



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

**EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA HASTALARINDA
SERUMDA ANTİNÜKLEER ANTİKOR DÜZEYLERİ
VE OTOİMMÜNİTENİN ROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ERKUT ÜLFER

**SİVAS
2010**



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

**EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA HASTALARINDA
SERUMDA ANTİNÜKLEER ANTİKOR DÜZEYLERİ
VE OTOİMMÜNİTENİN ROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ERKUT ÜLFER

Danışman: Prof. Dr. SUPHİ MÜDERRİS

**SİVAS
2010**

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü koşulda büyük yardımlarını gördüğüm değerli hocalarım Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Suphi MÜDERRİS'e İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Tahir ALTUĞ'a ve gerek manevi gerekse mesleki anlamla her zaman yanımda olan değerli eşim Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzmanı Dr. Gözde Ülfer'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada indirekt immünfloresan antikor yöntemi (IFAT) ile hasta serumlarında antinükleer antikor (ANA) düzeylerine bakarak efüzyonlu otitis media (EOM) etyolojisinde son yıllarda ön plana çıkan otoimmunitenin rolünün ortaya konması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 25 efüzyonlu otitis media ve 25 kontrol hastası alındı. Hasta ve kontrol grubunun serum örneklerinde tavşan timpanik bulla epiteline karşı indirekt immünfloresan antikor testi yöntemi ile antinükleer antikor araştırıldı.

Bulgular: EOM'li vakaların % 28'inde pozitif boyanma olurken kontrol grubunda bu oran % 8'di. Hasta ve kontrol grubundaki arasındaki farklar Fisher's exact test kullanılarak değerlendirildi ve istatistiksel olarak $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

Sonuç: Bu çalışma literatürdeki az sayıda çalışmaya rağmen efüzyonlu otitis mediada hastalığında otoimmunitenin önemli bir etyolojik faktör olarak düşünülmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar efüzyonlu otitis medianın takip ve tedavisine yaklaşımda önemli değişikliklere yol açabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Antinükleer antikor, indirekt immünfloresan antikor testi, otoimmünite

ABSTRACT

SERUM ANTINUCLEAR ANTIBODY LEVELS IN OTITIS MEDIA WITH EFFUSION (OME) AND THE ROLE OF AUTOIMMUNITY

Aim: The purpose of this investigation is to determine the role of serum antinuclear antibodies in the pathogenesis of otitis media with effusion.

Materials and Methods: This study was prospectively undertaken on twenty five patients with otitis media with effusion and twenty five healthy children. Antinuclear antibodies are investigated against rabbit tympanic bulla epithelium in sera of the patient and control group of patients with indirect immunoflouresence technique.

Results: In patient group, positive reaction was noted in the sera of 28% (7/25) of patients. In control group positive reaction was seen only in 8% (2/25) of the group. The difference between patient group and the control group was statistically significant ($p < 0.05$, Fisher's exact Test).

Conclusion: This study showed that there were autoantibodies against rabbit tympanic bulla in the sera of at least 28% of patients with otitis media with effusion. The presence of antinuclear antibodies against rabbit tympanic bulla epithelium in the sera of the patients with OME supports the hypothesis that autoimmune etiology plays a role in the pathogenesis of OME. However, further studies are necessary to show the role autoimmunity in the etiology of OME.

Key words: Antinuclear antibodies, autoimmunity, indirect immunoflouresence technique.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Patogenez	5
2.4. Tanı	8
2.5. Tedavi.....	10
MATERYAL VE METOD	15
3.1. Bireyler.....	15
3.1.1. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	15
3.2. Yöntem.....	16
3.2.1. Hastalara İlk Başvuruda Yapılan Rutin Muayene Ve Tetkikler.....	17
3.3. EOM Tanı Kriterleri.....	17
3.4. Hasta Grubu	18
3.5. Kontrol Grubu	18
3.6. İstatistiki Değerlendirme.....	18
BULGULAR.....	19
4.1. Klinik Bulgular	19
4.1.1. Hasta Grubu.....	19
4.1.2. Kontrol Grubu	19
4.2. İndirekt İmmüno Floresan Antikor Testi Bulguları	19
4.2.1. Hasta Grubu.....	19
4.2.2. Kontrol Grubu	20
TARTIŞMA	23
SONUÇ	27
KAYNAKLAR	28

KISALTMALAR

ANA	: Antinükleer antikor
C3	: Kompleman 3
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
EOM	: Efüzyonlu otitis media
IFAT	: İndirekt immunfloresan antikor testi
IL	: İnterlökin
MIF	: Migration İnhibition Factor
OME	: Otitis media with effusion
TNFalfa	: Tümör nekroz faktör alfa

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Timpanogram Tipleri	9
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımları	20
Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Odyometrik ve Timpanometrik Değerlendirme Sonuçları	21
Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun İndirekt İmmünfloresan Antikor Testi Sonuçları	22
Tablo 4.4. Boyanma Skalası	22
Tablo 4.5. Hasta ve Kontrol Grubunun İndirekt İmmünfloresan Antikor Testi ile Pozitif Boyanma Sayı ve Yüzdeleri.....	22

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 4.1. İndirekt İmmün Floresan Yöntemi İle Pozitif Boyanma
Örnekleri21
- Şekil 3.1. Efüzyonlu otitis media'ya ait otoskopi resimleri.....18

GİRİŞ VE AMAÇ

Efüzyonlu otitis media çocukluk yaş grubunda çok sık karşılaşılan bir hastalıktır. Çocuk yaş grubunda en sık işitme kaybı yapan hastalıkların başında gelmektedir. Bu yaş grubunda en sık yapılan ameliyat da ventilasyon tüpü uygulamasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 2.2 milyon EOM atağı teşhis edildiği bunun da yaklaşık olarak 4 milyar USD/yıl sağlık harcamasına neden olduğu bildirilmiştir (1). Ülkemizde EOM prevalansı % 5-18 düzeylerinde bulunmuştur (2-5). Belirli bir rakam olmamakla birlikte ülkemizde de önemli bir sağlık giderine yol açtığı açıktır. EOM çok sık karşılaşılan bir hastalık olmasına rağmen etyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Dolayısı ile tedavisinde de genel kabul görmüş tek bir uygulama bulunmamaktadır. Bu hastalığın medikal tedavisinde antibiyotikler, dekonjestanlar, antihistaminikler ve steroidler kullanılmaktadır. Ancak bu tedavilerin etkin olmadığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır ve son zamanlarda tedavi verilmeden takip edilmesi görüşü ağırlık kazanmaktadır (1). Medikal tedavi ile düzelmeyen hastalara cerrahi tedavi önerilmektedir (6). Ancak cerrahi tipleri konusunda da tartışma bulunmakta ve özellikle komplikasyon riski bulunmayan vakalara ameliyat önerilmemektedir (1).

EOM sessiz seyreden bir hastalıktır. Lisan gelişiminde geri kalmaya, timpanik membran ve orta kulak yapılarında hasarlara neden olmaktadır. Bu nedenle takip ve tedavinin her aşamasında komplikasyonlara karşı oldukça dikkatli olunmalıdır. EOM'nin medikal tedavisinde amoksisilin, amoksisilin klavulanat, trimetoprim sulfametoksazol, dekonjestanların ve antihistaminiklerin eşliğinde ardışık olarak kullanılmaktadır. Cerrahi tedavide ise adenoidektomi, tonsillektomi ve ventilasyon tüpü tatbiki vakaya göre birlikte ya da ayrı ayrı yapılmaktadır.

ANA kromatin olarak bilinen DNA-histon komplekslerine, nükleer veya sitoplazmik diğer yapılara karşı gelişmiş anikorlara verilmiş genel isimdir. Bir çok

otoimmün hastalıkta tarama testi olarak kullanılır. Sıklıkla indirekt immünfloresan antikor testi (IFAT) yöntemiyle bakılır.

Literatürde orta kulak sıvılarından immün komplekslerin çalışıldığı bir çok çalışma bulunmasına karşın hasta serumlarından ANA çalışılması ile ilgili bir yayın bulunmaktadır (7).

Bu çalışmada indirekt immünfloresan antikor yöntemi (IFAT) ile hasta serumlarında antinükleer antikor (ANA) düzeylerine bakarak EOM etyolojinde son yıllarda ön plana çıkan otoimmunitenin ortaya konması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Efüzyonlu otitis media (EOM), üç aydan uzun süre akut enfeksiyon bulgularına neden olmadan, sağlam kulak zarı arkasında, orta kulak boşluğunda sıvı birikmesi ile karakterize bir orta kulak iltihabıdır. Literatürde seröz otitis media, non-süpüratif otitis media, kronik efüzyonlu otitis media, sekretuar otitis media gibi terimler de bu hastalık için kullanılmaktadır.

2.2. Epidemiyoloji

EOM' nin ülkemizdeki sıklığını tam olarak gösteren bir çalışma mevcut değildir. Ancak çeşitli bölgelerde yapılmış çalışmalar vardır. Kaya ve ark.(2) 4-8 yaşları arasındaki 1628 çocukta yaptıkları çalışmada EOM prevalansının Ankara çevresinde % 12.5 olarak bulmuşlardır. Yine ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalarda değişik yaş gruplarında % 5 ile % 18 arasında EOM tespit edilmiştir (3-5). Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 yaş altı çocuklarda prevalans % 15-40 arasında bildirilmiştir (1).

EOM'nin doğal seyrine bakıldığında kulakta bulunan bir efüzyonun ilk 3 ay içinde hızla azaldığı, takip eden dönemde ise azalan hızla kaybolduğu görülür. EOM'nin diğer bir özelliği ise rekürrenslerle giden bir hastalık oluşudur (7,8).

EOM riskini arttıran pek çok faktör bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi tekrarlayan akut otitis media (AOM) ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (ÜSYE). AOM sonrası her hastada orta kulakta efüzyon bulunur. Bu hastaların % 75-90'ı ilk 3 ayda spontan düzelir (9). 3 ay ile 12 ay arasında % 30 hastada düzelmeler olur. 12 aydan sonra spontan düzelmeler yüzdesi çok azdır (10-12). Üçüncü aydan sonra

persisite eden efüzyonlarda ise EOM düşünülür (13). Üst üste iki AOM atağı sonrası EOM riski 30 kat uç atak sonrasında ise 40 kat artmaktadır. ÜSYE'ler östaki tüpünü ve mukusilier aktiviteyi etkileyerek EOM'ye neden olabilirler.

Spontan rezolüsyonu azaltan risk faktörleri arasında EOM'nin yaz ve bahar döneminde başlamış olması, 30 dB'den fazla işitme azlığı olması, daha önce tüp takılmış olması ve adenoidektomi yapılmamış olması vardır (14,15).

EOM'nin 6-36 aylar ve 4-7 yaşlar arasında iki pik dönemi mevcuttur (16). Sade ve diğ. 2,6 yaştaki pikin erken çocukluktaki bakteriyel AOM sıklığına, 5 yaştağinin ise viral etyolojiye bağı olduğunu bildirmişlerdir (16).

EOM sıklığı ile yaş arasında negatif bir ilişki vardır. Yaş ilerledikçe bağışıklık sisteminin gelişmesi, ÜSYE sıklığının azalması ve östaki işlevlerinin düzelmesi sonucu EOM sıklığı azalır.

EOM sıklıkla sonbahar ve kış aylarında görülürken yaz aylarında sıklık azalmaktadır. Kış aylarında özellikle kreşe giden çocuklarda ÜSYE sıklığının artması EOM sıklığını arttırmaktadır (17-19). Gordon ve diğ. kış aylarında EOM olan çocuklardaki iyileşme oranının düşük olduğunu belirtmişlerdir (20) .

Adenoid hipertrofinin EOM sıklığına etkisi hakkında çeşitli sonuçlar vardır. Ancak Watanabe ve diğ. adenoid dokusunun bir enfeksiyon kaynağı olarak EOM'ye yatkınlığı arttırabileceğini belirtmişlerdir (21).

EOM'li hastalarda alerji prevalansını % 10 ile % 80 arasında bildiren çalışmalar vardır. Düşük doğum yaşı ve ağırlığının EOM riskini arttırdığı görülmüştür (22). Kreşe giden çocuklarda EOM riski artar (22). Anne sütü almama ve pasif sigara içiciliğinin de EOM sıklığını arttırdığı yönünde olumsuz bulgular vardır (6,22).

Başta Down Sendromu ve takiben yarık damak hastaları olmak üzere kraniofasial anomaliler EOM sıklığını arttırmaktadır (13).

Son yıllarda EOM etyolojisinde orta kulak sıvılarında özellikle sitoinler ve anaflatoksinlerle ilgili yapılan çalışmalarda otoimmünite % 3-5 arasında değişen oranlarda etyolojik faktör olarak suçlanmıştır.

2.3. Patogenez

EOM etyopatogenezi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Bununla beraber pek çok teori ortaya atılmıştır. Bu durum EOM'nin tek bir hastalık değil birçok değişik etkenin ortaya çıkardığı multifaktöriyel bir hastalık olduğu sonucunu çıkarmamıza neden olmaktadır.

Viral ve bakteriyel infeksiyonlar, immünolojik durum, alerji, çevresel faktörler ve otoimmünite suçlanmıştır. Otoimmüniteyi aydınlatmaya yönelik çalışmalarda kompleman faktörleri ve serumda ANA yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalarda orta kulakta artmış otoimmün etkinliğin goblet hücrelerinde proliferasyon, lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonunu tetiklediği düşüncesine varılmıştır.

Normalde orta kulak mukozasında bir miktar mukus sürekli olarak salgılanmaktadır ve mukosilier hareket ile östaki tüpüne oradan da nazofarenkse taşınmaktadır. Bu orta kulağın savunma mekanizmalarından biridir. Orta kulakta muhtemelen bakteri yıkım ürünleri, virüsler veya alerji sonucu inflamatuvar bir durum oluştuğunda ilk olarak mukozada proliferasyon, plazma hücresi infiltrasyonu, takiben sekretuar tipte metaplazik epitelyum oluşur.

Orta kulakta efüzyon oluşumu ile ilgili ilk teori hastalığın tanımını da yapan Politzer (23) tarafından ortaya atılmış *hidrops ex vacuo* teorisidir. Bu teoriye göre östaki tüpünün tıkanması sonucu orta kulakta negatif basınç oluşacak ve transüstasyonla steril bir efüzyon oluşacaktır. Ancak daha sonra yapılan erken çalışmalarda hiçbir mikroorganizma üretilmemiştir. Efüzyonların steril olduğu kabul edilmiştir.

Bakteri tespitinde kullanılan tekniklerin gelişmesi ile birlikte % 40'a varan oranlarda bakteri izolasyonları bildirilmiştir (24,25). Üretilen mikroorganizmalar

genellikle diğ. ÜSVE ve AOM'de karşılaşılan Streptococcus pneumonie, Hemophilus influenza ve Moraxcella catarrhalis'dir.

Kültürde bakteri üretilmediği hallerde bile PCR ve reverse transkriptaz PCR gibi tekniklerin kullanılması sonucu % 80'e varan oranlarda bakteriyel DNA tespiti bildirilmiştir (26,27,28).

Ataoğlu ve diğ. orta kulak efüzyonlarında bakterilerin L- formlarını tespit etmişlerdir (29). Bakteri kültürlerinde üreme sıklığının düşük oluşunun bir nedeni de bakterilerin metabolik olarak inaktif bir form olan biofilm halinde bulunmalarına bağlanmıştır (30).

Biofilm halindeki bakteriler antibiyotiklere dirençli olmalarının yanında immün yanıt oluşturabilmektedirler. Bu teori henüz tam olarak ispatlanamamış olmamakla birlikte kanıtlandığı takdirde EOM patogenezi yeni bir boyut katacaktır. Dolayısı ile EOM'nin en azından bir kısmından bakteriler sorumludur. Orta kulakta bulunan fakat klinik olarak aşikar otite neden olmayan bakterilere karşı oluşan reaksiyon EOM'nin sebebi olarak kabul edilmektedir.

Viral ÜSVE'ler sırasında EOM atakları görülmektedir. Efüzyonların incelenmesinde respiratuar sinsityal virüs, adenovirüs ve rinovirüs nükleik asitleri izole edilmiştir (31,32).

Efüzyon oluşumunun bir takım inflamatuvar mediatörler aracılığı ile geliştiği düşünülmektedir.

Orta kulak sıvılarında pek çok mediatör çalışılmıştır. Ancak en önemli mediatörlerin sitokinler olduğu düşünülmektedir. Efüzyonlarda TNF alfa % 77-91, IL-1 beta % 67-97, IL-8 % 92-100 oranında tespit edilmiştir. Bakteriyel endotoksine cevap olarak TNF alfa oluştuğu bunun da mün salınımına ve müköz karakterdeki bezlerde hiperplazi oluşturduğu gösterilmiştir (33,34). Orta kulakta CO2 basıncının da artması ile müköz metaplazi oluşur.

Sonuçta orta kulakta bulunan sıvı buradaki sekretuar bezlerden salgılanmaktadır.

Efüzyonlar incelendiğinde su, hücreler, hücre debris, elektrolitler, musinler, proteinler ve lipidler ve DNA'dan oluştukları görülmektedir. Bunların çoğu epitel ve bakteri yıkımı sonucu ortaya çıkarlar.

Musinler ise efüzyonda aktif olarak salgılanırlar ve efüzyonların transüda olmadığına kanıtıdır (35).

Efüzyonun temizlenememesi de efüzyon oluşumuna yol açar. Silier disfonksiyon efüzyon oluşumuna bu yolla neden olur. EOM'de sekretuar hücreler artarken, silialı hücrelerinde azaldığı ve işlevlerinin bozulduğu görülmüştür. Primer silier diskinezi de siller fonksiyon görmez ve bu hastaların tümünde efüzyon mevcuttur. Radyasyon, bakteri ve bakteri endotoksinlerinin silier hareketi bozduğu gösterilmiştir. Pasif sigara içiciliği de silier disfonksiyona yol açar.

EOM'de efüzyonda bulunan lökotrienler, prostoglandinler ve aroşidonik asit metabolitlerinin yol açtığı inflamatuvar cevap nedeni ile timpanik membranda yapısal hasar oluşması riskinin yanında havalanma azlığı nedeni ile oluşan negatif basınca bağlı olarak zarda retraksiyon cepleri atelektazi ve atrofi oluşmaktadır (36,37).

Alerji ile EOM arasında ilişki kuran ve ilişki olmadığını savunan pek çok çalışma mevcuttur (1,6). Hem alerji hem de EOM çok sık karşılaşılan durumlar olduğundan aradaki ilişkinin objektif olarak ortaya konması güçtür. Alerjinin östaki tüpünde ödeme yol açarak östaki işlevlerini bozduğu ve efüzyona yol açtığı ileri sürülmektedir (38). EOM ile alerji ilişkisini açıklayan diğer bir teori de birleşik hava yolları teorisidir. Bu teoriye göre tek etkilenen orta kulak değildir. Nazofarenks, burun ve akciğerler yanında hava yollarının bir parçası olan orta kulak da etkilenmektedir. Orta kula mukozasının alerjenlere cevabı gösterilmiştir (39).

Adenoid vegetasyon önceleri östaki tüpünü tıkayarak EOM'ye neden olan bir faktör olarak, suçlanmışsa da günümüzde bakteri rezervuarı olarak görülür (21).

Orta kulak havalanmasının asıl kaynağı östaki tüpünden geçen hava değil mastoid hücrelerden gaz alışverişidir (40).

Östaki tüpünün protektif ve ventilasyon işlevlerinde bozukluk meydana geldiği ancak bunun primer sebep değil EOM'ye sekonder geliştiği kabul edilmektedir. EOM, akut otitis media sonrasında bir inflamatuvar cevap olarak gelişebileceği gibi östaki fonksiyonlarındaki bozukluk nedeni ile kendiliğinden de oluşabilir.

Yarık damak hastalarında EOM sıklığı çok yüksektir. Bu hastalarda östaki tüpü lateral laminasının gelişimi normal insanlara göre daha azdır ve bu durum östaki tüpünde işlev bozukluğuna yol açar (41). Yarık damaklı hastalarda patolojinin drenaj fonksiyonundaki eksiklikten çok koruma azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kraniofasial anomalilerde ve Down sendromu gibi hastalıklarda östaki tüpünün fonksiyonundaki yapısal bozukluklar nedeni ile EOM'ye sık rastlanılmaktadır. Diyetle alınması gereken antioksidanların eksikliği immüniteyi bozarak orta kulakta hücre metaplazisine, drenaj bozukluğuna ve ödeme neden olarak orta kulaktaki inflamasyonun nedenlerinden biri olabilir (42).

Son yıllarda larengofarengeal reflü EOM etyolojisinde suçlanmaya başlanmıştır. Literatürde konuyu destekleyen iki önemli çalışmada Tasker ve diğ. orta kulak efüzyonunda yüksek konsantrasyonlarda pepsin ve pepsinojen bulmuşlardır (43). Ceylan ve diğ. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise orta kulak sıvılarında, adenoid ve tonsil dokusunda Helicobakter pylori üretilmiştir (44).

2.4. Tanı

EOM'de işitme azlığı, kulakla oynama gibi şikayetler olabileceği gibi bazen hiçbir şikayet olmayıp tesadüfen fizik muayene ve testlerle de saptanabilir.

Rosenfeld ve diğ. klinik uygulama klavuzunda pnömatik otoskopinin mutlaka uygulanması gerektiğini ve timpanometrinin de tanıya yardımcı olması için kullanılmasını önermektedir (1).

EOM tanısı zarın mat oluşu, radial damarlarda genişleme ve hareketlerin azalmış olması ile konur. Bazen hava sıvı seviyesi ve baloncuk da görülebilir. (Şekil 3.1)

Hiperemi sanılanın aksine çok az bir vaka (% 5) grubunda olur (45). EOM tanısında altın standart miringotomidir. Bu teknik ile karşılaştırıldığında pnömatik otoskopinin sensitivitesi % 94, spesifitesi %80'dir (46). Toner ve Mains pnömatik otoskopinin prediktif değerini % 88, timpanometrinin prediktif değerini % 89 olarak bulmuşlardır (47). Ayrıca iki metodun birlikte kullanılmasının prediktif değeri belirgin derecede arttırmadığını belirtmişlerdir.

Timpanometri pnömatik otoskopide şüphede kalındığında uygulanması gereken bir metoddur. Timpanometrinin bir avantajı da objektif oluşudur. B tipi timpanogramın sensitivitesi % 81, spesifitesi % 74'dür. Ayrıca B tipinden başka bir tipe geçiş bir iyileşme belirtisidir.

Timpanometri diğer adıyla impedans odyometri kolay uygulanabilen, invazif olmayan ve objektif sonuçlar veren bir testtir. İmpedans bir sistemin kendini harekete geçirmeye çalışan bir kuvvete karşı koyma direncidir. Timpanik membrana çarpan ses enerjisi timpanik membranı ve orta kulak kemikçiklerini harekete geçirmeye çalışır. Orta kulak, timpanik membran kulak kemikçiklerinin direnci de bu kuvvete karşı koyar ki buna akustik impedans denilir. Bir miktar enerji de dirence karşı orta kulağa geçer. Buna da admittans denir. İmpedans ölçümünde genellikle dış kulak yoluna 220 Hz frekansta ses verilir. Zardan yansıyan ses bir mikrofon yardımı ile alınır. Üçüncü bir kanaldan da dış kulak yolunun basıncı değiştirilir.

+200 ile – 400 mm su basınçlarda komplians ölçümü olarak kaydedilir. Komplians kulak zarının titreşim amplitüdüdür ve dış kulak yolu ile orta kulak basıncı eşit olduğunda maksimumdur. Kompliansın birimi cm^3 dür. Jerger, timpanogramları tepe noktasının kompliansı ve yerine göre sınıflandırmıştır (48).

Tablo 2.1. Timpanogram Tipleri

Timpanogram tipi	Orta kulak basıncı (mmH ₂ O)
A	-100 mmH ₂ O ve üstü
C1	-100 ile -199 mmH ₂ O arası
C2	-200 mmH ₂ O ve altı
B	Tepe noktası olmayan düz eğri

EOM'de genellikle tip B ve tip C2 timpanogram eğrileri elde edilir. Ancak AOM ve aşırı kalın timpanosklerotik zarlarda, ileri derecede retrakte adezif zarlarda ve buşon varlığında Tip B eğri timpanogramlar elde edilebilir. Dolayısı ile timpanometri her zaman iyi yapılmış bir fizik muayene ile birlikte değerlendirilmelidir (14).

Tanı amaçlı tarama testleri sağlıklı asemptomatik çocuklarda önerilmemektedir (1).

EOM ile başvuran hastaya işitme ile ilgili şikayeti yoksa ile 3 ayda işitme testi yapmaya gerek yoktur. İşitme seviyesi 40 dB ve üzerinde cerrahi önerilir. 21- 40 dB kayıp durumunda hastanın durumuna göre cerrahi önerilir. 20 dB altında ise cerrahi önerilmez ancak efüzyonun devamı halinde 3-6 ayda bir odyolojik tetkik önerilir.

2.5. Tedavi

EOM tedavisinde amoksisilin, Amoksisilin klavulonat, sefaklor, eritromisin, eritromisin sülfizoksazol, trimetoprim- sulfametoksazol gibi antibiyotikler denenmiştir (6). Bu ilaçlar ile ilgili yapılan çalışmaların ortak noktası erken dönemde düzelme olurken bir süre sonra bu etkinin ortadan kalkmasıdır (49-52). Hastalığın doğal seyrinde spontan rezolüsyonlar ve rekürrensler olduğundan bu durum oluşmaktadır (17).

Dekonjestanlar ve antihistaminikler üzerine yapılmış bir çalışmada bu ajanların tek başlarına ya da antibiyotiklerle birlikte kullanıldıklarında anlamlı bir etkilerinin olmadığı bulunmuştur (53-55).

Amerikan Pediatri, Aile Hekimliği ve Otolaringoloji akademilerinin hazırladığı kılavuzda antibiyotiklerin rutin kullanımları önerilmemektedir (1).

EOM'li hastaların kulaklarında koyu mukoid sekresyon bulunması dolayısı ile mukolitikler de tedavide denenmiştir. Ancak Ramsden ve diğ. mukolitik ajanların etkisiz olduğunu belirtmişlerdir (56).

Kortikosteroidler inflamatuvar mediatör sentezini engelleyerek, östaki tüpü ve orta kulakta antiinflamatuvar etkiye yol açmaları, surfaktanı arttırmaları, peritubal lenfoid dokuyu azaltmaları, orta kulak efüzyonunun vizkozitesini azaltmaları nedeni ile EOM tedavisinde faydalı oldukları görülmüştür (57). Ancak bu etkinin uzun vadede devam etmemesi ve sistemik yan etkileri de göz önüne alınarak klinik kullanımları önerilmemektedir (1).

İntranasal steroidlerin yan etkileri azdır ama yapılan çalışmada antibiyotikle birlikte kullanımın tek başına antibiyotik tedavisine üstün olmadığı görülmüştür (58).

EOM patogenezinde rol oynadıkları bildirilen lökotrien ve PAF isimli inflamatuvar mediatörlerin antagonistleri, nebulize surfaktan ve glutatyon ise deney aşamasındaki tedavilerdir (59-61).

Medikal tedaviler dışında Valsalva manevrası, politizerizasyon, Toynbee manevrası ve sakız çiğneme gibi otoinflasyon metodları tarif edilmiştir (62). Ancak faydaları hakkında şüpheler vardır. Östaki tüpünün kanülasyonu ise travmatik oluşu ve orta kulağa infeksiyon yayılımı nedeni ile önerilmemektedir.

Antibiyoterapinin döküntü, kusma, ishal, alerjik reaksiyonlar, nazofarengeal floranın bozulması, bakteriyel rezistansın artması gibi etkileri varken oral steroidler iştah artışı, kişilik değişiklikleri, adrenal supresyon, ölümcül varisella enfeksiyonu, femur başı avasküler nekrozu yapabilirler. Antihistaminik ve dekonjestanların da uykusuzluk, hiperaktivite, kan basıncı değişiklikleri gibi yan etkileri vardır (1).

Politzer 1870'de orta kulaktaki sıvının adenoid doku temizlenmeden düzelmeyeceğini söylemesinden sonra adenoidektomi ve tonsillektomi EOM tedavisinin önemli bir parçası olmuştur (23).

Bugünkü anlamda ventilasyon tüplerinin öncülüğünü ise Armstrong 1954 yılında yapmıştır (63). Günümüzde tonsillektomini EOM tedavisinde yeri yoktur. Genellikle endikasyon varsa adenoidektomi ya da tek başına ventilasyon tüpü tatbiki yapılmaktadır.

Cerrahiye aday hastalar 4 ay veya daha fazla süredir EOM ve işitme azlığı bulunan veya işitme normal olsa bile risk altında bulunan hastalar, timpanik membran ve orta kulakta hasar oluşan gruptur (1). İlk aşamada sadece timpanostomi tüpleri önerilir. Bu sayede efüzyon prevalansında % 62 azalma elde edilir. İşitme seviyesinde 6-12 dB artış sağlanır.

Adenoidektomi adenoidit, burun tıkanıklığı ve kronik sinuzit gibi bir endikasyon olmadığı takdirde önerilmez. Tüpler çıktıktan sonra % 20-50 hastada tekrar sıvı oluşur (64,65). Bu durumda ikinci operasyonda adenoidektomi de önerilir. Adenoidektomi yapılması üçüncü bir ameliyat riskini % 50 azaltır (66,67). Roydhouse ve diğ. adenoid hacmi ile düzelme arasında ilişki olmadığını belirtmiştir. Tek başına miringotomi önerilmez (1).

Ventilasyon tüpü komplikasyonları arasında % 16 oranında geçici otere % 5 granülasyon dokusu, % 3.9 erken atılma, % 0.5 orta kulağa migrasyon görülür. Tüp atıldıktan sonra % 32 oranında timpanoskleroz, % 25 fokal atrofi olur. Timpanik membran perforasyonları ve sekonder kolesteatoma tedavi gerektiren komplikasyonlardandır. Kalıcı zar perforasyonu kısa süreli tüplerden sonra % 2.2 uzun süreli tüplerden sonra ise % 16.6 oranında görülmektedir (68). Adenoidektomi sonrası kanama riski % 0.2- 0.5'dir (69).

ANTİNÜKLEER ANTİKOR (ANA)

ANA kromatin olarak bilinen DNA-histon komplekslerine, nükleer veya sitoplazmik diğer yapılara karşı gelişmiş antikorlara verilmiş genel isimdir. Bir çok otoimmün hastalıkta tarama testi olarak kullanılır. Romatizmal hastalıklardan şüphelenilen durumlarda neredeyse rutin bir test halini almıştır. Sıklıkla indirekt immün floresan antikor testi (IFAT) yöntemiyle bakılır.

ANA aşağıdaki durumlarda pozitif bulunur :

1. Romatizmal Hastalıklar: SLE, mikst bağ dokusu hastalığı, skleroderma, sjögren hastalığı, romatoid artrit, polimiyozit, dermatomiyozit, diskoid lupus

2. Organa özgü otoimmün hastalılar: Otoimmün tiroidit, otoimmün hepatit, primer bilier siroz, otoimmün kolanjit

3. İlaça bağlı: Prokainamid, hidralazin, minosiklin, INF alfa, INH, kinidin, metildopa, penisilamin gibi ilaçların kullanımı

4. Diğer: Kronik enfeksiyonlar, idiopatik pulmoner fibrozis, primer pulmoner hipertansiyon, lenfoproliferatif hastalıklar

IFAT ile bakıldığında ANA'nın romatizmal hastalıklardan SLE için sensitivitesi oldukça yüksektir (% 97). Ayrıca ilaca bağlı lupus hastalığında tanı kriterlerinden biridir. Skleroderma da ise bu oran % 85'dir. Spesifitesi ise % 80 civarındadır. ANA'nın titresi dışında tipi de önemlidir (71,72).

1. Homojen (diffüz) ANA: En sık saptanan ANA tipidir. Ancak homojen boyanma daha yüksek dilüzyonlarda benekli boyanmaya dönüşebilir. Klasik olarak antihiston antikorlar (ilaca bağlı lupus) ve bazen de anti-ds DNA antikorlar difüz tipte ANA pozitifliği yaparlar.

2. Periferik ANA: Anti-ds DNA antikorlar için tipiktir ve kuvvetle SLE düşündürür.

3. Granüler (Benekli) ANA: Genel olarak ; Ro, La, Sm gibi ENA (Extractable Nuclear Antigens) karşı oluşmuş antikorlar sorumludur. Granüler ANA'nın iki tipi vardır.

a.Kaba Granüler: Antisentromer antikorlar

b. İnce Granüler: Anti- scl 70 (topoizomeraz1) antikorlar

4. Nükleoler ANA: Anti-U3rnp, anti-RNAP I, anti-PM-Scl antikorları

5. Sitoplazmik ANA: Sitoplazmik tipte ANA pozitifliği yapan antikorlar şunlardır: Nötrofilik sitoplazmik antikorlar (cANCA ve pANCA , antimitokondrial antikorlar, antiribozomal antikorlar ve tRNA sentetaz antikorlar)

İNDİREKT İMMUNFLORESAN ANTİKOR TESTİ (IFAT)

Bu yöntemle belirli veya subselüler kompartmanlardaki antijenlerle (nükleer antijenler) reaksiyona giren otoantikörler tanımlanır. Fikse doku örnekleri veya hücreler hasta serumu ile kaplanır ve otoantikörlerin varlığı insan immunoglobülini (Ig) floresan işaretli antiserum süzülerek açığa çıkarılır. İndirekt immünfloresan antikör testi (IFAT) ANA titresini ve boyanma paternini gösterir.

Antijen kaynağı olarak eskiden sıçan doku kesitleri kullanılırdı. Günümüzde Hep-2 olarak isimlendirilen insan epitel tümör hücre soyları kullanılır ki bunlar sıklıkla larenks kanserli hastalardan elde edilir.

Bu hücreler insan epitelyal hücre dizisidir ve kemirgen karaciğer ve böbrek hücrelerini kullanan eski testlerden daha sensitiftir.

Bazen normal bireylerde de ANA olumlu olabilir. Sağlıklı erişkinlerde %15, çocuklarda ise %8 oranında ANA pozitifliği görülür. Otoimmün romatolojik hastalıkları olan bireylerin birinci derece akrabalarında da yüksek görülebilir(71).

Hep-2 kullanıldığında normal bireylerde 1/40 dilüzyonda % 10-15 olguda, 1/320 dilüzyonda ise %1 olguda ANA olumludur. Titre arttıkça normal kişilerde görülme sıklığı azalır.

Çoğu laboratuarda 1:40 ANA titresini pozitif kabul edilir (70).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma prospektif, kontrollü ve randomize olarak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 06/01/2010 tarih, 2009-12/19 karar ve 62 sayılı etik kurul izni ve hastalara ve kontrol grubuna uygulanacak tetkiklerin, girişimlerin, ve tedavilerin etkileri hakkında bilgi verilip yazılı onayları alınarak 07/01/2010 -07/02/2010 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.1. Bireyler

Çalışma kapsamında EOM tanı kriterlerine uygun 25 birey hasta grubuna, EOM ya da üst solunum yolu enfeksiyonu olmayan sağlıklı 25 birey de takip grubuna alınmıştır. Eşit zaman aralığında farklı zamanlarda hasta alınarak prospektif, randomize bir çalışma planlanmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

İmmüsupresyonlu, kongenital anomalili (yarık damak-dudak, Down sendromu, kraniofasial anomali), ANA düzeyini etkileyecek ilaç kullanan, kollagen doku hastalığı, malinite (lösemi, lenfoma) akciğer ve karaciğer hastalıkları, bazı enfeksiyöz (Tbc, EMN, hepatit, sfiliz) ve endokrin hastalığı (Tip 1 Diabet, Graves) olanlar, birinci derecede akrabasında otoimmün bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmamışlardır. Üç aylık takip periyoduna uymayan hastalarda çalışmadan çıkarılmışlardır.

3.2. Yöntem

Çalışmaya alınma kriterlerine uygun 25 EOM'lu vaka ile kontrol grubu olarak alınan 25 vakanın serum örneklerinde tavşan timpanik bulla epiteline karşı antikor varlığı indirekt immünofloresan yöntemle araştırıldı. İndirekt İmmünofloresan Testi (IFAT), fluorokrom ya da florofor boyaların ultraviyole ışık altında ışık enerjisini emerek bu enerjiyi farklı dalga boyuna çevirmesine yöntemine dayanır. Bu çalışmada hastaların serumlarındaki insan orta kulak epiteline karşı gelişmiş antikorların aranması planlandı ancak etik ve teknik nedenlerle tavşan timpanik bulla epiteli kullanıldı.

Hastalardan 5 cc kan örneği alındı ve bunlar immünoloji laboratuvarında serumları ayrıldıktan sonra derin dondurucuda -20 C 'de saklandı. Orta kulak mukozasına karşı serumda dolaşan antikorlar indirekt immünofloresan yöntemle araştırıldı. 1:40 ANA titresi pozitif kabul edildi. Normal insan orta kulak mukozasının alınmasındaki legal güçlükler nedeniyle tavşan timpanik bulla mukozası antijenik yapı olarak kullanıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirme subjektiviteyi en aza indirmek açısından iki farklı immünolog tarafından örneklerin hangi gruba ait olduğu bilinmeden yapıldı. Bu çalışmada tavşan timpanik bulla mukozası alındıktan sonra - 50 C de saklandı. Kriyostat yardımıyla 4 mikron kalınlığında alınan kesitler lam üzerine yerleştirildi. Hasta ve kontrol grubu serumları fosfatlanmış tuzlu su tamponu (PBS) ile 1/10 oranında sulandırıldı. Sulandırılan serumlardan birer damla lam üzerindeki doku kesitinin üzerine damlatıldı. Yirmi dakika nemli ortamda enkübe edildi. Daha sonra lam yıkama kabında bulunan PBS içinde 20 dakika süreyle yıkandı.

İnsan immüoglobülinine karşı "Fluoressein Isothiocyanate" (FITC) ile işaretli antikor (Sheepanti-human immunoglobulin, fluoressein labell, Wellcome Reagent Ltd, UK), PBS ile 1/10 oranında sulandırıldı. Hazırlanan 1/50'lik antiserumdan lam üzerindeki doku kesitlerinin üzerine birer damla damlatıldı. Yirmi dakika süreyle yıkandı. Bunun üzerine de PBS'de hazırlanmış % 30'luk gliserin damlatılarak lamelle kapatıldı. Hazırlanan bu kesitler transmitted light UV mikroskopta (OLYMPUS BH2-BHCA) incelendi.

Fotoğraflar LEICA marka mikrofotoğrafi sistemi ile çekildi. Timpanik bulla mukozasındaki boyanma 20 ve 40 büyütmede değerlendirilip boyanma olmayanlar negatif, (+) boyananlar zayıf pozitif, (++) boyananlar pozitif ve (+++) boyananlar kuvvetli pozitif olarak olarak kaydedildi (Tablo 4.4).

3.2.1. Hastalara İlk Başvuruda Yapılan Rutin Muayene Ve Tetkikler

1. Otoskopi ile birlikte tam bir kulak burun boğaz muayenesi
2. Timpanometri (Interacoustics Impedance Audiometer AT235h cihazı ile 226 Hz probe ton kullanılarak yapılmıştır.)
3. Odyolojik tetkik (Interacoustics AC-40 cihazı ile)

3.2.2. Hastalara Kontrollerde yapılan Rutin Muayene ve Tetkikler

1. Otoskopi
2. Timpanometri
3. Gereken vakalarda otomikroskopi

3.3. EOM Tanı Kriterleri

1. En az üç aylık takiplerde yapılan otoskopik muayenede donuk gri, mat görünümde intakt timpanik membran, radial kapillerlerde dolgunluk
2. Timpanometride B tipi eğri ve basıncın – 200 mmsu dan daha negatif olması (C2 tipi) destekleyici bulgu olarak kabul edilmiştir.
3. İşitme kaybına yönelik şikayetlerin mevcut olması. Odyogramda iletim tipi işitme kaybı bulunması tanıyı destekler. Asıl önemli oluşan işitme kaybının seviyesinin belirlenmesi ve eşlik edebilecek bir sensörinöral işitme kaybının ekarte edilmesidir.

3.4. Hasta Grubu

Hastaların on üç erkek (%52), on iki kız çocuğu (%48) idi ve yaşları 1 ile 12 arasında değişmekteydi. Ortalama yaşları 6.0 idi. Bu grubu EOM tanı kriterlerini karşılayan, en az 12 haftalık medikal tedaviye karşın yakınmaları düzelmeyen, adenoidektomi ve ventilasyon tüpü takılan hastalar oluşturuyordu.

EOM tanısı anamnezde işitme azlığı ve kulakta dolgunluk hissi, otoskopik muayenelerinde gri, mat ya da amber renginde kulak zarı ile kapillerlerde belirginleşme, odyolojik ölçümlerde iletim tipinde işitme kaybı ve timpanogramda Tip B veya Tip C eğrisi ile kondu.

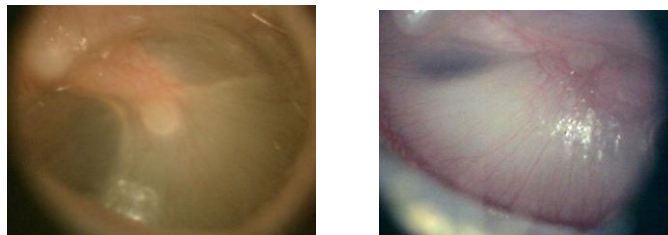
3.5. Kontrol Grubu

Bu grubu herhangi bir ÜSYE ya da orta kulak enfeksiyon bulgusu olmayan onbir erkek (%44), ondört kız (%56) oluşturdu. Yaşları 1-10 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları 6.5 idi.

3.6. İstatistiki Değerlendirme

İstatistiksel analiz Epi İno 6.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki farklar Fisher's exact test kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarının tüm değerlerinin karşılaştırmalarında $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

Şekil 3.1. Efüzyonlu otitis media'ya ait otoskopi resimleri



BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

4.1.1. Hasta Grubu

Hastaların tamamında işitme azlığı ortak şikayetti. Otoskopik muayenede vakaların tamamında bilateral EOM mevcuttu. Odyolojik testlerde vakaların tümünde bilateral iletim tipi işitme kaybı saptandı. Her iki kulak birlikte değerlendirilerek yapılan saf ses odyogramlarında 500, 1000, 2000 Hz'de belirlenen saf ses ortalamaları 20 dB ile 34 dB arasında değişmekte olup ortalama 25.8 dB idi. Sağ kulakların ortalama işitme seviyesi 26.2 dB olup sol kulaklar için 25.4 dB idi. Akustik empedansmetre ile 45 kulakta Tip B eğrisi elde edilirken 5 kulakta Tip C eğrisi gözlemlendi.

4.1.2. Kontrol Grubu

Bu grubu oluşturan vakaların tamamında otoskopik bulgular normaldi. Odyolojik tetkiklerde işitme eşikleri normal sınırlarda, timpanogram eğrileri ise Tip A veya Tip As idi.

4.2. İndirekt İmmüno Floresan Antikor Testi Bulguları

4.2.1. Hasta Grubu

Hastaların serum örneklerinin % 28'inde (7/25) pozitif reaksiyonlar elde edildi. Değerlendirme skalasına göre pozitif reaksiyon vakaların 5'inde ++ (pozitif) (% 71.4), 2'sinde ise +++ (kuvvetli pozitif) (% 28.6) olarak değerlendirildi.

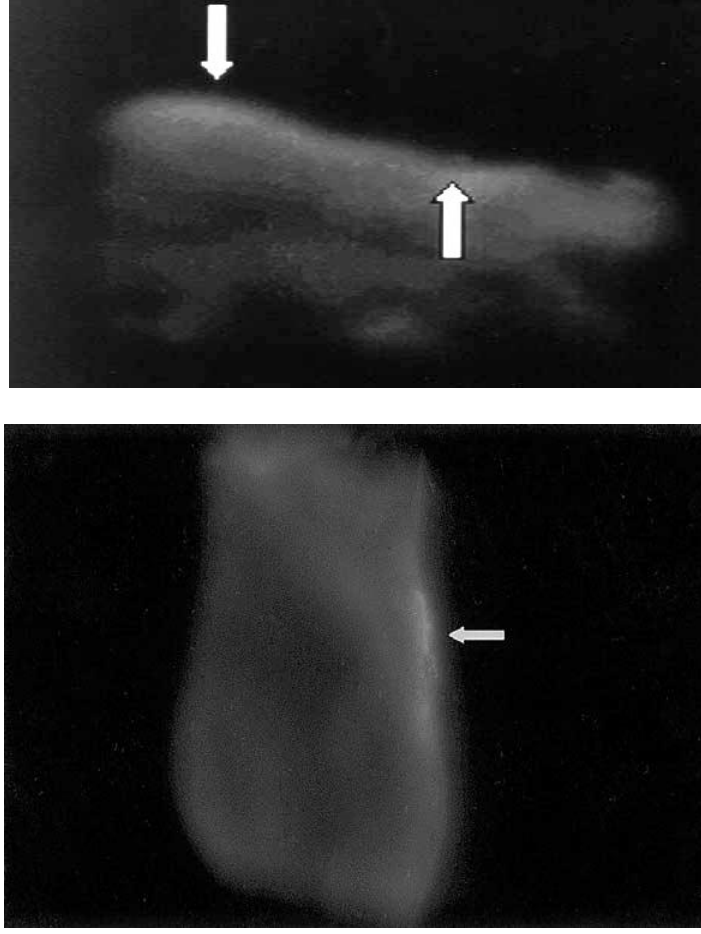
Vaka 2, 5, 6, 10, 12'de ++ (pozitif) boyanma görülürken vaka 18 ve 19'da ise +++ (kuvvetli pozitif) boyanma görüldü. Bu vakalarda orta kulak epiteline karşı serumda dolaşan antikorlar mevcuttu. Reaksiyon olan epitel bölümü refle veriyor ve daha parlak olarak seçiliyordu.

4.2.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubunu oluşturan vakaların ise % 8'inde (2/25) pozitif reaksiyon saptandı. Bu grupta vaka 4 ve 5'te + (zayıf pozitif) boyanma görüldü. Hasta ve kontrol grubunda pozitif reaksiyon oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde her iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$, Fisher's exact Test).

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımları

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Cinsiyet		
Erkek	13 (% 52)	11 (% 44)
Kız	12 (% 48)	14 (% 56)
Yaş Dağılımı (yıl)	1-12	1-10
Yaş Ortalaması (yıl)	6.0	6.5



Şekil 4.1. İndirekt İmmün Floresan Yöntemi İle Pozitif Boyanma Örnekleri

Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Odyometrik ve Timpanometrik Değerlendirme Sonuçları

	Saf ses eşik ortalaması (dB)	Timpanometri
Hasta Grubu	25.8	45 kulak Tip B 5 kulak Tip C
Kontrol Grubu	10	Tip A/Tip As

Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun İndirekt İmmüno Floresan Antikor Testi Sonuçları

	Pozitif Boyanma	Negatif Boyanma	P
Hasta Grubu	7/25 (%28)	18/25 (%72)	p<0.05
Kontrol Grubu	2/25 (%8)	23/25 (% 92)	p<0.05

Tablo 4.4. Boyanma Skalası

Yok	Hafif	Orta	Yoğun
-	+	++	+++

Tablo 4.5. Hasta ve Kontrol Grubunun İndirekt İmmüno Floresan Antikor Testi ile Pozitif Boyanma Sayı ve Yüzdeleri

	Sayı	Skala	Yüzde	P
Hasta Grubu	5 hasta	++	% 71.4	p<0.05
	2 hasta	+++	%28.6	p<0.05
Kontrol Grubu	2 hasta	+	% 8	p<0.05

TARTIŞMA

EOM, çocukluk çağının en sık karşılaşılan sağlık problemlerinden biri olup iletim tipi işitme kaybı ve orta kulakta sıvı birikmesi ile karakterizedir. EOM patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu durumun temel sebebi bir çok patolojinin aynı anda orta kulakta efüzyona yol açabilmesi ve oluşan tablonun hangi neden tarafından oluşturulduğunun tam olarak anlaşılabilmesidir. Bu nedenle EOM'nin etyolojisi ve tedavisi konusunda genel bir görüş birliği yoktur (12,73,74).

Teele, EOM etyolojisine yönelik yaptığı geniş hasta gruplu bir çalışmada en sık nedenin AOM ve üst solunum yolu enfeksiyonu olduğunu bildirmiştir(9).

Watanabe, adenoid dokusunun bir enfeksiyon kaynağı olarak EOM'ye yatkınlığı arttırabileceğini göstermiştir (21).

Senturia, yaptığı bir çalışmada orta kula efüzyonlarında bakteriler ve enflamatuar mediatörler saptamıştır (73).

Sade, yaptığı bir dizi otopsi çalışmasında orta kulakta bulunan enfeksiyon ya da efüzyona bağlı olarak östaki tüpünde lümen daralması olduğunu saptamıştır (75,76).

Çok etkenli bir hastalık olan EOM 'nın etyopatogeneze yönelik immün sistem ile ilgili çalışmalar son yıllarda çokca yapılmaktadır.

Orta kulak sıvılarında EOM'nin otoimmün bir hastalık olabileceğini düşündüren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Enflamatuar mediatörlerle ilgili bu çalışmalar orta kulak mukozasında kan damarlarında genişleme ve kapiller damar geçirgenliğinde artış sonucu transüstasyon ve lökosit göçünün meydana geldiğini ortaya koymuştur (80,81).

Kariya S. ve diğ. 95 erişkin ve 11 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada orta kulak sıvılarında MIF (Migration Inhibitory Factor), IL-1beta; TNF-alfa, RANTES (Regulation upon activation normal T cell expressed and presumably secreted) ve endotoksin ölçmüşler ve çocuklarda MIF düzeylerini, erişkinlerde endotoksin düzeylerini yüksek bulmuşlardır (77).

Harada T. ve diğ. EOM'li çocuk hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada orta kulak sıvılarında C3a (Kompleman 3a) ve C5a (Kompleman 5a) çalışmışlar ve serum düzeyleri ile karşılaştırdıklarında orta kulak sıvı düzeylerini çok yüksek bulmuşlardır. Aşırı yoğun inflamatuvar reaksiyonun orta kulakta oluştuğunu ve anaflatoksinin önemli bir rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (78).

Narkio M, orta kulak sıvılarında ELISA yöntemi ile yaptıkları ölçümlerde C3a ve C3a'nın diğer fragmanlarını yüksek bulmuşlardır. 4 aydan fazla orta kulak efüzyonu olanlarda ise daha da yüksek bulunmuştur. Birden fazla ventilasyon tüpü takılanlarda ilk kez takılanlara göre C3 ve TNF alfa (tümör nekroz faktör alfa) düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar C3'ün yüksek düzeylerinin kompleman aktivasyonunun devam ettiğini gösterdiğini bu durumda kemotaktik ve inflamatuvar proseslerle hastalığın kronik safhaya geçişinin başladığını belirtmişlerdir.

Skotnicka B ve diğ. timpanostomi tüpü takılan 4-13 yaşları arasındaki 23 çocukta yaptıkları çalışmada tüm efüzyonlarda ELISA yöntemi ile IL-1 (interlökin 1) beta, IL-8 ve IL-10 tespit etmişlerdir.

TNF alfa ile IL-1 beta, IL-8 ile IL-1 beta arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (79).

Yamanaka ve diğ., EOM'nin erken safhalarında Ig G-IC'yi (immün kompleks) yüksek bulmuşlardır (84).

Maxwell ve diğ. yaş ortalaması 29 ay olan bir hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada orta kulak sıvılarında IL-8, IL-1 ve TNF alfa'yı yüksek bulmuşlardır. Zaten IL-1 ve TNF alfa, IL-8'in stümlatörüdür. Bu çalışmalarında IL-8'in efüzyonlu kronik otitis mediada orta kulakta lökosit toplanmasından ve doku hasarını başlatacak lökosit aktivasyonundan sorumlu olduğu sonucunu çıkarmışlardır (85).

Hotomi ve diğ, 33 EOM'li hastada orta kulak sıvılarını incelemişler ve seröz özellikteki efüzyonlarda diğerlerine göre daha düşük IL-8 bulmuşlardır (86).

Nell ve diğ, EOM'li 140 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada mukopürülan içerikli olanlarda seröz ve seröz ve mukoidlere göre daha fazla endotoksin ve TNF alfa bulmuşlardır. Bu hasta grubunda %55'i kronik efüzyonlu otitis media olarak sınıflandırılmış ve bu grupta da TNF alfa yüksek bulunmuştur (87).

Yellon ve diğ, küçük yaşta ve bir kez tüp takılan çocukların orta kulak sıvılarında IL-1 ve IL-6'yı yüksek bulurken büyük ve multipl tüp tatbikinde TNF'yi yüksek bulmuşlardır. TNF bu durumda olayın kronikleşmesi sürecinde rol oynayabilir. Muhtemelen IL-1 ve IL-6 erken safhalarda rol almaktadır (88).

Russo ve diğ, orta kulak sıvılarındaki IL-6 düzeylerini işitme düzeylerini işitme kayıp derecesi ile ilişkili bulmuşlardır (89).

Bu çalışmalar ışığında orta kulakta aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmesi söz konusu olabilir. Bu muhtemelen Tip II ya da Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonu antikora bağlı sitotoksik tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur ve özgün antikorların hücre yüzeyinde veya diğer doku komponentlerinde bulunan antijenle reaksiyona girerek, hücrenin erimesine ya da fagositozuna neden olduğu aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonu ise immün kompleks hastalığı olarak da bilinir ve antikorlarının antijenler ile birleşmesi sonucu meydana gelen immün komplekslerin sistemik dolaşımında yani kanda bulunmaları ile açığa çıkar.

Bu çalışmada antijenik benzerlikten ötürü tavşan orta kulak mukozasına karşı serumda dolaşan antikorlardan ANA indirekt immunflouresan antikor yöntemi ile araştırıldı. Antikor belirleme metodları arasından indirekt immunflouresan antikor yöntemi diğer tanı metodlarına göre daha güvenilirdir.

Bu antikor testinde hasta serumu çeşitli dilüzyonlarda önce substrat ile enkübe edilir ve serumla inkübe edilen bu substrat daha sonra antihuman immüngloblinler ile inkübe edilmek sureti ile doku görüntülenmeye hazır hale gelir.

Bu çalışmada orta kulak mukozasını etkileyecek serumda dolaşan antinükleer antikolar EOM'li vakaların % 28'inde görülürken, kontrol grubunun % 8'inde görülmüştür. Aradaki bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar otoimmunitiyi desteklemektedir.

EOM'de otoimmün etyolojiyi anlamak için adenoid dokusunun bu süreçlerdeki olası rolünü de iyice incelemek gerekir. Stenfors ve diğ. adenoid dokusunun orta kulaktaki enfeksiyon ve enflamasyonun ana kaynağı olduğunu bildirmişlerdir (82). Borges ve diğ. EOM'lu hastaların adenoid dokularının enfeksiyon odağı olduğunu, immün mekanizmaları tetiklediğini ve asendan yolla orta kulağa etki ettiğini göstermişlerdir (83). Orta kulaktaki bu olası otoimmün sürecin çok büyük olasılıkla adenoid dokudan kaynaklandığı görüşü son yıllarda ağırlık kazanmıştır. Zaten orta kulak mukozası ile adenoid dokusu histolojik olarak benzerlik göstermektedir. Başlangıçta adenoid dokuya karşı gelişen sitotoksik yanıt daha sonra orta kulak mukozasına karşı gelişiyor olabilir. Bu durumda orta kulak mukozası muhtemelen sistemik dolaşım ile adenoid dokudan sonra intraepitelyal lenfositlerin sitotoksik aktivitesine hedef olmaktadır. Bu bilgiler ışığında adenoid dokusu mekanik olarak ya da otoimmün yanıtları sitotoksik süreçler üzerinden başlatarak orta kulaktaki patolojiyi oluşturuyor olabilir.

SONUÇ

1- Bu çalışmada EOM'li hasta grubunun % 28'inde antinükleer antikolar pozitif bulunmuştur. Kontrol grubuna ise bu oran % 8'dir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu sonuç mevcut literatür literatürdeki az sayıda çalışmaya rağmen bu hastalıkta otoimmunitenin önemli bir etyolojik faktör olarak düşünülmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

2- Kontrol grubundaki ANA pozitiflik oranı literatürde sağlıklı bireylerle ilgili verilen oranlarla uyumludur.

3- EOM etyolojisinde otoimmunitayı destekleyecek çalışmalar arttıkça hastalığın son yıllarda değişen tedavi ve takip süreçlerinde de önemli değişiklikler olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rosenfeld R M, Culpepper L, Doyle K J, Grundfast K M, Hoberman A, Kenna M A, Lieberthal A S, Mahoney M, Wahl R A, Woods C R Jr, Yawn B. American Academy of Pediatrics Subcommittee on otitis media with effusion; American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. Clinical practice guideline. Otitis media with effusion. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130:95-118.
2. Kaya S, Aktaş F, Belgin E, Derinsu U, Babayiğit S, Köselioğlu B. Ankara İli ve çevresinde okul dönemi çocuklarında orta kulak hastalıkları insidansı. Türk Otolaringoloji Arşivi 1987; 25:184-185.
3. Öztürk O, Harputoğlu U, Egeli E, Oğlan F, Mayda A. İlkokul çağındaki çocuklarda kulak burun boğaz hastalıkları tarama sonuçlarının sosyoekonomik seviyeye göre değerlendirilmesi. Türk Otolaringoloji Arşivi 2002; 40: 53-57.
4. Okur E, Yıldırım I, Kılıç M A, Güzelsoy S. Prevalence of otitis media with effusion among primary school children in Kahramanmaraş, in Turkey. Int J Pediatr Otolaryngol. 2004; 68: 557-562.
5. Demireller A. İlkokul öncesi çocuklarda seröz otitis media insidansı. Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi KBB Anabilim Dalı, Ankara, 1985.
6. Stool S E, Berg A O, Berman S, Carney C J, Cooley J R, Culpepper L, Eavey R D, Feagans L V, Finitzo T, Friedman E. Managing otitis media with effusion in young children. Quick Reference Guide for Clinicians. AHCPR publication 94-0623.
7. Kıroğlu M, Yıldırım İ., Aydoğan B., Okur E, Tuncer Ü, Erken E. Autoimmunity in the etiology of otitis media with effusion. American Journal Of Otolaryngology, Vol 24, No:3 (May-June), 2003:pp 159-162

8. Fiellau Nikolajsen M. Tympanometry and secretory otitis media, observation on diagnosis, epidemiology, treatment, and prevention in prospective cohort studies of three year old children. *Acta Otolaryngol.* 1985, Suppl 394
9. Teele D W, Klein J O, Rosner B A. Epidemiology of otitis media in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1980; 89: 5-6.
10. Thomsen J, Tos M. Spontaneous improvement of secretory otitis. A long-term study. *Acta Otolaryngol.* 1981; 92: 493-499.
11. Tos M. Spontaneous improvement of secretory otitis and impedance screening. *Arch Otolaryngol.* 1980;106:345-349.
12. Tos M, Holm-Jensen S, Sorensen CH, Mogensen C. Spontaneous course and frequency of secretory otitis in 4-year-old children. *Arch Otolaryngol.* 1982; 108: 4-10.
13. Akyıldız N A: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1998, 275-330.
14. MRC Multi-centre Otitis Media Study Group. Risk factors for persistence of bilateral otitis media with effusion. *Clin Otolaryngol* 2001; 26: 147-156.
15. van Balen F A, De Melker R A. Persistent otitis media with effusion. Can it be predicted. A family practice follow-up study in children aged 6 months to 6 years. *J Fam Pract.* 2000; 49: 605-611.
16. Sade J, Russo E, Fuchs C, Cohen D. Is secretory otitis media a single disease entity. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112: 342-347.
17. Casselbrant M L, Brostoff L M, Flaherty M R. Otitis media with effusion in preschool children. *Laryngoscope.* 1985; 95: 428-436.
18. Moriniere S, Soin C, Lescanne E, Ployet M J. Epidemiology of the otitis media with effusion. *Rev Prat.* 1998; 48: 838-842.
19. Sanyal M A, Henderson F W, Stempel E C. Effect of upper respiratory tract infection on eustachian tube ventilatory function in the preschool children. *J Pediatrics.* 1980; 97: 11-15.
20. Gordon M A, Grunstein E, Burton W B. The effect of the season on otitis media with effusion resolution rates in the New York Metropolitan area. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004; 68: 191-195.

21. Watanabe T, Fujiyoshi T, Tomonaga K, Mogi G. Adenoids and otitis media with effusion in children. *Adv Otorhinolaryngol.* 1992; 47: 290-296.
22. Engel J, Anteunis L, Volovics A, Hendriks J, Marres E. Risk factors of otitis media with effusion during infancy. *Int J Ped Otorhinolaryngol.* 1999; 48: 239-249.
23. Politzer A, Ballin M J, Heler C L (eds). *A Text book of the diseases of the ear*, 4th ed. London: Balliere, Tindall & Cox, 1902.
24. Hilton A, Herdman R D C, Hartley C. The incidence of bacteria in middle ear effusions. *Clin Otolaryngol.* 1996; 21: 158-161.
25. Brook I, Yocum P, Shah K, Feldman B, Epstein S. Microbiology of serous otitis media in children. Correlation with age and length of effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001; 110: 87-90.
26. Post J C, Aul J J, White G J. PCR based detection of bacterial DNA after antimicrobial treatment is indicative of persistent viable bacteria in the chinchilla model of otitis media. *Am J. Otolaryngol.* 1996; 17: 106-111.
27. Post J C, Preston R A, Aul J J. Molecular Analysis of bacterial pathogenesis in otitis media with effusions. *JAMA.* 1995; 273:1598-1604.
28. Rayner M G, Zhang Y, Gorry M C. Evidence for bacterial activity in culture-negative otitis media with effusion. *JAMA.* 1998; 279: 296-
29. Ataoğlu H, Göksu N, Kemaloğlu Y, Bengisun S, Özbilen S. Preliminary report on L-forms. Possible role in the infectious origin of secretory otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994;103: 434-438.
30. Fergie N, Bayston R, Pearson J P, Birchall J P. Is otitis media with effusion a biofilm infection. *Clin Otolaryngol.* 2004 Feb; 29: 38-46.
31. Pitkaranta A, Jero J, Arruda E. Polymerase chain reaction-based detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus in otitis media with effusion. *J Ped.* 1998; 133: 390-394.
32. Shaw C B, Obermyer N, Wetmore S J. Incidence of adenovirus, respiratory syncytial virus in chronic otitis media with effusion using polymerase chain reaction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 113: 234-241.

33. Ball S S, Prazma J, Dais C G. Role of tumour necrosis factor and interleukin-1 in endotoxin induced middle ear effusions. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997; 106: 633-639.
34. Hunter S E, Singla A K, Prazma J. Mucine production in the middle ear in response to lipopolysaccharides. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120: 884-888.
35. Carrie S, Hutton D A, Birchall J P, Gren G G R, Pearson J P. Otitis media with effusion. Components with contribute to the viscous properties. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1992; 112: 504-511.
36. Sano S, Kamide Y, Schachern P A. Micropathologic changes of pars tensa in children with otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994; 120:815-819.
37. Yellon R F, Doyle W J, Whiteside T. Cytokines, immunoglobulins, and bacterial pathogens in middle ear effusions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121: 865-869.
38. Bernstein J M. Role of allergy in eustachian tube blockage and otitis media with effusion. A review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114:562-568.
39. Hurst D S, Venge P. Evidence of eosinophil, neutrophil, and mast-cell mediators in the effusion of OME patients with and without atopy. *Allergy.* 2000; 55: 435-41.
40. Hergils L, Magnuson B. Regulation of negative middle ear pressure without tubal opening. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987;113:829-832.
41. Matsune S, Sando L, Takahashi H. Abnormalities of lateral cartilaginous lamina and lumen of eustachian tube in cases of cleft palate. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991; 100:909-913.
42. Koçan E G. Kronik tonsillit ve efüzyonlu otitis media hastalıklarında oksidan ve antioksidan maddelerin rolü. *Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, 2001.*
43. Tasker A, Dettmar P W, Panetti M, Koufman J A, Birchall J, Pear J P. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children. *Laryngoscope.* 2002; 112: 1930-1934.

44. Ceylan S M. Efüzyonlu otitis media'da helikobakter pilori'nin rolü. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, 2004.
45. Karma P H, Penttila M A, Sipila M M. Otolaryngologic diagnosis of middle ear effusion in acute and non-acute otitis media. The value of different otoscopic findings. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1989;17:37-49.
46. Shekelle P, Takata G, Chan L S. Diagnosis, natural history and late effects of otitis media with effusion. Evidence report/technology assessment no 55.
47. Toner J G, Mains B. Pneumatic otoscopy and tympanometry in the detection of middle ear effusion. *Clin Otolaryngol.* 1998; 15: 121-123.
48. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol.* 1970; 92:311-315.
49. Marks N J, Mills R P, Shaheen O H. Cotrimoxazole in the treatment of serous otitis a follow-up report. *J Laryngol Otol.* 1983; 97: 213-215.
50. Cantekin E I, McGuire T W, Griffith T L. Antimicrobial therapy for otitis media with effusion ('secretory' otitis media). *JAMA.* 1991; 266:3309-3317.
51. Chan K H, Mandel E M, Rockette H E. Comparative study of amoxicillin clavulanate and amoxicillin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988; 114: 142-146.
52. Thomsen J, Sederberg-Olsen J, Balle V, Vejlsgaard R, Stangerup S E, Bondesson G. Antibiotic treatment of children with secretory otitis media. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115:447-451.
53. Cantekin E I, Mandel E M, Bluestone C D, Rockette H E, Paradise J L, Stool S E, Fria T J, Rogers K D. Lack of efficacy of a decongestant-antihistamine combination for otitis media with effusion (Secretory otitis media) in children. *N Engl J Med.* 1983; 308: 297-301.
54. Mandel E M, Rockette H E, Bluestone C, Paradise J L, Nozza R J. Efficacy of amoxicillin with or without decongestant-antihistamine for otitis media with effusion in children. *N Engl J Med.* 1987;316:432-437.

55. Fraser J G, Mehta M, Fraser P M. The medical treatment of serous otitis media. A clinical trial of commonly used regimes. *J Laryngol Otol.* 1977; 91: 757-765.
56. Ramsden R T, Moffatt D A, Gibson W P R, Jay M M. S-Carboxymethyl-cysteine in the treatment of glue ear. A double blind trial. *J Laryngol Otol.* 1977; 91: 847-851.
57. Mandel E M, Casselbrant M L, Rockette H E, Fireman P, Kurs-Lasky M, Bluestone C D. Systemic steroid for chronic otitis media with effusion in children. *Pediatrics.* 2002;110:1071-1780.
58. Tracy J M, Demain J G, Hoffman K M. Intranasal beclomethasone as an adjunct to treatment of chronic middle ear effusion. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80:198-206.
59. Coombs J T. The effect of montelukast sodium on the duration of effusion of otitis media. *Clin Pediatr (Phila).* 2004; 43: 529-533.
60. Nemechek A J, Pahlavan N, Cote D N. Nebulized surfactant for experimentally induced otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117: 475-479.
61. Testa B, Testa D, Mesolella M, D'Errico G, Tricarico D, Motta G. Management of chronic otitis media with effusion: The Role of glutathione. *Laryngoscope.* 2001; 11:1486-1489.
62. Stangerup S E, Sederberg-Olsen J, Balle V. Autoinflation as a treatment of secretory otitis media. A randomized controlled study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;118: 149-152.
63. Armstrong B W. Chronic secretory otitis media: diagnosis and treatment., *South Med J.* 1957; 50: 540-546.
64. Mandel E M, Rockette H E, Bluestone C D. Efficacy of myringotomy with and without tympanostomy tubes for chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:270-277.
65. Boston M, McCook J, Burke B. Incidence of and risk factors for additional tympanostomy tube insertion in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129:293-296.
66. Gates G A, Avery C A, Prihoda T J. Effectiveness of adenoidectomy and tympanostomy tubes in the treatment of chronic otitis media with effusion. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1444-1451.

67. Coyte P C, Croxford R, McIsaac W. The role of adjuvant adenoidectomy and tonsillectomy in the outcome of insertion of tympanostomy tubes. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1188-1195.
68. Kay D J, Nelson M, Rosenfeld R M. Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:374-1380.
69. Crysdale W S, Russel D. Complications of tonsillectomy and adenoidectomy in 9409 children observed overnight. *CMAJ.* 1986;135:1139-1342.
70. *Current Rheumatology Diagnosis & Treatment - Lange Medical Books* Mc Graw Hill Imboden J., Stone J., Hellman D. Çeviri: Arasıl T. Sayfa 18-20, 2006
71. *Oxford Textbook Of Rheumatology Third Edition 2005* Oxford University Pres Editors: Isenberg D., Maddison P., Was P., Glass D.Breedveld F., pages 491-493
72. Klinik Romatoloji el kitabı-Güven Kitabevi-2003 Doğanavşargil E, Gümüştüş G.
73. Senturia BH, Gessert CF, Carr CD, Baumann ES. Studies concernd tubotympanitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1958; 67:440-67
74. Tos M, Holm-Jensen S, Sorensen CH, Mogensen C. Spontaneous course and frequency of secretory otitis in 4 years old children. *Arch Otolaryngol* 1982; 108:4-10.
75. Sade J, Luntz M. The estachian tube lumen: A comparesion between normal and inflamed specimens. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98:630-4
76. Sade J. The eustachian tube lumen: A comprasion between normal and diseased states. *Adv Audiol* 1998; 5:56.
77. Kariya S, Okano M, Aoji K, Chikumoto E, Nishizaki K : Role of macrophage inhibitory factor in otitis media with effusion in adults.*Clin Diagn Lab Immunology*, 2003 May;10(3):417-22
78. Harada T, Ogino S, Suzawa Y, Matsugana T, Hong KS, Inoue K: Complement anaphylatoxins activity in middle ear effusion. *Auris Nasus Larynx*, 1985; 12 Suppl 1:S188-90

79. Skotnicka B, Hassman E: Cytokines in children with otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000;257(6):323-6
80. Paparella MM, Jung TTK, Goycoolea MV. Otitis media with effusion. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL Eds. *Otolaryngology vol 2*(ed 3), Philadelphia: WB Saunders Company, 1991, pp 1317-1342.
81. Nataka J, Suzuki M, Kawauchi H, Mogi G. Experimental otitis media with effusion induced by middle ear effusion. *Laryngoscope* 1992; 102:1037-42
82. Stenfors LE, Raisanen S: Immun protection of the middle ear cavity against bacterial pathogens, in Sade J(ed): *Infections in Childhood Ear, Nose and Throat Aspect* Amsterdam, Excerpta Medica, 1994, pp 36-40
83. Borges-Dinis P, Gomes A: Immunologic mechanisms in secretory otitis media-recent concept. *Allerg Immunol* 23:81-87, 1991
84. Yamanak N, Somekawa Y, Himi T, Suzuki T, Kataura A: Immun complexes in otitis media with effusion. *Auris Nasus Larynx*, 1985;12 Suppl 1:S70-2
85. Maxwell KS, Fitzgerald JE, Burleson JA, Leonard G, Carpenter R, Kreutzer DL: Interleukin-8 expression in otitis media. *Laryngoscope* 1994 Aug;104(8 pt 1):989-95
86. Hotomi M, Saukawa T, Yamanaka N: Interleukin-8 in otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 1994 Jul;114(4):406-9
87. Nell MJ, Grote JJ: Endotoxin and tumour necrosis factor-alpha in middle ear effusions in upper airway infection. *Laryngoscope*. 1999 Nov;109(11):1815-9
88. Yellon RF, Leonard G, Marucha P, Sidman J, Carpenter R, Burleson J, Carlson J, Kreutzer D : Demonstration of interleukin 6 in middle ear effusions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery*. 1992 Jul;118(7):745-8
89. Russo E, Smith CW, Friedman EM, Smith EO, Kaplan SL: Cell adhesion molecules and cytokines in middle ear effusions in children with or without recent acute otitis media. *Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2004 Feb;130(2):242-8