



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK SERÖZ OTİTİS MEDIA'LI HASTALARDA ÜRİNER LÖKOTRIEN E4 DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. KÖKSAL DELİBAŞ

UZMANLIK TEZİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. MEHMET GÜVEN

SAKARYA-2023

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK SERÖZ OTİTİS MEDIA'LI HASTALARDA ÜRİNER
LÖKOTRIEN E4 DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. KÖKSAL DELİBAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. MEHMET GÜVEN

SAKARYA-2023

ONAY

Kurum: Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü: Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı: Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı

Tez Sahibi: Köksal Delibaş

Sınav Tarihi:

Saat:

Tez Başlığı: Kronik seröz otitis media'lı hastalarda üriner Lökotrien E4 değerlerinin araştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202.. Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13/12/2021 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır.

*Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2022-7-25-8 numaralı proje ile desteklenmiştir

Tarih:20/10/2023

Dr. Köksal Delibaş

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi KBB Hastalıkları Anabilim Dalında aldığım uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecimde bilgi, fikir ve tecrübeleriyle yol gösterici olan başta Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet Güven' e,

Yetenelerine, bilgilerine ve tecrübelerine büyük saygı duyduğum; Sayın Prof.Dr. Mahmut Sinan Yılmaz'a, Sayın Doç. Dr. Ahmet Kara'ya ve Sayın Prof. Dr. Deniz Demir'e en içten teşekkürlerimi borç bilirim.

Asistanlığım süresince bana her zaman kardeşleri gibi yakın davranan ve birikimlerini, tecrübelerini benimle paylaşan klinik uzmanlarımız, Sayın Doç. Dr. Oğuz Kadir Eğilmez'e, Sayın Doç. Dr. Taşkın Tokat'a, Sayın Op. Dr. Ümit Öztaş' a, Sayın Doç. Dr. Müge Özçelik Korkmaz' a, Sayın Op. Dr. Muhammed Ali Özçelik' e, Sayın Op. Dr. Fatih Turan' a,

Asistanlığım süresince beraber zevkle çalıştığım yol arkadaşlarım, Op. Dr. Halil Elden'e, Op. Dr. Sena Genç Elden'e, Op. Dr. M. Emre Gündoğan'a, Op. Dr. Bilgehan Çelik'e, Dr. Büşra Gebeş Şahiner'e, Dr. Engin Okur'a, Dr. İbrahim Halil İsmailoğlu'na, Dr. Waheeb Damery'e, Dr. Ahmet Faruk Erdem'e, Dr. Aykan Kandemir'e, Dr. Esra Hanife Akşit'e, Dr. Elif Kader Özkan'a, Dr. Abdullah Dilektaş'a, Dr. Emre Korkmaz'a, Dr. Hakan Uzun'a, Dr. Yunus Emre Kolçak'a, Dr. Esra Ekin Ataç'a, Dr. Mehmet Kökçe'ye,

Klinik ve ameliyathanede çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca yanımda olan, beni her zaman destekleyen üzerimdeki emeklerini asla ödeyemeyeceğim aileme,

Varlığıyla destek bulduğum sevgili eşim Dr. Betül Delibaş' a ve bu zor süreçte neşe ve güç kaynağım olan biricik oğlum Mehmet Demir'e

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Köksal Delibaş

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kulak Anatomisi ve Histolojisi	3
2.1.1. Dış kulak anatomisi	3
2.1.2. Orta kulak anatomisi	5
2.1.3. İç kulak anatomisi	5
2.1.4. Kulak histolojisi	6
2.2. İşitme Fizyolojisi	7
2.3. Otitis Media (OM) Tanımı, Sınıflandırması ve Epidemiyolojisi	7
2.4. KSOM Tanımlama ve Epidemiyolojisi	9
2.4.1. KSOM patogenezi	10
2.4.2. KSOM mikrobiyolojisi	12
2.4.3. KSOM klinik ve muayene bulguları	12
2.4.4. KSOM laboratuvar bulguları	13
2.4.5. KSOM tedavi seçenekleri	14
2.5. Lökotrien E4 ve Klinik Kullanımı	15

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Hasta Grubu.....	16
3.2. Analizler ve Çalışma Prosedürü	16
3.3. İstatistiksel Analiz	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	24
6. KAYNAKLAR	27
7. EKLER.....	34
EK 1. Etik kurul kararı	34
ÖZGEÇMİŞ	35

KISALTMA LİSTESİ

AA: Araşidonik asit

KSOM: Kronik Seröz Otitis Media

EOM: Efüzyonlu otitis media

LT: Lökotrienler

LTA: Lökotrien A

LTB4: Lökotrien B-4

LTC4: Lökotrien C-4

LTD4: Lökotrien D-4

LTE-4 : Lökotrien E-4

LTRA: Lökotrien Reseptör Antagonistleri

OM: Otitis Media

PG: Prostaglandinler

SCC: Skuamöz hücreli karsinom

SOM: Seröz Otitis Media

OKE: Orta kulak efüzyonu

TGF- β : Transforming growth factor- β

5-LO: 5-lipojenaz

5-HPETE: 5-hidroperoksieikosatetraenoik asit

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Kulak kepçesi anatomisi.....	3
Şekil 2.2. Dış kulak anatomisi.....	4
Şekil 2.4. Otitis media görünümü.....	6
Şekil 4.1. Kontrol grubu ve çalışma grubunun üriner LTE-4 düzeylerinin karşılaştırılması.....	22
Şekil 4.2. Eşik değeri belirlenmesi için yapılan ROC analizi.....	23



TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Demografik bilgiler	18
Tablo 4.2. Kardeş sayısının gruplara dağılımı.....	19
Tablo 4.3. Sigara içme durumuna göre grupların dağılımı	19
Tablo 4.4. Anne ve babanın otit öyküsünün gruplara göre dağılımı	20
Tablo 4.5. Kardeş sayısının ve okula kreşe gitme durumunun gruplara göre dağılımı	21
Tablo 4.6. Üriner LTE-4 düzeyinin gruplara göre karşılaştırılması.....	22

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: KSOM (Kronik seröz otitis media) herhangi bir akut enfeksiyon bulgusuna rastlanmadan, sağlam kulak zarının arka kısmında sıvı birikimi ile ilerleyen inflamatuvar duruma verilen isimdir. KSOM mortalitesi ve morbiditesi diğer OM (Otitis media) çeşitlerine göre daha yüksektir. Üriner LTE-4 ise unstabil anjina, akut miyokard infarktüsü epizodlarından sonra, koroner arter hastalığında, koroner arter by-pass ameliyatından sonra, atopik dermatit, romatoid artrit gibi hastalıklarda serum düzeyi yüksek saptanan bir inflamatuvar mediatördür. Bu çalışmada artmış enflamasyon sonucu olduğu düşünülen KSOM'un tanısında üriner LTE4 değerlerinin tanısai değerini ve bir biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmak amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Polikliniğimize başvuran ve medikal tedaviye yanıtızsız 34 kronik seröz otitis media tanısı konarak ventilasyon tüp tatbiki planlanan çocuk hastalardan ve kliniğimizde bir başka nedenle operasyon planlanan ve kronik SOM'u olmayan hastalardan kontrol grubu olarak idrar örnekleri ependorf tüplerinde -4 °C'de buzdolabında saklanarak ve hastanemiz biyokimya laboratuvarında üriner LTE4 kiti (BT-LAB Human Lökotrien E4 Elisa kit Ct.no: E1551Hu) kullanılarak eliza yöntemiyle çalışılmıştır. Hastaların verileri SPSS 22.0 programına kaydedilerek istatistiksel analiz yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızda toplam 68 hastanın sonuçları aanaliz edilmiştir. 34 hasta çalışma grubu 34 hasta kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Her iki grup kıyaslandığında annede ve/veya babada sigara içme durumu, kardeş sayısı, kreşe gitme gibi durumlarda her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak anne ya da babadda otit öyküsü istatistiksel olarak anlamlı şekilde çalışma grubunda daha yüksek saptanmıştır. Üriner LTE-4 düzeylerine bakıldığında çalışma grubunda ortalama LTE-4 düzeyi $114,74 \pm 56,94$ pg/mg iken kontrol grubunda $86,17 \pm 44,23$ pg/mg olarak saptanmıştır (p:0.024). Yapılan ROC analizinde ise eşik değeri 105,65 pg/mg olarak bulunmuş ve sensivite 61,8 iken spesifite ise yine 61,8 olarak saptanmıştır. (p:0,031).

SONUÇ: Çalışmamızda KSOM lu hastalarda LTE-4 ün tanısai amaçlı kullanılabileceğini düşündürmekle beraber hasta sayısının az olması, LTE-4 ün yaş, genetik varyansdan etkilenmesi, ölçümünün zor ve pahalı olması gibi zorluklar hala önemli problemler olarak karşımıza çıkmaktadır

Anahtar kelimeler: inflamasyon, KSOM, üriner LTE-4,

ABSTRACT

Investigation of Urinary Leukotriene E4 Values in Patients with Chronic Serous Otitis Media

Introduction and aim: CSOM (Chronic serous otitis media) is characterized by continuous discharge from the middle ear and perforation of the eardrum. CSOM has higher mortality and morbidity compared to other types of OM. Urinary LTE-4 is an inflammatory mediator that is found to be elevated in conditions such as unstable angina, acute myocardial infarction, coronary artery disease, post-coronary artery bypass surgery, atopic dermatitis, rheumatoid arthritis. In this study, the aim was to investigate the diagnostic value of urinary LTE-4 levels in the diagnosis of KSOM, which is believed to occur as a result of increased inflammation, and whether it can be used as a biomarker.

Methods: The urine samples of children diagnosed with chronic serous otitis media who were unresponsive to medical treatment and planned for ventilation tube insertion and control group patients without chronic otitis media who were planned for surgery for another reason were collected in Eppendorf tubes and stored at -4 °C. Urinary LTE-4 levels were analyzed using the BT-LAB Human Leukotriene E4 Elisa kit (Cat. No: E1551Hu) in our hospital's biochemistry laboratory. Data of the patients were recorded in SPSS 22.0 software and subjected to statistical analysis.

Results: In our study, the results of a total of 68 patients were analyzed. 34 patients were assigned to the study group, and 34 patients were assigned to the control group. When comparing the two groups, no significant differences were found in terms of factors such as parental smoking status, number of siblings, and attending daycare. However, a statistically significant higher incidence of otitis history in either the mother or father was found in the study group. In terms of urinary LTE-4 levels, the mean LTE-4 level in the study group was found to be 114.74 ± 56.94 pg/mg, while in the control group it was 86.17 ± 44.23 pg/mg ($p: 0.024$). In the ROC analysis, the threshold value was found to be 105.65 pg/mg, with a sensitivity of 61.8% and specificity of 61.8% ($p: 0.031$).

Conclusions: In our study, while suggesting the potential diagnostic utility of LTE-4 in patients with KSOM, there are still significant challenges such as the limited number of patients, the influence of age and genetic variations on LTE-4 levels, and the difficulty and cost of measurement, which remain important problems to consider.

Key words: CSOM, inflammation, urinary LTE-4,

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otitis media (OM), orta kulak boşluğu ve kemikçiklerden oluşan yapının inflamasyonuna verilen genel isimdir. Seröz otitis media ise herhangi bir akut enfeksiyon bulgusuna rastlanmadan, sağlam kulak zarının arkasında sıvı birikimi ile ilerleyen inflamatuvar duruma verilen isimdir. Kronik seröz otitis media (KSOM) iletim tipi işitme kaybına neden olabilir ve orta kulak kemikçiklerine zarar verebilir. Aynı zamanda iç kulaktaki hasara bağlı işitme kaybı kalıcı sensörinöral işitme kaybı riskini de artırır. Bu da insan hayatında önemli bir eksikliğe neden olabileceği için seröz otit media tedavi edilmesi gereken önemli bir durumdur. Seröz otitis media gelişiminde en önemli risk faktörünün AOM geçirmiş olmak olduğu bilinmektedir.

Otitis mediada sitokinlerin rolünü ele alan çalışmaların çoğu AOM ile ilgilidir ve KSOM'un patogeneziyle sitokinlerin rolünü gösteren çok sınırlı çalışma bulunmaktadır. KSOM hastalarının orta kulak effüzyonunda IL-8 gibi enflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeyleri gösterilmiştir.

Lökotrienler, 5-lipoksijenaz yolu aracılığıyla araşidonik asitten türetilen bir lipid mediatör ailesidir ve çeşitli lökositler tarafından üretilirler. CysLT'ler ve diğer inflamatuvar mediatörler yakın etkileşimde oldukları için, birçok inflamatuvar mediatör ve sitokinlerdeki artış CysLT üretimini indükleyebilir. Üriner lökotrien E4 (LTE4) ise, toplam vücut sisteinil lökotrien (CysLT) üretimi ve atılımının bir biyolojik belirteçidir. Bu nedenle, belirli bir hastalık durumunda artan LTE4 seviyelerinin ve CysLT'in hastalığın nedeni mi olduğu ya da sadece hastalık alevlenmesi sırasında artan inflamasyonun biyomarkeri olup olmadığını belirlemek zordur.

Literatürde unstabil anjina ve akut miyokard infarktüsü epizodlarından sonra, koroner arter hastalığında, koroner arter by-pass ameliyatından sonra, atopik dermatit, romatoid artrit, Crohn hastalığı ve malign astrositom bulunan hastalarda yüksek üriner LTE4 seviyeleri bildirilmiştir. Artmış üriner LTE4 düzeylerinin erken faz alerjen kaynaklı bronkokonstriksiyon sırasında meydana geldiği ve lökotrien reseptör antagonitleri (LTRA) ile profilaktik tedavinin bu erken faz yanıtını bloke

edebileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bunu destekler nitelikte olan bir başka çalışmada da akut otitis media'da antibiyotiklere ek olarak kullanılacak LTRA'ların kalıcı seröz otitis media'ya (SOM) ilerlemeyi önlemek için faydalı olduğu gösterilmiştir. Üriner LTE4 seviyelerinin partiküler hava kirliliğinde ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında yükseldiği de literatürde bildirilen durumlardır.

Enfeksiyon veya östaki disfonksiyonu sırasında orta kulakta enflamatuvar mediyatörlerin salgılanması, damar geçirgenliğinin artmasına neden olmakta ve epitelyal salgı aktivitesi uyarılarak orta kulak enflamasyonu ve efüzyonu oluşabilmektedir. Otitis mediadaki (OM) inflamatuvar mediatörlerden prostaglandinler (PG), lökotrienler (LTE) ve diğer araşidonik asit (AA) metabolitlerinin (eikosanoidler) inflamasyona aracılık etmede önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. OM patogeneğinde bu mediatörlerin yer aldığına dair kanıtlar; SOM'lu hastaların orta kulağında PG'ler, LT'ler ve diğer eikosanoidlerin varlığının gösterilmesi ve AA metabolitlerinin deneysel OM hayvan modellerinde tespit edilmesi ile ve AA metabolizması inhibitörlerinin deneysel OM sonucu üzerindeki etkinliği ile ortaya konmaktadır.

Bu çalışmada da artmış enflamasyon sonucu oluştuğu düşünülen SOM'un tanısında üriner LTE4 değerlerinin tanısal değerini ve bir biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmak amaçlanmıştır. Literatürde SOM'da üriner lökotrienlerin kullanılıp kullanılamayacağına dair güncel olarak herhangi bir çalışma bulunmamakla beraber çalışmamız güncel tarih ile bu konuda yapılan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

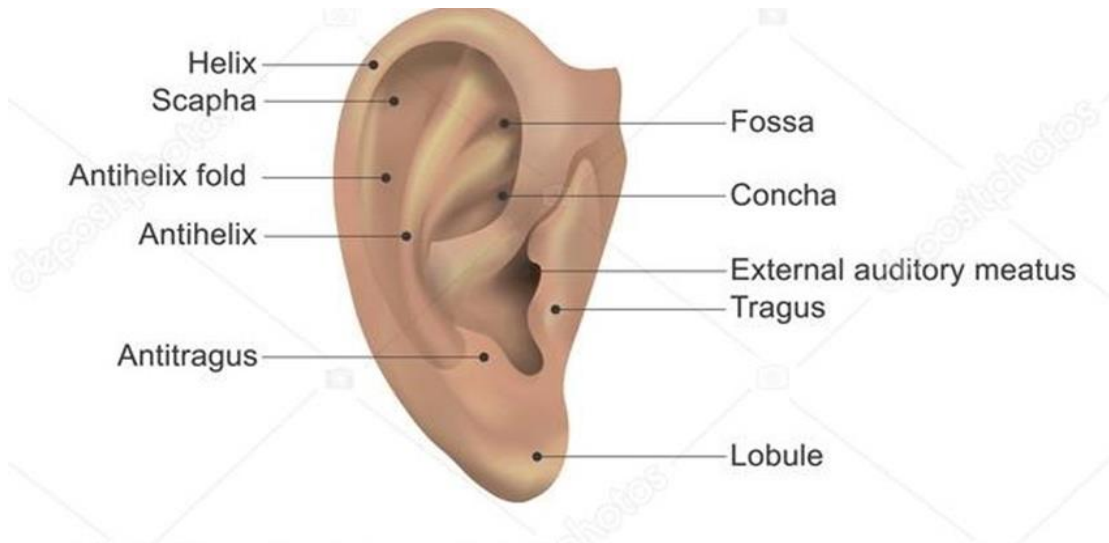
2.1. Kulak Anatomisi ve Histolojisi

Kulağın anatomisi dış kulak, orta kulak ve iç kulak anatomisi olarak 3 bölümde değerlendirilmektedir.

2.1.1. Dış kulak anatomisi

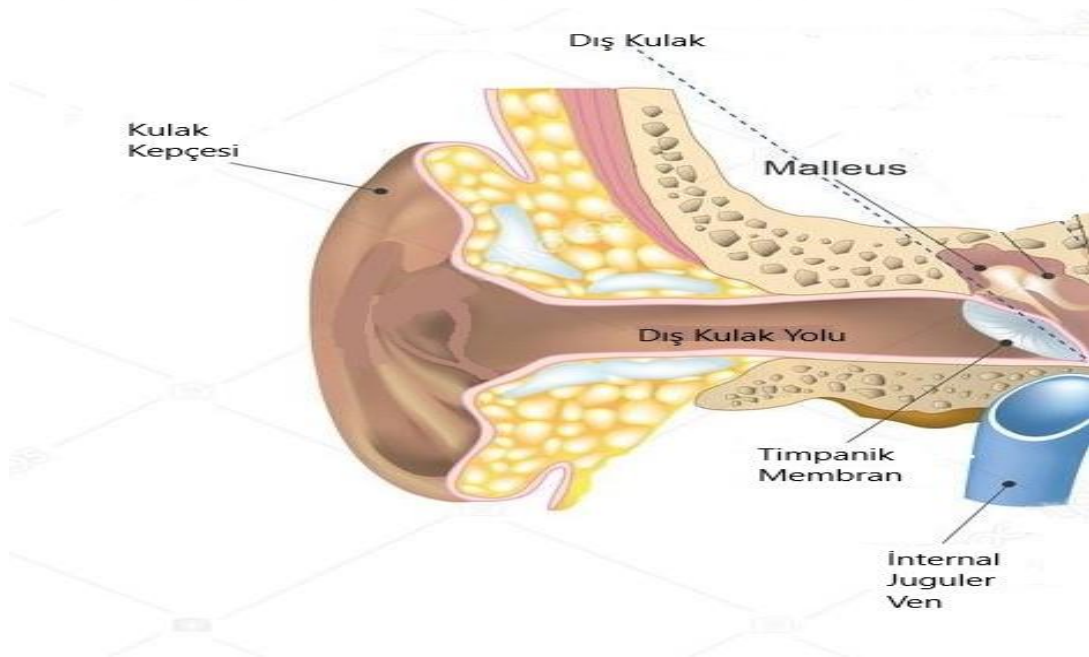
Dış kulak yapılarına bakıldığında kulak kepçesi, kulak yolu ve kulak zarı olarak 3 ayrı kısım olarak incelenmektedir.

Kulak kepçesi, başın yan tarafına eğimli bir şekilde yerleşmektedir. Dış yüzeyinde çıkıntılar ve girintilerle mevcut olan bu yapı, göz alıcı bir görüntüye sahiptir. Kulağın çıkıntılı kenarına "heliks" ismi verilir. Heliks, konkanın üst bölgesinde "cymba" adıyla anılırken, alt bölgesi ise "cavum conchae" olarak adlandırılır. Cavum conchae, alttan sınırlayan antitragus ile tragus arasında yer alan ince bir olukla ayrılır. Konka, arkadan ve yukarıdan gelen antiheliks ile çevrilerek sınırlanır. Kulak kepçesi, dışarıda deriden oluşan bir kabukla kaplı olup, iç kısmında ise elastik bir kıkırdaktan meydana gelir. Bu şekliyle kulak kepçesi hem işlevsel hem de estetik bir yapıya sahiptir (Celesia, G, 2013). (Şekil-2.1)



Şekil 2.1. Kulak kepçesi anatomisi (<https://124.im/Wpho0> adresinden uyarlanmıştır
Erişim tarihi 14/07/2023)

Kulak zarı, dış kulak kanalının iç kısmında bulunur ve eğimli bir şekilde yol alır. Bu yüzden kanalın tabanı ve ön duvarı, arka duvarın tavanından 6 mm kadar daha uzundur. İç kısım, anteroposterior (ön arkaya) doğru bir yönelim sergilerken, orta kısım daha çok posterior doğru uzanır. Dış kulak kanalı, kıkırdak ve kemik yapı olmak üzere iki farklı bölüme ayrılır. Kıkırdak bölümü, yaklaşık 8 mm uzunluğunda olup, kanalın yan kısmının yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Kıkırdak bölgesi, deri, kıllar, yağ bezleri ve serumen bezleri gibi yapıları içerirken, kemik bölgesinde bu özellikler kaybolur ve deri doğrudan periosta (kemik zarı) yapışır. (Alvord ve Farmer, 1997; Celesia, G, 2013). Kulak zarı, dış kulak yolunun sonunda yer alır. Dış yüzeyi, dış kulak yolunun derisine benzeyen bir kutanöz tabaka ile kaplıdır, iç yüzeyi ise orta kulak boşluğunun mukozasına devam eden bir mukozal tabakadır. Arada ise fibröz bir tabaka bulunur. Fibröz tabaka, zarın şeklini ve esnekliğini sağlayan dairesel ve radyal liflerden oluşur. Timpanik zarın yapısı, titreşim enerjisinin ideal bir şekilde yayılmasını sağlar. Timpanik zarın anatomik özellikliğine bakıldığında orta kulak boşluğunu dış kulak yolundan ayırdığı görülmektedir. (Celesia, G, 2013.; Guinto ve Himadi, 1974). (Şekil-2.2)



Şekil 2.2. Dış kulak anatomisi (<https://124.im/Wpho0> adresinden uyarlanmıştır
Erişim tarihi 14/07/2023)

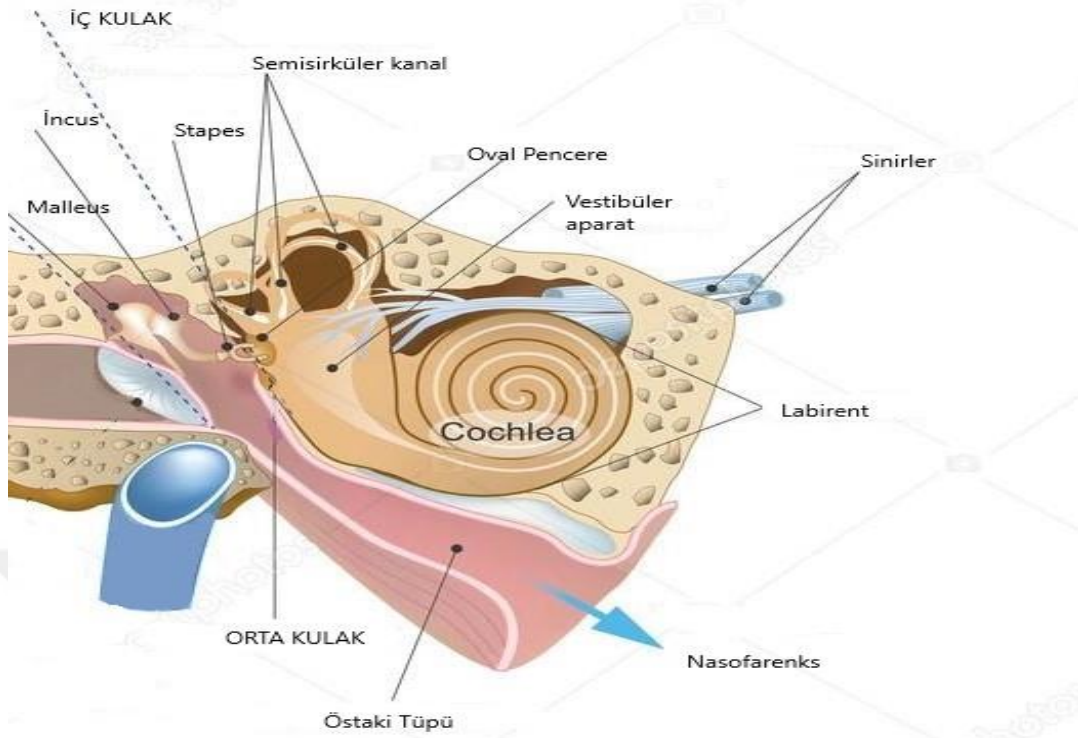
2.1.2. Orta kulak anatomisi

Orta kulak olarak adlandırılan kısım; iç kulak ile dış kulağı ayıran yaklaşık 2 cm³ lük hava dolu bir boşluktur. Bir kısmı timpanik membran ile kapalı halde bulunsa da östaki tüpü ile nasofarenkse açılmaktadır. Östaki tüpü yardımı ile dış kulak yolundaki basınç ile orta kulak kavitesindeki basınç eşitlenmektedir. Östaki tüpünün yapısına bakıldığında çocuklarda daha horizontal bir yapı göstermekle beraber uzunluğu daha azdır. Östaki tüpünün orta kulakta kalan kısmı kemik yapıda iken nasofarenkste kalan kısmı ise kıkırdak yapıda bulunmaktadır. Orta kulakta bulunan önemli yapıları 3 adet kemikçik olan incus malleus ve stapes dir. Bu üç kemikçik orta kulak boşluğunun arka ve üst kısmına yerleşmiş olup bağlarla tutunmaktadırlar (Ars ve Dirckx, 2016; Celestia, G, 2013).

2.1.3. İç kulak anatomisi

İç kulak temporal kemiğin petröz parçası, içerisinde birbirine entegre iki labirentin yer aldığı bir yapıdır ve işitme ve dengeyi sağlayan reseptörlerin bulunduğu bölümdür. Bu labirentler, dışarıdan gelen tehlikelere karşı koruma sağlayan sağlam kemik yapılarla çevrilidir ve içerisinde membranöz labirentler barındırır. Bu labirent yapılarına otik kapsül adı verilir. Otik kapsül, oval ve yuvarlak pencereler adı verilen boşluklar sayesinde orta kulakla, koklear ve vestibüler akuaduktuslar vasıtasıyla ise kafa içi ile bağlantı kurmaktadır.

Kemik labirent temporal kemiğin petröz parçasına paralel şekilde uzanır, yaklaşık 2 cm boyutundadır. Kemik labirentin ortasında vestibül yer almaktadır. Merkezi eksen etrafında 2,5 kez dönen 32 mm uzunluğunda bir spiral kanala "koklea" adı verilir. Kokleanın bazal kıvrımında, koklear akuaduktun başladığı timpanik kanal bulunur. Semisirküler kanallar, üç tanedir. Bunlar lateral veya horizontal, süperior veya anterior, posterior veya inferior olarak adlandırılırlar. Utrikül, eliptik girintide yer alan bir tüptür. Inferiorunda utriküler kanal çıkar ve sakküler kanal ile birleşerek endolenfatik kanalı oluşturur. Sakkül, sferik girintide yer alan yassı bir kesedir. Duktus reuniens vasıtasıyla koklear kanal ve utriküler ve sakküler kanallar ile birleşir. Endolenfatik kanal, utriküler ve sakküler kanalların bir uzantısı olarak ortaya çıkar. Vestibülün posterolateral duvarında bir olukta yer alır ve endolenfatik keseye açılmaktadır. (Celestia, G, 2013; Farges, 1985). (Şekil-2.3)



Şekil 2.3. Orta ve iç kulak yapısı (<https://l24.im/Wpho0> adresinden uyarlanmıştır Erişim tarihi 14/07/2023)

2.1.4. Kulak histolojisi

Timpanik zarın ortasında ve çevresinde elastik teller mevcuttur. Timpanik zarın önde üst kısmı gevşek ve daha saydamdır, çünkü bu alanda bağ dokusu tabakası daha ince bulunur. Orta kulak tek tabakalı kübik epitel ile kaplıdır. Östaki borusunun yakınında ve iç kısımlarında, orta kulağı kaplayan tek tabakalı kübik epitelin yanı sıra yalancı çok katlı prizmatik epitelle değişim gösterir. Östaki borusunu kaplayan yalancı çok katlı prizmatik epitelin içindeki goblet hücrelerinin sayısı, orta kulak enfeksiyonları gibi durumlarda artar. Epitelin altında, "Gerlach tubal tonsil" adı verilen bir lenfosit grubu bulunur. Östaki borusunun kıkırdaktan oluşan kısmında, mukozanın altında serömüsinöz bezler bulunur. Kulak zarı, oval pencereye üç küçük kemikçik ile bağlanır; çekiç, örs ve üzengi. Bu kemik yapılar sinovyal eklem oluştururlar ve tek tabakalı yassı epitelle kaplıdır (Berger, 1993; Tos ve Bak-Pedersen, 1977).

2.2. İşitme Fizyolojisi

İşitme süreci oldukça karmaşık bir süreçtir. Sesin algılanması için dış kulak, orta kulak ve iç kulak arasında bir dizi önemli mekanizma bulunur. İşitme süreci dış kulakta başlar. Ses dalgaları, dış kulak yolundan toplanır ve kulak kepçesiyle birlikte kulak zarına yönlendirilir. Kulak zarı titreşerek sesin mekanik enerjisini orta kulağa iletmek üzere malleus, inkus ve stapes adı verilen kemikçiklere aktarır. Bu kemikçikler bir dizi kaldıraç etkisiyle ses enerjisini artırır ve kulak zarından gelen titreşimleri iç kulağa iletmek için tasarlanmıştır. Orta kulak, ses enerjisinin gaz ortamından sıvı ortama geçiş yapmasını sağlar. Ses dalgaları, stapesden oval pencere adı verilen bir açıklığa iletilerek iç kulağa giriş yapar. Orta kulakta bulunan kemikçiklerin kaldıraç etkisi, ses enerjisini artırarak iç kulağa daha efektif olarak iletilmesini sağlar. Ayrıca, kulak zarı ile stapes arasındaki yüzey farkı da ses iletimini optimize eder. Bu mekanizmalar sesin iç kulağa iletilmesi sırasında enerji kaybını en aza indirir. İşitme sürecinin en önemli bölümü iç kulağın koklea bölümünde gerçekleşir. Koklea, içerisindeki sıvı ortamında ses dalgalarını algılayan duyu hücrelerini içerir. Ses dalgaları, kokleada bulunan baziler membranın titreşimlerine dönüşerek titreşimli tüylü hücrelerin elektriksel uyarılmasını tetikler. Bu elektriksel uyarılar, işitme siniri lifleri aracılığıyla beyne iletilir ve sesin algılanması sağlanır. Özetlemek gerekirse, işitme süreci sesin toplanması, iletimi ve algılanmasını içeren karmaşık bir süreçtir. Dış kulak sesi toplar ve kulak zarına ileterek orta kulağa aktarır. Orta kulakta ses enerjisi artırılır ve iç kulağa iletilir. İç kulakta ise koklea sayesinde ses dalgaları elektriksel sinyallere dönüşür ve beyinde işitme algısı oluşur. Bu süreçteki mekanizmalar, sesin etkili bir şekilde iletilmesini ve insanların dünyayı sesler yoluyla anlamalarını sağlar.(Grinnell, 1969; Iurato ve ark., 2010; Katsuki, 1965)

2.3. Otitis Media (OM) Tanımı, Sınıflandırması ve Epidemiyolojisi

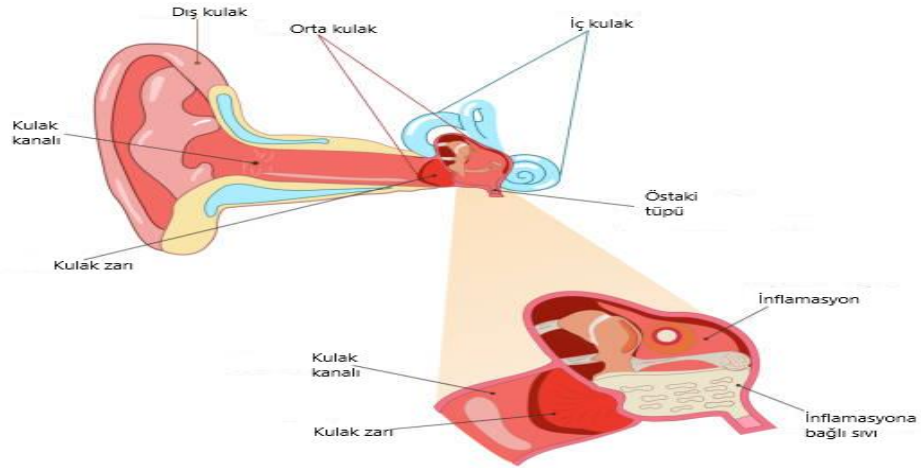
Otitis media (OM), orta kulak boşluğu ve kemikçiklerden oluşan yapının inflamasyonuna verilen genel isimdir ve akut otitis media (AOM), orta kulakta sıvı birikimi efüzyonlu otitis media (EOM) ve kronik seröz otitis media (KSOM) gibi durumların tamamını kapsamaktadır. Bu hastalıklar birbiriyle yakından ilişkili olmakla beraber bazen birbirleriyle örtüşebilmektedir. OM, küçük çocuklarda en sık

görülen hastalıklardan biridir ve yüksek gelirli ülkelerde tıbbi danışma, antibiyotik reçetesi ve cerrahiye başvurunun önde gelen nedenlerinden biridir (Gulliford ve ark., 2009; Monasta ve ark., 2012). (Şekil-4)

AOM, orta kulakta sıvı birikimi ile akut enfeksiyon belirtilerinin bulunduğu bir durumdur. Tekrarlayan AOM atakları, çocuklarda kulak ağrısı, halsizlik, ateş, genel huzursuzluk hali gibi genel hastalık belirtileri ile görülmektedir (Lieberthal ve ark., 2013). AOM'nin supüratif komplikasyonları nadir olmakla birlikte, akut mastoidit, menenjit ve beyin apsesi gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Düşük gelirli ülkelerde bu komplikasyonlar daha fazla tehdit oluşturmakla beraber her yıl yaklaşık 21.000 kişi OM ve buna bağlı gelişen komplikasyonlarından hayatını kaybetmektedir (Thompson ve ark., 2009). OM'ya bağlı gelişen işitme kaybı nadir olmakla beraber OM'ye bağlı işitme kaybının küresel yaygınlığı ise her 10.000 kişinin 30'u olarak tahmin edilmektedir (Monasta ve ark., 2012). Timpanik membranın perforasyonu, AOM'ye bağlı olarak veya ventilasyon (timpanostomi) tüpleriyle tedavi sırasında bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir. EOM, tamamen sağlam bir timpanik membranın arkasında OKE (Orta kulak efüzyonu) varlığı ile karakterizedir. Ancak AOM'dan farklı olarak, OME akut enfeksiyon belirtileriyle ilişkili değildir. OME'nin başlıca semptomu, orta kulaktaki ses dalgalarının iletiminde OKE'nin varlığından kaynaklanan iletim tipi işitme kaybıdır. Bu işitme kaybı sürekli veya sık sık tekrarlandığında, dil, davranış ve okuldaki ilerleme üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilmektedir (Rosenfeld ve ark., 2016; Bennett ve ark., 2001). OM'nin epidemiyolojisi, altta yatan patofizyolojisi, tanısı, çocuklar ve aileleri üzerindeki etkisi, önleme ve tedavi seçenekleri hakkında güncel bir derleme sunulmaktadır. Ayrıca, gelecekteki umut vaat eden OM araştırmaları hakkında tartışılmaktadır. Bu da klinisyenlere ve bakıcılara OM olan küçük çocukların sağlık ve refahını optimize etmelerinde rehberlik edebilir (Chonmaitree ve ark., 2016; Marom ve ark., 2014; Wals ve ark., 2009).

Gelişmiş ülkelerde OM'nin hastalık yükü yüksek olsa da genellikle komplikasyonsuz ve kendi kendine sınırlı bir seyir gösterir ve nadiren süregelen işitme sorunları veya gelişimsel gecikmelere yol açar. OM patogenezi, nazofarenksin erken ve yoğun bakteriyel kolonizasyonu ile başlar, erken başlangıçlı AOM, orta kulaktaki

enfeksiyon etkenlerine sürekli maruz kalmanın bir sonucu olarak orta kulağın akut enflamatuvar döngüsünün oluşması, bakterilerin orta kulakta biyofilm oluşturarak kalıcılığının sürmesi, viral enfeksiyonlar ve nihayetinde ciddi kronik kulak hastalığıyla sonuçlanır. Diğer risk faktörlerine bakıldığında erkek cinsiyet olması, pasif sigara içimi, anne sütü almama, yetersiz bağışıklık, ailede OM öyküsü olması, kalabalık ortamda bulunma gibi risk faktörlerinin de OM gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir (Harmes ve ark., 2013; Homøe ve ark., 1999; Otteson, 2022). Son yıllarda, AOM'nin büyük bir kısmı bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Ancak, son görüşler, AOM'nin virüslerin nazofarenksten orta kulağa yayılmasının kolaylaştığı bir koenfeksiyon olduğunu öne sürmektedir. AOM'lerin %25'inde hiçbir patojen mikroorganizma bulunmazken, AOM'lerin %10'dan azında virüsler sorumlu gibi görünmektedir (Ramakrishnan ve ark., 2007).



Şekil 2.4.Otitis media görünümü (<https://124.im/Wpho0> adresinden uyarlanmıştır
Erişim tarihi 14/07/2023)

2.4. KSOM Tanımlama ve Epidemiyolojisi

Seröz otitis media herhangi bir akut enfeksiyon bulgusuna rastlanmadan, sağlam kulak zarının arka kısmında sıvı birikimi ile ilerleyen inflamatuvar duruma verilen isimdir (Harkness ve ark, 1998). Literatürde SOM olarak adlandırılmakla beraber sekretuar otitis media, non süpüratif otitis media gibi isimler de verilmiştir. Oluşma

sürelerine göre SOM 3'e ayrılmaktadır; bunlar 3 hafta içinde düzelen SOM akut SOM, 3 hafta ile 3 ay arasında devam eden SOM subakut SOM, 3 aydan daha fazla süren kronik efüzyonla seyreden OM KSOM olarak adlandırılmaktadır. AOM geriledikten sonra devam eden efüzyonların yarısı 4 hafta içinde iyileşmektedir ancak 3 aydan daha uzun süren AOM ile ilgili olan efüzyon var ise bu durum SOM olarak değerlendirilmelidir (Paparella ve ark., 1985).

SOM genellikle yaşamın ilk yıllarında gelişir, ancak nasofarenks tümörleri, kronik sinüzit, cerrahi onarım yapılmamış yarı damak gibi durumlarda da yetişkinlik döneminde de görülebilmektedir (Monasta ve ark., 2012). Yapılan bir çalışmada pediatri polikliniklerine başvurularda %19 ile otitis media ilk sıralarda gelmektedir. Çocukluk çağındaki otitis media nedenli başvurularda AOM'dan sonra en sık SOM gelmektedir (Gioacchini ve ark., 2014). SOM gelişiminde en önemli risk faktörünün AOM geçirmiş olmak olduğu bilinmektedir. AOM atağını erken yaşta geçiren çocuklarda SOM gelişme riski dirençli olma ihtimali de artmaktadır (Gates ve ark., 1988). Bir diğer risk faktörü ise sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmek olarak görülmektedir yılda 1 kez ÜSYE geçirenlerin sadece %10'unda AOM ya da SOM görülürken 4 ve daha fazla geçirenlerde bu oran %40'lara kadar yükselmektedir (Mills ve ark., 1984). Ortak yaşam alanları ya da mevsimsel faktörler gibi nedenler de SOM gelişimindeki riski artırmaktadır (Vesa ve ark., 2001). SOM'un patogeneze katkıda bulunabilecek bazı faktörler burun ve nazofarenks patolojileri arasında yer alır. Adenoid bez büyümesi, koanal atrezi, septum eğriliği, konka hipertrofisi, sinüzitler ve intranasal kitleler, nazofarenkse hava akışını sınırlayarak orta kulak ventilasyonunu etkileyebilir. Ayrıca, nazotrakeal ve nazogastrik tüp takılması da SOM'un oluşumuna yol açabilir (Atkinson ve ark., 2015; Gondim ve ark., 2000).

2.4.1. KSOM patogenezi

KSOM, çevresel, bakteriyel, konak ve genetik risk faktörlerinin karmaşık etkileşimleri sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır (Li ve ark., 2013). Bu hastalığın biyolojik karmaşıklığına dair içgörüler sunacak ve nihayetinde önleme ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacak genlerin belirlenmesi önemlidir (Allen ve ark., 2014). Bakterilere karşı koruyucu bağışıklık yanıtlarını tetiklemekte

olan TLR4/MyD88 yolu gibi doğal konak bağışıklık mekanizmaları özellikle önemlidir (Hernandez ve ark., 2008). Öte yandan, aşırı pro-enflamatuar yanıtın olumsuz sonuçlarını dengelemeye yardımcı olan transforming growth factor- β (TGF- β) yolu da aşırı reaksiyon oluşmasını engellemektedir (Leichtle ve ark., 2011). Bu yolların rolleri AOM'da kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ancak KSOM da bu konuda yapılmış detaylı çalışmalar mevcut değildir. Bakteriyel biyofilmler de KSOM'un patogenezi konusunda oldukça önem arz eden bir konudur. Biyofilmlerin, antibiyotikler ve diğer antimikrobiyal bileşiklere dirençli olduğu bilinmektedir (Römling ve ark., 2014; Stewart ve Costerton, 2001; Wang ve ark., 2014).

OM geçiren kişilerde yapılan çalışmalarda orta kulak sıvısında kompleman sisteminin aktive olduğu ve hayvan modellerinde komplemanın inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir (Ryan ve ark., 1986). Kronik otitis media vakalarında, orta kulak mukozasında C3 ve C9 gibi kompleman parçalarının yoğun bir şekilde bulunduğu gözlemlenmiştir ve kompleman sisteminin orta kulak mukozasına zarar verebileceği ve bu durumu önleyen bazı koruyucu proteinlerin de varlığına dikkat çekilmiştir (Närkiö ve ark., 1999). Nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler de dahil olmak üzere inflammatuar hücreler, inflammatuar yanıtın tüm aşamalarını düzenlemek için sitokinleri kullanır. Sitolinlerin üretimi, geniş bir hücre tipi tarafından gerçekleştirilir. Farklı sitokinler inflamasyonun erken ve geç aşamalarında rol alır ve effüzyonla ilgili bilateral bir çalışmada, sitokin üretimi ve konsantrasyonunun kulaklar arasında değişebileceği gözlemlenmiştir. IL-1 ve TNF- α , erken yanıt sitokinleridir ve IL-1, TNF- α 'ya kıyasla daha güçlü bir aktivatördür. IL-1, inflamasyonun başlatılma aşamasında TNF- α 'dan daha önemli olabilirken, TNF- α 'ya ihtiyaç daha çok işe alım ve bakım aşamalarında olabilir. Makrofajlar tarafından salgılanan IL-1 ve TNF- α , vasküler endotel hücrelerin yüzeyinde glikoprotein adezyon moleküllerinin ifadesini indükler ve böylece lökositlerin dolaşımdan ayrılıp enfeksiyon bölgesine girmelerini sağlar (Juhn ve ark., 1992). KSOM hastalarının orta kulak effüzyonunda IL-8 gibi enflamatuar sitokinlerin yüksek düzeyleri gösterilmiştir (Leibovitz ve ark., 2000). IL-8, OM'nin kronikleşmesinde rol oynar ve bakteriyel büyüme ile ilişkilendirilir. TNF- α , IL-6, IL-1 β ve IFN- γ gibi pro-enflamatuar sitokinlerin mRNA ve protein seviyeleri, KSOM hastalarının orta kulak mukozasında sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında artmıştır. (Si ve ark., 2014).

2.4.2. KSOM mikrobiyolojisi

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenza* ve *Moraxella catarrhalis* AOM'nın en sık görülen bakteriyel etmenlerinden olarak bilinmektedir (Jung ve ark., 1999). 3 Aydan uzun süreli sıvı birikimi ve inflamasyonla görülen KSOM da ise *Haemophilus influenza*'nın oranı artmaktadır. Bununla birlikte streptococcus oranı ise azalmaktadır. Efüzyonlarda canlı mikroorganizmalar dışında bu organizmalardan kaynaklı canlı olmayan bakteri parçaları ve kapsül antijenleri gibi materyallerde tespit edilmiştir (Sipilä ve ark., 1981). Anaerop etkenler SOM'da sıklıkla görülmemekle beraber anaerop etkenlerin de görülebildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (Brook ve ark., 2001). Antibiyotik direnci SOM'un kronikleşmesinde önemli bir etken olup yapılan bir çalışmada *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*'nın beta laktamaz üretimi yaparak antibiyotik direnci geliştirdiği saptanmıştır (Sutton ve ark., 2000).

2.4.3. KSOM klinik ve muayene bulguları

KSOM şüphesi olan çocuklar hastaneye ebevenylerince saptanan seslenildiğinde duymama, yüksek sesle konuşma gibi şikayetler üzerine hastaneye başvurmaları ile ortaya çıkmaktadır. Bu çocukların anamnezinde sıklıkla ÜSYE geçirme öyküsü olduğu da gözden kaçmamalıdır (Willett ve ark., 1998). Tanı koyma aşamasında en önemli aşamalarda biri otoskop ile muayene edilmesidir. Pnömatik otoskopi ile SOM tanısının konulmasında %90 duyarlılık ve %80 spesifite olduğu yapılan bir çalışmada saptanmıştır; normal bir kulak basınç uygulaması ile zarı ortaya ve dışarıya doğru olan hareketler izlenmekte iken SOM da bu hareketler izlenememektedir (Preston, 1998). Normal çocukların otoskopi muayenesinde kulak zarı saydam ve sedefi görünümde olup SOM gelişen çocuklarda kulak zarı mavi ya da mor renk gibi atipik renklerde görülmektedir. Ayrıca kulak zarındaki saydamlık kaybolmuş mat görünümde olabilmektedir (Giebink ve ark., 1982).

Diğer bir tanı yöntemi ise timpanometri olup semptom gelişmemiş hastaların tespitinde en sık tercih edilen yöntemdir. SOM'lu hastalarda timpanometride en sık rastlanan bulgu ise orta kulakta basıncın -300 dapa'dan daha düşük olduğu tip B eğrileri olarak bilinmektedir. SOM'lu hastalarda odyometri yapıldığında ise tüm frekanslarda hafif ya da orta düzey iletim tipi işitme kaybı olduğu görülmektedir. Bu

hastalarda orta kulaktaki efüzyon nedenli duyma eşik değerlerinde değişiklikler görülebilmektedir (Alsarraf ve ark., 1998). Sık kullanılmamakla beraber nasofarenksteki obstruksiyona bağlı SOM gelişmiş ise nasal endoskopide tanı için kullanılabilir. İnvaziv olmayan yöntemlerle tanıya ulaşamadığı durumlarda ise timpanosentez yapılabilir. Bu yöntemle orta kulakta efüzyon durumunun saptanması ve saptanmış ise efüzyonun niteliğine dair önemli bilgilere ulaşılabilir (Schaad, 2005).

2.4.4. KSOM laboratuvar bulguları

Periferik kandan alınan laboratuvar bulgularına bakıldığında OM'nın tanı ve tedavi takibinde rutinde her ne kadar kullanılmıyor olsa da anormal WBC, artmış ya da azalmış nötrofil, lenfosit düzeyleri görülebilmektedir. Ayrıca artmış ESR (eritrosit sedimentasyon oranı) ve CRP (C-reaktif protein), NLR (nötrofil lenfosit oranı), PLR (platelet lenfosit oranı) gibi inflamasyon belirteçlerinin artmış olabileceği bilinmektedir (Yıldız ve ark., 2022). Kulaktaki efüzyon sıvısına bakıldığında ise kültürde üreme saptanmamış orta kulak effüzyonlarından %67'sinde, kültürde üreme olan effüzyonların ise %80'inde endotoksin tespit edilmektedir (Maeda ve ark., 2004). Effüzyonlarda bakteri tespit edilmeden de endotoksin bulunabilir, çünkü bakteri lizisi sonucunda serbest bırakılır (Schousboe ve ark., 2001). Son çalışmalar, efüzyon ile ilişkili olarak mikrobiyal yayılma ve endotoksin maruziyeti sonrasında TNF- α ve IL-1 β 'nin önemine vurgu yapmaktadır. Bir çalışmada EOM'nın erken döneminde IL-1 β seviyesinin arttığını, TNF- α seviyelerinin ise erken ve kronik dönemde yükseldiğini göstermişlerdir (Maeda ve ark., 2004; Himi ve ark., 1992; Yellon ve ark., 1991). TNF- α ve IL-1 β 'nin yanı sıra, IL-6 ve IL-8 inflamasyonun başlaması ve devamında önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan başka bir çalışmada ise TNF- α 'nın mikrovasküler permeabilite artışına, nötrofil infiltrasyonuna ve subepitelyal ödeme neden olduğunu göstermişlerdir (Lee ve ark., 2001). Sonuç olarak, son zamanlarda EOM patogenezinde, glikoprotein yapıdaki "ortak sitokin sistemi" adı verilen moleküllerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar süreç olduğu düşünülmektedir. TNF- α , IL-1 β , IL-8 ve IL-10 gibi sitokinler, EOM'da immunolojik yanıtın bir parçası olarak inflamatuvar süreçte rol oynamaktadır (Skotnicka ve Hassmann, 2000).

2.4.5. KSOM tedavi seçenekleri

SOM'da tedavi seçeneklerine bakıldığında konservatif yaklaşımı medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri olduğu görülmektedir. Konservatif tedavi; 3 aydan kısa süren otit, zarda retraksiyon olmaması ve 40 dB den daha az işitme kaybı olduğu durumlarda uygulanmaktadır. SOM'a neden olan etyolojik faktörler hasta özelinde değerlendirilerek risk faktörlerinin ortadan kaldırılması oldukça önemli bir aşamadır. Bu hastalarda valsalva manevrası, balon şişirme manevrası ya da sakız çiğneme gibi konservatif yöntemler uygulanabilmektedir (Leichtle ve ark., 2018). Medikal tedavide antibiyotikler, antistaminik ajanlar ya da dekonjestanlar tedavide denenebilecek ajanlardır. Antibiyotiklere bakıldığında en sık görülen mikroorganizmalara yönelik tedavi planlamak gerekmektedir. Ancak en sık olarak görülen *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae* gibi etkenlerin sıklıkla beta laktamaz üretiminde bulunduğu gözden kaçırılmamalıdır. Bu nedenle makrolid grubu antibiyotiklerin enfeksiyon bölgesine geçişte başarılı olmaları nedeniyle tercih sebebi olmaktadır (Safak ve ark., 2001). Makrolid grubu dışında amoksisilin-klavulanat, Trimetoprim sülfometaksazol ya da sefuroksim aksetil gibi ikinci kuşak sefalosporinler de kullanılabilir (Sutton ve ark., 2000). Dekonjestanlar ise nasofarenks ve nasal boşlukta ödem azaltıcı etkilerinden dolayı kullanılabilirler ancak semptomatik olarak fayda gösterebilirler de yapılan çalışmalarda iyileşme açısından dekonjestan kullanımının bir fayda getirmediği görülmüştür. Antihistaminik kullanımı için orta kulağın allerjik reaksiyonlar için hedef organ olmadığı saptanmış olmakta olup antihistaminik kullanımın efüzyonun viskozitesini artırması nedeniyle SOM'da kullanılması uygun olarak değerlendirilmemektedir (Simon ve ark., 2018). Lökotrienlerin OM patogeneğinde önemli bir medaitör olduğu bilinmekte olup lökotiren antagonistlerinin tedavi seçenekleri arasında düşünülmesi gerektiği son dönemde ortaya konmaktadır. Bu ilaçlarla beraber kemotaksis ve vasküler permeabilitenin azalmasına yol açıcılarından dolayı efüzyonun azalmasına katkıda bulunabilmektedir. Cerrahi tedavi; zarda retraksiyon gelişmesi, sensörinöral işitme kaybının eklenmesi, konuşma gecikmesi, medikal tedaviye yanıtızsızlık ve/veya efüzyondan bağımsız tonsillektomi endikasyonu olduğu durumlarda yapılmaktadır. Cerrahi tedavinin amacı hem

efüzyonu azaltmak hem de efüzyona yol açan faktörleri ortadan kaldırmak olmalıdır. (Simon ve ark., 2018).

2.5. Lökotrien E4 ve Klinik Kullanımı

Epitel dokuda oldukça fazla miktarda bulunan ve hücrel hasar sonrası lökosit infiltrasyonunu sağlayan ayrıca alerji, akut kronik inflamasyon gibi olayların baş aktörü olan mast hücreleri, prostaglandinler (PG), lökotrienler (LT) ve trombosit aktivasyon faktörü (PAF) sentezi için membran fosfolipitlerini araşidonik asit kaynağı olarak kullanır. Bu enflamatuar mediatörler, araşidonik asitten türetilen eikozanoidler olarak bilinir. (Church ve ark., 1991; el-Lati ve ark., 1994). İdrardaki LTE4 ölçümü, total vücut CysLT seviyelerindeki değişiklikleri değerlendirmek için girişim gerektirmeyen bir yöntem olarak kullanılabilir. LTE4 seviyeleri serumda değerlendirilemeyecek kadar düşüktür, ancak idrara atıldıktan sonra ölçülebilir. Araştırmalar, LTC4 veya LTD4 inhalasyonunun doza bağlı olarak idrarda LTE4 seviyelerinde artışa neden olduğunu göstermiştir (Heavey ve ark., 1987; Tagari ve ark., 1990). Hava yolu CysLT'lerinin yaklaşık %5'i sonunda idrarda elimine edilir, neredeyse tamamı LTE4 formunda olup, ölçülebilir idrar LTC4 veya LTD4 neredeyse yoktur (Huber ve ark., 1990). LTE4'nün idrar tespiti için çeşitli yöntemler rapor edilmiştir, bunlar arasında kütle spektrometrisi ve radyoimmunoassaylar bulunur. Enzim immunoassayları, LTE4 ölçümü için hassas bir yöntem olarak gösterilmiştir (Kumlin ve ark., 1995). İdrarı daha da saflaştırmak için zenginleştirme yöntemleri geliştirilmiştir, bu da immunoassay spesifikliğini artırır ancak bu teknikler yoğun ve maliyetlidir (Westcott ve ark., 1998). Ölçümler genellikle idrar seyrelmesini kontrol etmek için kreatinin miligramı başına pikogram miktarında raporlanmaktadır. Klinik olarak lökotrienlerin kullanımına bakıldığında lökotrienlerin diğer inflammatuar belirteçlerle yakından ilgili olduğu bilinmektedir. Atopik dermatit gibi allerjik durumların dışında da kararsız anjina, akut koroner sendrom, koroner sendrom sonrası by-pass cerrahisi gibi durumlarda üriner lökotrien düzeylerinin arttığı saptanmıştır (Carry ve ark., 1992; Hishinuma ve ark., 2001). Bazı çalışmalarda lökotrien E4 sentez basamaklarının erken döneminde oluşan ve özellikle lökositler için kemotaktik rol oynayan lökotrien B4' ün kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda etkisi olduğunu düşündürmektedir (Cortegano ve ark., 2004).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 13.12.2022 tarih E-16214662-050.01.04-85163-218 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalara ve ebeveynlerine yapılacak çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve her katılımcıdan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. İstatistiksel analizler için veriler kaydedilmiştir.

3.1. Hasta Grubu

Çalışma kapsamında 34 adet kronik seröz otitis media nedeni ile operasyon planlanan ve 34 adet de kronik seröz otitis media'sı olmayan ve başka nedeni operasyon planlanan hastanın değerlendirilmiştir. Medikal tedavi ile düzelmeyen, kronik seröz otitis media tanısı konan ve ventilasyon tüp tatbiki planlanan hastalar, operasyon öncesi yapılan timpanogram testinde Tip B eğri olan hastalar, kronik ek hastalığı olmayan kişiler, ventilasyon tüpü tatbiki esnasında parasentez sonrası orta kulaktan glue aspire edilen hastalar ve 0-15 yaş aralığındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Otoskopik muayenesi normal olan hastalar, 0-15 yaş aralığında olmayan hastalar, timpanogram testi Tip B olmayan kişiler, kronik hastalığı olan hastalar, ventilasyon tüpü tatbiki esnasında parasentez sonrası orta kulaktan glue aspire edilmeyen hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

3.2. Analizler ve Çalışma Prosedürü

Polikliniğimize başvuran ve medikal tedaviye yanıtız kronik seröz otitis media tanısı konarak ventilasyon tüp tatbiki (beraberinde adenoidektomi ya da adenotonsillektomi) planlanan çocuk hastaların preoperatif anestezi muayenesinde istenen idrar örneklerinden yeterli miktarda ependorf tüplerine konulmuştur, -4 °C'de buzdolabında saklanarak ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan hastaların örnekleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında üriner LTE4 kiti (BT-LAB Human Lökotrien E4 Elisa kit Ct.no:E1551Hu) kullanılarak eliza yöntemiyle değerlendirilmiştir ve elde edilen sonuçlar kontrol grubundan elde edilecek sonuçlarla istatistiksel olarak kıyaslanmıştır. Kontrol grubundaki hastalar kliniğimizde bir başka nedenle operasyon planlanan (nazal fraktür, yabancı cisim

aspirasyonu vb.) ve KSOM'u olmayan hastalardan seçilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalara ve ebeveynlerine yapılacak çalışma hakkında bilgilendirme yapılmış ve her katılımcıdan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. İstatistiksel analizler için veriler kaydedilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca ve çeyreklikler, kategorik değişkenler için de sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. İkişer gruplu (2x2) kategorik değişkenlerin ilişkisini incelemek amacıyla Ki-kare testleri kullanıldı. İki'den fazla gruplu kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasına Pearson Ki-kare testi kullanıldı. İki gruba ait sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygunluk var ise T testi yok ise Mann -whitney u testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Eşik değer saptanması için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Analizler için Analizler için SPSS v22.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0; Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 68 hastanın 34'ü (%50) çalışma grubu iken 34'ü (%50) kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen kişilerin demografik verileri Tablo1 de verilmiştir. (Tablo-4.1)

Tablo 4.1. Demografik bilgiler

		Çalışma Grubu (n:34)	Kontrol Grubu (n:34)	Toplam (n:68)
Yaş		5,61±1,71	9,25±3,31	7,44
Otit Süresi		14,47±6,96	-	
Annede Sigara öyküsü				
	Var	17	23	40
	Yok	17	11	28
Babada Sigara öyküsü				
	Var	28	24	52
	Yok	6	10	16
Yapılan İşlem		AT-bil vt (%100)	Nasal fx (%100)	
Annede Otit Öyküsü				
	Var	2	1	3
	Yok	32	33	65
Babada Otit Öyküsü				
	Var	10	2	12
	Yok	24	32	56
Kardeş Sayısı		1,32±1,01	1,29±0,87	1,31±0,93

Tablo 4.1: Demografik bilgiler (devam)				
Okul-Kreşe gitme				
	Var	30	34	64
	Yok	4	0	4

Kardeş sayılarına bakıldığında çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanamamıştır. (Tablo-3)

Tablo 4.2. Kardeş sayısının gruplara dağılımı

	Çalışma Grubu (n:34)	Kontrol Grubu (n:34)	p*
Kardeş Sayısı	1,32±1,01	1,29±0,87	0,898

*Mann-whitney-u testi kullanılmıştır

Anne ve babada sigara içme durumu ile çalışma ve kontrol grubu kıyaslandığında anlamlı bir ilişki saptanamamakla beraber yalnızca anne ya da babadan herhangi birinin sigara içme durumunun çalışma grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. (Tablo-4)

Tablo 4.3. Sigara içme durumuna göre grupların dağılımı

	Çalışma Grubu (n:34)	Kontrol Grubu (n:34)	p*
Annede Sigara öyküsü (kişi)			
Var	17	23	0,712
Yok	17	11	
Babada Sigara öyküsü (kişi)			
Var	28	24	0,198
Yok	6	10	

Tablo 4.3: Sigara içme durumuna göre grupların dağılımı (devam)				
Anne ve babada Sigara öyküsü				
	Var	15	8	0,073
	Yok	19	26	
Anne ya da Babada Sigara öyküsü				
	Var	12	3	0,303
	Yok	22	31	

*Ki kare testi kullanılmıştır

Çalışma ve kontrol grubunda anne ve babada otit öyküleri karşılaştırıldığında çalışma grubunda babada otit öyküsünün otit geçirenlerde otit geçirmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Yine anne ve babanın herhangi birinde otit öyküsü olup olmadığına bakıldığında çalışma grubunda otit öyküsünün anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. (Tablo-5)

Tablo 4.4. Anne ve babanın otit öyküsünün gruplara göre dağılımı

		Çalışma Grubu (n:34)	Kontrol Grubu (n:34)	p*
Annede Otit Öyküsü				
	Var	2	1	0,555
	Yok	32	33	
Babada Otit Öyküsü				
	Var	10	2	0,011
	Yok	24	32	

Tablo 4. 1 Anne ve babanın otit öyküsünün gruplara göre dağılımı (devam)				
Anne ve Babada Otit Öyküsü				
	Var	0	0	-
	Yok	34	34	
Anne ya da Babada Otit Öyküsü				
	Var	12	3	0,008
	Yok	22	31	

*Ki kare testi kullanılmıştır

Çalışma ve kontrol grubundakilerin kardeş sayılarına ve okula-kreşe gitme durumuna bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Tablo-6)

Tablo 4.5. Kardeş sayısının ve okula kreşe gitme durumunun gruplara göre dağılımı

	Çalışma Grubu (n:34)	Kontrol Grubu (n:34)	p
Kardeş Sayısı	1,32±1,01	1,29±0,87	0,878
Okul-Kreşe gitme durumu			
	Var	30	34
	Yok	4	0

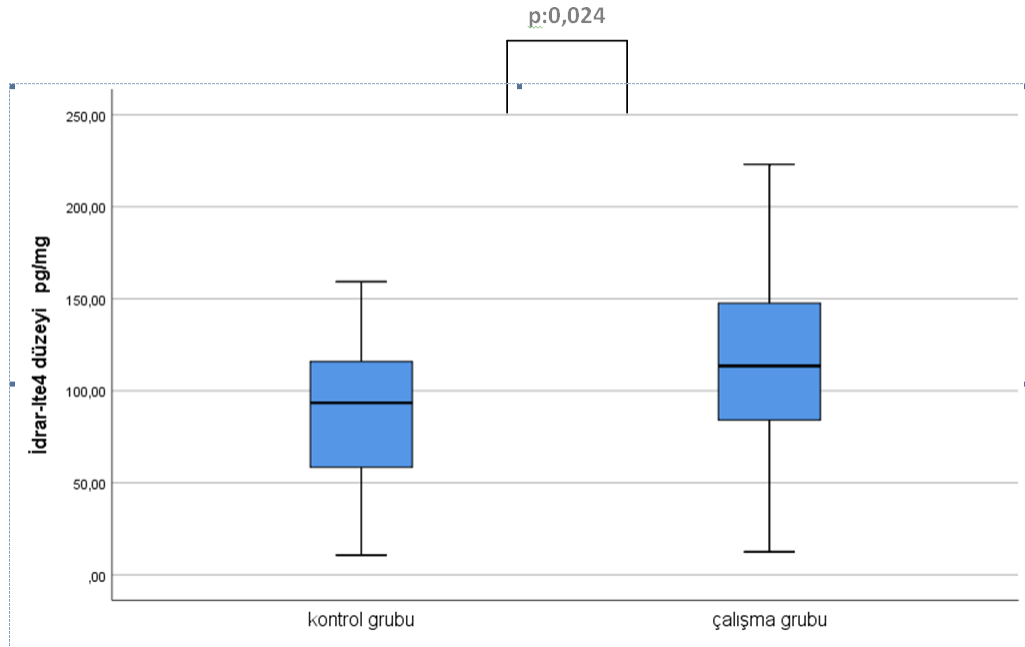
*Mann-whitney-u testi kullanılmıştır

Her iki grupta LTE-4 düzeyi karşılaştırıldığında çalışma grubunda LTE-4 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (Tablo-7) (Şekil-5)

Tablo 4.6. Üriner LTE-4 düzeyinin gruplara göre karşılaştırılması

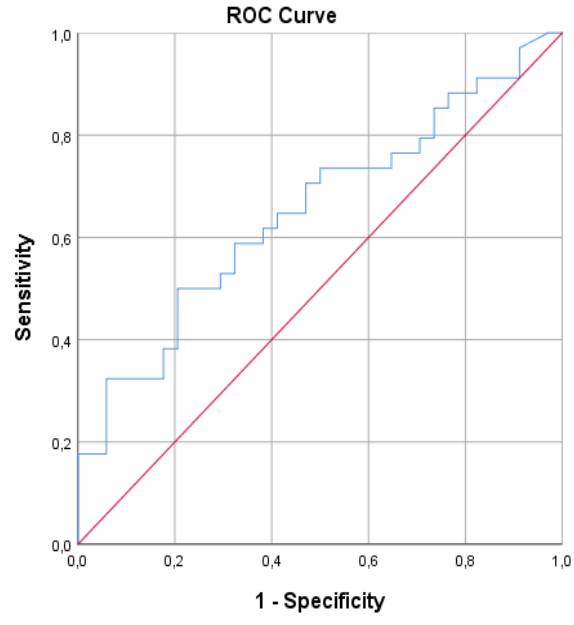
	Çalışma Grubu (n:34)	Kontrol Grubu (n:34)	p *
Üriner LTE-4 düzeyi (pg/mg)	114,74±56,94	86,17±44,23	0,024

*Mann-whitney-u testi kullanılmıştır



Şekil 4.1. Kontrol grubu ve çalışma grubunun üriner LTE-4 düzeylerinin karşılaştırılması

Her iki grup arasında üriner LTE-4 düzeylerin anlamlı fark bulunması üzerine yapılan ROC analizinde belirlenen cut off değeri 105,65 pg/mg olarak bulunmuş ve sensitivite 61,8 iken spesifite ise yine 61,8 olarak saptanmıştır. (p:0,031) (Şekil-4.1.)



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 4.2. Eşik değeri belirlenmesi için yapılan ROC analizi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Lökotirenler akut ya da kronik farketmeksizin inflamasyonun önemli mediatörleridir. KSOM'un orta kulakta oluşan efüzyon ile oluşan inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Özellikle çocukluk çağında ciddi cerrahi tedavi gerektirecek kadar ilerleyici olabildiği ve işitme kaybı gibi ciddi komorbiditelere yol açabildiği bilinmektedir (Skotnicka ve Hassmann, 2000). Laboratuvar bulgularına bakıldığında KSOM ile ilişkilendirilmiş spesifik bir inflamatuvar belirteç olmamakla beraber IL-6, IL-8 ve özellikle TNF- α ve IL-1 β 'nin KSOM patogenezinde önemli olabileceği son dönemde önem kazanmıştır (Lee ve ark., 2001).

OM'da inflamasyonun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Patojenler tarafınca indüklenen inflamatuvar yanıtların çoğundan sitokinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. OM geçiren kişilerde yapılan çalışmalarda orta kulak sıvısında kompleman sisteminin aktive olduğu ve hayvan modellerinde komplemanın inflamasyonu artırdığı gösterilmiştir. Kompleman sisteminin dışında OM'da IL-1, IL-8, TNF- α gibi sitokinlerin arttığı görülmüştür. Periferik kandan bakılan LDH ya da MPV gibi diğer inflamasyon markerlarının da yine OM' da yüksek bulunabileceği yapılan çalışmalarda saptanmıştır (Somuk ve ark., 2014; Ede ve ark., 2013).

Yapılan çalışmalarda; orta kulakta sıvı birikimi olan efüzyon durumunda, IL-1p, IL-1a, IL-6, IL-8, TNF-a, TNF-p ve GM-CSF gibi sitokin seviyelerini incelemiştir. Özellikle IL-1p'nin, inflamatuvar hücrelerin orta kulağa sızmasına neden olduğu ve orta kulaktaki sitokinlerin uzamış EOM'nin kronikleşmesinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür. LTB4, LTC4, LTD4, LTE4, PGE2, PGF2 ve PGD2, kulak efüzyonlarında tespit edilmiş ve EOM patogenezinde lipooksijenaz yoluyla oluşan metabolitlerin önemli olduğu gösterilmiştir (Tada et al., 2002).

Üriner lökotrien düzeyinin ise yapılan çalışmalarda inflamatuvar hastalıklar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada beş kontrol ve astma bronşiale tanısı olan sekiz katılımcıda 16 ardışık 4 saatlik idrar örneği ölçülmüş ve normal katılımcılarda ortalama idrar LTE4 salgılanma oranı 84 pg/mg iken, astma bronşiale olan hastalarda (110 pg/mg kreatinin) idrar LTE4 salgılanma oranı anlamlı olarak ($p<0.05$) daha yüksek olarak saptanmıştır (Yamamoto ve ark., 1996). Başka bir çalışmada, astımı ve

aspirin hassasiyeti olan hastalarda ölçülen LTE4 seviyesi 101 pg/mg iken normal bireylerde ölçülen 34 pg/mg olarak saptanmış ayrıca astımı olan, aspirin hassasiyeti olmayan bireylerde ölçülen LTE4 düzeyi ise 43 pg/mg olarak saptanmış ve anlamlı düzeyde yüksek olarak görülmüştür (Smith ve ark., 1992). 34 kontrol, 39 katılımcıda hafif sürekli atopik astım, 24 katılımcıda rinitli aspirin hassasiyeti olan astım ve 10 katılımcıda aspirin hassasiyeti ve burun polipozisi olan astımlı hastaların incelendiği başka bir çalışmada ise; astım ve nazal polipozisi olan bireylerin idrar LTE4 düzeyleri (432 pg/mg), astım ve riniti olan bireylere (330 pg/mg, $p<0,01$), hafif sürekli astıma sahip bireylere (129 pg/mg, $p<0,001$) ve kontrollere (66 pg/mg, $p<0,001$) göre en yüksek düzeyleri göstermiştir. Bunun yanı sıra, riniti olan astımlı bireylerde idrar LTE4 düzeyleri, hafif astımlı bireyler veya normal kişilerdeki düzeyler kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksekken, hafif astımlı bireylerde normal kişilerdekine kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur (Micheletto ve ark., 2006).

Son dönemde astım için önemli bir belirteç olarak ortaya çıkan LTE-4'ün patogenezinde de önemli bir rol oynaması sebebiyle yapılan çalışmalarda LTRA (lökotrien antagonistlerinin) astım tedavisinde önemli bir yer tutmasının sebebi olarak görülmektedir. Yapılan bir çift kör randomize kontrollü çalışmada daha önce kortikosteroid kullanımı olan astımlı hastalarda LTRA eklemenin 4 haftalık süreçte semptomları ve alevlenmeleri azalttığı, akciğer fonksiyonlarında hastaların %50 sinden fazlasında FEV1' de (Zorunlu ekspiryum hacmi) %5 kadar iyileşme sağladığı görülmüştür (Dahlén ve ark., 2002).

867 makaleyi karşılaştırarak yapılan bir derlemede idrarda lökotrien E4'ün aspirinle indüklenen astımın tanı testi olarak doğruluğu araştırıldığında; astımlı kişilerde aspirin toleransını belirlemek için idrarda LTE-4 düzeyinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, idrarda LTE-4 düzeyinin aspirinle indüklenen astımın tanısında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Hagan ve ark, 2017).

Başka bir çalışmada orak hücre anemisi olan çocuklarda yüksek LTE4 düzeyi ile bu çocuklarda gelişen karın ağrısı arasında bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin muhtemel olarak artmış lökotrienlere bağlı olarak artan vasooklüziv olaylar olduğu

düşünülmektedir (Jennings ve ark., 2008). Ancak başka bir çalışmada her ne kadar teorik olarak artmış inflamatuvar mediatörlere bağlı olarak artan lökotrien düzeylerinin ateroskleroza artırdığı düşünülse de Tip-2 diyabeti olan hastalarda lökotiren düzeyleri ile endotel fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki saptanamamıştır (Rafnsson ve Bäck, 2013).

Ratlarda yapılan bir genetik araştırmada Haemophilus influenzae ile OM geliştirilen ratlarda Lökotiren B4 genlerinin ekspresyonunun arttığı ve lökotrien antagonistleri verildiğin ratlarda mukozal hipertorfiyi azalttığı, lökosit infiltrasyonunu azalttığı saptanmıştır (Heo et al., 2021) Yine ratlarda yapılan bir başka deneysel çalışmada deneysel olarak OM geliştirilen ratlarda prostoglandin ve lökotrien düzeylerinin hastalık şiddetiyle orantılı olarak arttığı ve lökotrien reseptör antagonisti pranlukast verilen ratlarda OM'nın gerilediği saptanmıştır. (Tada et al., 2002) 50 astma bronşiale ve OM tanısı olan çocukla yapılan başka bir çalışmada yalnızca inhaler tedavi alan çocuklara kıyasla inhaler tedaviye ek olarak lökotrien antagonisti verilen çocuklarda pnömatik otoskopla yapılan muayenede lökotrien antagonisti alan çocuklarda iyileşmenin daha yüksek oranda ve daha hızlı olduğu saptanmıştır (Balatsouras et al., 2005).

Çalışmamızda kontrol grubu ile KSOM'u olan hastalar kıyaslandığında üriner LTE-4 düzeylerinin bahsedilen literatüre uygun şekilde inflamasyon göstergesi olarak KSOM'lu hastalarla kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca yapılan istatistiksel değerlendirmede KSOM tanısı için saptanan eşik değer düşük sensitivite ve spesifite de olsa 105,65 pg/mg olarak saptanmıştır. İnflamasyonu gösteren önemli bir belirteç olarak özellikle astım tanısı ve tedavi yanıtı belirlemek için son dönemde gündemde olan üriner LTE-4 ölçümünün KSOM'lu hastalarda da kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

KSOM'lu hastalarda LTE-4 ün tanısal amaçlı kullanabileceğini düşündürmekle beraber hasta sayısının az olması, LTE-4 ün yaş, genetik varyansdan etkilenmesi, ölçümünün zor ve pahalı olması gibi zorluklar hala önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatüre bakıldığında LTE-4 düzeyi ile SOM arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma görülmemekle beraber çalışmamızın bu konudaki ilk araştırma olarak önemli olduğunu düşünüyoruz.

6. KAYNAKLAR

- Ades, H. W., & Engström, H. (1974). Anatomy of the Inner Ear. Auditory System, 125–158.
- Allen, E. K., Manichaikul, A., & Sale, M. M. (2014). Genetic contributors to otitis media: agnostic discovery approaches. *Current Allergy and Asthma Reports*, 14(2), 411.
- Alsarraf, R., Jung, C. J., Perkins, J., Crowley, C., & Gates, G. A. (1998). Otitis media health status evaluation: a pilot study for the investigation of cost-effective outcomes of recurrent acute otitis media treatment. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 107(2), 120–128.
- Ars, B., & Dirckx, J. (2016). Eustachian Tube Function. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 49(5), 1121–1133.
- Atkinson, H., Wallis, S., & Coatesworth, A. P. (2015). Otitis media with effusion. *Postgraduate Medicine*, 127(4), 381–385.
- Balatsouras, D. G., Eliopoulos, P., Rallis, E., Sterpi, P., Korres, S., & Ferekidis, E. (2005). Improvement of otitis media with effusion after treatment of asthma with leukotriene antagonists in children with co-existing disease. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 31 Suppl, 7–10.
- Bennett, K. E., Haggard, M. P., Silva, P. A., & Stewart, I. A. (2001). Behaviour and developmental effects of otitis media with effusion into the teens. *Archives of Disease in Childhood*, 85(2), 91–95.
- Berger, G. (1993). Eustachian tube submucosal glands in normal and pathological temporal bones. *The Journal of Laryngology and Otolaryngology*, 107(12), 1099–1105.
- Boyce, J. A. (2007). Mast cells and eicosanoid mediators: a system of reciprocal paracrine and autocrine regulation. *Immunological Reviews*, 217, 168–185.
- Brook, I., Yocum, P., Shah, K., Feldman, B., & Epstein, S. (2001). Microbiology of serous otitis media in children: correlation with age and length of effusion. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 110(1), 87–90.
- Carry, M., Korley, V., Willerson, J. T., Weigelt, L., Ford-Hutchinson, A. W., & Tagari, P. (1992). Increased urinary leukotriene excretion in patients with cardiac ischemia. In vivo evidence for 5-lipoxygenase activation. *Circulation*, 85(1), 230–236.
- Chonmaitree, T., Trujillo, R., Jennings, K., Alvarez-Fernandez, P., Patel, J. A., Loeffelholz, M. J., Nokso-Koivisto, J., Matalon, R., Pyles, R. B., Miller, A. L., & McCormick, D. P. (2016). Acute Otitis Media and Other Complications of Viral Respiratory Infection. *Pediatrics*, 137(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3555>

Church, M. K., el-Lati, S., & Caulfield, J. P. (1991). Neuropeptide-induced secretion from human skin mast cells. *International Archives of Allergy and Applied Immunology*, 94(1-4), 310–318.

Cortegano, I., Civantos, E., Aceituno, E., del Moral, A., López, E., Lombardero, M., del Pozo, V., & Lahoz, C. (2004). Cloning and expression of a major allergen from *Cupressus arizonica* pollen, Cup a 3, a PR-5 protein expressed under polluted environment. *Allergy*, 59(5), 485–490.

Dahlén, S.-E., Malmström, K., Nizankowska, E., Dahlén, B., Kuna, P., Kowalski, M., Lumry, W. R., Picado, C., Stevenson, D. D., Bousquet, J., Pauwels, R., Holgate, S. T., Shahane, A., Zhang, J., Reiss, T. F., & Szczeklik, A. (2002). Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(1), 9–14.

Ede, L. C., O'Brien, J., Chonmaitree, T., Han, Y., & Patel, J. A. (2013). Lactate dehydrogenase as a marker of nasopharyngeal inflammatory injury during viral upper respiratory infection: implications for acute otitis media. *Pediatric research*, 73(3), 349–354.

el-Lati, S. G., Dahinden, C. A., & Church, M. K. (1994). Complement peptides C3a- and C5a-induced mediator release from dissociated human skin mast cells. *The Journal of Investigative Dermatology*, 102(5), 803–806.

Gates, G. A., Avery, C. A., & Prihoda, T. J. (1988). Effect of adenoidectomy upon children with chronic otitis media with effusion. *The Laryngoscope*, 98(1), 58–63.

Giebink, G. S., Le, C. T., & Paparella, M. M. (1982). Epidemiology of otitis media with effusion in children. *Archives of Otolaryngology*, 108(9), 563–566.

Gioacchini, F. M., Alicandri-Ciufelli, M., Kaleci, S., Magliulo, G., & Re, M. (2014). Prevalence and diagnosis of vestibular disorders in children: a review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(5), 718–724.

Gondim, L. A., Zonta, R. F., Fortkamp, E., & Schmeling, R. O. (2000). Otorhinolaryngological manifestations in children with human immunodeficiency virus infection. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 54(2-3), 97–102.

Gulliford, M., Latinovic, R., Charlton, J., Little, P., van Staa, T., & Ashworth, M. (2009). Selective decrease in consultations and antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in UK primary care up to 2006. *Journal of Public Health*, 31(4), 512–520.

Hagan, J. B., Laidlaw, T. M., Divekar, R., O'Brien, E. K., Kita, H., Volcheck, G. W., Hagan, C. R., Lal, D., Teaford, H. G., 3rd, Erwin, P. J., Zhang, N., & Rank, M. A. (2017). Urinary Leukotriene E4 to Determine Aspirin Intolerance in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 5(4), 990–997.e1.

- Harkness, P., & Topham, J. (1998). Classification of otitis media. *The Laryngoscope*, 108(10), 1539–1543.
- Harmes, K. M., Blackwood, R. A., Burrows, H. L., Cooke, J. M., Van Harrison, R., & Passamani, P. P. (2013). Otitis media: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 88(7), 435–440.
- Heavey, D. J., Soberman, R. J., Lewis, R. A., Spur, B., & Austen, K. F. (1987). Critical considerations in the development of an assay for sulfidopeptide leukotrienes in plasma. *Prostaglandins*, 33(5), 693–708.
- Heo, K. W., Pak, K., Kurabi, A., & Ryan, A. F. (2021). Leukotriene B4 Is a Major Determinant of Leukocyte Recruitment During Otitis Media. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 768815.
- Hernandez, M., Leichtle, A., Pak, K., Ebmeyer, J., Euteneuer, S., Obonyo, M., Guiney, D. G., Webster, N. J., Broide, D. H., Ryan, A. F., & Wasserman, S. I. (2008). Myeloid differentiation primary response gene 88 is required for the resolution of otitis media. *The Journal of Infectious Diseases*, 198(12), 1862–1869.
- Himi, T., Suzuki, T., Kodama, H., Takezawa, H., & Kataura, A. (1992). Immunologic characteristics of cytokines in otitis media with effusion. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. Supplement*, 157, 21–25.
- Hishinuma, T., Suzuki, N., Aiba, S., Tagami, H., & Mizugaki, M. (2001). Increased urinary leukotriene E4 excretion in patients with atopic dermatitis. *The British Journal of Dermatology*, 144(1), 19–23.
- Homøe, P., Christensen, R. B., & Bretlau, P. (1999). Acute otitis media and sociomedical risk factors among unselected children in Greenland. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 49(1), 37–52.
- Huber, M., Müller, J., Leier, I., Jedlitschky, G., Ball, H. A., Moore, K. P., Taylor, G. W., Williams, R., & Keppler, D. (1990). Metabolism of cysteinyl leukotrienes in monkey and man. *European Journal of Biochemistry / FEBS*, 194(1), 309–315.
- Jennings, J. E., Ramkumar, T., Mao, J., Boyd, J., Castro, M., Field, J. J., Strunk, R. C., & DeBaun, M. R. (2008). Elevated urinary leukotriene E4 levels are associated with hospitalization for pain in children with sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 83(8), 640–643.
- Juhn, S. K., Tolan, C. T., Garvis, W. J., Cross, D. S., & Giebink, G. S. (1992). The levels of IL-1 beta in human middle ear effusions. *Acta oto-laryngologica. Supplementum*, 493, 37–42.
- Jung, T. T., & Hanson, J. B. (1999). Classification of otitis media and surgical principles. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 32(3), 369–383.
- Kumlin, M., Stensvad, F., Larsson, L., Dahlén, B., & Dahlén, S. E. (1995). Validation and application of a new simple strategy for measurements of urinary

leukotriene E4 in humans. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 25(5), 467–479.

Lee, D. H., Park, Y. S., Jung, T. T., Yeo, S. W., Choi, Y. C., & Jeon, E. (2001). Effect of tumor necrosis factor- α on experimental otitis media with effusion. *The Laryngoscope*, 111(4 Pt 1), 728–733.

Leibovitz, E., Dagan, R., Laver, J. H., Piglansky, L., Raiz, S., Abboud, M. R., Fliss, D. M., Leiberman, A., & Barzilai, A. (2000). Interleukin 8 in middle ear fluid during acute otitis media: correlation with aetiology and bacterial eradication. *Archives of Disease in Childhood*, 82(2), 165–168.

Leichtle, A., Hoffmann, T. K., & Wigand, M. C. (2018). [Otitis media: definition, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and therapy]. *Laryngo- rhino- otologie*, 97(7), 497–508.

Leichtle, A., Lai, Y., Wollenberg, B., Wasserman, S. I., & Ryan, A. F. (2011). Innate signaling in otitis media: pathogenesis and recovery. *Current Allergy and Asthma Reports*, 11(1), 78–84.

Lieberthal, A. S., Carroll, A. E., Chonmaitree, T., Ganiats, T. G., Hoberman, A., Jackson, M. A., Joffe, M. D., Miller, D. T., Rosenfeld, R. M., Sevilla, X. D., Schwartz, R. H., Thomas, P. A., & Tunkel, D. E. (2013). The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*, 131(3), e964–e999.

Li, J.-D., Hermansson, A., Ryan, A. F., Bakaletz, L. O., Brown, S. D., Cheeseman, M. T., Juhn, S. K., Jung, T. T. K., Lim, D. J., Lim, J. H., Lin, J., Moon, S.-K., & Post, J. C. (2013). Panel 4: Recent advances in otitis media in molecular biology, biochemistry, genetics, and animal models. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 148(4 Suppl), E52–E63.

Maeda, K., Hirano, T., Ichimiya, I., Kurono, Y., Suzuki, M., & Mogi, G. (2004). Cytokine expression in experimental chronic otitis media with effusion in mice. *The Laryngoscope*, 114(11), 1967–1972.

Marom, T., Tan, A., Wilkinson, G. S., Pierson, K. S., Freeman, J. L., & Chonmaitree, T. (2014). Trends in otitis media-related health care use in the United States, 2001-2011. *JAMA Pediatrics*, 168(1), 68–75.

Micheletto, C., Visconti, M., Tognella, S., Facchini, F. M., & Dal Negro, R. W. (2006). Aspirin induced asthma (AIA) with nasal polyps has the highest basal LTE4 excretion: a study vs AIA without polyps, mild topic asthma, and normal controls. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 38(1), 20–23.

Mills, R., Uttley, A., & McIntyre, M. (1984). Relationship between acute suppurative otitis media and chronic secretory otitis media: role of antibiotics. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 77(9), 754–757.

Monasta, L., Ronfani, L., Marchetti, F., Montico, M., Vecchi Brumatti, L., Bavcar, A., Grasso, D., Barbiero, C., & Tamburlini, G. (2012). Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PloS One*, 7(4), e36226.

Närkiö-Mäkelä, M., Jero, J., & Meri, S. (1999). Complement activation and expression of membrane regulators in the middle ear mucosa in otitis media with effusion. *Clinical and experimental immunology*, 116(3), 401–409.

Otteson, T. (2022). Otitis Media and Tympanostomy Tubes. *Pediatric Clinics of North America*, 69(2), 203–219.

Paparella, M. M., Bluestone, C. D., Arnold, W., Bradley, W. H., Hussl, B., Munker, G., Naunton, R. F., Sadé, J., Tos, M., & Van Cauwenberge, P. (1985). 1A. Definition and classification. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 94(1_suppl2), 8–9.

Preston, K. (1998). Pneumatic otoscopy: a review of the literature. *Issues in Comprehensive Pediatric Nursing*, 21(2), 117–128.

Rafnsson, A., & Bäck, M. (2013). Urinary leukotriene E4 is associated with renal function but not with endothelial function in type 2 diabetes. *Disease Markers*, 35(5), 475–480.

Ramakrishnan, K., Sparks, R. A., & Berryhill, W. E. (2007). Diagnosis and treatment of otitis media. *American Family Physician*, 76(11), 1650–1658.

Römling, U., Kjelleberg, S., Normark, S., Nyman, L., Uhlin, B. E., & Åkerlund, B. (2014). Microbial biofilm formation: a need to act. *Journal of Internal Medicine*, 276(2), 98–110.

Rosenfeld, R. M., Shin, J. J., Schwartz, S. R., Coggins, R., Gagnon, L., Hackell, J. M., Hoelting, D., Hunter, L. L., Kummer, A. W., Payne, S. C., Poe, D. S., Veling, M., Vila, P. M., Walsh, S. A., & Corrigan, M. D. (2016). Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 154(1 Suppl), S1–S41.

Ryan, A. F., Catanzaro, A., Wasserman, S. I., Harris, J. P., & Vogel, C. W. (1986). The effect of complement depletion on immunologically mediated middle ear effusion and inflammation. *Clinical immunology and immunopathology*, 40(3), 410–421.

Safak, M. A., Kiliç, R., Haberal, I., Göçmen, H., & Ozeri, C. (2001). A comparative study of azithromycin and pseudoephedrine hydrochloride for otitis media with effusion in children. *Acta Oto-Laryngologica*, 121(8), 925–929.

Schaad, U. B. (2005). Predictive value of double tympanocentesis in acute otitis media. *Pharmacotherapy*, 25(12 Pt 2), 105S – 10S.

Schousboe, L. P., Ovesen, T., Eckhardt, L., Rasmussen, L. M., & Pedersen, C. B. (2001). How does endotoxin trigger inflammation in otitis media with effusion? *The Laryngoscope*, 111(2), 297–300.

Simon, F., Haggard, M., Rosenfeld, R. M., Jia, H., Peer, S., Calmels, M.-N., Couloigner, V., & Teissier, N. (2018). International consensus (ICON) on management of otitis media with effusion in children. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 135(1S), S33–S39.

Sipilä, P., Jokipii, A. M., Jokipii, L., & Karma, P. (1981). Bacteria in the middle ear and ear canal of patients with secretory otitis media and with non-inflamed ears. *Acta Oto-Laryngologica*, 92(1-2), 123–130.

Si, Y., Zhang, Z. G., Chen, S. J., Zheng, Y. Q., Chen, Y. B., Liu, Y., Jiang, H., Feng, L. Q., & Huang, X. (2014). Attenuated TLRs in middle ear mucosa contributes to susceptibility of chronic suppurative otitis media. *Human Immunology*, 75(8), 771–776.

Skotnicka, B., & Hassmann, E. (2000). Cytokines in children with otitis media with effusion. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 257(6), 323–326.

Smith, C. M., Hawksworth, R. J., Thien, F. C., Christie, P. E., & Lee, T. H. (1992). Urinary leukotriene E4 in bronchial asthma. *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 5(6), 693–699.

Somuk, B. T., Soyaliç, H., Koc, S., Gürbüzler, L., Doğru, S., & Eyibilen, A. (2014). Mean platelet volume as an inflammatory marker of chronic otitis media with effusion. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 78(11), 1958–1960.

Stewart, P. S., & Costerton, J. W. (2001). Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *The Lancet*, 358(9276), 135–138.

Sutton, D. V., Derkay, C. S., Darrow, D. H., & Strasnick, B. (2000). Resistant bacteria in middle ear fluid at the time of tympanotomy tube surgery. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 109(1), 24–29.

Tada, N., Furukawa, M., Ogura, M., Arai, S., Adachi, Y., Ikehara, S., & Yamashita, T. (2002). Experimental otitis media with effusion induced by leukotriene D4. *Auris, Nasus, Larynx*, 29(2), 127–132.

Tagari, P., Rasmussen, J. B., Delorme, D., Girard, Y., Eriksson, L. O., Charleson, S., & Ford-Hutchinson, A. W. (1990). Comparison of urinary leukotriene E4 and 16-carboxytetranordihydro leukotriene E4 excretion in allergic asthmatics after inhaled antigen. *Eicosanoids*, 3(2), 75–80.

Thompson, P. L., Gilbert, R. E., Long, P. F., Saxena, S., Sharland, M., & Wong, I. C. K. (2009). Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: a

retrospective cohort study using the United kingdom general practice research database. *Pediatrics*, 123(2), 424–430.

Tos, M., & Bak-Pedersen, K. (1977). Goblet cell population in the pathological middle ear and eustachian tube of children and adults. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 86(2 pt. 1), 209–218.

Vesa, S., Kleemola, M., Blomqvist, S., Takala, A., Kilpi, T., & Hovi, T. (2001). Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 20(6), 574–581.

Wals, P. D., Carbon, M., Sévin, E., Deceuninck, G., & Ouakki, M. (2009). Reduced physician claims for otitis media after implementation of pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 28(9), e271–e275.

Wang, J. C., Hamood, A. N., Saadeh, C., Cunningham, M. J., Yim, M. T., & Cordero, J. (2014). Strategies to prevent biofilm-based tympanostomy tube infections. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(9), 1433–1438.

Westcott, J. Y., Maxey, K. M., MacDonald, J., & Wenzel, S. E. (1998). Immunoaffinity resin for purification of urinary leukotriene E4. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 55(5-6), 301–321.

Willett, D. N., Rezaee, R. P., Billy, J. M., Tighe, M. B., & DeMaria, T. F. (1998). Relationship of endotoxin to tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in children with otitis media with effusion. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 107(1), 28–33.

Yamamoto H., Kuramitsu K., Houya I., Maruo H., Sakata K., Tabe K., Kimura I., Inoue K., Shibasaki M., Yamamoto K., Sakamoto Y., & Matsuo H. (1996). [Clinical evaluation of urinary leukotriene E4 levels in asymptomatic bronchial asthma]. *Arerugi = [Allergy]*, 45(10), 1106–1111.

Yellon, R. F., Leonard, G., Marucha, P. T., Craven, R., Carpenter, R. J., Lehmann, W. B., Burleson, J. A., & Kreutzer, D. L. (1991). Characterization of cytokines present in middle ear effusions. *The Laryngoscope*, 101(2), 165–169.

Yıldız, E., Kuzu, S., Günebakan, Ç., & Balcı, A. (2022). A New Biomarker in Differentiation of Mucosal Chronic Otitis Media from Squamous Chronic Otitis Media: The Systemic Immune-Inflammation Index (SII). *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery: Official Publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 74(4), 476–482.

7. EKLER

EK 1. Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 13.12.2021-85163



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-16214662-050.01.04-85163-218
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

13.12.2021

Sayın Prof. Dr. Mehmet GÜVEN

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
KBB Anabilim Dalı

İlgi : 02.11.2021 tarihli ve 218 sayılı değişiklik başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Kronik Seröz Otitis Media' ı Hastalarda Üriner Lökotrien E4 Değerlerinin Araştırılması**" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; **çalışmanın tez olarak değiştirilmesinde etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.**

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Etik Kurulu Başkanı

Ek: 24.11.2021 tarih ve 04 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
13.12.2021.

Doğrulama Kodu: BSR5ZHVR6C Pın Kodu: 81072

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi: <https://turkiye.gov.tr/e9Pek=1753&cD=BSR5ZHVR6C&S=85163>

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık,
Açıpazarı/Sakarya

Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629

e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demirel
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu



Telefon No: 2953129

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Köksal	Soyadı	DELİBAŞ
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	TC	Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl)
1	Bozüyük Toplum Sağlığı Merkezi		
2			
3			
4			
5			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*