Mukoid	33	,00299115	,002967974	,894
	Seroz	11	,00274509	,002418853	
CX3CR1	Mukoid	28	,00104596	,001482435	,259
	Seroz	11	,00115100	,002539918	
MPV	Mukoid	33	6,7052	1,18620	,936
	Seroz	11	6,7945	1,42976	
NLR	Mukoid	33	1,0143	,47828	,226
	Seroz	11	,7836	,22650	
ÜSYE (N)	Mukoid	33	6,24	2,437	,612
	Seroz	11	5,82	2,601	
Otıt (N)	Mukoid	33	3,67	2,245	,295
	Seroz	11	2,73	1,104	
Lökosit (N)	Mukoid	33	9,5279	1,93075	,093
	Seroz	11	8,3118	1,64895	
Nötrofil (N)	Mukoid	33	4,0930	1,49885	,038
	Seroz	11	3,1118	,80643	
Lenfosit (N)	Mukoid	33	4,3109	1,11424	,593
	Seroz	11	4,1555	1,09680	
Eozinofil (N)	Mukoid	33	,2338	,13560	,487
	Seroz	11	,2775	,17176	
Eozinofil (%)	Mukoid	33	2,5170	1,30752	,385
	Seroz	11	3,3455	2,23054	

Kronik EOM+ AH grubu içerisindeki değişkenlerin korelasyonuna bakıldığında geçirilen otit sayısı ile lökosit ve nötrofil sayısı arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Lökosit sayısının bileşenleri olması dolayısıyla nötrofil ve lenfosit sayısı lökosit sayısı arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0.01$). Eosinofil sayısı ve yüzdesi ile MPV arasında ise negatif istatistiksel anlamlı korelasyon tespit edildi ($p<0.05$). Hipertrofik adenoid dokusunda fraktalkin ile reseptörü ekspresyonu arasında ($p=0.013$); MPV ile NLR arasında ($p=0.007$) pozitif korelasyon tespit edildi.

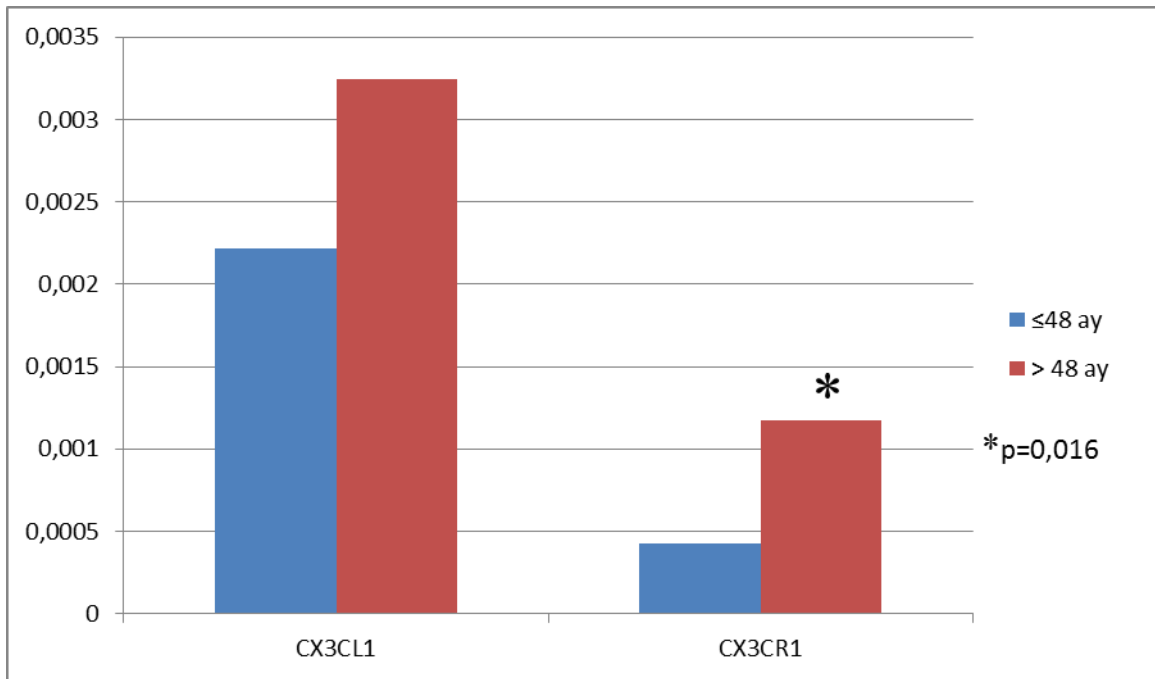
Kronik EOM+ AH grubunu oluşturan hastalar, yaşa göre 48 yaş ve altı (20 hasta) ve 48 ay üstü (24 hasta olarak gruplandırıldığında adenoid dokusundaki CX3CR1 reseptör ekspresyonu 48 ay üzeri hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,053$). Yaşa göre CX3CL1 ekspresyonu, ÜSYE sıklığı, otit sıklığı, NLR, MPV, eosinofil sayısı ve yüzdesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Benzer şekilde sadece AH olan kontrol grubunda (47 hasta) 48 ay ve altındaki 17, 48 ay üzeri 30 hastada CX3CL1, CX3CR1 ÜSYE sıklığı, otit sıklığı, NLR, MPV, eozinofil sayısı ve yüzdesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 8: Kronik EOM+ AH grubu hastalarında yaşa göre adenoid dokusunda CX3CL1 ve CX3CR1 ekspresyon düzeyleri.

48 ay ve altındaki yaşlardaki hastalarda kronik EOM+ AH (20 hasta) ile kontrol grubu (17 hasta) arasında adenoid dokusunda CX3CL1, CX3CR1 ekspresyonu, NLR, MPV değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Benzer şekilde 48 ay üzerindeki yaşlarda kronik EOM+ AH grubu (24 hasta) ile kontrol grubu (30 hasta) arasında CX3CL1, CX3CR1 ekspresyonu, NLR, MPV arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tüm adenoid doku örnekleri bir grupta toplanıp yaşa göre 48 ay ve altı ile 48 ay üzerindeki hastalar karşılaştırıldığında CX3CL1 ekspresyonu açısından fark saptanmazken, CX3CR1 ekspresyonu 48 ay üzerindeki doku örneklerinde istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,016$).



Şekil 9: Adenoid dokusunda yaşa göre CX3CL1 ve CX3CR1 ekspresyon düzeyleri.

5. TARTIŞMA

Kronik EOM, orta kulak boşluğunda üç aydan daha uzun süre boyunca sıvı toplaması ile karakterizedir. Erken çocukluk çağında işitme kaybı, dil gelişim geriliği, düşük okul performansına neden olabilen sık rastlanan bir hastalıktır. Ayrıca kulak zarında yapısal hasara yol açabilmekte ve cerrahi müdahale gerekebilmektedir. Etiyolojisinde birçok faktör neden olarak gösterilmektedir. Bunlar immün sistemin immatür fonksiyonu ve Östaki tüp disfonksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonları, bakteriyal veya viral orta kulak enfeksiyonları, allerji, adenoid vejetasyon, yaş, sosyoekonomik durum, anne sütü ile beslenme, pasif sigara içiciliği, mevsimsel faktörler ve kreşe gitmek sayılabilir. EOM patogenezi halen net ortaya konulamamıştır ancak inflamatuvar ve immünolojik mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir.

Kronik EOM gelişiminde yaşın önemi üzerinde durulmaktadır. Zielhuis ve ark. 2 ve 5 yaşta hastalığın pik yaptığını savunmaktadır (61). Çalışmamızda ortalama yaş kronik EOM grubunda $49,45 \pm 15,908$ ay, kontrol grubunda ise $55,26 \pm 15,908$ aydı. Yaş açısından iki grup arasında istatistik anlamlı fark yoktu.

Her ne kadar erkek cinsiyette daha sık görüldüğünü gösteren yayınlar olsa da cinsiyetin orta kulakta efüzyon gelişmesine predispozan bir faktör olmadığı savunan yayınlar da mevcuttur. Çalışmamız her iki grupta da erkek hasta sayısı daha çok olmakla beraber gruplar arasında cinsiyet açısından fark bulunmamaktadır (1,109).

Anne sütü ile EOM ilişkisi tartışmalıdır. Anne sütü verilmesinin yenidoğanı alt solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, atopik dermait, astım, obezite, tip 1 ve 2 diyabet, nekrotizan enterokolit, çocukluk çağı lösemisi gibi birçok hastalığa karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalar daha uzun süre anne sütü kullanımının azalmış EOM risli ile ilişkili olduğunu savunmaktadır (70). Ancak diğer birçok çalışmada ve bizim çalışmamızda bu ilişki gösterilememiştir (1,65,110).

Bazı çalışmalar biberon ile beslenmenin EOM için risk faktörü olabileceğini savunmaktadır (71). Buna sebep olarak da emme sırasında orta kulakta oluşan negatif basınç ve sonucunda nazofarenksten orta kulağa mikroorganizmaların geçmesinin kolaylaşması gösterilmektedir. Ancak bu görüş aynı emme olayının anne sütünde de olması durumunu açıklayamamaktadır. Çalışmamızda biberon kullanım süreleri ve dağılımı her iki grupta da benzer olup EOM yatkınlığı ile ilişkisi gösterilememiştir.

Evde parental sigara içilmesinin EOM ile ilişkili olabileceğini savunulmaktadır (63). Bu ilişki bizim çalışmamızda doğrulanmamıştır. Benzer şekilde birçok çalışmada da evde sigara içilmesi ile EOM ilişkisi kanıtlanamamıştır (61,109). Bu ilişkinin atopi nedeniyle olabileceği gösterilmiştir (66).

Kreşe ya da okula gitme durumu EOM için risk faktörü olarak görülmektedir (111). Çalışmamızda her iki grupta da çocukların büyük çoğunluğu kreşe ya da okula gitmekteydi ve bu durum EOM için risk faktörü olarak saptanmadı.

Çalışmamızda çocukların son bir yılda geçirdikleri ÜSYE sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bazı araştırmacılar ÜSYE sıklığı EOM arasında belirgin bir bağlantı olduğunu savunurken aksine bazı araştırmacılar ÜSYE'nin EOM için bir risk faktörü olmadığını savunur. Alho ve ark. çalışmasında daha önceden geçirilmiş orta kulak enfeksiyonlarının EOM için en önemli risk faktörü olarak tespit etmişlerdir (112). Çalışmamızda da kronik EOM grubunda akut otit geçirme sıklığı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Geçirilen ÜSYE ve orta kulak enfeksiyonları Östaki tüpünde inflamasyona yol açarak EOM gelişimine sebep olabilir.

Son çalışmalarda, trombositlerin belirli kemokin ve sitokinler ile sitümlasyonun inflamatuvar süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir. Daha büyük hacimli trombositler daha fazla granül taşımaktadır ve inflamasyon sırasında daha fazla kemokin ve sitokin salınımına yol açmaktadır. Son çalışmalarda trombositlerin kronik inflamatuvar hastalıklarda rol oynayabileceği ve artmış MPV düzeyinin bu inflamatuvar hastalıklar için belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (113-116). Kronik EOM ile sağlıklı çocuklarda WBC, RBC, Hb, Hct, PLT ve MPV düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında fark saptanmamıştır (116). Benzer şekilde çalışmamızda kronik EOM ile AH olan çocuklar ile sadece AH olan çocuklar arasında MPV düzeyleri arasında fark saptanmadı. Çalışmamızda kronik EOM'nin eşlik ettiği hastalarda lenfosit sayısı istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. Buna neden olarak kronik EOM grubunda otit geçirme sıklığının daha fazla olması gösterilebilir.

NLR'nin malign, infeksiyöz ve non-infeksiyöz hastalıklarda prognozu gösterme ve rekürrensi değerlendirmek için kullanılabileceği düşünülmektedir (118, 119). NLR farklı immün yolaklar hakkında bilgi vermektedir. Sistemik dolaşımdaki nötrofiller uzamış inflamasyon durumunu yansıtırken lenfositler düzenleyici yolaklarda rol almaktadır. Sistemik inflamatuvar cevabın özellikleri kanda dolaşan beyaz kürelerin dağılımından etkilenmektedir. Genellikle nötrofiliye göreceli lenfositopeni eşlik etmektedir. Bir çalışmada orta kulak

efüzyonunun karakterini belirlemede 1.38 altındaki NLR değeri mukoid sıvı toplanması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (120). Çalışmamızda kronik EOM ve yalnız AH grubu arasında NLR değerleri arasında fark saptanmadı.

Kronik EOM hastalarını, orta kulaktan gelen sıvıya göre mukoid ve seröz sıvı gelenler olarak iki gruba ayırdığımızda sıvının karakteri ile hipertrofik adenoid dokusundaki CX3CL1, CX3CR1 ekspresyonu arasında fark saptamadık. Benzer şekilde operasyon öncesi 3 gün içerisinde tam kan sayımından bakılan NLR, MPV değerleri arasında fark saptanmadık. Bu sonuçlar eşliğinde diğer sistemik ve enfektif süreçlerin dışlandığı hipertrofik adenoid dokusunun eşlik ettiği kronik EOM hastalarında orta kulaktaki inflamasyonun karakterini belirlemek için sistemik belirteçlerin kullanışlı olmayacağını düşündürmektedir.

Kronik EOM'lu çocuklarda orta kulak sıvısında kemokin ailesinin ilk üyesi CXCL4 (platelet factor-4) mRNA ekspresyon düzeyi ile EOM rekürrensi ilişkisiz bulunmuş (121). Beata ve ark. yaptığı bir çalışmada atopik olmayan kronik EOM hastalarında orta kulaktaki sıvıda proinflamatuvar sitokinler TNF-a, IL-1b, IL-6 ve IL-8'in daha fazla bulunduğunu göstermiştir (122). Başka bir çalışmada kronik EOM'un eşlik ettiği adenoid dokusunda IL-5 and TNF-a'nın sadece AH grubuna göre daha yüksek oranda bulunduğunu ancak IL-8, IL-6 ve IL-10 düzeylerinde bir fark olmadığını göstermişlerdir (123).

EOM'a eşlik eden hipertrofik adenoid dokusunda inflamasyonu başlatan ve devam ettiren mekanizmalar net ortaya konulamamıştır. Kemokinlerin sentezini arttıran en önemli uyarıcılar IL-1, LPS, TNF-a, IFN-gama ve IL-4'dir. Kemokinlerin dokuda artması lökositlerin inflamasyon bölgesine göçüne ve burada birikmesine yol açmaktadır. İnflamatuvar süreci damar dışındaki dokuda başlatan uyarıdan (bakteri, cerrahi, ag-ab kompleksi, vb.) sonra CXCL1, CXCL5, CXCL7, CXCL4 gibi kemokinler ilk aşamada invazyon yapmakta olan mikroorganizmalara karşı bir bariyer oluşturmakta görev alırlar.

CX3CL1 ve CX3CR akut ve kronik inflamatuvar süreçlerde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda fraktalkin ve CX3CR'nin birçok dokuda eksprese olduğu ve immünolojik mekanizmalarla glomerülo nefrit, artrit, vasküler patolojiler gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir (124-126). Fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu romatolojik hastalıklarda da yükselmektedir. Ruth ve ark. tarafından hayvanlar üzerinde yapılan deneysel romatoid artrit modellerinde, sinovium sıvılarında artmış oranda soluble fraktalkin saptamışlardır (102). Bu fraktalkin seviyesi osteoartrite bağlı gelişen sinovium sıvısındaki fraktalkin miktarı ile kıyaslandığında romatoid artrit modellerindeki fraktalkin

seviyesinin anlamlı oranda daha yüksek olduğu görülmüştür. Raychaudhuri ve ark. yaptıkları çalışmada psöriyazisi olan hastalardan alınan punch biyopsilerde normal doku ile inflame doku arasında fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu açısından anlamlı fark saptamışlardır (124). Benzer şekilde Crohn hastalığı aktif evresinde bağırsak mukozasında fraktalkin mRNA ekspresyonunun arttığı bildirilmiş ve lenfosit infiltrasyonunun fraktalkin etkisi altında gerçekleştiği belirtilmiştir (125).

Tonsil dokusunda B hücrelerinde germinal merkezde fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu gösterilmiştir (7). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada adenoid dokusunda da fraktalkin ligand ve reseptörünün eksprese olduğu gösterilmiştir. Hosokawa ve ark. yaptıkları çalışmada periodental hastalıklardaki lökosit infiltrasyonu ve kronik inflamasyonun fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonunun normal dokuya göre anlamlı oranda artışına bağlı olabileceğini göstermiştir (126).

AH ve EOM ilişkisi, obstruksiyon, Östaki tüp disfonksiyonu, kronik bakteriyal ve viral enfeksiyonlar ve mukosilyer klirens bozukluğu gibi direk ve indirek mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (127). Anatomik yerleşimi gereği adenoid dokusu patojenlere karşı savunma mekanizmasında ilk odaktır. Hipertrofiye adenoid, mukoza ilişkili lenfoid dokunun bir parçası olması dolayısıyla lokal ve sistemik immünitinin bir parçasıdır. Adenoid dokusu içerisinde inflamasyon bölgesine lenfositlerin proliferasyonu ve göçü adezyon molekülleri ve sitokinler tarafından gerçekleşmektedir (24). TNF- α , IFN- γ , and IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler endotel yüzeyindeki membrana bağlı fraktalkinin ekspresyonunu indüklemektedir. Böylece integrinlerden bağımsız olarak fraktalkin lökosit adezyonunu uyarabilmektedir (98).

Ratomski ve ark. efüzyonun eşlik etmesine göre adenoid dokusundaki CD4 lenfositlerde CCR3, CCR4 ve CCR5 reseptör düzeylerini akım sitometri ile inceledikleri çalışmada EOM grubunda CCR4 düzeyini hipertrofik adenoid grubuna göre anlamlı yüksek, CCR3 düzeyini ise düşük saptamışlardır. Bu sonuçlara göre adenoid dokusundaki kemokin reseptörlerinin orta kulaktaki inflamatuvar süreçte rol alabileceğini savunmaktadırlar (128). Ratomski ve ark. benzer bir dizaynla yaptığı diğer bir çalışmada EOM grubundaki adenoid dokusunda B lenfositlerde CD5+ reseptörünün daha yüksek oranda eksprese olduğunu ve orta kulaktaki inflamasyonda adenoid dokusunun immünolojik etkisinin olabileceğini savunmuşlardır (129). Adenoid hiperplazisi kitle etkisi ile Östaki tüpünde obstrüksiyon oluşturarak efüzyon gelişimine sebep olabilir. Ancak her Östaki tüpü disfonksiyonu olan çocukta EOM görülüyor olmaması ve adenoid doku boyutundan bağımsız olarak EOM görülmesi adenoidin mekanik obstruktif etkisini ikinci plana atmaktadır. Adenoid dokusunun EOM patogenezindeki rolü

inflamatuar medyatörler salınması sonucunda Östaki tüpünde ve orta kulakta inflmatuar reaksiyonlar gelişebileceği üzerine yoğunlaşmıştır. Kıroğlu ve ark. adenoid dokusunun EOM hastalarında enfeksiyöz bir odak olduğunu ve immün reaksiyon oluşturarak asendan yolla orta kulakta inflamasyona sebep olabileceğini bildirmiştir (130). Bu yayınlar orta kulakta efüzyon gelişimini adenoid dokusundaki inflamasyon ile açıklamaktadır. Çalışmamızda hipertrofik adenoid dokusunda inflamatuar fraktalkin kemokini ve reseptörünün ekspresyonu ile kronik EOM gelişimi arasında ilişki gösterilemedi. Çalışmamızda akut ve kronik inflamatuar hastalıklar ve EOM için alerji risk faktörü dışlanmış olup diğer EOM risk faktörleri iki grup arasında fark saptanmamıştır. İki grup arasında inflamatuar fraktalkin kemokini ve reseptörünün ekspresyonunun farklı bulunması sebebi çalışmaya katılan hastaların ana endikasyonu obstrüksiyon olması ve az sayıda hastada kronik adenoidit görülmesi olabilir. Diğer bir sebep ise çalışma hastalarının operasyondan sonra 2 hafta içerisinde herhangi bir enfeksiyon geçirmemiş olması olabilir; fraktalkin ve reseptörünün ekspresyonu akut enfeksiyon anında efüzyon gelişmesinde indikatör faktör olarak artış gösteriyor olabilir.

Saafan ve arkadaşlarının çalışmasında adenoid dokusunda biyofilm tespit açısından PCR ve SEM sonuçları korele iken kültür ile SEM sonuçları korele bulunmamıştır. Çalışmada adenoid boyutu EOM için belirleyici faktör görülmezken bakteri kolonizasyon derecesi daha önemli olabileceği vurgulanmıştır. Buna neden olarak adenoid dokusu bakteriler için rezervuar oluşturarak kronik inflamasyona zemin hazırlaması gösterilmiştir. EOM'un eşlik ettiği adenoid dokularında daha yüksek dereceli biyofilm formasyonu tespit edilmiş (81). Fraktalkin ve reseptörü gibi immün sistem regülasyonunda rol alan sitokin ve kemokin inflamatuar medyatörlerinin adenoid dokusunda biyofilm formasyonu gelişimi üzerine etkisinin araştırılacağı çalışmalar bu ilişkiyi ortaya koymak için faydalı olacaktır.

Orta kulakta inflamasyon, prostoglandinler, lökotrienler, histamin ve TNF- α , IFN- γ , IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı sonucu inflamatuar hücrelerin mukozaya göçü ile olmaktadır. Orta kulak sıvısında bu inflamatuar medyatörler insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (57,59). Pospiech ve ark, orta kulak efüzyonundakii IL-8 düzeyinin uzamış inflamsyondan sorumlu olabileceğini göstermiştir (131). Bu çalışmalara benzer şekilde orta kulak sıvısında inflamatuar fraktalkin kemokini ve reseptörü ekspresyonu artmış oranda saptanabilir. Çalışmamızda adenoid dokusunda fraktalkin ve reseptörü ekspresyonu ile sıvının karakteristiği arasında ilişki saptanmadı. Bu etkiyi belirlemede orta

kulak sıvısında fraktalkin ve reseptörünün değerlendirileceği daha geniş hasta gruplu çalışmalar tasarlanabilir.

Ventilasyon tüp tatbiki yapılan çocukların %20-50' sinde tekrar ventilasyon tüpü takılması gerekmektedir. Adenoidektominin rekürren EOM ve rekürren AOM sıklığını azalttığı ve tekrar eden ventilasyon tüpü takılma olasılığını %50 oranında azaltmaktadır (134, 135). Adenoidektomi, AAO-HNS EOM uygulama rehberinde tekrar eden ventilasyon tüp tatbiki gerekliliğinde 4 yaş üzerinde önerilse de birçok cerrah EOM hastalarında adenoidektomi gerekliliğini savunmaktadır. Çocuklara kaç yaşında adenoidektomi yapılmasının faydalı olacağı tartışmalı bir konudur. Gates ve ark EOM hastalarında adenoidektominin 4 yaş üzerinde faydalı olduğunu göstermiştir (133). Benzer şekilde son zamanlarda yayınlanan derlemelerde de 4 yaş üzeri hastalarda primer ventilasyon tüp tatbiki ile birlikte yapılacak adenoidektominin rekürrens riskini azalttığı gösterilmiştir (87). Buna karşın Hammaren-Malmi ve ark. 4 yaş altında adenoidektominin EOM rekürrensini azaltmadığını savunmaktadır (134). Çalışmamızda çocuğun artan yaşı ile adenoid dokusundaki immünolojik mekanizmaların EOM tedavisindeki rolünü açıklayabilmek için hastalar 4 yaş ve altı ile 4 yaş üstü olarak gruplandırdık. EOM ile birlikte AH ile sadece AH grup arasında fraktalkin ve reseptörünün değişimi, MPV, NLR arasında fark saptamadık. Ancak EOM eşlik etmesinden bağımsız olarak adenoid dokusunda fraktalkin ekspresyonunda 4 yaş altı ve üzeri grupta karşılaştırıldığında belirgin artış görülse de normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U test ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı değişim saptanmazken; CX3CR1 ekspresyonu 4 yaş üzerindeki doku örneklerinde istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. Dört yaş üzeri çocuklarda adenoidektominin kronik EOM tedavisine katkısı ve rekürrensi önlemedeki etkisi adenoid dokusunun neden olduğu kronik inflamatuvar mekanizmalar olabilir. Bu mekanizmalardan biri de 4 yaş üzeri adenoid dokusunda artmış fraktalkin reseptör ekspresyonu olabilir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler adenoid dokusunun orta kulaktaki inflamatuvar süreçlerdeki etkisinin obstruksiyon etkisinden çok kronik adenoidit, bakteriyal kolonizasyon, biyofilm, alerji gibi kronik inflamatuvar süreçlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada kronik EOM ve adenoid hipertrofisi olan 44 çocuk ile kronik EOM olmayan adenoid hipertrofisi olan 47 çocuk karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Kronik EOM varlığı ile hipertrofik adenoid dokusundaki inflamatuvar CX3CL1 kemokini ve reseptörünün ekspresyon düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.
2. Kronik EOM için geçirilen akut otitis media sayısı risk faktörü olarak saptanmıştır. Yaş, ÜSYE geçirme sıklığı, anne sütü kullanım süresi, biberon kullanım süresi, kreşe ya da okula gitme durumu, evdeki çocuk sayısı, evde sigara içilme durumu EOM için risk faktörü olarak saptanmamıştır.
3. Orta kulaktaki sıvının karakteri adenoid dokusundaki CX3CL1 kemokini ve reseptörü CX3CR1 ekspresyonundan etkilenmediği tespit edilmiştir.
4. Dört yaşın üstündeki çocuklarda adenoid dokusunda CX3CL1 mRNA ekspresyonu değişmezken, CX3CR1 mRNA ekspresyonu 4 yaş altına göre artmış olarak bulunmuştur.
5. Bu çalışmadan elde edilen veriler, adenoid dokusunun orta kulakta efüzyon gelişmesi ve adenoidektominin EOM rekürrensi üzerine etkisini açıklamada adenoid dokusunun kitle etkisinden çok kronik adenoidit, bakteriyal kolonizasyon, biyofilm, alerji gibi kronik inflamatuvar süreçlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir.
6. Adenoid hipertrofinde inflamatuvar CX3CL1 kemokini ve CX3CR1 ekspresyon düzeyinin orta kulakta uzamış efüzyon varlığı üzerindeki rolünün ortaya konması için daha geniş hasta serili, prospektif, kontrol gruplarının çeşitlendirildiği, eş zamanlı orta kulaktaki sıvıdan da CX3CL1 ve CX3CR1 ekspresyonunun değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Eliçora SŞ, Öztürk M, Sevinç R, Derin S, Dinç AE, Erdem D. Risk factors for otitis media effusion in children who have adenoid hypertrophia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 79(3):374-7, 2015.
2. Kemaloğlu YK, Özbilen S. Efüzyonlu otitis media. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım (Pediatrik otolarinoloji)* 2(2): 27- 37, 2006.
3. Casselbrant ML, Mandel EM, Rockette HE, Kurs-Lasky M, Fall PA, Bluestone CD. Adenoidectomy for otitis media with effusion in 2-3-year-old children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 73(12):1718-24, 2009.
4. Ada M, Yener M. Efüzyonlu otitis media. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi.* İkinci baskı. Editör: Can Koç, Güneş Tıp Kitapevi, İstanbul, cilt 2, 1259-1267, 2013.
5. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, Coggins R, Gagnon L, Hackell JM, Hoelting D, Hunter LL, Kummer AW, Payne SC, Poe DS, Veling M, Vila PM, Walsh SA, Corrigan MD. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 154(1 Suppl):S1-S41 2016.
6. Moatti D, Faure S, Fumeron F, Mel-W Amara, Seknadji P, McDermott DH, Debré P, Aumont MC, Murphy PM, de Prost D, Combadière C. Polymorphism in the fractalkine receptor CX3CR1 as a genetic risk factor for coronary artery disease. *Blood* 97(7):1925–1928, 2001.
7. Corcione A, Ferretti E, Bertolotto M, Fais F, Raffaghello L, Gregorio A, Tenca C, Ottonello L, Gambini C, Furtado G, Lira S, Pistoia V. CX3CR1 is expressed by human B lymphocytes and mediates [corrected] CX3CL1 driven chemotaxis of tonsil centrocytes. *PLoS One.* 29;4(12), 2009.
8. Kaya S. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 13-15, 2005.
9. Kara Co. Tonsil-adenoid ve farenks enfeksiyonları. *Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisi.* Editör: Can Koç, Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul, cilt 2, 825-33, 2004.
10. Goeringer GC, Vidić B. The embryogenesis and anatomy of Waldeyer's ring. *Otolaryngol Clin North Am.* 20(2):207-17, 1987.
11. Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today.* 19(9):414-21, 1998.
12. Boyaka PN, Wright PF, Marinaro M, Kiyono H, Johnson JE, Gonzales RA, Ikizler MR, Werkhaven JA, Jackson RJ, Fujihashi K, Di Fabio S, Staats HF, McGhee JR. Human nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissues. Functional analysis of subepithelial and intraepithelial B and T cells from adenoids and tonsils. *Am J Pathol.* 157(6):2023-35, 2000.
13. Van Kempen MJP, Rijkers GT, Van Cauwenberge PB. The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol.* 122:8-19, 2000.

14. Graeme-Cook F, Bhan AK, Harris NL. Immunohistochemical characterization of intraepithelial and subepithelial mononuclear cells of the upper airways. *Am J Pathol.* 143(5):1416-22, 1993.
15. Wiatrak BJ, Woolley AL. Pharyngitis and Adenotonsillar Diseases In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krasue CJ, Richardson MA, Schuller DE (eds). *Otolaryngology Head and Neck Surgery (Vol V)*, Third edition, St. Louis ve Mosby pp 188-211, 1998.
16. Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy and adenoidectomy. In: Bailey, BJ, ed. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology Vol 1,2 nd Ed.* New York: Lippincott- Raven Press, 1221-1235, 1998.
17. Gates GA. Adenoidectomy for otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 163:54-8, 1994.
18. Casselbrant ML. What is wrong in Crohnic adenoiditis/ tonsillitis anatomical considerations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 49:133-35, 1999.
19. Kara C.O Tonsil Adenoid ve Farenks Enfeksiyonları. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi.* İkinci baskı. Editör: Can Koç, Güneş Tıp Kitapevi, İstanbul, cilt 2, 703-14, 2013.
20. Gross CW, Harrison SE. Tonsils and adenoids. *Pediatr Rev* 21(3):75-8, 2000.
21. Brandzaeg P. Immune functions and immunopathologyof palatine and nasopharyngeal tonsils. In: Bernstein JM, Ogra PL (eds) *Immunology of the Ear*, New York, NY: Raven Press pp 63-106, 1987.
22. Claeys S, Cuvelier C, Quatacker J, Van Cauwenberge P. Ultrastructural investigation of M-cells and lymphoepithelial contacts in naso-pharyngeal associated lymphoid tissue (NALT).*Acta Otolaryngol Suppl.* 523:40-2, 1996.
23. Schuler G, Thurner B, Romani N. Dendritic cells: from ignored cells to major players in T-cell-mediated immunity. *Int Arch Allergy Immunol.* 112(4):317-22, 1997.
24. Melchers F, Rolink A, Grawunder U, Winkler TH, Karasuyama H, Ghia P, Andersson J. Positive and negative selection events during B lymphopoiesis. *Curr Opin Immunol.* 7(2):214-27, 1995.
25. Kelsoe G. In situ studies of the germinal center reaction. *Adv Immunol.* 60:267-88, 1995.
26. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles. *Acta Otolaryngol Suppl.* 523:55-9, 1996.
27. Shimamura K, Shigemi H, Kurono Y, Mogi G. The role of bacterial adherence in otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 116(10):1143-6, 1990.

28. Ogra PL. Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody response to poliovirus. *N Engl J Med.* 14;284(2):59-64, 1971.
29. Jeschke R, Ströder J. Continual observation of clinical and immunological parameters, in particular of salivary IgA, in tonsillectomized children. *Arch Otorhinolaryngol.* 226(1-2):73-84, 1980.
30. Cantani A. Arguments against routine adenotonsillectomy. *Immunol Today.* 13(10):419, 1992 Oct.
31. D'Amelio R, Palmisano L, Le Moli S, Seminara R, Aiuti F. Serum and salivary IgA levels in normal subjects: comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized subjects. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 68(3):256-9, 1982.
32. M. Lenander-Lumikari, J. Tenovuo, H.J. Puhakka, T. Malvaranta, O. Ruuskanen, O. Meurman, P. Meurman, P. Vilja. Salivary antimicrobial proteins and mutans streptococci in tonsillectomized children, *Pediatr. Dent.* 14: 86-91, 1992.
33. V. Kirstila, J. Tenovuo, O. Ruuskanen, J. Suonpaa, O. Meurman, P. Vilja, Longitudinal analysis of human salivary immunoglobulins, nonimmune antimicrobial agents, and microflora after tonsillectomy, *Clin. Immunol. Immunopathol.* 80: 110-115, 1996.
34. Bussi M, Carlevato MT, Galeazzi E, Morra B. Immunological investigations on tonsillar and peripheral blood lymphocytes after adenotonsillectomy. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 111:379-383, 1991.
35. Moreno PM, Sanchez M, Sainz M, Guttierrez F. Changes in immunological response in tonsillectomized children. II. Decreased cellular response. *Clin Otolaryngol* 17(5):380-2, 1992.
36. Turul T, Sanal Ö. Nazofarenks-assosiye lenf dokusu ve immün cevap. *Tonsil.* Editör Kaya S. Bilimsel Tıp Yayinevi, Ankara, bölüm 3, 38-49, 2005.
37. Kemaloğlu YK. Orta Kulak Effüzyonları. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci,* 1(7) 41-49, 2005.
38. Chang SJ, Chae KY. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. *Korean J Pediatr* 53:863-871, 2010.
39. Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Med Clin North Am.* 83:75-83, 1999.
40. Kara C.O Tonsil Adenoid ve Farenks Enfeksiyonları. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi.* İkinci baskı. Editör: Can Koç, Güneş Tıp Kitapevi, İstanbul, cilt 2, 707, 2013.
41. McClay JE. Adenoidectomy. Erişim: <http://emedicine.medscape.com/article/872216-overview#a03> Erişim Tarihi: 1.8.2015
42. Simonsen AR, Duncavage JA, Becker SS. A review of malpractice cases after tonsillectomy and adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 74:977-9, 2010.

43. Akyıldız N. İç Kulak Anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara. 1.cilt, 49-61, 1998.
44. Aslan A. Kulak Anatomisi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi. İkinci baskı. Editör: Can Koç, Güneş Tıp Kitapevi, İstanbul, cilt 1, 47-63, 2013.
45. Poe DS, Abou-Halawa A, Abdel-Razek O. Analysis of the dysfunctional Eustachian tube by video endoscopy. *Otol Neurotol.* 22:590, 2001.
46. Handzel, O, Poe, DS. The Diagnosis and Management of the Patulous Eustachian Tube. *Otologic Surgery*, Brackmann, Shelton, Arriaga (Eds), Elveter Pub, 2008.
47. Bluestone, CD, Klein, JO. Otitis media and Eustachian tube dysfunction. *Pediatric Otolaryngology*, vol 4, Bluestone, CD, Sylven, SE, Alper, CM, et al (Eds), W.B. Saunders, p.474, 2003.
48. Bylander A, Tjernström O, Ivarsson A. Pressure opening and closing functions of the Eustachian tube by inflation and deflation in children and adults with normal ears. *Acta Otolaryngol* 96:255, 1983.
49. Licameli GR. The Eustachian tube. Update on anatomy, development, and function. *Otolaryngol Clin North Am.* 35:803, 2002.
50. Sadé J, Luntz M. Eustachian tube lumen: Comparison between normal and inflamed specimens. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98: 630-634, 1989.
51. Melville JG. Pressure changes in the middle ear after altering the composition of the contained gas. *Acta Otolaryngol.(Stockh.);* 53: 1- 111, 1961.
52. Bluestone CD. Eustachian tube obstruction in the infant with cleft palate. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 80:1-3, 1971.
53. Magnuson B, Falk B. Physiology of the Eustachian tube and middle ear pressure regulation. A.F Jahn and J. Santos –Sacchi(Eds), *Physiology of the ear*, Raven Press, New York, s(p) 81- 100, 1998.
54. Eden AR, Gannon PJ. Neural control of middle ear aeration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 133- 137, 1987.
55. T.T.K. Jung, Y.M. Park, D. Schlnd, D. Weeks, S. Miller, O. Wong. Effect of prostaglandin, leukotriene, and arachidonic acid on experimental otitis media with effusion in chinchillas. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 99,28-32, 1990.
56. Smirnova MG, Kiselev SL, Gnuchev NV, Birchall JP, Pearson JP. Role of the pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6 and interleukin-8 in the pathogenesis of the otitis media with effusion. *Eur Cytokine Netw.* 13(2):161-72, 2002.
57. K. Sato, C.L. Liebeler, M.K. Quarty, C.T. Le, G.S. Giebink. Middle ear fluid cytokine and inflammatory cell kinetics in the chinchilla otitis media model. *Infect Immun.* 67:1943-6, 1999.

58. Tos M. Epidemiology and natural history of secretory otitis. *Am J Otol.* 5(6):459-62, 1984.
59. Shekelle P, Takata G, Chan LS, Mangione-Smith R, Corley PM, Morphey T, Morton S. Diagnosis, natural history, and late effects of otitis media with effusion. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 55:1-5, 2002.
60. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope.* 113:1645-57, 2003.
61. G.A. Zielhuis, G.H. Rach, V. Den Bosch, V. Den Broek. The prevalence of otitis media with effusion: a critical review of the literature, *Clin. Otolaryngol.* 15: 283-8, 1990.
62. E. Okur, I. Yildirim, M.A. Kilic, S. Guzelsoy. Prevalence of otitis media with effusion among primary school children in Kahramanmaraş, in Turkey. *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol.* 68 (5): 557-62, 2004.
63. K. Apostolopoulos, J. Xenelis, A. Tzagaroulakis, D. Kandiloros, J. Yiotakis, K.Papafragou. The point prevalence of otitis media with effusion among school children in Greece. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 44 (3): 207–14, 1998.
64. Maw AR, Parker AJ, Lance GN, Dilkes MG. The effect of parental smoking on outcome after treatment for glue ear in children. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 17 (5): 411-14, 1992.
65. F. Martines, D. Bentivegna, E. Maira, V. Sciacca, E. Martines. Risk factors for otitis media with effusion: case–control study in Sicilian school children. *Int. J. Pediatr.Otorhinolaryngol.* 75: 754-9, 2011.
66. B.W. Blakley, J.E. Blakley. Smoking and middle ear disease: are they related? A review article, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 112 441-6, 1995.
67. H. Kubba, J.P. Pearson, J.P. Birchall. The etiology of otitis media with effusion: a review. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 25 (3) 181–94, 2000.
68. M.P. Downs. Identification of children at risk for middle ear effusion problems. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl.* 89 168-71, 1980.
69. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, Trikalinos T, Lau J. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries, *Evid. Rep. Technol. Assess. (Full Rep)* 153:1-186, 2007.
70. D. Teele, J. Klein, B. Rosner. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J. Infect. Dis.* 160: 83–94, 1989.
71. Alles R, Parikh A, Hawk L, Darby Y, Romero JN, Scadding G. The prevalence of atopic disorders in children with Chronic otitis media with effusion. *Pediatr Allergy Immunol.* 12(2):102-6, 2001.
72. Hurst DS, Venge P. The impact of atopy on neutrophil activity in middle ear effusion from children and adults with Chronic otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 128(5):561-6, 2002.

73. Doyle WJ, Takahara T, Fireman P. The role of allergy in the pathogenesis of otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol* 111(8):502-6,1985.
74. Miura MS, Mascaro M, Rosenfeld RM. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 146(3):345-52,2012.
75. Senturia BH, Gessert CF, Carr CD, Baumann ES. Studies concerned with tubotympanitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 67: 440-67, 1958.
76. Poetker DM, Lindstrom DR, Edmiston CE, Krepel CJ, Link TR, Kerschner JE. Microbiology of middle ear effusions from 292 patients undergoing tympanostomy tube placement for middle ear disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 69(6):799–804, 2005.
77. Brook I, Yocum P, Shah K, Feldman B, Epstein S. Microbiology of serous otitis media in children: correlation with age and length of effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110(1):87–90, 2001.
78. Nourizadeh N, Ghazvini K, Gharavi V, Nourizadeh N, Movahed R. Evaluation of nasopharyngeal microbial flora and antibiogram and its relation to otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 273(4):859-63, 2016.
79. Mc Clay JE. Resistant bacteria in the adenoid. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 126(5): 625-9, 2000.
80. Park HJ, Park KH, Kim BC, Yoo YJ, Park K. Detection of bacteria in the middle ear effusion and adenoid tissue of Crohnic otitis media patient using PCR method. *Korean J Otolaryngol*.43: 913-7, 2000.
81. Saafan ME, Ibrahim WS, Tomoum MO. Role of adenoid biofilm in Crohnic otitis media with effusion in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 270(9):2417-25, 2013.
82. Fria TJ, Cantekin EI, Eichler JA. Hearing acuity of children with otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol* 111(1): 10-6, 1985.
83. Renko M, Kontiokari T, Jounio-Ervasti K, Rantala H, Uhari M. Disappearance of middle ear effusion in acute otitis media monitored daily with tympanometry. *Acta Paediatr*. 95(3):359-63, 2006.
84. Sano S, Kamide Y, Schachern PA, Paparella MM. Micropathologic changes of pars tensa in children with otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120(8):815-9,1994.
85. Hellstrom S, Groth A, Jorgensen F. Ventilation tube treatment:a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 145:383-395, 2011.
86. Wallace IF, Berkman ND, Lohr KN, Harrison MF, Kimple AJ, Steiner MJ. Surgical treatments for otitis media with effusion: a systematic review. *Pediatrics*. 133(2):296-311, 2014.

87. Mikals SJ, Brigger MT. Adenoidectomy as an adjuvant to primary tympanostomy tube placement: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 140:95-101, 2014.
88. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, Tunkel DE, Hussey HM, Fichera JS, Grimes AM, Hackell JM, Harrison MF, Haskell H, Haynes DS, Kim TW, Lafreniere DC, LeBlanc K, Mackey WL, Netterville JL, Pipan ME, Raol NP, Schellhase KG. Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 149(1):1-35, 2013.
89. van Zon A, van der Heijden GJ, van Dongen TM, Burton MJ, Schilder AG. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 12;(9):CD009163, 2012.
90. Williamson I, Bengt S, Barton S, Petrou S, Letley L, Fasey N, Abangma G, Dakin H, Little P. A double-blind randomised placebo-controlled trial of topical intranasal corticosteroids in 4- to 11-year-old children with persistent bilateral otitis media with effusion in primary care. *Health Technol Asses.* 13(37):1-144, 2009.
91. Cengel S, Akyol MU. The role of topical nasal steroids in the treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 70:639-45, 2006.
92. Lack G, Caulfield H, Penagos M. The link between otitis media with effusion and allergy: a potential role for intranasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol.* 22:258-266, 2011.
93. Simpson SA, Thomas CL, van der Linden MK, Macmillan H, van der Wouden JC, Butler C. Identification of children in the first four years of life for early treatment for otitis media with effusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 24;(1):CD004163, 2007.
94. Ovesen T, Felding JU, Tommerup B, Schousboe LP, Petersen CG. Effect of N-acetylcysteine on the incidence of recurrence of otitis media with effusion and re-insertion of ventilation tubes. *Acta Otolaryngol Suppl.* 543:79-81, 2000.
95. Iwamoto T, Okamoto H, Toyama Y, and Momohara S. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: Chemokines in the joints of patients. *FEBS J* 275:4448-55, 2008.
96. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. An expert review of the role of chemokines and chemokine receptors in Crohnic diseases. *Nat Immunol* 2: 108-15, 2001.
97. Charo IF , Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med.* 354:610-21, 2006
98. Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases *Blood* 95(10): 3032-43, 2000.
99. Garcia GE, Xia Y, Chen S, Wang Y, Ye RD, Harrison JK, Bacon KB, Zerwes HG, Feng L NF-kappaB-dependent fractalkine induction in rat aortic endothelial cells stimulated by IL-1beta, TNF-alpha, and LPS. *J Leukoc Biol* 67:577-84, 2000.

100. Koch AE . Chemokines and their receptors in rheumatoid arthritis: Future targets? *Arthritis Rheum* 52:710-21, 2005.
101. Goda S, Imai T, Yoshie O, Yoneda O, Inoue H, Nagano Y, Okazaki T, Imai H, Bloom ET, Domae N, Umehara H. CX3C-chemokine, fractalkine-enhanced adhesion of THP-1 cells to endothelial cells through integrin-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol* 164(8):4313–4320, 2000.
102. Ruth JH, Volin MV, Haines GK, Woodruff DC, Katschke KJ, Woods JM, Park CC, Morel JC, Koch AE. Fractalkine, a novel chemokine in rheumatoid arthritis and in rat adjuvant-induced arthritis *Arthritis Rheum* 44:1568–8, 2001.
103. Umehara H, Bloom ET, Okazaki T, Nagano Y, Yoshie O, and Imai T. Fractalkine in vascular biology: From basic research to clinical disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 24:34–40, 2004.
104. Foussat A, Bouchet-Delbos L, Berrebi D, Durand-Gasselini I, Coulomb- L’Hermine A, Krzysiek R, Galanaud P, Levy Y, and Emilie D. Deregulation of the expression of the fractalkine/fractalkine receptor complex in HIV-1-infected patients. *Blood.* 98(6):1678-86,2001.
105. Muehlhoefer A, Saubermann LJ, Gu X, Luedtke-Heckenkamp K, Xavier R, Blumberg RS, Podolsky DK, MacDermott RP, Reinecker HC. Fractalkine is an epithelial and endothelial cell-derived chemoattractant for intraepithelial lymphocytes in the small intestinal mucosa. *J Immunol.* 164(6):3368-76, 2000.
106. Imaizumi T, Yoshida H, Satoh K. Regulation of CX3CL1/fractalkine expression in endothelial cells. *J Atheroscler Thromb.* 11(1):15-21, 2004.
107. Liu W, Jiang L, Bian C, Liang Y, Xing R, Yishakea M, Dong J. Role of CX3CL1 in Diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 64(5):371-83, 2016.
108. Furuichi K, Wada T, Iwata Y, Sakai N, Yoshimoto K, Shimizu M, Kobayashi K, Takasawa K, Kida H, Takeda S, Matsushima K, Yokoyama H. Upregulation of fractalkine in human crescentic glomerulonephritis. *Nephron.* 87(4):314-20, 2001.
109. Saim A, Saim L, Saim S, Ruszymah BH, Sani A. Prevalence of otitis media with effusion amongst pre-school children in Malaysia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 41(1):21-8, 1997.
110. Bailie R, Stevens M, McDonald E, Brewster D, Guthridge S. Exploring crosssectional associations between common childhood illness, housing and social conditions in remote Australian Aboriginal communities, *BMC Public Health* 10:147, 2010.
111. Sanli A, Tasdemir O, Eken M, Celebi O, Yilmaz SH. Prevalence of otitis media with effusion among primary school age-children and etiopathogenic examination. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 66:95-8, 2014.
112. Alho OP1, Oja H, Koivu M, Sorri M. Risk factors for Chronic otitis media with effusion in infancy. Each acute otitis media episode induces a high but transient risk. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 121(8):839-43, 1995.

113. C.-K. Rhee, T.T.K. Jung, S. Miller, D. Weeks. Experiment otitis media with effusion induced by platelet activating factor. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 102:660–65, 1993.
114. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int. J. Clin. Pract.* 63:1509-15, 2009.
115. Yazici S, Yazici M, Erer B, Calik Y, Bulur S, Ozhan H, Ataoglu S. The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: anti-TNF-alpha therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. *Platelets* 21:126–31, 2010.
116. Somuk BT, Soyaliç H, Koc S, Gürbüzler L, Doğru S, Eyibilen A. Mean platelet volume as an inflammatory marker of Crohnic otitis dia with effusion *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 78: 1958–60, 2014.
117. Iliaz S, Iliaz R, Ortakoğlu G, Bahadır A, Bağcı B.A., Çağlar E. Value of neutrophil/lymphocyte ratio in differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis *Ann. Thorac. Med.* 9:232–235, 2014.
118. Kum R.O, Ozcan M, Baklacı D, Kum N.Y, Yılmaz Y.F, Gungor V, et al., Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in squamous cell carcinoma of larynx compared to benign and precancerous laryngeal lesions. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15: 7351-5, 2014.
119. Celikbilek M. Dogan S. Ozbakır O. Zararsiz G. Kucuk H. Gursoy S. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J. Clin. Lab. Anal.* 27:72–6, 2013.
120. Boztepe OF, Demir M, Gün T, Bilal N, Ensari NA, Doğru H. A novel predictive marker for the viscosity of otitis media with effusion. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 79:2355-8, 2015.
121. Zhe Jin a, Sung Ho Cha b , Yong-Sung Choi b , Young Il Kim c , Sun A. Choi d , Seung Geun. Expression of CXCL4 and aquaporin 3 and 10 mRNAs in patients with otitis media with effusion. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 81: 33–37, 2016.
122. Beata ZJ, Wanda SS. Pro-inflammatory interleukins in middle ear effusions from atopic and non-atopic children with Crohnic otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273:1369–78, 2016.
123. Zelazowska-Rutkowska B, Ilendo E, Skotnicka B, Wysocka J, Kasprzycka E. Production of cytokines by mononuclear cells of hypertrophic adenoids in children with otitis media with effusion. *Folia Histochem Cytobiol.* 50(4):586-9, 2012.
124. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM. Cellular Localization Of Fractalkine At Sites Of İnflammation: Antigen-Presenting Cells İn Psoriasis Express High Levels Of Fractalkine. *British Journal Of Dermatology.* 144: 1105-13, 2001.

125. Muehlhoefer A, Saubermann LJ, Gu X, Luedtke-Heckenkamp K, Xavier R, Blumberg RS, Podolsky DK, MacDermott RP, Reinecker HC. Fractalkine is an epithelial and endothelial cell-derived chemoattractant for intraepithelial lymphocytes in the small intestinal mucosa. *J Immunol.* 164(6):3368-76, 2000.
126. Hosokawa Y, Nakanishi T, Yamaguchi D, Nakae H, Matsuo T. Expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, in periodontal diseased tissue. *Clin Exp Immunol.* 139(3):506–12, 2005.
127. Andreoli SM, Schlosser RJ, Wang LF, Mulligan RM, Discolo CM, White DR. Adenoid ciliostimulation in children with Crohnic otitis media. *Otolaryngology–Head and Neck. Surgery.* 148(1): 135–9. 2013.
128. Ratomski K, Wysocka J, Skotnicka B. Expression of chosen chemokine receptors on the Th lymphocytes in children with hypertrophied adenoids with otitis media with effusion. *Otolaryngol Pol.* 63(2):131-5, 2009.
129. Ratomski K, Skotnicka B, Kasprzycka E, Zelazowska-Rutkowska B, Wysocka J, Anisimowicz S. Evaluation of percentage of the CD19+CD5+ lymphocytes in hypertrophied adenoids at children with otitis media with effusion. *Otolaryngol Pol.* 61(6):962-6, 2007.
130. Kiroglu MM, Ozbilgin K, Aydogan B, Kiroglu F, Tap O, Kaya M, Ozsahinoglu C. Adenoids and otitis media with effusion: a morphological study. *Am J Otolaryngol.* 19(4):244-50, 1998.
131. Pospiech L, Jaworska M, Kubacka M. Soluble L-selectin and interleukin-8 in otitis media with effusion. *Jul, Auris Nasus Larynx.* 27(3):213-7, 2000.
132. Boston M, McCook J, Burke B, Derkay C. Incidence of and risk factors for additional tympanostomy tube insertion in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 129(3):293-6, 2003.
133. Gates GA, Avery CA, Prihoda TJ, Cooper JC Jr. Effectiveness of adenoidectomy and tympanostomy tubes in the treatment of Crohnic otitis media with effusion. *N Engl J Med* 317: 1444-51, 1987.
134. Hammaren-Malmi S, Saxen H, Tarkkanen J, Mattila PS. Adenoidectomy does not significantly reduce the incidence of otitis media in conjunction with the insertion of tympanostomy tubes in children who are younger than 4 years: a randomized trial. *Pediatrics* 116: 185–189, 2005.