

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**ADENOİD VEJETASYONUN FARKLI KLİNİK
PREZENTASYONLARINDA CD-56 VE IFN-GAMMA
EKSPRESYONLARININ HİSTOPATOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞBERK SEBİT

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Ahmet URAL

BOLU, MAYIS- 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Dr. Tuğberk SEBİT tarafından hazırlanan “**Adenoid Vejetasyonun Farklı Klinik Prezantasyonlarında CD-56 ve IFN-Gamma Ekspresyonlarının Histopatolojik Değerlendirilmesi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 25/05/2022

Jüri Üyeleri

Danışman

Prof. Dr. Ahmet URAL

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Yusuf Özgür BİÇER

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. İlhan ÜNLÜ

Düzce Üniversitesi

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin 18/05/2022 tarihinde intihal.net adlı intihal tespit programından enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 11 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2021/188 sayısı ile etik izin alınmıştır.

DR. TUĞBERK SEBİT

ÖZET

ADENOİD VEJETASYONUN FARKLI KLİNİK PREZENTASYONLARINDA CD-56 VE IFN-GAMMA EKSPRESYONLARININ HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. TUĞBERK SEBİT
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. AHMET URAL)

BOLU, MAYIS- 2022
(XV + 54)

Amaç: Bu çalışmada adenoid hipertrofisi nedeniyle opere edilmiş olan hastalarda ek olarak gelişmiş olan efüzyonlu otitis media ve tonsil hipertrofisi ilişkisi açısından IFN γ ve CD- 56'nın histopatolojik incelemesi yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniklerine başvurmuş ve son 5 sene içerisinde adenoidektomi operasyonu olmuş olan hastalar dahil edildi. Mayıs 2016- Mayıs 2021 tarihleri arasında polikliniğimize başvurmuş ve adenoidektomi, adenotonsillektomi, adenoidektomi ve ventilasyon tüpü tatbiki, adenotonsillektomi ve ventilasyon tüpü tatbiki uygulanmış hastalar dahil edildi. Toplam 4 (dört) grup oluşturuldu. Her grupta 25 (yirmi beş) hasta olacak şekilde 100 (yüz) hasta alındı. Hastaların arşivden dosyaları incelendi, yapılmış olan cerrahi türüne göre gruplara ayrıldı. Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından preperatlara Hematoksilen Eozin, CD- 56 ve IFN- γ ile boyama yapıldı. Adenoid vejetasyonu olan hastalardaki farklı klinik prezantasyonlarına göre patoloji preperatlarının sonuçları değerlendirildi. Çalışma kapsamında 100 hastanın; yaşları, cinsiyetleri, ek hastalıkları, yapılan cerrahi tedavi tipi, adenoid oranı, tonsil derecesi, adenoid hacmi, kronik efüzyonlu otitis media eşlik etmesi, patoloji preperatlarında Hematoksilen ve Eozin, IFN- γ , CD-56 ile histopatolojik boyanma oranları karşılaştırılması açısından incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda adenotonsillektomi ve ventilasyon tüpü tatbiki uygulanmış olan hastaların patoloji preperatlarındaki IFN- γ boyanma oranı diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Kronik effüzyonlu otitis mediası olan hastaların patoloji preperatlarındaki IFN- γ boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiş olup daha yüksek saptanmıştır($p<0.05$). Çalışmamıza aldığımız hastaların preperatlarındaki CD-56 boyama değerleri karşılaştırıldığında herhangi bir grubun boyanma oranında diğer gruplara göre anlamlı olarak bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda adenotonsillektomi ve ventilasyon tüp tatbiki uygulanmış hastaların preperatlarında diğer gruplara göre IFN- γ ile boyanma oranının daha yüksek gözlenmiş olması IFN- γ 'nın engelenmesiyle adenoid hipertrofisi olan hastalarda effüzyonlu otitis media gelişimi ve tonsil hipertrofisinin engellenebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Adenoid vejetasyon, İnterferon gamma, CD-56, effüzyonlu otitis media, kronik tonsillit.

ABSTRACT

HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF CD-56 AND IFN- GAMMA EXPRESSIONS IN DIFFERENT CLINICAL PRESENTATIONS OF ADENOID VEGETATION

THESIS IN MEDICINE

TUĞBERK SEBİT, MD

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

EAR NOSE THROAT DISEASES DEPARTMENT

(SUPERVISOR: PROF. AHMET URAL, MD)

BOLU, MAY 2022

(XV + 54)

Objective: In this study, histopathological examination of IFN- γ and CD-56 was performed in terms of the relationship between otitis media with effusion and tonsil hypertrophy, which developed additionally in patients who had been operated for adenoid hypertrophy.

Materials and Methods: In our study, patients who applied to Bolu Abant İzzet Baysal University İzzet Baysal Training and Research Hospital Otorhinolaryngology outpatient clinics and had an adenoidectomy operation in the last 5 years were included. Patients who applied to our outpatient clinic between May 2016 and May 2021 and underwent adenoidectomy, adenotonsillectomy, adenoidectomy and ventilation tube application, adenotonsillectomy and ventilation tube application were included. A total of 4 (four) groups were created. 100 (one hundred) patients were included, with 25 (twenty-five) patients in each group. The files of the patients from the archive were analyzed and they were divided into groups according to the type of surgery performed. The preparations were stained with Hematoxylin Eosin, CD-56 and IFN- γ by the Department of Medical Pathology. The results of the pathology preparations were evaluated according to their different clinical presentations in patients with adenoid vegetation. Of 100 patients participating in the study; Age, gender, comorbidities, type of surgical treatment, adenoid ratio, tonsil grade, adenoid volume, accompanying otitis media with chronic effusion, histopathological staining rates

of Hematoxylin and Eosin, IFN- γ , CD-56 in pathology preparations were compared.

Findings: In our study, the rate of IFN- γ staining in the pathology preparations of patients who underwent adenotonsillectomy and ventilation tube application was found to be statistically significantly higher than the other groups ($p<0.05$). A statistically significant difference was observed in terms of IFN- γ staining in the pathology preparations of patients with chronic otitis media with effusion, and it was found to be higher ($p<0.05$). When the CD-56 staining values in the preparations of the patients included in our study were compared, no significant difference was observed in the staining rate of any group compared to the other groups ($p>0.05$).

Results: The fact that the rate of staining with IFN- γ was observed to be higher in the preparations of patients who underwent adenotonsillectomy and ventilation tube application in our study, compared to other groups, suggests that the development of otitis media with effusion and tonsil hypertrophy can be prevented in patients with adenoid hypertrophy by inhibition of IFN- γ .

Keywords: Adenoid vegetation, Interferon gamma, CD-56, otitis media with effusion, chronic tonsillitis.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
TABLO LİSTESİ	xii
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xiii
TEŞEKKÜR	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Waldeyer Lenfatik Halkası ve Embriyolojisi.....	4
2.2 Nazofarenks	5
2.3 Adenoid Dokusu (Farengal Tonsiller)	7
2.4 Nazofarenks ilişkili Lenfoid Doku	9
2.5 Adenoidin Hastalıkları.....	11
2.5.1 Akut Adenoidit	11
2.5.2 Rekürren Akut Adenoidit	11
2.5.3 Kronik Adenoidit.....	12
2.5.4 Adenoid Hipertrofisi.....	12
2.6 Adenoidektominin Endikasyonları	13
2.6.1 Enfeksiyon:.....	13
2.6.2 Obstrüksiyon:	13
2.6.3 Neoplazi:.....	14
2.7 Adenoidektominin Kontraendikasyonları.....	14
2.7.1 Relatif Kontraendikasyonları.....	14
2.8 Adenoidektominin Komplikasyonları.....	14
2.9 Kulak Anatomisi.....	14
2.9.1 Dış Kulak.....	15
2.9.2 Kulak Zarı (Timpanik membran)	15
2.9.3 Orta Kulak	15
2.9.4 Orta Kulak Kemikçikleri	16
2.9.5 İç Kulak.....	16
2.9.6 Östaki Tüpü	16
2.10 Efüzyonlu Otitis Media (EOM).....	17
2.10.1 Tanı	20
2.11 Efüzyonun biyokimyası.....	22
2.12 EOM Tedavisi	23
2.12.1 Antibiyotik Kullanımı	23
2.12.2 Oral ve Topikal Steroidler.....	23
2.12.3 Dekonjestanlar ve Antihistaminikler.....	23

2.12.4 Mukolitik ajanlar	24
2.13 İnterferon Gamma (IFN- γ)	24
2.14 CD- 56	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 Materyal ve Metod.....	27
3.2 İstatistiksel Değerlendirme	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR.....	46
8. EKLER.....	54



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1:Waldeyer Halkası(16)	4
Şekil 2: Nazofarenks ve Adenoid hipertrofisi (25).....	8
Şekil 3 : Orta kulak anatomisi (45).....	16
Şekil 4: AOM ve EOM karşılaştırması (45).	18
Şekil 5: Adenoid vejetasyon oranı belirlemek için yapılan flexible endoskop ile nazofarenks muayenesi (90).....	28
Şekil 6: Friedman Tonsil Hipertrofisi derecelendirmesi (91).	28



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Çalışma grupları	27
Tablo 2: Cinsiyet Dağılımı.....	32
Tablo 3: Yaş Dağılımı.....	33
Tablo 4: Çalışmamıza katılanların gruplara göre cinsiyet dağılımı ve yaş ortancası.	33
Tablo 5: Ameliyat Tipi ile Adenoid oranı ortancası, Tonsil derecesi (*Friedman sınıflaması) ortancası ve Adenoid hacim ortancası karşılaştırılması	34
Tablo 6: Ameliyat tipine göre ek hastalık varlığı.....	35
Tablo 7: Ameliyat Tipi ve IFN γ ve CD-56 boyanma oranı ortanca değerleri	36
Tablo 8: Ameliyat Tipi ve Akut enflamasyon varlığı karşılaştırması.....	36

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

IFN γ	: İnterferon gamma
CD	: Cluster of differentiation
APC	: Antijen Sunucu Hücre
EOM	: Efüzyonlu Otitis Media
AOM	: Akut Otitis Media
GER	: Gastroözefageal Reflü
AH	: Adenoid Hipertrofisi
DNA	: Deoksi Ribo nükleik Asit
TGF- β	: Transforming Growth Factor
IL	: Interlökin
ÖT	: Östaki Tüpü
MALT	: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
NALT	: Nazofarenks İlişkili Lenfoid Doku
BALT	: Bronş İlişkili Lenfoid Doku
GALT	: Gastrointestinal Sistem İlişkili Lenfoid Doku
MHC	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi
TCR	: T hücre Reseptörü
HEV	: Postkapiller venül
NK	: Natural Killer (Doğal Öldürücü Hücre)
TUAS	: Tıkalı Uyku Apne Sendromu
Ig	: İmmünglobulin
EBV	: Epstein Bar Virus
a.	: Arter
v.	: venül
n.	: Sinir
m.	: Muskulus
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

dB	: Desibel
Hz	: Hertz
DC	: Dentrik Hücre
IFNGR	: İnterferon Gamma Reseptörü
HE	: Hematoksilen Eozin
EAE	: Deneysel Alerjik Ensefalomiyelit
NCAM	: Nöral Hücre Adezyon molekülü
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz
GPI	: Glikozil Fosfadiitolinozitol
İHK	: İmmün Histokimyasal
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PFAPA	: Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Faranjit, Adenit
NO	: Nitrik Oksit
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ilgi, alakası, bilgi, deneyim ve tecrübeleriyle bugüne gelmemi sağlayan, klinik nosyon öğrenmemi sağlayan ve tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen, anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet URAL'a,

Ekip çalışmasının önemini öğreten, sonsuz çalışma enerjisi ve azmiyle bizleri kendine hayran bırakan, her kötü durumumuzda yanımda olabileceğini hissettiren, iş hayatında disiplin anlayışımın gelişmesine katkıları bulunan, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sevgili Prof. Dr. Yusuf Özgür BİÇER'e, Doç. Dr. Elif KARALI 'ya Doç. Dr. Akif GÜNEŞ hocalarıma, kurumdan ayrılmış olsa da asistanlık eğitimi başında yol gösteren sayın Prof. Dr. Serap KÖYBAŞI ŞANAL'a

Kendilerinden çok şey öğrendiğim mezun olmuş olan saygıdeğer Op. Dr. Tarık YAĞCI'ya, Op. Dr. Akif Samet GEÇER'e, klinikte görevli daima desteklerini yanımda hissettiğim Arş. Gör. Dr. Tuğba BAYATKARA YILMAZ'a, Arş. Gör. Dr. İsa AKİN'e, Arş. Gör. Dr. Gül YAMANER AYDEMİR'e, Arş. Gör. Dr. Oğulcan ÖNDER'e, KBB kliniğinde görevli tüm hemşire, odyolog, tıbbi sekreter ve diğer tüm personellere,

Çalışmamızın Patoloji Anabilim Dalı ile olan ortak bölümünde yardımlarını esirgemeyen iş yoğunluklarında bana da zaman ayırıp ilgilenen saygıdeğer Uzm.Dr. Ali Can ÖNAL'a ve Hülya OKUMUŞ'a,

Hem asistanlık eğitimim süresince hem de tez hazırlama sırasında onların olan çok kıymetli zamanları benimle paylaşan, desteklerini her zaman yanında hissettiğim eşim Dr. Derya COŞKUNER SEBİT'e, annem Sibel SEBİT'e, babam Op. Dr. Şaban SEBİT'e ve sabırsızlıkla beklediğimiz Deniz'e şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

1. GİRİŞ

Adenoid vejetasyon, Waldeyer halkasının önemli yapılarından ve mukozayla ilişkili lenfoid dokunun bir parçası olan sekonder lenfoid organlardır (1). Solunum ve sindirim sistemlerinin girişindeki konumlarından dolayı, konağın solunum yolu enfeksiyonlarına karşı ilk savunma hattı olarak kabul edilirler (1).

Adenoidlerin histolojik yapısı, immünolojik organlar olarak görünen işlevleriyle yakından ilgilidir. Adenoidlerin afferent lenfatikleri yoktur, ancak skuamöz epitel ile kaplı adenoidlerde 10-30 kript benzeri invajinasyonun hem solunan hem de ağızdan alınan antijenler için erişim yolu olarak hizmet ettiği görülmektedir(2). Kript epitelinde, özelleşmiş hücreler (M hücreleri ve antijen sunan hücreler — APC) ve antijeni immünolojik olarak ileten mikro gözeneklerden oluşan karmaşık bir sistem vardır (3,4).

Efüzyonlu otitis media (EOM), orta kulak enfeksiyonu belirtisi olmaksızın orta kulakta sıvı bulunması olarak tanımlanır. EOM, pediatrik popülasyonda bir doktora gitmenin ve cerrahi tedavinin en yaygın nedenlerinden biridir. Okul öncesi çocuklarda yüksek oran değerlerine eğilimle birlikte, başka herhangi bir predispozan faktör olmaksızın çocuklarda EOM görülme sıklığının %2 ile %28 arasında değiştiği tahmin edilmektedir(5). Çocukların yaklaşık %80'i hayatlarının ilk dört yılında en az bir kez EOM atağı geçirirler. EOM 'nin patogenezi çok faktörlüdür ve çevre, sosyal ve anatomik faktörler, immünolojik durum, orta kulak enfeksiyonları ve alerji etkileşimlerini temsil eder. EOM gelişimine yatkınlık yaratan faktörler arasında şunlar belirtilmelidir: erkek cinsiyeti, prematüre ve düşük doğum ağırlığı, atopi, gastroözofageal reflü (GER), pasif sigara içiciliği, kreş ve okul öncesi eğitim, kardeş varlığı, düşük sosyo ekonomik durum. Yayınlanmış çok sayıda çalışmada da kanıtlandığı gibi, çocuğun doğduktan sonra en az 4 ay anne sütü ile emzirilmesi, daha düşük EOM morbiditesi ile bağlantılıdır (6).

Waldeyer Halkası'nın üst bölümünü meydana getiren adenoid vejetasyon solunarak alınan patojenlerle ilk karşılaşılacak bölümdür. Adenoid vejetasyonun kendisi mekanik olarak obstrükte ederek veya inflamasyon oluşturarak orta kulakta inflamasyona neden olabilir. Adenoid vejetasyona bağlı Östaki tüpünün tıkanması akut veya kronik EOM 'ye sebep olabilir. Tüm adenoid hipertrofisi (AH) olan

hastalarda orta kulakta efüzyonun olmaması medeniyle mekanik etkiden çok inflamasyon etkisiyle yapabildiği düşünülmektedir. Adenoid vejetasyonun kendisi orta kulak enfeksiyonlarına neden olabilen bir kaynak olduğu düşünülmektedir. (3,4).

EOM 'li hastalarda adenoid vejetasyonun ebadı ameliyat kararı için karar verici bir neden değildir. EOM için operasyon düşünülen 4 yaş üstü hastalarda adenoidektominin tekrarlama ihtimalini azalttığı, orta kulaktaki efüzyon varlığının süresini azalttığı ve EOM tedavi başarısını arttırdığı gözlenmiştir. Adenoid vejetasyonun ebadından bağımsız olarak olmaktadır. Bunda etken mikrofloara veya biyofilmin bozularak kaybolması olabilir.

Adenoid vejetasyonun torus tubarius ile yakın ilişkisi mevcut olup EOM 'nin düzelmesinde etkisi olabilir (4,5). Kemokinler enflamatuar süreçlerde lökositlerin dokuya gelişinde oldukça önemli rolü olan sitokin ailesinin düşük molekül ağırlıklı protein üyeleridir. Kemokinler, lökosit ve endotelial hücreler arası ilişkilerde, T ve B hücre olgunlaşmasında, T ve B hücre arası bağlantılarda ve primer immün cevabın uyarılmasında görevlidirler.

Bununla birlikte, birkaç çalışma(7–10) EOM'li hastaların adenoid vejetasyondaki immünolojik reaksiyonlara odaklanmıştır. Bir çalışmada EOM'nin spontan DNA sentezi olarak ölçülen artmış lenfosit aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (8). Başka bir çalışmada EOM ve EOM olmaksızın tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, sağlıklı çocuklara kıyasla artmış B lenfosit fraksiyonu ve artmış CD4 / CD8 oranı ile ilişkilendirilmiştir. Diğer çalışmalarda böyle bir fark bulunmamıştır (9,11).

T-hücresinden türetilen IFN- gamma ve IL-10, nazofarenkste pnömokok protein antijenlerine karşı mukozal antikör üretiminin kilit düzenleyicileri olabilir ve çocuklarda pnömokok enfeksiyonuna karşı lokal korumada önemli bir rol oynayabilir(12).

Polonya'da yapılan bir çalışmada, CD- 56 ile işaretlenmiş natural killer hücrelerinin (NK hücreler) yüzdesi, efüzyonlu orta kulak iltihabı olan küçük çocuklar grubunda, daha yaşlı olanlara kıyasla önemli ölçüde azalmış olarak saptanmıştır. Ayrıca, adenoid hipertrofisi olan daha küçük çocuklardan oluşan

grupta, NK hücre yüzdesi daha büyük çocuk grubuna göre önemli ölçüde daha düşük olarak gözlenmiştir(13).

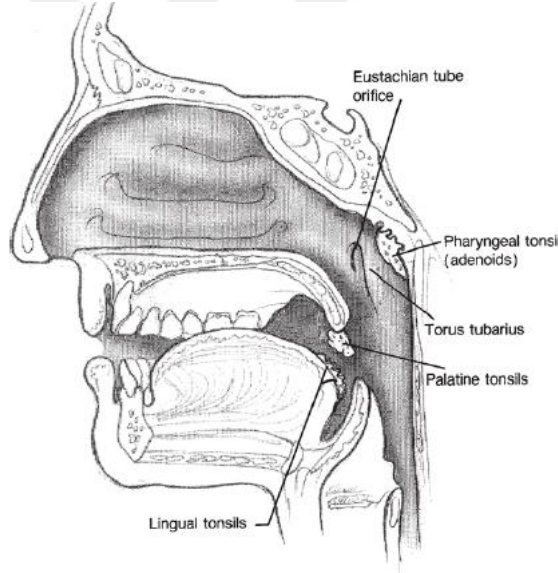
Bu çalışma adenoid hipertrofisi nedeniyle opere edilmiş olan hastalarda eşlik eden efüzyonlu otitis media ve tonsil hipertrofisi ile İnterferon gamma ve CD-56 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Waldeyer Lenfatik Halkası ve Embriyolojisi

Waldeyer lenfatik halkası, 19. Yüzyılda ilk kez Alman anatomist olan Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz tarafından tanımlanmıştır. Bu halka sindirim ve solunum yolu girişinde bulunmaktadır. Bağışıklığı uyarabilecek olan bakteri, virüs, alerjen yabancı cisim gibi patojenlere karşı ilk antikor yanıtının oluştuğu alandır. Waldeyer lenfatik halkasını oluşturan yapılar üstte orta bölgede adenoid, üst yan bölgede tubal tonsiller, arka bölgede lateral farengeal bantlar, ön alt bölgede palatin tonsiller ve arka alt bölgede ise lingual tonsiller olarak gözlenmektedir. Bu dokular mukoza ile ilişkili lenfoid doku sisteminin birer parçasıdır. Bu tonsil dokuları oldukları yerdeki epitelin alt bölümünde yer alan, mezenkimal bağ dokusu çeşitle aşamalardan geçerek lenfoid foliküllere dönüşerek meydana gelirler(14). Bu Waldeyer Halkasını oluşturan dokular konağın antijenik hafızasını oluşturmakla beraber alt solunum yollarının ve gastrointestinal sisteminin korunmasında görev alan vücudun savunma birimleridir(15).



Şekil 1:Waldeyer Halkası(16) .

Adenoid (farengeal tonsil) dokusunun gelişimi, embriogenezin 3. ayında nazofarenksin posteriorundaki glandüler primordiyal lenfositlerin göçü ile ortaya çıkmaktadır. Embriogenezin 5. ayında da farengeal kripleri oluşturacak olan sagittal katlantılar ortaya çıkmaktadır. Bu katlantıların yüzeyi

solunum yolu ile uyumlu yabancı çok katlı silyalı epitel tarafından döşenir. Embriogenezin 7. ayında adenoid dokusu gelişimi tamamlanmaktadır. Adenoid dokusu doğumda bulunmaktadır. Adenoid dokusu çeşitli bakterileri, virüsleri, alerjenleri, yemeleri ve çevresel irritanları da kapsayan çeşitli antijenlere maruz kalmaktadır. Nazofarenkste bu antijenlere karşı zamanla büyür ve sürekli immun cevap oluşmasını sağlamaktadır. Doğumdan sonra giderek büyüyen adenoid, 6-7. yaşlarda en büyük ebadına ulaşır ve ergenlikten önce de küçülmeye başlar (2,9,14).

Tonsilla palatina, orofarenksin lateral duvarlarında bulunan bir çift oval yapıdır. Tonsilla palatinanın gelişimi de daha önce anlatıldığı gibi adenoid vejetasyon ile benzer şekilde embriogenezin 3. ayında başlamaktadır. İkinci farengeal kesenin ventralinden kaynaklanır. Gelişim aşamasında kesenin büyük kısmı silinerek, kalan bölümün endoderminden palatin tonsiller oluşur. Kesenin endodermi ise tonsilla palatinanın yüzey epitelini meydana getirir. Farenkse bakan tarafında yaklaşık olarak on adet tomurcuk meydana getirir. Tomurcukların merkezinden tonsillerin kripti meydana gelir. Üçüncü trimesterde de lenfoid dokusundan lenfoid foliküller oluşur. Östaki tüpünün nazofarenkte açıldığı bölgenin arkasında bulunan, üst yan taraftaki tubal tonsiller (Gerlach tonsili) de benzer şekilde oluşur.

Lingual tonsillerin gelişimi ise intrauterin beşinci ayda başlamaktadır. Dil kökü lenfoid hücreleri ile göç etmesi ve sonrasında lenfoid foliküllerin oluşması ile gelişirler (15,17).

2.2 Nazofarenks

Nazofarenks, burun boşluğunun arkasındaki koanaların posteriorunda, yumuşak damağın üst tarafında ve kafa tabanının da alt tarafında konumlanmaktadır (18,19). Koanaları nazal septum birbirinden ayırmaktadır. Bu açıkların içinde orta ve alt konakların posterior uçları bulunmaktadır. Üst alt ve iki adet de yan duvarı mevcut olmak üzere toplam dört duvarı mevcuttur. Alt duvar olan yumuşak damak haricindeki duvarlar serttir, kas hareketleri ile kapanmazlar (18).

Nazofarenksin üstündeki ve arkasındaki duvarları, nazal septumdan posteriora uzanarak devamlılık gösteren konkav şeklindedir. Farengeal tüberküle kadar üzeri mukozayla kaplanmış şekilde nazofarenksin üst duvarında sfenoid kemiğin gövdesi, oksipital kemiğin baziler kısmı uzanmaktadır. Aşağı tarafında önden mukoza ile kaplanmış olan faringobaziler fasya ve süperior farengeal konstriktör kasın üst kısmı bulunur. Bu iki yapının arka tarafında atlas kemiğinin anterior arkı vardır. Üst ve arka duvarın orta bölümündeki mukozada adenoid dokusu bulunur (18).

Nazofarenksin her iki lateral duvarında orta kulak ile nazofarenksi birbirine bağlayan östaki tüpünün ostiumu vardır. Östaki tüpünün ostiumu, alt konkanın arka ucu seviyesinin inferiorunda ve 10 – 12 mm posteriorunda yerleşmiştir. Östaki tüpünün kıkırdığı nazofarenksin mukozasını iterek kabartı oluşturur. Arka bölümünde daha belirgin olarak bulunan kabartıya torus tubarius denmektedir. Bu yapıyı örten mukozanın içinde Gerlach tonsili vardır. Büyüyerek bu doku östaki tüpünün ağzını tıkayabilir. Östaki tüp ostiumunun anteriorunda salfingopalatin plika, posteriorunda da salfingofarengeal plika aşağı doğru uzanacak şekilde yer almaktadır. Bu yapıların içinde plika ile aynı adı olan kaslar vardır (19). Salpingofarengeal plika ile nazofarenksin posterior duvarı arasındaki çıkmaza lateral farengeal reses veya Rosenmüller fossa denir. (18).

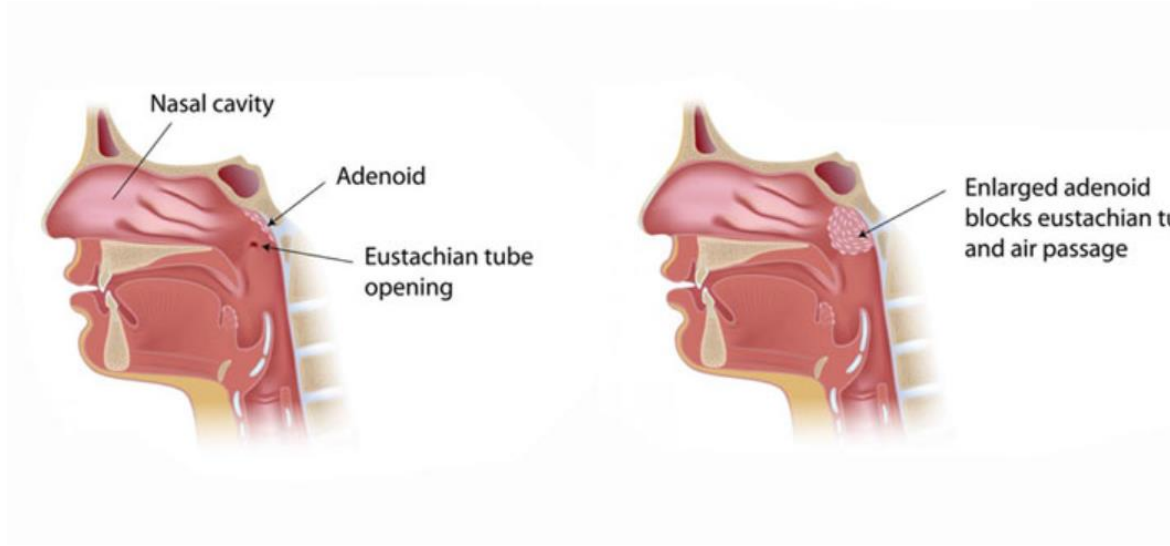
Nazofarenksin epiteli ön tarafta goblet hücrelerinin de olduğu silyalı yalancı çok katlı solunum epiteli ile kaplı iken; arka tarafta solunum yolu epiteli ile orofarenks ve hipofarenkste de devamlılık gösteren keratinize olmayan çok katlı yassı epitele dönüşmektedir. Her iki epitelin dönüşüm bölgesinde ise silyanın yerine, kısa mikrovillusları olan kolumnar epitel bulunmaktadır(18).

Nazofarenksin arteriyel kanlanması; fasial arterin asendan palatin dalı, eksternal karotis arterin asendan faringeal dalı, tiroservikal trunkus veya tiroid arterden köken alan asendan servikal arter, arteria maksillarisin dalı olan sfenopalatin arter ve pterigoid kanal arteri ve Vidian arter ile sağlanmaktadır. Venöz drenajı ise, faringeal pleksus ile internal juguler vene doğrudur. (20).

Nazofarenksin lenfatik drenajı, boyunda her iki taraftaki retrofarengeal, derin servikal ve jugulodigastrik lenf nodlarına doğrudur. Genel olarak nazofarenksin sensöriyel ve motor innervasyonu faringeal pleksustan olmaktadır (20).

2.3 Adenoid Dokusu (Farengeal Tonsiller)

Waldeyer halkasının orta üst bölümündeki adenoid dokusu nazofarenkste yer almaktadır. Adenoid ve tonsiller, mukoza ile ilişkili lenfoid dokunun (MALT) bölümüdür. Bu doku nazofarenkste yer aldığı için; nazofarenksle ilişkili lenforetiküler doku (NALT) olarak isimlendirilebilir(21,22). Adenoid dokusunun, diğer lenf nodlarından farklı olarak afferent lenfatikleri yoktur. Anatomik olarak yeri ve dokunun histolojik yapısı, epitelinin yüzeyinden antijenleri yakalayıp tanımaya göre gelişmiştir. Adenoid dokusunun serbest yüzeyinde, nonkeratinize skuamöz epitel ile solunum yolu epiteli olan yalancı çok katlı silyalı silindirik epitel mevcuttur. Palatin tonsillerdeki kriptlerin yerine daha genişçe ve derine inen pili denen mukozal katlantıları bulunmaktadır. Kapsülü mevcut değildir. Bu geniş katlantılarla antijeni karşılayabilecek daha geniş bir yüzey alanı sağlanmış olmaktadır. Katlantılı yapısında, epitelyumunun altında lenf folikülleri bulunduran, 2 mm kalınlığındaki lenfoid doku tabakası mevcuttur. Bağ dokusu içerisinde serömüköz salgı yapan bezler mevcuttur. Bu bezler de mukozal katlantılarına, serbest yüzey epiteline açılmaktadırlar (23). Solunum yoluyla alınmış antijenlere karşı ilk olarak immün cevabın oluştuğu lenfoepitel, epitel hücrelerinin yanında dendritik hücreler, makrofajlar ve lenfositleri de ihtiva eder. Dışarıdan alınmış olan antijenin lenfoid dokulara ulaştırılmasında görev almaktadırlar. İntraepitelyal lenfositlerin yaklaşık yarısı, immunglobulin üreten B hücreleridir. Daha az miktarda bulunan T hücreleri ise antijen ile hasarlanmış olan epitelyal hücrelerin imha edilmesinde rol oynamaktadırlar(24) .



Şekil 2: Nazofarenks ve Adenoid hipertrofisi (25)

Nazofarenks, havanın solunmasında ve paranasal sinüsler ve nazal mukozadan gelen sekresyonların orofarenkse geçişinde görevlidir. Nazofarenks konuşmada da sesin rezonansında görev alır. Östaki tüpü aracılığı ile nazofarenks, orta kulak ve mastoid kompleksinin drenajı olmaktadır. Adenoid dokusunun hipertrofisi durumunda Rosenmüller fossayı doldurabilir (26). Embriyogenезin üç ve yedinci aylarında oluşan adenoid dokusu, doğum sonrasındaki yaşamın ilk haftalarında bakteri kolonizasyonu başlar (27). Adenoid dokusunda kapsül mevcut değildir ve derin yarıklar olduğu için birçok lobüller mevcuttur. Yüzeyi girintili çıkıntılıdır. Tonsillerdeki gibi tipik kriptleri bulunmamaktadır. Çocukluk döneminde karşılaşılan çeşitli bakteriler, virüsler, alerjen maddeler, yiyecekler ve çevresel irritanlar gibi antijenik uyarılarla büyür, yaşam boyunca en büyük boyutlarına 3 ile 6 yaş arasında ulaşmaktadır. Çoğunlukla da ergenlik dönemi bittiğinde boyutları geriler (26). Çocuğun yaşı arttıkça anatomik olarak nazofarenksin büyümesi ve adenoid dokusunun da küçülmesi ile adenoid dokusuna sekonder oluşan tıkanıklık etkileri geriler (28). Waldeyer lenfatik halkası yaşın ilerlemesiyle birlikte gerilemesinin nedeni tam olarak ortaya konulamamıştır (29).

Adenoid dokusunun arteriyel kanlanması;

- Asendan farengeal arter,
- Pterigoid kanal arteri,
- Fasial arterin asendan palatin dalı ve
- Maksiller arterin farengeal dalı ile sağlanır

Pterigoid pleksus ile faringeal pleksuslar vena fasialise ve ardından juguler vene drene olur. Afferent lenfatikler mevcut değildir. Retrofaringeal lenf nodu ile derin servikal lenf nodlarına doğru efferent lenf drenajı olur.

Adenoid dokusunun duyusunu glossofaringeal sinir ile vagusun dalları sağlar (15) .

2.4 Nazofarenks İlişkili Lenfoid Doku

Solunum sistemi ve sindirim sistemi girişinde Waldeyer halkasını meydana getiren yapılar bulunur. Vücuda giren antijenlere karşı ilk immün cevabın meydana geldiği, mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) yapısı bu dokulara dahildir. Vücudun iç yüzeyini kaplamakta olan lenfoepitelyal sistem MALT olarak da adlandırılabilir. Bu sisteme, üst solunum yolunda olan bölümüne ayrıca nazofarenks ile ilişkili lenfoid doku (NALT) denebilmektedir. Alt solunum yolunda ise bu sisteme bronş ile ilişkili lenfoid doku (BALT) denmektedir. Sindirim sistemindeki bölümüne ise gastrointestinal sistem ile ilişkili lenfoid doku (GALT) denilmektedir.

NALT ilk kez de 1884'te Waldeyer tarafından tanımlanmıştır. Farenksin lamina proriasındaki sekonder lenfoid doku topluluğudur. Farenkste yerleşimlidir. Adenoid, palatin tonsiller, tubal tonsiller ve lingual tonsiller tarafından oluşmaktadır. Yaşamın başında sterildirler, dış ortam ile temas sonrası karşılaşılan mikroorganizma ve antijenler ile karşılaştıkça yakalayıp sınırlar ve bağışıklıkta hafıza yanıt oluşturulmasında görevlidirler (30,31).

Tonsil dokuları histolojik incelendiğinde dört yapıdan oluşur. Kript epiteli, kript epiteline paralel olan folliküler germinal merkez, bu ikisini taç gibi çevreleyen mantle zone ve bu yapıların da arasında T lenfositlerin daha yüksek oranda olduğu interfolliküler bölgelerden oluşmaktadır. Antijenlerin

yakalanmasında kriptler oldukça uygundur. Bunlar tonsili yüzey alanını büyütmektedirler. Dış ortamdan karşılaşılan antijenler ilk olarak buradaki antijen sunucu hücreler tarafından tanınırlar ve alınırlar. Tanıdıkları antijenleri işlemeden subepitelyal alandaki lenfoid dokuya iletmektedirler (32).

Subepitelyal alana ulaşan antijenler; makrofaj, dentritik hücreler ve B lenfositler gibi antijen sunan hücreler aracılığı ile T hücre bağımlı immün yanıtı oluşturmak için immünojenik peptidlere parçalanmaktadır. MHC molekülü aracılığıyla da T hücre reseptörüne (TCR) sunulacak şekilde düzenlenirler (33).

Kript epitelinin geçen antijenler sonrasında interfolliküler bölgeye veya lenfoid foliküllere ulaştırılmaktadır. T lenfositlere antijenler sunularak antijene spesifik T hücre bağımlı immün yanıt oluşturulur. Tonsil yapısındaki lenfoepiteller içinde interfolliküler alanlarda postkapiller venüller (HEV) mevcuttur. HEV 'ler ile dokuların içerisine adezyon molekülleri ve sitokinler sayesinde lenfositler sıklıkla göç etmektedir. Bu yol ile interfolliküler bölgeye gelmiş olan naif $CD4^+$ T hücreleri, antijen sunan hücrelerle temasta bulunurlar. Kendilerine spesifik antijeni bulmaya çalışırlar. Antijene spesifik T hücre aktivasyonun başlayabilmesi için en az 2 sinyal gereklidir. İlk sinyal, antijen sunan hücre ile T hücrenin yüzeyinde olan MHC molekülüne bağlı antijenik peptidin oluşmasıdır. İkinci sinyal de T hücre yüzeyinde bulunan CD28 ile antijen sunucu hücre yüzeyindeki CD86 ve CD80 gibi kostimulatör maddelerin etkileşimi ile oluşur. Bu uyarılarla aktifleşen T hücresi CD40L (Ligandin) üretmeye başlar. CD40L 'ini hücrenin yüzeyine çıkarır. Antijen sunucu hücredeki CD40 molekülü ile bu CD40L etkileşerek immün sistemi uyarır. Çeşitli sitokin ve kemokin salınımı başlar (34).

T lenfositlerinin çoğalması ile uyarılan çeşitli sitokinlerin salınmasıyla B lenfosit hücrelerin uyarılması ve çoğalmasıyla, T lenfositlerin farklılaşması oluşur. Eksperimental olarak CD40 ile CD40L etkileşimi bloklanırsa germinal merkez oluşması gerçekleşmemektedir(35). T hücre aktivasyonu ile alt gruplara farklılaşma, hafıza ve efektör hücrelerin oluşması başlamaktadır. Bunlar da tonsil dokusundan çıkarak sistemik dolaşıma geçerler. Doku içerisinde kalmış olan T hücreleri, ektrafolliküler bölge çevresinde gelerek

naif B hücrelerini uyarırlar. IL2, IL4, IL5 gibi sitokinler aracılığı ile bu uyarım oluşur. Aktive olmuş olan B hücreleri germinal merkeze ulaşarak bu bölgede proliferasyon olurlar ve plazma hücresi haline geçerek antikor üretmeye başlarlar. Bir bölümü hafıza B hücreleri haline gelir (36). Hafıza hücreleri ekstrasfoliküler alanda ve lenfoepitelyal alanda dağılarak antijen sunucu hücre görevine başlarlar.

2.5 Adenoidin Hastalıkları

2.5.1 Akut Adenoidit

Adenoid dokusundaki akut gelişen enfektif hastalığıdır. Akut tonsillit ile genellikle birliktedir. Hastalarda burundan ve genizden pürülan akıntı, öksürme, yüksek ateş görülebilir. Servikal lenfadenopati gözlenebilir. Bu hastalarda sıklıkla gözlenen mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *A grubu beta hemolitik streptokok*, *Haemophilus influenza* ve *Moraxella catarrhalis*'tir.

Adenoid dokusu büyüyerek koana tıkanıklığına yol açabilir. Anatomik yakınlığı nedeniyle akut sinüzite, üstaki tüpünde obstrüksiyona ve dokusundaki biyofilmlere bağlı olarak da akut otitis media da neden olabilmektedir.

Serum fizyolojik ile nazal lavaj, nazal dekonjestanlar ve antibiyotik tedavide önerilebilmektedir.

2.5.2 Rekürren Akut Adenoidit

Serum fizyolojik ile nazal lavaj, sigara dumanı maruziyeti olmaması ve alınan antibiyoterapi olmasına rağmen senede dört veya daha fazla sayıda akut adenoidit atağı geçirilmesi rekürren adenoidit olarak değerlendirilir. Klinik uygulamada rekürren akut adenoidit ile rekürren akut sinüzitin ayrılması güçtür. İki yaşından küçüklerde laringofaringeal reflü sorgulanması gereklidir. Rekürren adenoiditli hastalarda ek hastalık veya immün yetmezlik bulunmaması durumunda profilaktik antibiyoterapi hakkında tartışmalar mevcuttur.

Tedavisinde serum fizyolojik ile nazal lavaj yapılması, nazal steroidle beraber antibiyoterapi kullanılabilmektedir.

2.5.3 Kronik Adenoidit

Medikal tedaviye yanıt vermeyen rekürren adenoiditin gözlendiği durumdur. Sürekli olarak burun akıntısı, halitozis, postnazal sekresyon, burunda konjesyon bulunmaktadır. Benzer şikayetler kronik sinüzitte de mevcut olduğundan ikisini ayırmak oldukça güçtür. Sinüzit ve daha sık olacak şekilde de otitis media, kronik adenoiditte beraber bulunabilen hastalıklardır.

Medikal tedavi ile yanıt alınamayan rekürren akut adenoidit ve kronik adenoidit mevcudiyetinde burun içerisinde yabancı cisim varlığı ve alerjinin ekartasyonu sonrası tedavi adenoidektomidir (37).

2.5.4 Adenoid Hipertrofisi

Hipertrofi ve enfeksiyöz klinik prezentasyonlar arasında ayırım yapabilesek de çoğu adenotonsiller hipertrofinin, ilgili dokuların düşük dereceli veya kronik enfeksiyöz hastalığının bir sonucu olduğu doğrudur. Adenoid hiperplazisinin lenfosit sayısı ve dokunun bakteri yükü ile doğru ilişkili olduğu gözlenmiştir. Adenoid hipertrofisi, çocuklarda burun tıkanıklığının yaygın bir nedenidir (26).

Nazofarenkste bulunan adenoid dokusunun hipertrofiye uğrayarak koanayı kapatmasına tıkalıcı adenoid hipertrofisi denmektedir. Şikayetlerin çoğu adenoid dokusunun büyüklüğünden daha fazla anatomik olarak nazofarenkste işgal ettiği alan ile ilişkilidir. Ağız açık uyuma, horlama, ağızdan nefes alma, apne, hiponazal konuşma gözlenebilir. Anterior rinoskopi normal bulunabilir veya muayenede sekresyon artışı, hipertrofik konka veya hiperemi gözlenebilir. Çekilen lateral grafi ile veya fleksibl fiberoptik nazal endoskopik muayene ile adenoidin ebadı gözlenip nazofarenkste doldurduğu alanın saptanması ile tanı konabilir. Uzun dönemde adenoid yüz görünümü gözlenebilir. Bu çocukların ağız sürekli açık, orta yüzü basık, maksillası hipoplastik, ince ve dar olan burnu, üst alveoler arkı sığı ve kubbe damak, göz altlarında siyah halkalar gözlenebilir. Üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme

sıklığı artar. Baş ağrısı adenoide kaynaklı obstrüksiyona bağlı ya da AH 'ye sekonder sinüs enfeksiyonları sebebiyle gözlenebilir (38).

Östaki tüpünde tıkanıklığa bağlı efüzyonlu otitis mediaya gelişmesine adenoid hipertrofisi neden olabilir. AH ile EOM arasındaki ilişkisi hala tartışmalıdır. Adenoidektomi operasyonu sonrası EOM 'de iyileşme olduğu gözlenen yayınlar mevcut olmasına karşılık adenoidektomi operasyonu sonrası hastalarda akut otitis media veya tekrarlayan efüzyonlu otitis media gözlenebilmektedir. Bu durumda da etiyolojide başka nedenlerin de olabileceği düşünülebilir (39).

Adenoid ve tonsil hipertrofisi olan çocuklarda tıkalı uyku apnesi sendromu (TUAS) sık görülmektedir. Apne, horlama, gün içinde uykusuzluk, saldırganlık, enürezis nokturna, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, yutma güçlüğü, kor pulmonareye neden olabilir. Hipertrofik adenoid ve tonsillerin gözlenmesi ve anamnez ile çoğunlukla tanı konabilir, polisomnografiye gerek kalmayabilir. Adenotonsilektomi %80 oranında başarılı bir tedavi yöntemidir (39,40).

2.6 Adenoidektominin Endikasyonları

2.6.1 Enfeksiyon:

- Medikal tedaviye yanıtı olmayan tekrarlayan adenoidit,
- Kronik efüzyonlu otitis media,
- Tekrarlayan otitis media,
- Medikal tedaviye yanıtı olmayan enfekte kronik otitis media,
- Ventilasyon tüpü mevcudiyetinde, medikal tedaviye yanıtı olmayan otore olması,
- Medikal tedaviye yanıtı olmayan kronik sinüzit.

2.6.2 Obstrüksiyon:

- Adenoid hiperplazisi ve sürekli burun tıkanıklığının beraber olması
- Tıkalı uyku apnesi (TUAS)
- Üst solunum yollarının daralması olan ağır derecedeki orofasyal ve dental anomali mevcudiyeti
- AH ile beraber diğer nedenlerle açıklanamayan kor pulmonale

gelişimi, yutma güçlüğü olması, büyüme ve gelişme geriliği olması, konuşma bozukluğu gözlenmesi, yüz gelişiminde bozulma

2.6.3 Neoplazi:

- Herhangi bir neoplazi varlığı şüphesi(15) .

2.7 Adenoidektominin Kontraendikasyonları

Genel anesteziye uygun olmayan hastalar dışında adenoidektomi için bilinen kesin bir kontraendikasyon yoktur (41).

2.7.1 Relatif Kontraendikasyonları

Kanama bozukluğu mevcut olan hastalar

Velofaringeal yetmezlik gelişebileceği düşünülen hastalar.

Atlantoaksiyel eklem subluksasyonu olabilecek hastalar (özellikle Down Sendromu)

2.8 Adenoidektominin Komplikasyonları

- Kanama
- Velofaringeal yetmezlik
- Tortikollis
- Nazofaringeal stenoz
- Atlantoaksiyel subluksasyon
- Östaki tüpü ostium zedelenmesi
- Mandibula kondil fraktürü
- Rekürrens (42).

2.9 Kulak Anatomisi

İşitme ve denge organımız olan kulak temporal kemiğin içerisinde yer almaktadır. Temporal kemik skuamoz, mastoid, timpanik ve petröz olmak üzere 4 bölümden oluşmaktadır. Kulak, yapı ve fonksiyonları açısından da dış, orta ve iç kulak olmak üzere de üç bölümden oluşmaktadır (43,44).

2.9.1 Dış Kulak

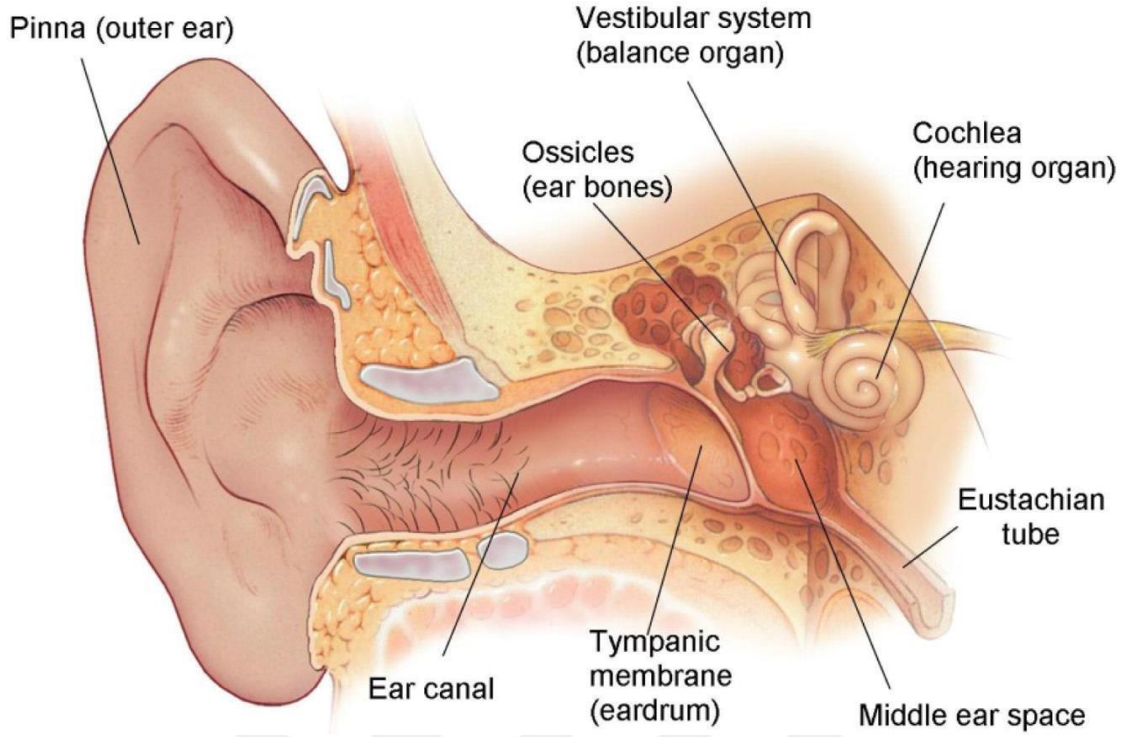
Başta her iki tarafta bulunan aurikula ile dış kulak yolundan oluşmaktadır. Kulak kepçesi dışında deri ve içerisinde elastik yapıdaki kıkırdaktan oluşmaktadır. Kavum konkadan kulak zarına kadar uzanan bölüme dış kulak yolu denilmektedir. İki parçadan oluşmaktadır; 1/3 dış kısmı kıkırdaktan, 2/3 iç kısmı ise kemik yapıdan oluşmaktadır.

2.9.2 Kulak Zarı (Timpanik membran)

Dış kulak yolunda en sonunda yer almaktadır. Dış kulak yolu ile orta kulak boşluğunu birbirinden ayırmaktadır, 8-9 mm. çapında ve 0.1 mm kalınlığında fibröz bir tabakadan oluşmaktadır. Timpanik parçanın sulcus timpanikusunun içerisine oturmaktadır. Üst kısımda, bu halkanın iki ucu arasında bir açıklık vardır. Bu açıklığa Rivinus çentiği denilmektedir. Sulcus timpanikus içerisine kulak zarı Gerlach halkası ile sabitlenir. Kulak zarında bu bölüm gergindir ve pars tensa denmektedir. Rivinus çentiğini dolduran kısım ise daha gevşek gözlenir ve bu bölüme pars flaccida denmektedir. Kulak zarı tam olarak düz değildir. Orta kısmında ise, yukarıdan aşağıya ve önden arkaya doğru uzanan manibrium mallei görülür. Kulak zarının en derin noktasında manibrium mallei'nin ucu gözlenir, buraya da umbo denilmektedir. Kulak zarı üç ayrı tabakadan meydana gelmektedir. En dışında, dış kulak yolunun derisi, en içeride orta kulağın mukozası ve bu ikisinin arasında da fibröz tabaka bulunmaktadır. Pars flaccida da fibröz tabaka yoktur. Bu yüzden de bu bölgede sıklıkla retraksiyonlar ve kolesteatomlar gözlenir.

2.9.3 Orta Kulak

Kulak zarı ile promontorium arasında yerleşmiştir. Sagital olarak düzensiz dikdörtgen bir prizmayı andırmaktadır. Orta kulak boşluğu, Östaki tüpü ile nazofarenksle ve aditus et antrumla da mastoidin havalı boşlukları ile ilişki içerisinde. Kulak zarına süperiorda ve inferiorda teğet çekilen iki hat ile orta kulak boşluğunu topoğrafik olarak üç bölüme ayırmaktadır. Tegmen timpani ile timpanik membranın superiorundan geçen hat arasında kalan bölüme epitimpanum, bu hat ile kulak zarı arasındaki bölüme mezotimpanum, bu hat altında kalan bölüme de hipotimpanum denmektedir.



Şekil 3 : Orta kulak anatomisi (45).

2.9.4 Orta Kulak Kemikçikleri

Timpanik membran ile iç kulağın arasında bulunmaktadırlar. Toplam üç adet küçük mobil kemikçiklerdir. Dıştan içe doğru sıralandığında malleus, inkus ve stapes olarak adlandırılmaktadır

2.9.5 İç Kulak

Temporal kemiğin petröz parçasının derinindedir. Yuvarlak pencere ve oval pencere aracılığıyla da orta kulakla ilişkidir. Koklear ve vestibüler duktuslar aracılığıyla da kafa tabanı ile ilişkidir. İşitme organı ve denge organıdır. Kemik labirent ve zar labirent olmak üzere iki kısmı vardır. Otik kapsül, kemik labirentin çevresini sarmaktadır. Zar labirent, kemik labirentin içindedir. İçinde endolenf vardır. Öndeki kokleada, işitme organı mevcuttur. Yarım daire kanalları, utrikulus ve sakkulusta da denge organlarını oluşturmaktadır.

2.9.6 Östaki Tüpü

Orta kulak boşluğu ile mastoid kemiğin havalı boşluklarının dış ortama ilişkisini sağlamaktadır. Erişkinlerde 31-35 mm uzunluğundadır. Üst

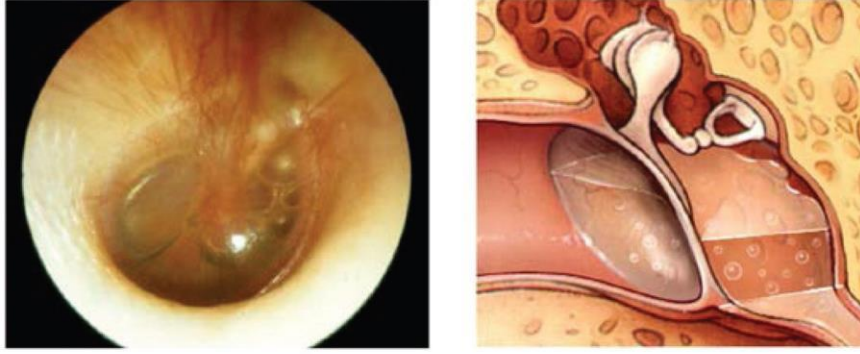
ucu; orta kulağın ön duvarına, alt ucu ise nazofarenksin yan duvarına açılmaktadır. Östaki Tüpünün 2/3 alt bölümü kıkırdak kanaldan, 1/3 üst bölümü ise kemik kanaldan oluşmaktadır. En dar bölümü istmusudur. İstmusta 160 derecelik geniş bir açı yapmaktadır. İstmustan sonra kıkırdak bölüm nazofarenkse kadar genişler. Östaki tüpünün açılıp kapanmasında m. tensor veli palatini ve m. levator veli palatini rol oynar. Östaki tüpünü açmak için m. tensor timpani tubal kıkırdağın lateral lamelini inferiora doğru çeker. Östaki tüpünü eleve ederek lümeni m. levator veli palatini ile genişler. Çocuklarda östaki tüpünün kıkırdağı daha esnek, yatay, kısa ve geniştir. Çocuklardaki bu şekilde olmasından dolayı patojenlerin orta kulağa geçmesi, obstrüksiyon olması daha kolay olmaktadır. 6 yaşında da östaki tüpü erişkin boyutuna ulaşmaktadır.

2.10 Efüzyonlu Otitis Media (EOM)

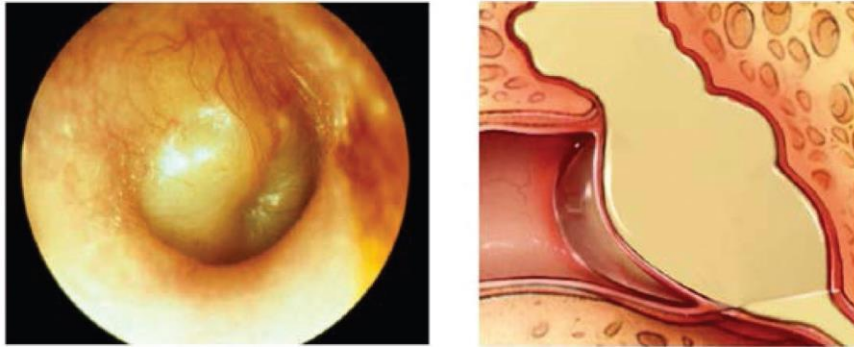
EOM, orta kulakta akut enflamatuvar şikâyetleri ve bulguları olmadan orta kulak boşluğunda seröz ya da müköz karakterde sıvı bulunması olarak tanımlanmaktadır. 1976'da Mawson, orta kulak boşluklarında sıvı bulunması ve akut enfeksiyon belirtilerinin olmaması olarak efüzyonlu orta kulak iltihabını (OME, ayrıca serö-müköz otitis media olarak da anılır) tanımladı. (46) Efüzyonun 3 ay veya daha uzun süre bulunması kronik EOM olarak adlandırılmaktadır. EOM 'si bulunan çocukların %90'ın okul öncesi yaş grubu çocuğudur ve yılda en az 4 kez atak geçirmektedirler. EOM, erken çocukluk çağında daha sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devleti yayınlarında senede 2,2 milyon EOM atağı tanımlanmıştır ve senede de yaklaşık 4 milyar dolarlık bir maliyeti bulunmaktadır (47). Akut üst solunum yolu enfeksiyonu esnasında Östaki tüpün fonksiyonunun bozulmasına bağlı spontan olarak ya da AOM 'ye enflamatuvar yanıt olarak Efüzyonlu Otitis Media ortaya çıkabilir. 6 aylık bebek ile 4 yaş arası çocuklarda sıklıkla görülebilir. Hayatın ilk yılında çocukların yaklaşık %50'sinde, hayatın ikinci yılında ise çocukların %60'ında görülmektedir. Atakların büyük bölümü 3 ay içinde kendiliğinden ortadan kaybolurken, çocukların yaklaşık %30-40 'ında efüzyon tekrarlar, çocukların %5-10 'unda da ataklar bir yıldan daha uzun sürebilir. İlkokul birinci sınıf çocuklarına yapılan taramalarda her 8 çocuktan birinde tek ya da iki kulağında efüzyon saptanmıştır. Geçirilen efüzyon ataklarının en az %25'i ise üç aydan

uzun sürmektedir. Uzun sürmesi dil gelişiminde gerilik, işitme kaybı gelişimi, denge bozukluğu gelişimi, okul başarısında düşme, davranış problemleri, tekrarlayan AOM ve düşük yaşam kalitesi değerleri ile ilişkili olabilir. EOM daha düşük sıklıkta da kulak zarında yapısal hasara neden olabilir ve cerrahi müdahale gerekebilir. (48).

Otitis Media with Effusion (ear fluid)



Acute Otitis Media (ear infection)



Şekil 4: AOM ve EOM karşılaştırması (45).

EOM gelişiminde immün sistemin immatür olması ve östaki tüpünün disfonksiyonu önemli roloynamakla birlikte multifaktöriyeldir. Bu faktörler ise, geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonları, geçirilmiş kulak enfeksiyonları, adenoid vejetasyon, alerji, kraniofasial anomaliler, yaş, cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum, ailesel öyküsü, anne sütü ile beslenme, pasif sigara içiciliği, mevsimsel değişiklikler ve kreşe gitmek olarak sayılabilir.

Kronik EOM etiolojisinde yaş önemli bir risk faktörüdür. Zielhuis ve ark. yaptığı çalışmada 2 ve 5 yaşında olmak üzere iki pikinin bulunduğunu göstermiştir (49). Diğer bir çalışmasında da 3 ve 5 yaşında iki piki olduğunu göstermiştir (50). Diğer birçok çalışmada da 5 ve 6 yaşlarında tek bir pik yaptığı gösterilmiştir (51,52). EOM 'nin erkeklerde daha sık olduğunu gösteren yayınlar bulunsa da cinsiyetin EOM 'nin gelişiminde cinsiyetin önemli bir risk

faktörü olduğu düşünülmemektedir (53). Yapılan çalışmalarda anne veya her iki ebeveynin de sigara içtiği çocukların kulağındaki efüzyon varlığı daha uzun sürede gerileme olduğu ve sigara dumanına maruziyetin de efüzyonlu otitis media etiyojisiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür(52,54) . Bu yayınlara karşı başka çalışmalarda da orta kulakta efüzyon gelişimi ile pasif sigara içiciliği arasında ilişki bulunamamıştır (54,55). Bu verilere ek olarak pasif sigara içiciliğinde sadece atopisi olan çocuklarda EOM gelişimi için risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. (56). Artan kardeş sayısı, maruz kalınabilecek enfeksiyon riskinin artmasıyla EOM sıklığının da artmasına neden olabilmektedir. Rasmussen 'e göre de EOM 'si olan çocukların kardeşlerinde de EOM tespit edilme ihtimali normal popülasyona göre dört kat artmış olarak bulunmuştur. Aynı aile içinde benzer genetik ve çevresel faktörler olmasıyla açıklanabilir. Okula başlama ile EOM atak sıklığı arasında ilişki görülmektedir. Gündüzleri kreşe giden çocuklarda EOM tespit edilme olasılığı kreşe gitmeyen çocuklara göre 2 kat daha fazla gözlenmiştir.(57) . Ülkemizde yapılmış bir çalışmaya göre kreşe, anaokuluna ve ilk okula giden çocuklarda EOM gözlenme sıklığı artmış olarak gözlenirken orta okula giden çocuklarda ise EOM gözlenme sıklığı düşük saptanmıştır. Küçük çocuklukta karşılaşılan mikroorganizmalara karşı immün yanıtta immatürasyon nedeniyle olabilir (50). Anne sütü ile EOM ilişkisi ise tartışmalıdır. (51,58). EOM'de biberon kullanımı artmış risk faktörü olarak düşünülmektedir (59). Emme esnasında orta kulakta oluşan negatif basınç ile orta kulağa nazofarenksten mikroorganizma geçişinin daha kolaylaşması ve sonucunda gelişen enfeksiyona bağlanmaktadır. Anne sütü emerken de aynı mekanizmanın gözlenmesi ve nazofarenkse geçiş olmaması da bu görüşü desteklememektedir. Alerji ve atopinin rolünün EOM gelişimi etiyojisinde uzun zamandır araştırılmasına karşılık mekanizması net olarak belirlenememiştir. EOM ile alerjik rinit arasında ilişki gözlendiğini belirten çalışmalar mevcuttur (54,60).

EOM 'ye kış aylarında daha sık rastlanmaktadır(61) .

EOM etiyojisinde gastroözefageal reflü varlığı olmasına karşılık mekanizması aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda EOM 'si olan çocuklarda normal çocuk popülasyonuna göre gastroözofageal reflü ya da

laringofarengeal reflünün varlığının daha sık olduğu bildirilmiştir (62).

EOM açısından adenoid vejetasyon varlığı risk faktörü olabilir. Adenoid vejetasyonun ebadına bağlı olarak östaki tüpünde obstrüksiyon oluşturarak efüzyon gelişimine neden olabilir. Bütün adenoid vejetasyonu olan çocuklarda efüzyonun gelişmemesi adenoidin kitle etkisinden daha çok inflamatuvar medyatörlerin salınımı ile inflamatuvar bir reaksiyona neden olabileceği hipotezini kuvvetlendirmektedir. Adenoid vejetasyonun büyüklüğü efüzyonu olan hastalarda cerrahi tedavi için belirleyici bir kıstas değildir (53) .

Geçmişte EOM ‘de orta kulaktaki sıvı steril olarak düşünülmekteydi. Sonradan yapılan çalışmalarda orta kulak sıvısında *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* ve *Moraxella catarrhalis* gibi bakteriler sıklıkla izole edilmiştir (63). EOM için miringotomi yapılmış olan hastaların efüzyon materyallerinin kültürlerinde benzer bakteriler izole edilmiştir(64,65).

2.10.1 Tanı

EOM ‘si olan hastaların çoğunda medikal tedavi gerektirmeden kendiliğinden düzelmektedir. Semptomatik olanlar EOM ‘li hastalarda en sık işitme azlığı şikâyeti görülür. Aile işitme azlığı, konuşmada gecikme, davranış bozukluğu ya da okul performansında düşme gibi şikayetleriyle getirebilir. İşitme azlığı iletim tipi işitme kaybı şeklindedir(66). İletim tipi işitme gelişmesi çift taraflı olarak işlemlmeyi, sesin lokalizasyonunu ve gürültülü ortamda konuşmayı algılamayı olumsuz etkilemektedir (67). Kulakta ağrı olması, kulakta doluluk hissi olması, uyku problemleri, tinnitus ve denge bozukluğu şikayetleri ile başvurabilir (66).

Noninvazif yöntemlerden tanıda en sık kullanılan yöntem pnömotik otoskopi yapılmasıdır(68). Pnömotik otoskopun pompası ile dış kulak yoluna pozitif basınç verilmesiyle kulak zarında hareketin olmadığı ya da hareketin azalmış olduğu gözlenir.

Otoskopik muayene esnasında kulak zarının arkasında hava sıvı seviyesi ya da hava baloncukları gözlemlenebilir. Kronik efüzyon gelişimi olan hastalarda; kulak zarında kalınlaşma, anulusa yakın kısımlarında

hiperemi artışı ve kapillerlerinde belirginleşme gibi bulgular gözlenebilir. Mukoid efüzyonu olan hastalarda kulak zarı mat, opak gözlemlenebilir. Retraksiyon daha belirgin olabilir. Işık üçgeni çoğunlukla gözlemlenemez.

EOM tanısında muayenede şüphelenilen durumlarda timpanometri ve akustik refleksometri kullanılabilir. Kolay olarak uygulanabilir olması, sonuçlarının objektif olması nedeniyle kliniklerde sıklıkla kullanılmaktadır. İlk olarak Linden ve Jeger tarafından belirlenmiş olan A, As, Ad, B, C şeklinde toplamda beş adet timpanometri eğrisi mevcuttur (53). Orta kulakta sıvı bulunduğu kompliyans düşmektedir ve yapılan timpanogramda pik gözlenmeyen düze yakın B-tipi olarak adlandırılan bir eğri izlenmektedir. Sadece timpanogram eğrileri ile EOM tanısı konulmaması gerekmektedir. Hastalara uygulanan odyometride iletim tipi işitme kaybı gözlemlenebilir.

Genellikle EOM kendiliğinde düzelmektedir. EOM ‘nin süresi uzadıkça bu düzelme ihtimali de azalmaktadır.

Ameliyat planlanan çocuklarda ilk olarak ventilasyon tüpü yerleştirilmesi planlanmaktadır. Ventilasyon tüpü uygulanması efüzyonun prevelansında %62’lik bir azalmaya yol açmaktadır. İşitmede takılan ventilasyon tüpünde tıkanma olmaz ise 6-12 dB artış gözlenir.

Ameliyat kararı verildiğinde 4 yaş altındaki çocuklara tek başına ventilasyon tüpü yerleştirilmesi, işitmede düzelme, efüzyonda azalma, AOM insidansında azalmada yeterli olduğu gözlenmiştir. 4 yaş altındaki çocuklarda, adenoid hipertrofisine bağlı burun tıkanıklığı ya da kronik adenoidit mevcudiyeti gibi bir operasyon endikasyonu bulunmayan hastalarda EOM için adenoidektominin tek başına gerçekleştirilmesi önerilmemektedir. EOM için ventilasyon tüp tatbiki uygulanan hastaların yaklaşık %20-50 ‘sinde efüzyonun tekrarlama sebebiyle tekrardan cerrahiye ihtiyaç duyulabilmektedir. Adenoidektomi önerilme yaş sınırı 4 olarak son yayınlarda değiştirilmiştir.

Dört yaş üzeri çocuklarda sadece ventilasyon tüpü yerleştirilebilir. EOM ilişkili işitme kaybında kısa ve orta vadede en etkili düzelme sağlanır.

Yine sadece dört yaş üzeri çocuklarda sadece adenoidektomi gerçekleştirilmesi ile, 6 ve 12. aydaki takiplerinde sadece ventilasyon tüpü yerleştirilmesi ile karşılaştırılabilir düzeyde yakın sonuçlar verebilir. Kısa dönemdeki başarı oranı tek başına adenoidektomide daha düşük olarak gözlenmektedir. Tekrar eden cerrahi gereksinimini azaltmaktadır (69,70).

Adenoidektomi ve miringotominin beraber yapılması, ventilasyon tüpü yerleştirilmesine göre otore ve kulak zarı hasarları daha az gözlenmektedir. Ancak kısa dönemde tüp yerleştirilmesi ile efüzyonun daha hızlı gerilmesi sağlanmakta ve orta kulağın havalanması artmaktadır. Risk altındaki ve tekrarlama riski yüksek olan çocuklarda tüp yerleştirilmesi tercih edilmesi önerilmektedir (71).

Adenoidektomi ve timpanostomi tüp yerleştirilmesinin beraber uygulanması, her iki tekniğin de yararları kombine görülmektedir. Özellikle daha önceden tüp takılması geçmiş olan hastalarda tekrar eden cerrahi ihtiyacı azalmaktadır (72).

1. Bilateral 3 aydan uzun süren kronik EOM ve işitme kaybında
2. Tek taraflı veya bilateral işitme kayıplı kronik EOM ve EOM ile ilişkili olabilecek vestibüler problemleri, davranış problemleri, okul başarısında düşüklük, kulak ağrısı, çınlama, yaşam kalitesinde azalma gibi semptomlar varlığında
3. Tekrarlayan AOM 'si olan ve muayene esnasında unilateral veya bilateral EOM 'si olan hastalarda
4. Risk altında bulunan çocuklardaki, kulak zarında ve orta kulağında yapısal problemi olan çocuklarda unilateral ya da bilateral EOM 'si olup B tipi timpanogram eğrisi olan spontan rezolüsyon ihtimali düşük olan hastalara

Ventilasyon tüp tatbikasyonu önerilir (45).

2.11 Efüzyonun biyokimyası

Efüzyonlu otitis medianın efüzyonunun içeriğine bakıldığında serumdan sadece K⁺ iyonları yüksek saptanmıştır. Fibrinolitik aktivite de

mukoid efüzyonlarda seröz efüzyonlara göre daha düşük saptanmıştır. Fibrin kitleleri efüzyon sıvıları içerisinde toplanmaktadır. Bu mekanizma ile adeziv otit gelişebileceğini düşündürmektedir. Efüzyonların içerisinde bradikinin, histamin, platelet aktive edici faktör (PAF), lökotaktik faktörler, prostoglandin E ve F, lökotrien B4 ve C4, lizozomal enzimler ve lizozimler saptanmıştır. Mukoid efüzyonlarda daha fazla saptanmışlardır(73,74). Mediatörler salındığında vasküler geçirgenliği ve orta kulakta bulunan sekretuar aktiviteyi arttırarak orta kulakta efüzyon gelişimine sebep olurlar. Saptanmış olan inflamatuvar mediyatörler ve sitokinler hem hayvan hem de insan klinik EOM modellerinde gözlenmiştir(61,73) .

2.12 EOM Tedavisi

2.12.1 Antibiyotik Kullanımı

EOM 'si olan çocuklarda %15 oranında kısa süreli olarak faydalıdır. Ventilasyon tüp tatbiki veya işitme düzeyini arttırma açısından anlamlı bir fayda gözlenmemiştir. Belirli bir etkisi olmadığı için EOM tedavisinde yaygın görüş antibiyoterapi verilmemesidir (75).

2.12.2 Oral ve Topikal Steroidler

Oral olarak verilen steroid ile EOM'si olan çocuklarda belirgin düzelme saptanmamıştır. Steroidlerin intranazal kullanılmasıyla daha az yan etki gözlenmektedir. 4 ile 11 yaş arasındaki çocuklara yapılmış çalışmalarda üç aylık intranazal mometezon verilmesi ile plasebo arasında fark gözlenmemiştir. (76). EOM ve AH 'si olan çocuklara verilen intranazal mometazon kısa süreli tıkalıcı şikayetlerinde azalma olduğu ve kısa sürede orta kulaktaki efüzyonun azalmasında etkin olduğu gözlenmiştir. (77). Alerjik riniti olan hastalarda EOM birlikteliğinde intranazal steroid verilmesi ile alerjik rinitin inflamatuvar sonuçları azaltılarak EOM 'ye neden olabilecek mekanizmalar da baskılanabilmektedir (78).

2.12.3 Dekonjestanlar ve Antihistaminikler

Dekonjestan ve antihistaminik kullanımının efüzyonlu otitis mediada tüm dönemlerde etkinliğinin olmadığı gözlenmiştir. İşitme fonksiyonu üzerine etkisi gözlenmezken alerjik semptomları azaltmada faydalı olduğu

gözlenmiştir (79).

2.12.4 Mukolitik ajanlar

Orta kulaktaki sıvının visköz hale gelmesiyle rezolüsyonu zorlaşmaktadır. Efüzyonun tedavisinde mukolitik ajanların kullanılması ile ventilasyon tüpü takılma sıklığı kontrol grubuna göre daha az olarak bulunmuştur(80). Yapılan daha kapsamlı çalışmalarda da efüzyonun seyrinde de belirgin bir etkinliği olmadığı gözlenmiştir.

2.13 İnterferon Gamma (IFN- γ)

Makrofajlar, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık tepkisi sırasında bir dizi farklı hücre ürününe tepki verirler. Bunlardan IFN- γ (başlangıçta makrofaj aktive edici faktör olarak adlandırılır) en önemlileri arasındadır. IFN- γ ile makrofaj stimülasyonu, doğrudan antimikrobiyal ve antitümör mekanizmaların yanı sıra upregüle eden antijen işleme ve sunum yollarını indükler. IFN- γ , natural killer (NK) hücre aktivitesini arttırmanın ve immünoglobulin (Ig) üretimi gibi B hücre fonksiyonlarını düzenlemenin yanı sıra, lökosit çekiciliğini düzenler ve birçok hücre tipinin büyümesini, olgunlaşmasını ve farklılaşmasını yönetir(81).

IFN- γ , tek tip II IFN'dir. Tip I IFN'lerle yapısal olarak ilgisi mevcut değildir, farklı bir reseptöre bağlanmaktadır. IFN- γ ayrı bir kromozomal lokus tarafından kodlanmaktadır. CD4+ T helper hücre tip 1 (Th1) lenfositlerinin, CD8+ sitotoksik lenfositleri, NK hücreleri, B hücreleri ve antijen sunan hücreler (APC'ler) IFN- γ salgılayabilmektedir. Yerel olarak hareket eden profesyonel APC'ler [monosit/makrofaj, dendritik hücreler (DC'ler)] tarafından IFN- γ üretimi, hücrenin kendi kendine aktivasyonunda ve yakındaki hücrelerin aktivasyonunda önemli olabilir. NK hücreleri ve muhtemelen profesyonel APC 'ler tarafından IFN- γ salgılanmasının enfeksiyonlara karşı konağın savunmasında erken dönemde önemlidir. T lenfositler ise daha çok adaptif immün yanıtta IFN- γ 'nin ana kaynağı haline gelir(82).

IFN- γ üretimi; APC 'ler tarafından salgılanmakta olan sitokinler, özellikle IL-12 ve IL-18 tarafından kontrol edilmektedir. IFN- γ üretiminin negatif düzenleyiciler IL-4, IL-10, transforming growth faktör- β ve

glukokortikoidleri içerir(83).

IFN- γ yetersiz üretiminde tekrarlayan enfeksiyonlara ek olarak, üretimi olan bebeklerde nötrofil mobilitesi ve NK hücre aktivitesi azalmıştır, bu da IFN- γ 'nin inflamatuvar yanıt ve immünoregülasyondaki önemini göstermektedir. IFN- γ reseptörü (IFNGR1) eksikliğinde Calmette-Guerin basil enfeksiyonu ve çocuklukta ölüm olarak ortaya çıkan zayıf virülen mikobakterilere karşı şiddetli duyarlılıkla yakından ilişkilidir. İşlevsel IFNGR1'in kaybı, yalnızca bazı virüsler ve hücre içi bakterilerle enfeksiyona karşı artan duyarlılıkla ilişkili görünmektedir; diğer yaygın bakteri ve mantar patojenlerine karşı artan duyarlılık bildirilmemiştir(84).

Konak savunmasındaki işlevlerin yanı sıra IFN- γ , otoimmün patolojiye de katkıda bulunabilmektedir. IFN- γ üretiminin murin deneysel alerjik ensefalomyelit (EAE) gibi otoimmün modellerde hastalığı sınırlayıcı olduğu gösterilmiş olsa da otoimmün nefrite katkıda bulunabilmektedir. İnsanlarda, IFN- γ , sistemik lupus eritematozus, multipl skleroz ve insüline bağımlı diabetes mellitus gibi hastalıkların patolojisinde rol oynar. IFN- γ , tümör gelişimine karşı korur ve immünokompetan bir konakta ortaya çıkan tümörlerin immünojenik fenotipini yönlendirir(85).

IFN- γ 'nin makrofajlar üzerindeki en önemli etkilerinden biri mikrobisidal uyarım fonksiyonların aktivasyonudur. IFN- γ tarafından aktive edilen makrofajlar, artan pinositoz ve reseptör aracılı fagositozun yanı sıra gelişmiş mikrobiyal öldürme yeteneği sergiler. IFN- γ ile aktive olan mikrobisidal yetenek, NADPH'ye bağlı fagosit oksidaz (NADPH oksidaz) sisteminin indüksiyonunu ("solunum patlaması"), NO üretimi için hazırlamayı, triptofan tükenmesini ve mikrop yıkımını destekleyen lizozomal enzimlerin yukarı regülasyonunu içerir. Benzer mikrobisidal mekanizmalar, nötrofillerde IFN- γ tarafından aktive edilir(86).

Solunum yolu enfeksiyonlarına yatkın çocuklardan alınan lökositlerin, in vitro patojenik virüslere maruz kaldıklarında IFN üretim kapasitelerinde bir eksiklik olduğu daha önce gösterilmiştir(83).

2.14 CD- 56

Cluster of differentiation (CD)56 veya nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) neredeyse tüm dokularda eksprese edilmektedir. Hücre tipine ve çevresine bağlı olarak, alternatif ekleme ile tek bir genden üç ana izoform üretilebilir. Görünür moleküler ağırlıklarına göre NCAM-120, NCAM-140 ve NCAM-180 olarak adlandırılırlar. NCAM-140 ve NCAM-180, transmembran proteinler iken, NCAM-120, hücre içi kalıntı içermeyen glikosilfosfatidilinositol (GPI) bağlantılıdır (87).

En yüksek CD56 seviyeleri, hücre içi sinyal iletimine aracılık etmede ve sinaptik temasları stabilize etmede önemli bir rol aldığı merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunmaktadır (88). Buna karşılık, hematopoietik sistemdeki CD56 proteininin işlevi büyük ölçüde belirsizdir, ancak ekspresyonu, bir miktar sitotoksik özellikler sergileyen aktive edilmiş bağışıklık hücreleriyle sınırlı gibi görünmektedir(89). Doğal öldürücü hücrelerin arketipsel fenotipik belirteci olarak rolüyle bilinmesine rağmen, CD56 aslında NKT hücreleri, gama delta ($\gamma\delta$) T hücreleri, CD8 T hücreleri, monositler, dendritik hücreler ve sitokin kaynaklı sitokin dahil olmak üzere daha birçok immün hücre alt grubu tarafından eksprese edilebilir(87). CD56+ immün hücre fraksiyonunun merkezi bir rolüne atıfta bulunarak, bu alt grubu etkileyen hem fonksiyonel hem de sayısal anormallikler, birkaç malign hastalığı içeren çok çeşitli patolojilerde gözlenir (87).

Bu verilerden yola çıkarak bu çalışmamızda adenoid dokusunda yer alan interferon gamma (IFN- γ) ve CD-56 ekspresyonlarının değerlendirilerek adenoid dokusundaki ekspresyonun kronik EOM gelişiminde etkisi olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Materyal ve Metod

Çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 13.07.2021 tarihinde 2021/188 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmamızda Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniklerine başvurmuş ve son 5 sene içerisinde adenoidektomi operasyonu geçirmiş olan hastalar dahil edildi. Çalışmamızda Mayıs 2016 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında polikliniğimize başvurmuş ve adenoidektomi, adenotonsillektomi, adenoidektomi ve ventilasyon tüpü tatbiki, adenotonsillektomi ve ventilasyon tüpü tatbiki edilmiş hastalar dahil edilmiştir. Toplamda 4 (dört) grup oluşturuldu. Dört gruptan ilki adenoidektomi uygulanmış olanlar, ikincisi adenoidektomi ile beraber ventilasyon tüp tatbiki uygulanmış olan hastalar, üçüncü grup adenotonsillektomi uygulanmış olanlar ve dördüncü grubumuz da adenotonsillektomi le ventilasyon tüp tatbiki uygulanmış olanlardır. Her grupta 25 (yirmi beş) hasta olacak şekilde toplamda 100 (yüz) hasta belirlenmiştir. Belirlenmiş olan hastalara ulaşıldı, arşivden dosyalarının inceleneceği anlatıldı, onamları alınan hastalar çalışmaya katılımı sağlandı.

Çalışma Grupları

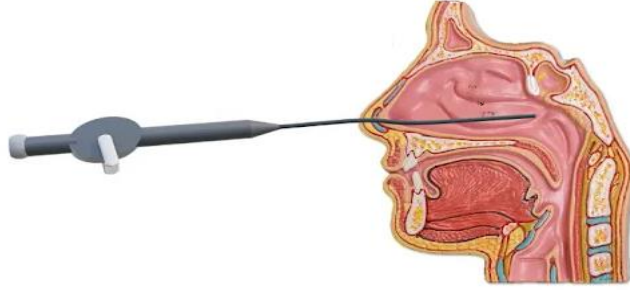
1- Adenoidektomi uygulanmış	2- Adenoidektomi ve ventilasyon tüp tatbiki uygulanmış
3- Adenotonsillektomi uygulanmış	4- Adenosillektomi ve ventilasyon tüp tatbiki uygulanmış

Tablo 1: Çalışma grupları

Çalışmaya katılan her hastanın kimlik bilgileri kayıt altına alındı. Hastaların operasyon anındaki yaşı ve cinsiyetleri not edildi. Arşivdeki dosyasından ve telefon görüşmelerinden ek hastalığı olup olmadığı incelendi not edildi.

Her bir hastaya operasyon öncesinde yapılmış olan rutin Kulak Burun Boğaz Hastalıkları muayene notu incelendi. Muayene notunda belirtilmiş olan

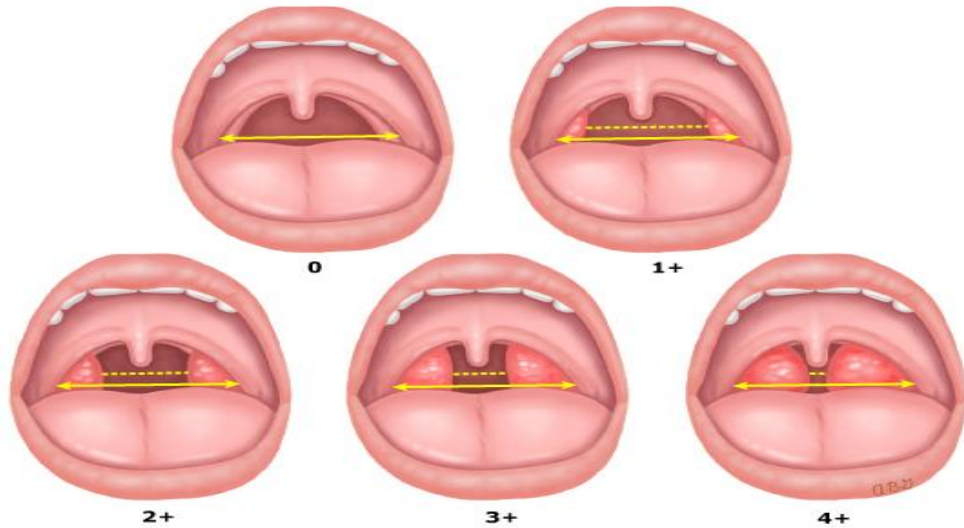
adenoid vejetasyon oranı ve tonsil derecesi, muayene esnasında efüzyonlu otitis media olup olmaması özellikle ayrıca not edildi. Adenoid vejetasyon oranı poliklinikte rijit ya da flexible endoskop ile vizüelize edilen adenoid vejetasyonun koanayı kapatma oranına göre yüzde olarak belirtilmiştir.



Şekil 5: Adenoid vejetasyon oranı belirlemek için yapılan flexible endoskop ile nazofarenks muayenesi (90).

Tonsil derecesi poliklinik muayenesinde orofarenks yapılan inspeksiyon ile tonsil dokusunun orofarenksin lateral boyu ile ilişkisine göre e derece verilmektedir.

- 0 – Tonsillerin tamamen tonsil plikaları içinde olması veya daha önce ameliyatla alınmış olması.
- 1+ – Tonsiller, ön tonsil plika arasında ölçüldüğü gibi (düz sarı ok) orofarenksin lateral boyutunun %25'inden daha azını kaplar.
- 2+ – Tonsiller orofarenksin lateral boyutunun %26 ila %50'sini kaplar.
- 3+ – Tonsiller orofarenksin lateral boyutunun %51 ila 75'ini kaplar.
- 4+ – Tonsiller orofarenksin lateral boyutunun %75'inden fazlasını kaplar.



Şekil 6: Friedman Tonsil Hipertrofisi derecelendirmesi (91).

Çalışmamızda her hasta yaş, cinsiyet, ek hastalık mevcudiyeti, adenoid doku oranı, tonsil derecesi, adenoid hacmi, tonsillektomi eşliği, ventilasyon tüp tatbiki uygulanması eşliği olacak şekilde değerlendirildi.

Daha önce tarafımızca genel anestezi altında operasyon ile çıkarılmış olan dokular, patoloji laboratuvarına %10'luk formaldehit solüsyonu içinde ulaştırılmıştır. Patoloji laboratuvarında yapılan işleme göre sağ ve sol tonsilin makroskobik tarifi verilerek boyutları kayıt altına alınmış olup, adenoid dokusunun ise hacim değerleri kayıt alınmıştır. Sağ ve sol tonsilden birer örnek ile adenoid dokusundan bir kaset hacmi kadar örnek (2cc maksimum kaset hacmi) doku takibine alınmıştır. Rutin doku takibi ile dokudan suyun uzaklaştırılması ve dokunun şeffaflaştırılması ile takiben dokular parafin bloklara gömülerek kesit işlemi için hazırlanmıştır. Mikrotom ile 4 mikron kalınlıkta alınan kesitler ılık su banyosunda lam üzerine yapıştırılarak 45°C 'de etüvde bekletilip ve dokunun içine gömüldüğü parafin eritilerek uzaklaştırılmıştır. Parafinin eriyerek dokudan uzaklaştırılmasının ardından ksilen banyosu ile kalan parafin artıkları da dokudan uzaklaştırılır, ardından ksilolünde %96'lık yüksek yoğunluktaki alkolden başlayarak sırası ile %96, 90,80 ve 70 derecelik alkol solüsyonlarında üçer dakika banyo yapılarak ksilen kalıntıları da uzaklaştırılmıştır. Nihai olarak lam üzerindeki doku kesitleri distile su banyosunda 10 dakika bekletilerek boyanmaya hazır hale gelmesi sağlanmıştır. Böylece deparafinizasyon işlemi tamamlanmıştır.

Boyama yöntemi olarak rutin uygulamada harris hematoksilin ve eozin ile doku boyaması kullanılmıştır. Eozin asit nitelikte olup sitoplazmayı pembe ağırlıklı bir renge, hematoksilin ise bazik karakterde bir boya olup, çekirdeğin mavi mor renkte boyanmasını sağlar. Çalışmamızda kullanıma hazır ticari hematoksilin ve eozin formları kullanılmıştır. Distile suda yıkanmış lam üzerine yerleştirilmiş dokular fazla suyu süzüldükten sonra süzülmüş tortu içermeyen hematoksilin solüsyonuna daldırılmıştır. Hematoksilinde 4 dakika bekletildikten sonra doku içeren lamlar akan su altında 2 dakika yıkanmıştır. Yıkamayı takiben lamlar asit alkol solüsyonuna daldırılarak saniyeler içinde tekrar su banyosuna alındı. Böylece hematoksilin boyasının diferansiasyonu sağlanarak, daha sonra lamlar dilüe amonyaklı suya daldırıldı. Boyanan kesimlerin mavi renk alması sağlanarak ve peşinden akan su da mavi renk alana kadar beklenmiştir. Bundan sonra lamlar eozin

boyasında bir dakika süre için daldırıldı, ardından akan suda yıkanarak, lamalar son olarak düşük alkol konsantrasyonundan başlanarak sırasıyla %70, %95, %100'lük alkollerden geçirilerek dehidratasyon sağlanıp ve etüvde kurutulmuştur.

Boyamayı takiben lamalar lamel ile kapatıldı. Kapatma işlemi için preperatlar etüvde kurutuldu, kuruduktan sonra ksilende 15 dk kadar bekletilen lamalar, tekrar kurutulmuştur. Kuruma tamamlanınca patolojide uzun lam kullanıldığından iki damla balsam ile lamalar lamel ile kapatılmıştır. Lam ve lameli kapatmada kullanılan balsamın kuruması için tercihen bir gün beklendi ve hazırlanmış olan lamalar ışık mikroskobunda incelemeye hazır duruma gelmiştir.

Rutin takip dışında immün histokimyasal (İHK) olarak değerlendirilecek doku örnekleri yine aynı parafin bloklardan mikrotom aracılığı ile 4 mikron kalınlığında kesilerek 45 santigrad derecedeki su banyosunda lamlara alındı. Benzer şekilde parafin uzaklaştırma işlemleri ardından lamalar bu çalışmada Leica Bond-Max immünhistokimya cihazında otomatik olarak CD56 ve İnterferon Gamma ile ayrı olarak boyanmıştır.

IFN-gamma antikoru (IFNG/466) NBP2-54394-100ug'lık hazır paketinde Novus Biologicals firması kaynaklı ürün olarak kullanılmıştır. 100ug'lık ölçüde 1mg/ml konsantrasyonda monoklonal IFNG/466 klonundan oluşan koruyu içermeyen kutucuklar içinde, IgG2b Kappa izotipinde ve saflaştırılmış Protein A veya G'den oluşan, 10 mM PBS içinde parafin blok kaynaklı dokudan hazırlanmış kesitlerde immünhistokimyasal kullanıma hazır Mouse kaynaklı, 3458 gen numaralı IFNG gen sembolü bulunan IFN-gamma antikoru için formalinde fikse edilmiş, parafine gömülmüş insan Böbrek Hücreli Karsinomu kontrol olarak kullanıldı.

CD56 (CD564) kullanıma hazır primer antikoru olarak, Leica marka in vitro tanısal kullanım amaçlı üretilmiş, IgG2b sınıfı 10 mg/ml konsantrasyonunda, toplam 7ml hacminde toplam hacimdedir. Leica Bond-Max sistemi ile uyumlu olduğu belirtilmiştir.

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından IFN- γ ve CD-56 ile boyanmış olan preperatlar boyanma oranlarına göre 0 ile 4 arasında olacak şekilde

derecelendirilmiştir. %0-20 arasındaki boyanma 0, %20-40 arası 1, %40-60 arası 2, %60-80 arası 3 ile ve en son %80-100 arası ise 4 olarak belirtilmiştir.

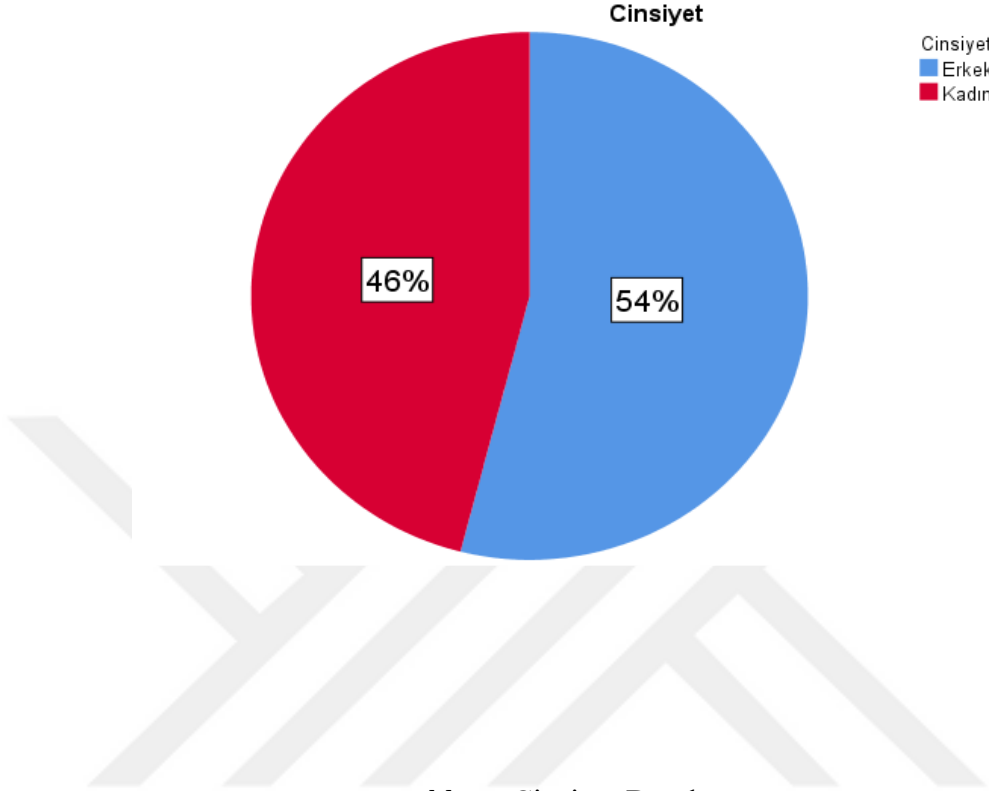
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan alınan sonuçları alınıp değerlendirildi. Adenoid vejetasyonu olan 100 hastanın farklı klinik prezantasyonlarına göre patoloji preparatları ayrı ayrı ele alındı. Yaşları, cinsiyetleri, ek hastalıkları, adenoid doku oranı, tonsil derecesi yapılan cerrahi tedavi tipi, patoloji preparatlarının histopatolojik incelenmesi sonuçları incelendi.

3.2 İstatistiksel Değerlendirme

Yapılan araştırmadan elde edilen verilerin analizleri SPSS for Windows (v25.0) paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk ile test edilmiştir. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için ortanca, maximum ve minimum değerler ile niteliksel değişkenler için frekans tablolarından yararlanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, ortanca değerleri kullanıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişki ise Ki-kare testi (Chi-square) ile test edilmiştir. Normal dağılıma uymayan gruplar arasında kıyaslama için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlı fark bulunması durumunda farklılığın hangi iki gruptan kaynaklandığını bulmak için Post-Hoc test olarak Mann Whitney U testi ile ikili grup karşılaştırmaları yapıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi uygulandı. Korelasyon analizinde anlamlılık $r < 0.20$ çok zayıf, $r = 0.20-0.50$ zayıf, $r = 0.50-0.75$ orta ve $r > 0.75$ yüksek körele olarak değerlendirildi. İstatiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

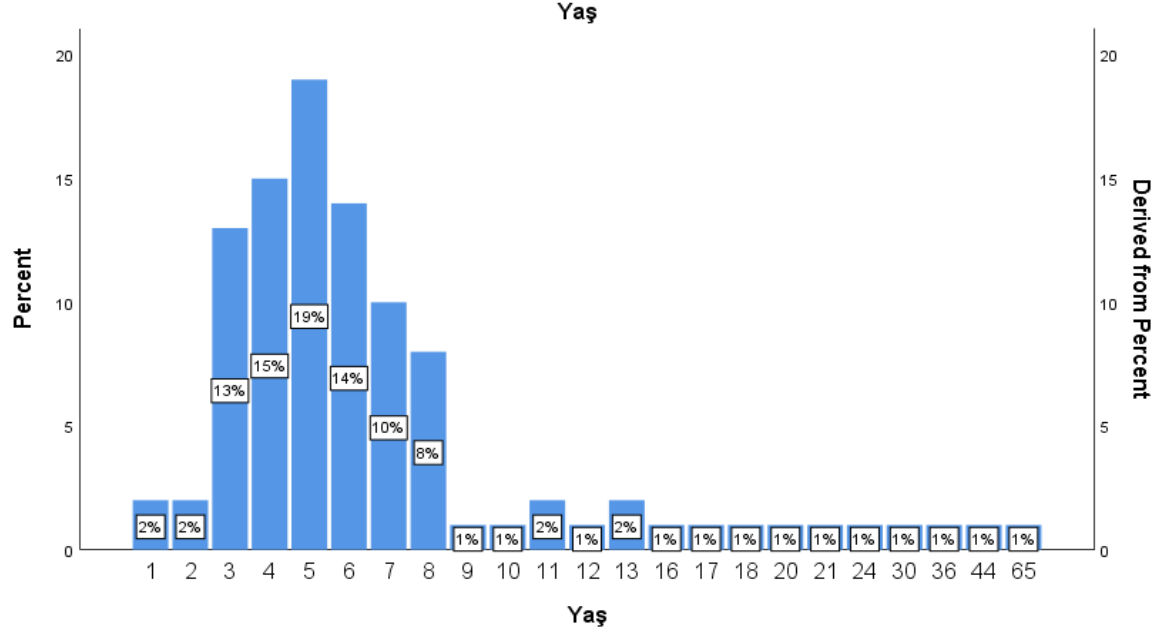
4. BULGULAR

Bu çalışmamıza katılanların %54'ü erkek %46'sı kadın idi.



Tablo 2: Cinsiyet Dağılımı

Bu çalışmaya katılanların yaş ortancası 5 (min :1 maks: 65) (1. Çeyrek :4 3. Çeyrek :7,75) olarak gözlendi. Yapılan çalışmada oluşturulan gruplardaki yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.



Tablo 3: Yaş Dağılımı

Ameliyat Tipi	Erkek	Kız	Yaş ortancası
Adenoidektomi	13	12	6
Adenoidektomi+Tüp	11	14	7
Adenotonsillektomi	16	9	5
Adenotonsillektomi+Tüp	14	11	5

Tablo 4: Çalışmamıza katılanların gruplara göre cinsiyet dağılımı ve yaş ortancası.

Bu çalışmaya katılanlara rutin poliklinik muayenesinde yapılan 0 derece rijid endoskop veya flexible endoskop ile yapılan muayenesine göre adenoid vejetasyon oranı belirlenmiş olup çalışmamızda ortalama %80 (1. Çeyrek :70 3. Çeyrek :90) (min: %10 maks: %100) olarak gözlenmiştir.

Operasyon sonrasında eksize edilip Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na incelemeye gönderilen ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından raporlanan adenoid dokularının hacim ortancası: 2 cc (min: 0.1 cc maksimum: 6 cc) olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmaya katılan hastalara yapılan rutin Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğinde yapılan orofarenks muayenesinde, tonsil dokusunda derece verilmiş olup, tonsil derecesi 0 ile 4 arasında değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki hastalarda ortalama 2 olarak gözlenmiştir.

Ameliyat Tipi	Adenoid Oranı (%)	Tonsil Derecesi*	Adenoid Hacim (cc)
Adenoidektomi	80	2	2
Adenoidektomi ve Tüp	80	1	2
Adenotonsillektomi	80	3	2
Adenotonsillektomi ve Tüp	85	3	2
Toplam	80	2	2

Tablo 5: Ameliyat Tipi ile Adenoid oranı ortancası, Tonsil derecesi (*Friedman sınıflaması) ortancası ve Adenoid hacim ortancası karşılaştırılması

Bu seride katılan 100 hastanın sadece 9'unda ek hastalık gözlenmiştir. İki hastada epilepsi, iki hastada Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), bir hastada Rikets, bir hastada nefrolitiazis, bir hastada otizm, bir hasta PFAPA sendromu ve bir hastada gelişimsel kalça displazisi gözlenmiştir.

Ameliyat Tipi	Ek Hastalığı Olan	Ek Hastalığı Olmayan
Adenoidektomi	2	23
Adenoidektomi ve Tüp	4	21
Adenotonsillektomi	1	24
Adenotonsillektomi ve Tüp	2	23

Tablo 6: Ameliyat tipine göre ek hastalık varlığı

Çalışmamızda daha önce ameliyathane cerrahi olarak eksize edilmiş dokular Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildiğinde preparatlar IFN- γ ve CD-56 ile boyanmıştır. Bu IFN- γ ile boyanmış preparatlardaki %0-20 arasındaki boyanmaya 0, %20-40 arasındaki boyanmaya 1, %40-60 arasındaki boyanmaya 2, %60-80 arasındaki boyanmaya 3 ve %80-100 arası boyanmaya ise 4 olarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki preparatlarda IFN- γ ile boyanma ortalanca değeri 2 olarak gözlenmiş olup, CD-56 ile de ortalanca olarak 1 olarak boyanma gözlenmiştir. Aynı zamanda Hematoksilen Eozin ile boyanmış preparatlarda akut enflamasyon da değerlendirilmiş olup var, yok olarak incelenmiştir. 59 preparatta negatif gözlenmiş olup 41 preparatta pozitif gözlenmiştir.

Operasyon Tipi/ Boyanma	IFN-γ	CD-56
Adenoidektomi	2	1
Adenoidektomi ve Tüp	2	1
Adenotonsillektomi	1	1
Adenotonsillektomi ve Tüp	3	0
Toplam	2	1

Tablo 7: Ameliyat Tipi ve IFN – γ ve CD-56 boyanma oranı ortanca değerleri

Ameliyat Tipi / Akut Enflamasyon	Negatif	Pozitif
Adenoidektomi	14	11
Adenoidektomi Tüp	13	12
Adenotonsillektomi	12	13
Adenotonsillektomi Tüp	20	5

Tablo 8: Ameliyat Tipi ve Akut enflamasyon varlığı karşılaştırması.

Bu çalışmada aldığımız hastalarda gruplara göre ayrıştırıldığında adenotonsillektomi ve ventilasyon tüpü tatbiki uygulanmış olan hastaların patoloji preperatlarındaki IFN- γ boyanma oranı diğer gruplardaki (adenoidektomi, adenoidektomi ve ventilasyon tüp tatbiki ve adenotonsillektomi) hastaların preperatlarına göre kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kruskal Wallis Testi, post-hoc test olarak Mann Whitney U testi yapılmıştır, sırasıyla p değeri 0.00, 0.011 ve 0.001 saptanmıştır.

Bu çalışmaya aldığımız hastalarda efüzyonlu otitis mediası olup, ventilasyon tüp tatbikinin uygulandığı hastalar ile efüzyonlu otitis mediası olmayan, ventilasyon tüp tatbiki uygulanmamış olan hastaların patoloji preperatlarındaki IFN- γ boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir. IFN- γ boyanma oranı ventilasyon tüp tatbiki uygulanmış olan EOM 'li hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır, istatistiksel olarak da anlamlıdır. Man Whitney U(p=0.00).

Bu çalışmada aldığımız hastaların preperatlarındaki CD-56 boyama değerleri karşılaştırıldığında herhangi bir grubun boyanma oranında diğer gruplara göre anlamlı olarak bir fark gözlenmemiştir Kruskal Wallis Testi uygulanmıştır(p=0.165).

Çalışmaya katılan hastaların hematoksilen eozin ile boyanması sonucu incelenen akut enflamasyon değerlerinde herhangi bir grupta diğer gruplara nazaran anlamlı bir boyanma farkı gözlenmemiştir (p=0.96).

Adenotonsillektomi ve adenotonsillektomi ve ventilasyon tüp tatbiki yapılmış hastalarda; adenoidektomi ve adenoidektomi ve ventilasyon tüp tatbiki uygulanmış hastalara göre tonsil derecesi arasından istatistiksel fark saptanmıştır (p=0,00 olarak gözlenmiştir). Tonsil hipertrofisi olan hastalarda adenoidektomiye ek olarak tonsillektomi yapılmış vakalarda tonsil derecesi yüksek olarak saptanmıştır.

Yapılan korelasyon analizinde yaş ile tonsil derecesi adenoid oranı ve operasyon tipi arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon mevcuttur (r=0.27, p<0,01)

Yapılan korelasyon analizinde yapılmış olan operasyon tipine göre tonsil derecesi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=0.66$, $p < 0.01$)

Yapılan korelasyon analizinde yapılan operasyon tipi ile interferon gamma boyanması arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon mevcuttur ($r = 0.21$, $p < 0.01$).

Bu çalışmaya katılan ve opere edilen hastalarda ek hastalık mevcudiyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.513$).

Çalışmaya katılan hastaların cinsiyetleri ile yapılan ameliyatın tipi karşılaştırılmış olup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.558$).

Çalışmamızdaki hastalara yapılan ameliyat tipi ile adenoid dokusu hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.338$).

Çalışmaya katılan hastalara yapılan ameliyat tipi ile adenoid dokusu oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.285$).

Bu serideki hastaların cinsiyeti ile yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.061$).

Bu çalışmaya katılan hastaların cinsiyeti ile adenoid oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.411$).

Çalışmamıza katılan hastaların cinsiyeti ile adenoid hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.761$).

Bu çalışmaya katılan hastaların patoloji preperatlarında gözlenen akut enflamasyon ile adenoid hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.646$).

Çalışmamıza katılan hastaların patoloji preperatlarında gözlenen akut enflamasyon ile adenoid oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.083$).

Çalışmaya katılan hastaların patoloji preperatlarında gözlenen akut enflamasyon ile tonsil derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.700$).

Bu seriye dahil edilen ve ek hastalığı olan hastalar ile ek hastalığı olmayan hastalara yapılan ameliyat tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir($p=0,641$).

Çalışmaya katılan ve ek hastalığı olan hastalar ile ek hastalığı olmayan hastaların adenoid hacmi ve oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,073$ ve $p=0,566$).

Çalışmaya katılan ve ek hastalığı olan hastalar ile olmayan hastaların tonsil derecesi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=0,033$). Daha çok tonsil derecesi düşük gözlenmiştir.



5. TARTIŞMA

Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda genellikle adenoidektomi uygulanmış olan hastalarda efüzyonlu otitis media gelişip gelişmediği incelenmiştir. Çalışmamızda adenoidektomi operasyonu geçiren hastalardaki hem efüzyonlu otitis media gelişmesi hem de kronik tonsillit eşlik etmesi irdelenmiştir. Kronik tonsillit ve efüzyonlu otitis medianın eşlik ettiği adenoidektomili hastalarda diğer gruplara göre patoloji preparatlarının IFN- γ ile boyanma oranı daha yüksek gözlenmiştir. Bu durumda kronik enflamasyon ile ilişkili bir durum olan adenoid hipertrofisine eşlik eden kronik tonsillitte akut enflamasyonda artması beklenen IFN- γ 'nın yüksek çıkması akut hadiselerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bernstein ve ark. (92) tekrarlayan otit ile başvuran çocuklarda periferik kan lenfositlerine kıyasla Th1 sitokinleri, IL2 ve IFN- γ sentezinde nispi bir azalma olduğunu, Th2 sitokinlerin ise adenoidlerde ve periferik kanda eşit olarak sentezlendiğini gösteren çalışmaları mevcuttur. Çalışmamızda bu durumla farklı olarak efüzyonlu otitis mediası olan hastaların preparatlarında IFN- γ boyanma oranları daha yüksek olarak saptanmıştır.

Son zamanlarda dikkatler, kronik otitis media ve adenotonsillitin, biyofilmlere veya küçük koloni varyantlarına ikincil koşullarda kanıtlandığı gibi, kronik enfektif bir durumu temsil etme olasılığına odaklanmıştır. Biyofilmlerin kronik mukoza temelli üst solunum yolları ile ilişkili enfeksiyonlarda kalıcılığındaki rolü ilk olarak otitis media ve adenotonsillitte fark edilmiş. Adenotonsillektominin efüzyonlu otitis media EOM üzerindeki etkinliği birkaç randomize ve kontrollü çalışma ile gösterilmiştir. Palatin tonsil ve adenoidin EOM için bulaşıcı bir odak olarak rol oynayabileceği öne sürülmüştür(93).

Bir diğer çalışmada EOM 'li çocukların adenoid ağırlıkları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır. Yine lateral radyografilerle yapılan incelemelerle adenoid vejetasyonun büyüklüğünün EOM 'ye yol açmayabileceği, medikal tedavi sonrasında prognozu da etkilemediği bildirilmiştir (94). Hanjo yaptığı çalışmalarda adenoidektomi operasyonunun östaki tüpünün pasif fonksiyonlarını etkilemediğini, aktif fonksiyonlarda düzelmeye

sonuçlandığını gözlemlemiştir (95). Bizim çalışmamızda adenoid vejetasyonun yapılan muayene ile verilen adenoid oranı ve patoloji raporlarında belirtilmiş olan hacim miktarı ile efüzyonlu otitis media gelişimi arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Kronik EOM gelişiminde yaş önemlidir. Zielhuis ve ark. 2 ve 5 yaşlarda hastalıkta pik gözlendiğini savunmaktadır (49). Çocukların yaklaşık %90'ı okul çağından önce, 6 ay ile 4 yaş arasında daha sık görülen EOM 'ye sahip olabilir. Nazofarenksin maksimum lenfoid hiperplazisi dönemi, tekrarlayan EOM insidansının en yüksek olduğu yaşla neredeyse örtüşmektedir(96). Bu çalışmada ortanca yaş ventilasyon tüp tatbiki uygulanan EOM 'li hastalarda 6, ventilasyon tatbiki uygulanmayan grupta ise 5 idi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Çalışmada yapılan analizlerde yaş ile tonsil derecesi, adenoid oranı ve operasyon tipi arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon mevcuttur. Bu konu da düşünüldüğünde yaş ilerledikçe adenoid ve tonsil dokusu atrofiye uğraması ve tonsil derecesinin ileri yaş hastalarda daha düşük saptanması anlamlı bulunmuştur. Tonsil derecesinin az olması ile yapılan ameliyat tipinde adenoidektomi veya adenoidektomi ve ventilasyon tüp tatbiki uygulandığı gözlenmektedir. Tonsil derecesinin düşük olması ile tonsillektominin gerçekleştirilmemiş olması beklenen bir durum olarak düşünülmektedir. Yaş ilerledikçe adenoid oranının azalması daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak gözlenmiştir(96).

Solunum yolu enfeksiyonlarına yatkın çocuklardan alınan lökositlerin in vitro patojenik virüslere maruz kaldıklarında interferon (IFN) üretim kapasitelerinde bir eksiklik olduğu Pitkaranta ve arkadaşları tarafından daha önce gösterilmiştir(97). Yine Pitkaranta tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada efüzyonlu otitis mediası olan kız hastalarda, erkek hastalara göre interferon salgılanması daha yüksek saptanmıştır(83). Bizim çalışmamızda cinsiyet farkı gözetmeksizin ventilasyon tüp tatbiki uygulanmış hastalarda diğer tipte operasyon geçirmiş hastalara göre IFN- γ boyanma oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu da adenooid hipertrofisine ek olarak kronik tonsillit ve efüzyonlu otitis mediası gözlenmesi ile enfeksiyonların şiddeti artmasına karşılık IFN- γ ile

boyanma oranı yüksek bulunmuştur. Bu da akut durumlar nedeniyle olabileceğini düşündürmektedir.

Pekin’de yapılan bir çalışmaya göre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, EOM ’li hastalarının periferik kanındaki IL-4 seviyesi önemli ölçüde artmış ve IFN- γ pozitif hücrelerin/IL-4 pozitif hücrelerine oranı, EOM hastalarının periferik kanında kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuş. Bununla birlikte, IL-4 ve IFN- γ düzeyi iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemiş (98). Bizim çalışmamızda böyle bir oran bakılmamasına karşılık alınan patoloji preparatlarında IFN- γ ile boyanma oranları karşılaştırılmıştır. Adenotonsillektomi ve ventilasyon tüp tatbiki uygulanan hastaların patoloji preparatlarında da IFN- γ boyanma oranı diğer operasyon tipi uygulanmışlara göre daha yüksek tespit edilmiştir.

İtalya’da yapılan bir başka çalışmada adenoid hipertrofisi sebebiyle adenoidektomi operasyonu yapılmış 58 çocuktan oluşuyormuş. Efüzyonlu otitis medianın yılda 3 veya daha fazla tekrarlamasına ve yılda 3’ten az olmasına göre iki gruba ayrılmıştır. Yılda 3’ten fazla tekrarlayan efüzyonlu otitis medialı çocuklarda, yılda 3’ten az efüzyonlu otitis medialı çocuklara göre önemli ölçüde daha düşük CD8+ üreten IFN- γ hücresi yüzdesi gözlenmiş. Adenoid hücrelerinin IFN- γ üretme kapasitesinin azalması, çocuklarda otitisin tekrarlamasına karşı yüksek bir duyarlılığa neden olabilir. Bizim çalışmamızda da böyle bir gruplama şekli yapılmamasına karşılık, efüzyonlu otitis mediası olup ventilasyon tüpü takılmasına göre gruplar ikiye ayrıldığında ventilasyon tüp tatbiki uygulanmış hastaların patoloji preparatlarında IFN- γ ile daha yüksek oran boyanma gözlenmiştir.

Azalan IFN- γ üretiminin bir sonucu olarak, hastalar genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarından önce gelen bulaşıcı viral hastalıklara karşı artan bir duyarlılık gösterirler ve bunun sonucunda adenoidal dokuda patojenik bakterilerin replikasyonunda olası bir artış meydana gelir. Çocuklarda akut otitis media epizodlarından sorumlu olan önemli ve en yaygın patojenler hücre dışı bakteriler (yani *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, tiplendirilemeyen *H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*) olduğundan, tüm hastalıklar için geçerli ve tam bir bağışıklık tepkisinin varlığı. Bu potansiyel patojenlerin ortadan kaldırılması gereklidir. Daha da önemlisi Th1 ve Th2 yanıtları arasındaki denge önemlidir

(92). Düşük IFN- γ üretimi ile başvuran hastalarda, adenoid dokusu patojenik bakteriler için bir rezervuar haline gelir ve adenoid artık normal florasını sınırlayamaz. Bu nedenle, yerel bakteri florasının mikrobiyotasındaki bir değişiklik, akut otitis media epizodlarının tekrarlaması ile sonuçlanabilir (99). Bu da adenoid dokusunda hipertrofi gelişimine neden olabilir. Çalışmamızda da sağlıklı çocukların normal adenoid dokusu ameliyat ile alınmadığı için kontrol grubu ile alınmadığı içi kontrol grubu ile kıyaslama yapılamamıştır. Adenoidektomi uygulanan hastaların patoloji preparatlarında düşük oranda IFN- γ ile boyanma gözlenmiş olması bu durumu desteklediğini düşündürmektedir.

Mevcut çalışmamızda elde edilen veriler hem hipertrofik adenoidleri hem de tekrarlayan efüzyonlu otitis mediası ve kronik tonsilliti olan hastalarda incelenen patoloji preparatlarında IFN- γ boyanma oranı daha yüksek gözlenmiştir. Bernstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise homolog periferik kandaki lökositlere kıyasla adenoid dokusunda Th 1 sitokinleri IL-2 ve IFN- γ sentezinde bir azalma olduğunu gözlenmiştir. Bunun aksine, Th2 sitokinleri, kandaki lenfositlerdekiyle aynı miktarlarda ve bazı durumlarda, özellikle IL-4, karşılık gelen kandaki lökositlerdekinden daha büyük miktarlarda sentezlendiği gözlenmiştir (92)

Birleşik Krallık 'ta yapılan bir çalışmaya göre T-hücresinden türetilen IFN- γ ve IL-10, nazofarenkste pnömokok protein antijenlerine karşı mukozal antikor üretiminin kilit düzenleyicileri olabilir ve çocuklarda pnömokok enfeksiyonuna karşı lokal korumada önemli bir rol oynayabileceği gözlenmiştir. Adenoid hücreleri tarafından CbpA ve Ply'ye karşı antikor üretiminin sitokinlerin, özellikle IFN- γ ve IL-10 üretimi ile yakından ilişkili olduğu görülmüş. Sonuçlar, bu sitokinlerin, nazofarenkste mukozal anti-pnömokok protein antikor üretiminin anahtar bağımsız düzenleyicileri olduğunu ve çocuklarda pnömokoklara karşı lokal korumada önemli olmalarının muhtemel olduğunu göstermektedir (12) Bizim yapılan çalışmada da patoloji preparatlarında IFN - γ düzeylerinin tonsillektomi ve ventilasyon tüp tatbikinin eşlik ettiği adenoidektomili hastalarda yüksek saptanması bu duruma karşı olarak gözlenmiştir.

Bursa'da yapılan bir çalışmaya göre IFN- γ ve IL-2 üretimi sağlıklı çocuklara göre FMF'i olan çocuklarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Asemptomatik zamanda, serumdaki IL-1 β , IL-6, TNF-alfa ve IL-12p70 kontrol

dönemlerine göre önemli ölçüde artmış bulunmuştur. Anti-inflamatuar olan IL-4, IL-10 gibi sitokinlerin ise serumdaki düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük saptanmıştır (100). Bizim serimizde sadece 2 hastada FMF tanısı olmasına rağmen IFN- γ artışı diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Polonya’da yapılmış olan bir çalışmada, efüzyonlu orta kulak iltihabı olan daha küçük çocuk grubunda NK hücrelerinin yüzdesi önemli ölçüde azalmış olarak saptanmış. Ayrıca, adenoid hipertrofisi olan daha küçük çocuklar grubunda, NK hücre (CD-56 boyalı) yüzdesi, daha büyük çocuklar grubuna göre önemli ölçüde daha düşükmüş. Küçük çocukların her iki alt grubunda HLA-DR aktivasyon belirteci olan lenfosit T yüzdesi birbirine yakınmış, ancak efüzyonlu orta kulak iltihabı olan daha büyük çocuklar grubunda, adenoid hipertrofisi olan daha büyük çocuklara göre daha düşükmüş (13). Bizim çalışmamızda incelenen patoloji preperatlarında CD-56 ile boyanma oranları herhangi bir grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Umman’da yapılan bir çalışmaya göre adenoid hipertrofisi derecesi 4 ile B tipi timpanometri arasında oldukça anlamlı bir ilişki vardır. Derece 4 adenoid hipertrofisinin orta kulak efüzyon viskozitesinde daha fazla artış gösterdiği ve adenoid boyutunun timpanometri tipi ve doğası için çok önemli bir belirleyici olduğu durumlarda, şikayetlerin süresinden bağımsız olarak adenoid boyutu ile orta kulaktaki sıvı arasında oldukça anlamlı bir ilişki vardır (96) Bizim çalışmamızda adenoid oranı ve efüzyonlu otitis mediası olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkezli olarak yapılmış olmasıdır. Ayrıca enflamatuar süreçlerdeki moleküllerin birbiriyle olan karmaşık etkileşimi bulguların yorumlanmasını zorlaştırabilmektedir. Konuyla ilgili daha geniş seriler üzerinde, daha fazla parametreyi inceleyen, çok merkezli, kontrollü, prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada adenotonsillektomi ve ventilasyon tüp tatbiki uygulanmış olan hastalarda diğer gruplara göre IFN- γ boyanması istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek gözlenmiştir. Bu durumun kronik bir enflamasyon olan adenoid hipertrofisine eşlik eden kronik tonsillit ve efüzyonlu otitis medianın akut enflamasyon sonucu olabileceğini düşündürmektedir. IFN- γ üretiminin baskılanması ile akut enflamasyonun engellenebileceğini adenoidektomiye ek cerrahinin gerekmebileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmamızda tüp takılmasına göre ayrıldığında gruplarda ventilasyon tüp takılmasının uygulandığı EOM 'li hastalar grubunda da patoloji preperatlarında IFN- γ ile boyanma açısından EOM 'si olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. IFN- γ ile boyanmanın diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptanmış olması efüzyonlu otitis mediası bulunan adenoid vejetasyonu olan hastalarda IFN- γ 'nın artışının engellenerek efüzyonlu otitis media tedavisinde yeni bir bakış getirilebileceği düşünülmüştür.

Bu seride gruplar arasında incelenen patoloji preperatlarında CD- 56 ile boyanma ve akut enflamasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Adenoid vejetasyonda NK hücrelerin varlığının anlamlı bir fark oluşturmadığı düşündürmektedir.

Önceki çalışmalara kıyasla çalışmamızda kronik EOM 'si olan hastaların alınan adenoid dokularında yapılan incelemelerde IFN- γ ile boyanmanın daha yüksek çıkması farklı olarak bulunmuştur. Daha fazla hasta sayısı ile ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

(Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.)

1. Yan Y et al. Early Stage Impacts of Adenoidectomy With/Without Tonsillectomy on Immune Functions of Children Aged Less Than Three Years. *liebertpub.com* [Internet]. [cited 2022 Mar 24]; Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ped.2018.0964>
2. Zielenik-Jurkiewicz B, otorhinolaryngology DJ *journal of pediatric*, 2002 undefined. Implication of immunological abnormalities after adenotonsillotomy. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Mar 24]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587602000423?casa_token=1I_X5ZoC7igAAAAA:hkTH_r_QaoSc2bCN5y1gPOvGFUHFPC3322Qb3kF1DiUE3h-XKfETZX-2nbcAPG91EnlOgaG7bGw
3. Dono' M, Zupol S, Grossis CE. Subepithelial B cells in the human palatine tonsil. II. Functional characterization. *Wiley Online Library* [Internet]. 1996 [cited 2022 Mar 24];26:2043–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eji.1830260912?casa_token=aK9QbuxtMwwAAAAA:DICfYmBJQdwobkGjHUNkNVzKD3Bt8VUK91KLgmotHz3dIoQAmI7sXtxFf_z-LpT4zmqeAFso5EslJyyP
4. Ivarsson M, Quiding-Järbrink M, Lundberg C. Immunoglobulin-secreting cells in the surface secretion on the pharyngeal tonsils. *Taylor & Francis* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 24];119(8):939–43. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00016489950180324?casa_token=WviN_xH1CrgAAAAA:vFgFBgnS7PLm64wUogvBumiIlgkolIfToOcUBDap_t4JsVsvkydliDNDdB3h nkuyp7oyY2MLAEV_L7qBw
5. Niedzielska G. Current opinions on pathogenesis and treatment of otitis media with effusion in children. *Otolaryngol Pol*. 2006;60(5):683–9.
6. Kotowski M, Niedzielski A, Niedzielska G, Lachowska-Kotowska P. Dendritic cells and lymphocyte subpopulations of the adenoid in the pathogenesis of otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2022 Apr 9];75(2):265–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21144597/>
7. van Nieuwkerk EBJ, et al. Lymphoid and non-lymphoid cells in the adenoid of children with otitis media with effusion: a comparative study. *Clinical and Experimental Immunology* [Internet]. 1990 [cited 2022 Mar 24];79(2):233. Available from: [/pmc/articles/PMC1534762/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC1534762/?report=abstract)
8. Yamanaka N, Somekawa Y, Kataura A. Spontaneous DNA Synthesis in Adenoidal Lymphocytes from Healthy Children and from Children with Otitis Media with Effusion. <http://dx.doi.org/10.3109/00016488509126563> [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 24];100(5–6):399–404. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00016488509126563>
9. Gerwat J. The structure and function of the nasopharyngeal lymphoid tissue with special reference to the aetiology of secretory otitis. *J Laryngol Otol* [Internet]. 1975 [cited 2022 Mar 24];89(2):169–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1123567/>

10. Rynnel-Dagoo B, Forsgen J, Samuelson A. Immunological and bacteriological studies on mucosa-associated lymphatic tissue in children with SOM. . *Adv Otorhinolaryngology*. 1992;47:120–3.
11. Hemlin C, Halldén G, Hed J. Flow cytometric quantification of lymphocyte subpopulations and immunoglobulin-containing cells in adenoid tissue in relation to secretory otitis media and age. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 1995 [cited 2022 Mar 24];115(3):443–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7653269/>
12. Zhang Q, Bernatoniene J, Bagrade L, Paton JC, Mitchell TJ, Hammerschmidt S, et al. Regulation of Production of Mucosal Antibody to Pneumococcal Protein Antigens by T-Cell-Derived Gamma Interferon and Interleukin-10 in Children. *Infection and Immunity* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 Apr 9];74(8):4735. Available from: [/pmc/articles/PMC1539627/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1539627/)
13. Wysocka J, et al. Lymphocyte subpopulations in hypertrophied adenoid in children with otitis media with effusion. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku* (1995). 2002;47:105–12.
14. Kaya sefa, editor. *Tonsil*. Ankara: Bİlimsel Tıp Yayınevi; 2005. 13–15 p.
15. Kara Co. tonsil-adenoid ve farenks enfeksiyonları. In: Koç C, editor. *Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisi* . İstanbul: ünes Tıp Kitabevi; 2004. p. 825–33.
16. Johnson J, editor. *Bailey’s Head and Neck Surgery: Otolaryngology*. 5th ed. Vol. 1. 2013. 1431 p.
17. Goeringer GC, Vidić B. The embryogenesis and anatomy of Waldeyer’s ring. *Otolaryngol Clin North Am*. 1987 May;20(2):207–17.
18. Standring S. *Gray’s Anatomy*. 41st ed. Standring S., editor. London: Elsevier; 2016. 572–575 p.
19. Arıncı K EA. *Anatomi*. 4th ed. Arıncı K, Elhan A, editors. Ankara: GÜneş Tıp Kitabevi; 2006. 236 p.
20. Vlantis AC VHA. Anatomy of the nasopharynx. In: Gleason M, Browning GG, Burton MJ, Hibbert J, Jones NS, Lund VJ, et al., editors. *ScottBrown’s Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 7th ed. London; 2008. p. 2107–15.
21. Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today* [Internet]. 1998 Sep 1 [cited 2022 Mar 25];19(9):414–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9745205/>
22. Boyaka PN et al. Human nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissues: Functional analysis of subepithelial and intraepithelial B and T cells from adenoids and tonsils. *American Journal of Pathology*. 2000;157(6):2023–35.
23. van Kempen MJP, Rijkers GT, van Cauwenberge PB. The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2000 [cited 2022 Apr 9];122(1):8–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10859465/>
24. Graeme-Cook F, Bhan AK, Harris NL. Immunohistochemical characterization of intraepithelial and subepithelial mononuclear cells of the upper airways. *Am J Pathol*. 1993 Nov;143(5):1416–22.
25. The adenoid and adenoidectomy - ENT Clinic [Internet]. [cited 2022 Apr 23]. Available from: <https://ent-surgery.com.au/the-adenoid-and-adenoidectomy/>

26. Wiatrak BJ, Woolley AL. Pharyngitis and Adenotonsillar Diseases. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krasue CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head and Neck Surgery. Third: St. Louis ve Mosby pp; 1998. p. 188–211.
27. Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy and adenoidectomy. In: Bailey B, editor. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. New York: Lippincott- Raven Press; 1998. p. 1221–35.
28. Gates GA. Adenoidectomy for otitis media with effusion. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl [Internet]. 1994 [cited 2022 Mar 25];163(5 II):54–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8179272/>
29. Casselbrant ML. What is wrong in chronic adenoiditis/tonsillitis anatomical considerations. Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet]. 1999 Oct 5 [cited 2022 Mar 25];49 Suppl 1(SUPPL. 1):S133–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10577791/>
30. Gross CW, Harrison SE. Tonsils and adenoids. Pediatr Rev [Internet]. 2000 [cited 2022 Mar 25];21(3):75–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10702319/>
31. Brandtzaeg P. Immune functions and immunopathology of palatine and nasopharyngeal tonsils. . Bernstein JM, Ogra PL (eds) Immunology of the Ear. 1987;63–106.
32. Claeys S, Cuvelier C, Quatacker J. Ultrastructural investigation of M-cells and lymphoepithelial contacts in naso-pharyngeal associated lymphoid tissue (NALT). Acta Otolaryngol Suppl. 1996;523:40–2.
33. Schuler G, Thurner B, Romani N. Dendritic cells: from ignored cells to major players in T-cell-mediated immunity. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 1997 Jan 1 [cited 2022 Apr 9];112(4):317–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9104785/>
34. Melchers F et al. Positive and negative selection events during B lymphopoiesis. Curr Opin Immunol [Internet]. 1995 [cited 2022 Mar 25];7(2):214–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7546381/>
35. Kelsoe G. In situ studies of the germinal center reaction. Adv Immunol [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2022 Mar 25];60(C):267–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8607371/>
36. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles. Acta Otolaryngol Suppl. 1996;523:55–9.
37. Turul T, Sanal Ö. Nazofarenks-assosiye lenf dokusu ve immün cevap. In: Kaya S, editor. Tonsil. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2005. p. 38–49.
38. Kemaloğlu YK. Orta Kulak Effüzyonları. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci. 2005;1(7):41–9.
39. Chang SJ, Chae KY. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. Korean Journal of Pediatrics [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 27];53(10):863. Available from: [/pmc/articles/PMC3004499/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2004499/)
40. Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. Med Clin North Am [Internet]. 1999 [cited 2022 Mar 27];83(1):75–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9927961/>
41. McClay Jhon E. Adenoidectomy: Background, History of the Procedure, Epidemiology [Internet]. Medscape. 2019 [cited 2022 Apr 9]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/872216-overview#a03>

42. Simonsen AR, Duncavage JA, Becker SS. A review of malpractice cases after tonsillectomy and adenoidectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2022 Apr 9];74(9):977–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20708128/>
43. Akyıldız N. İç Kulak Anatomisi. In: *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998. p. 49–62.
44. Aslan A. Kulak Anatomisi. In: Koç Can, editor. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi*. 2nd ed. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi; 2013. p. 47–63.
45. Rosenfeld RM et al. Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr 9];149(1 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23818543/>
46. Mawson SR. Middle ear effusions: definitions. *Annals of Otolology, Rhinology and Laryngology* [Internet]. 1976 Dec 4 [cited 2022 Mar 29];85(Sup.25):12–4. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00034894760850S203?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
47. Shekelle P et al. Diagnosis, natural history, and late effects of otitis media with effusion. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 28];(55):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12945555/>
48. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2022 Mar 28];113(10):1645–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14520089/>
49. Zielhuşs et al. The prevalence of otitis media with effusion: a critical review of the literature. *Clin Otolaryngol Allied Sci* [Internet]. 1990 [cited 2022 Mar 28];15(3):283–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2203566/>
50. Eliçora SŞ et al. Risk factors for otitis media effusion in children who have adenoid hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 Mar 1;79(3):374–7.
51. Okur E, Yildirim I, Kilic MA. Prevalence of otitis media with effusion among primary school children in Kahramanmaraş, in Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2004 May [cited 2022 Mar 28];68(5):557–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15081228/>
52. Apostolopoulos K, et al. The point prevalence of otitis media with effusion among school children in Greece. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 1998 Aug 10 [cited 2022 Mar 28];44(3):207–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9780065/>
53. Ada M, Yener M. Efüzyonlu otitis media. In: Koç Can, editor. *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. 2nd ed. 2013. p. 1259–67.*
54. Maw AR et al. The effect of parental smoking on outcome after treatment for glue ear in children. *Clin Otolaryngol Allied Sci* [Internet]. 1992 [cited 2022 Mar 28];17(5):411–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1458623/>
55. Martines F et al. Risk factors for otitis media with effusion: case-control study in Sicilian schoolchildren. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Mar 28];75(6):754–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514964/>

56. Neel HB et al. Smoking and middle ear disease: are they related? A review article. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 1995 [cited 2022 Mar 28];112(3):441–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7870447/>
57. Kubba H, Pearson JP, Birchall JP. The aetiology of otitis media with effusion: a review. *Clin Otolaryngol Allied Sci* [Internet]. 2000 [cited 2022 Mar 28];25(3):181–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10944048/>
58. Downs MP. Identification of Children at Risk for Middle Ear Effusion Problems: <https://doi.org/10.1177/00034894800890S340> [Internet]. 2016 Dec 4 [cited 2022 Mar 28];89(3 II Suppl. 68):168–71. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/00034894800890S340>
59. Ip S, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 Apr;(153):1–186.
60. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* [Internet]. 1989 [cited 2022 Mar 28];160(1):83–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2732519/>
61. Sato K, et al. Middle ear fluid cytokine and inflammatory cell kinetics in the chinchilla otitis media model. *Infect Immun* [Internet]. 1999 Apr [cited 2022 Apr 13];67(4):1943–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10085040/>
62. Miura MS, Mascaro M, Rosenfeld RM. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Mar 28];146(3):345–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157391/>
63. Senturia BH, et al. Studies concerned with tubotympanitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 1958 [cited 2022 Apr 18];67(2):440–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13571868/>
64. Poetker DM, et al. Microbiology of middle ear effusions from 292 patients undergoing tympanostomy tube placement for middle ear disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2005 Jun [cited 2022 Apr 18];69(6):799–804. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15885332/>
65. Brook I, et al. Microbiology of serous otitis media in children: correlation with age and length of effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 2001 Feb 1 [cited 2022 Apr 18];110(1):87–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11201816/>
66. Rosenfeld RM, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Apr 18];154(1 Suppl):S1–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26832942/>
67. Fria TJ, Cantekin EI, Eichler JA. Hearing acuity of children with otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol* [Internet]. 1985 [cited 2022 Apr 9];111(1):10–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4038450/>
68. Tos M. Epidemiology and natural history of secretory otitis. *Am J Otol*. 1984 Oct;5(6):459–62.

69. Sano S, et al. Micropathologic changes of pars tensa in children with otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 1994 [cited 2022 Apr 9];120(8):815–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8049041/>
70. Hellström S, et al. Ventilation tube treatment: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Apr 9];145(3):383–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21632976/>
71. Wallace IF, et al. Surgical treatments for otitis media with effusion: a systematic review. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Apr 9];133(2):296–311. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24394689/>
72. Mikals SJ, Brigger MT. Adenoidectomy as an adjuvant to primary tympanostomy tube placement: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Apr 9];140(2):95–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24287958/>
73. Jung TTK, et al. Effect of prostaglandin, leukotriene, and arachidonic acid on experimental otitis media with effusion in chinchillas. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* [Internet]. 1990 [cited 2022 Mar 28];148(6 II SUPPL. 148):28–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2161636/>
74. Smirnova MG, et al. 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*. 2002;13(2):161–72.
75. Venekamp RP, et al. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Jun 12 [cited 2022 Apr 9];2016(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27290722/>
76. Williamson I, et al. 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 Technology Assessment*. 2009 Aug;13(37).
77. 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* [Internet]. 2006 Apr [cited 2022 Apr 9];70(4):639–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16169093/>
78. Lack G, Caulfield H, Penagos M. The link between otitis media with effusion and allergy: a potential role for intranasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2011 May [cited 2022 Apr 9];22(3):258–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21457332/>
79. Simpson SA, et al. Identification of children in the first four years of life for early treatment for otitis media with effusion. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007 [cited 2022 Apr 9];2007(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17253499/>
80. Ovesen T, et al. Effect of N-acetylcysteine on the incidence of recurrence of otitis media with effusion and re-insertion of ventilation tubes. *Acta Otolaryngol Suppl* [Internet]. 2000 [cited 2022 Apr 9];543(543):79–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10908985/>
81. Schroder K, et al. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of Leukocyte Biology* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2022 Apr 9];75(2):163–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.0603252>

82. Bach EA, Aguet M, Schreiber RD. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 1997 [cited 2022 Apr 23];15:563–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9143700/>
83. Pitkäranta A, Hovi T, Karma P. Interferon production by leukocytes in children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Apr 9];34(1–2):25–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8770670/>
84. Gessani S, Belardelli F. IFN-gamma expression in macrophages and its possible biological significance. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 1998 May 1 [cited 2022 Apr 23];9(2):117–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9754706/>
85. Espejo C, et al. Treatment with anti-interferon-gamma monoclonal antibodies modifies experimental autoimmune encephalomyelitis in interferon-gamma receptor knockout mice. *Exp Neurol* [Internet]. 2001 [cited 2022 Apr 23];172(2):460–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11716570/>
86. Decker T, et al. IFNs and STATs in innate immunity to microorganisms. *J Clin Invest* [Internet]. 2002 May 15 [cited 2022 Apr 24];109(10):1271–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12021240/>
87. van Acker HH, et al. CD56 Homodimerization and Participation in Anti-Tumor Immune Effector Cell Functioning: A Role for Interleukin-15. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Apr 18];11(7). Available from: <https://pmc/articles/PMC6678613/>
88. Ditlevsen DK, et al. NCAM-induced intracellular signaling revisited. *J Neurosci Res* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Apr 18];86(4):727–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17975827/>
89. Van Acker HH, et al. CD56 in the Immune System: More Than a Marker for Cytotoxicity? *Front Immunol* [Internet]. 2017 Jul 24 [cited 2022 Apr 18];8(JUL). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28791027/>
90. Enlarged Adenoids, Adenoiditis and Adenoid Surgery in Children [Internet]. [cited 2022 Apr 23]. Available from: <https://nosesinus.com/enlarged-adenoids-and-adenoiditis/>
91. Bordsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatric Clinic North America* . 1989;36:1551.
92. Bernstein JM, et al. Th1/Th2 cytokine profiles in the nasopharyngeal lymphoid tissues of children with recurrent otitis media. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 1998;107(1):22–7.
93. Park K. Otitis Media and Tonsils – Role of Adenoidectomy in the Treatment of Chronic Otitis Media with Effusion. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2011 Aug [cited 2022 Apr 19];72:160–3. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/324781>
94. Gerwat J. The structure and function of the nasopharyngeal lymphoid tissue with special reference to the aetiology of secretory otitis. *J Laryngol Otol* [Internet]. 1975 [cited 2022 Apr 21];89(2):169–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1123567/>
95. Takahashi H, Honjo I, Yagi N, Kurata K. Viscosity of Effusion in the Middle Ear and Eustachian Tube in Patients with Otitis Media with Effusion. *Auris Nasus Larynx*. 1990 Jan 1;17(1):11–6.

96. Abdel Tawab HM, Tabook SMS. Correlation Between Adenoid Hypertrophy, Tympanometry Findings, and Viscosity of Middle Ear Fluid in Chronic Otitis Media With Effusion, Southern Oman. *Ear Nose Throat J* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Apr 9];100(3):NP141–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31547716/>
97. Pitkäranta A, Karma P, Hovi T. Deficiency in interferon production by leukocytes from children with recurrent respiratory infections. *Clin Diagn Virol* [Internet]. 1993 [cited 2022 Apr 19];1(2):101–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15566722/>
98. Qin CH ZSYLWY. Expression and significance of IFN- γ and IL-4 in the effusion and peripheral blood of chronic otitis media with effusion patient. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* . 2013 May 28;93(20):1559–62.
99. Avanzini AM, et al. Children with recurrent otitis show defective IFN γ -producing cells in adenoids. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Apr 9];19(6):523–6. Available from: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/children-with-recurrent-otitis-show-defective-ifn%CE%B3-producing-cell>
100. Zengin A, et al. Periyodik Atefl, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenit Sendromu (PFAPA Sendromu).

8. EKLER

EK 1 Etik Kurul Onayı

