

EFFÜZYONLU OTİTİS MEDIALI OLGULAR İLE OBSTRÜKTİF ADENOİD HİPERPLAZİLİ OLGULARIN ADENOİD DOKULARINDAKİ İMMÜNGLOBULİN SALGILAYAN HÜCRELER

IMMUNOGLOBULIN SECRETING CELLS IN ADENOID TISSUES OF THE PATIENTS WITH OTITIS MEDIA WITH EFFUSION AND WITH OBSTRUCTIVE ADENOID HYPERPLASIA

Dr. Erdoğan OKUR (*), Dr. Mete KIROĞLU (), Dr. Barlas AYDOĞAN (**)
Dr. Ülkü TUNCER (**), Dr. İlhami YILDIRIM (**), Dr. Eren ERKEN (***)**

ÖZET: Çocukluk döneminde sık karşılaşılan hastalıklardan biri olan effüzyonlu otitis media (EOM) patojenezinde adenoidlerin bir risk faktörü olduğu bilinmekte ancak hipertrofik adenoidlerin bir kısmında orta kulakta effüzyon geliştiği halde neden diğerlerinde gelişmediği sorusu yanıtlanmamıştır. Bu yanıtı aramak amacı ile, 20 EOM'lu olgu ile 27 EOM'sı olmayan obstrüktif adenoid hiperplazili (OAH) olgunun adenoid dokularında direkt immünfloresan (DİF) yöntemle immünglobulin (Ig) salgılayan hücreler araştırıldı. Adenoid dokusunda her iki grupta da vakaların çoğunluğunda floresein ile işaretli anti-insan IgA, daha az oranda IgM ve nadir olarak da IgG ile pozitif boyanma saptandı. Floresein ile işaretli anti-insan IgA, IgG ve IgM için boyanmanın olup olmasına göre iki grup karşılaştırıldığında bir farklılık saptanmamasına rağmen floresein ile işaretli anti-insan IgA ile boyanma yoğunluğu açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptandı. OAH'li vakaların % 51.9'unda ve EOM'lu olguların ise % 10'unda üç pozitif IgA boyanması saptandı ($p < 0,05$). Bu çalışmada, EOM'lu hastaların adenoid dokusunda, floresein ile işaretli anti-insan IgA ile pozitif boyanma yoğunluğunun, sadece adenoid hiperplazisi olan vakalarla karşılaştırıldığında daha az olduğu izlenimi elde edilmiş ve bu durumun lokal bir immün yanıt azalması nedeniyle effüzyon gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Adenoid, Effüzyonlu otitis media, İmmünglobulin, İmmünfloresan.

SUMMARY: It's known that adenoids are one of the risk factors in the pathogenesis of otitis media with effusion (OME) which is a frequently encountered disease in childhood. "Why effusion develops in middle ear in some cases but not in all cases with hyperplastic adenoids?" is a question to be answered.

This study has been performed on 20 cases with OME and on 27 cases with obstructive adenoid hyperplasia (OAH) without OME. In the adenoid tissues of these cases, the presence of immunoglobulin secreting cells has been investigated by using direct immunofluorescence (DIF) technique. In the adenoid tissues of both groups, most cases showed positive staining with fluorescein-labeled anti-human IgA. The cases showing positive staining with fluorescein-labeled anti-human IgM were less in number and rarely was there any positive staining with fluorescein-labeled anti-human IgG. Positive staining with fluorescein-labeled anti-human IgA, IgG and IgM was not significantly different between the two groups, but staining intensity for fluorescein-labeled anti-human IgA was significantly different. Fifty two percent of the cases with OAH and 10 % of the cases with OME showed three positive staining with IgA ($p < 0.05$). As a result, positive staining intensity of IgA in adenoid tissue seems to be less in the patients with OME, and this may play a role in the development of effusion due to a decrease in local immune response.

Key Words: Adenoid, immunofluorescence, immunoglobulin, otitis media with effusion.

(*) Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, K.MARAŞ

(**) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim
Dalı-ADANA

(***) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi immünoloji -
Romatoloji Anabilim Dalı - ADANA

GİRİŞ

Çocukluk döneminde sık karşılaşılan hastalıklardan biri olan effüzyonlu otitis media (EOM)'nın etyoloji halen tam olarak bilinmemektedir. Waldeyer halkasını oluşturan lenfoid dokulardan biri olan ve mukozaya ilişkili lenfoid dokular (mucosa associated lymphoid tissue, MALT) sınıfına dahil olduğu kabul edilen adenoidlerin, EOM patogeneğinde önemli bir faktör olduğu uzun zamandır bilinmektedir ancak orta kulakta effüzyon sebebi olarak olaya nasıl katkıda bulunduğu halen tartışılmaktadır (3,4).

Belirli floresan boyalar [Fluorescein Isothiocyanate (FITC), Tetramethylrhodamide isothiocyanate (TRITC) vb.] globulin moleküllerine sıkıca bağlanabilir ve immünfloresan mikroskopta bunları görünür hale getirebilir (1). Bu tür etkilenmiş antikorlar, bakterilerin yüzeyinde (streptokoklar ve treponemalar gibi), histolojik kesitlerdeki hücrelerde veya diğer örneklerde antijenlerin bulunup bulunmadığını belirlemek için kullanılabilir. Farklı sınıf antikor üreten B lenfositleri ve plazma hücreleri, çeşitli ağır zincirleme karşıt antikorlar kullanılarak saptanabilir. B hücrelerinin toplam sayısı, tüm immünglobülin sınıflarına karşıt ve fluorescein ile işaretli antikorlar kullanılarak sayılabilir (5).

Bu çalışmada, hipertrofik adenoidlerin bir kısmında orta kulakta effüzyon geliştiği halde neden diğerlerinde gelişmediği sorusunun yanıtını aramak amacıyla, EOM'lu olgular ile EOM bulunmayan obstrüktif adenoid hiperplazili (OAH) olguların adenoid dokularında direkt immünfloresan (DİF) yöntemle immünglobülin salgılayan hücreler araştırıldı.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 1996-1999 yılları arasında, EOM tanısı alan 20 vaka ile EOM'sı olmayan obstrüktif adenoid hiperplazili 27 vaka üzerinde prospektif olarak yapıldı.

Çalışma grubuna alınan hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve kulak burun boğaz muayenesi yapıldı. Son bir ay içinde akut üst solunum yolu (ÜSY) enfeksiyonu geçirmiş olan veya muayene sırasında akut ÜSY enfeksiyon bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. EOM tanısı otoskopik muayene ve akustik empedans ölçümleri ile koyularak, parasentezde seröz ya da glue mayi gelmesi ile desteklendi.

EOM Grubu: Bu grupta, en az 8 haftalık medikal tedaviye rağmen düzelme göstermeyen ve parasentez yapıp ventilasyon tüpü takılan 20 olgu mevcuttu. Yirmi hastanın 1'i kız ve 9'u erkek idi. Hastaların yaşları 3 ile 11 arasında olup ortalama yaş 6.1 idi.

OAH Grubu: Bu grubu, uzun süreli antibiyotik tedavisine rağmen obstrüktif semptomları düzelmeyen, ileri derecede adenoid vejetasyonu olup EOM'sı olmayan ve adenoidektomi yapılan vakalar oluşturuyordu. Bu grupta yer alan 27 hastanın 12'si kız ve 15'i erkek idi. Hastaların yaşları 3 ile 12 arasında olup, ortalama 6.4 idi. Tümünün otoskopik muayeneleri doğaldı. Bu hastaların işitme azlığı şikayeti yoktu ve timpanogram eğrileri tip A veya tip As idi. OAH tanısı koyulurken horlama, ağız solunumu ve hiponazal konuşmanın oluşturduğu semptomlar dikkate alınarak, bu semptomlara yol açabilecek nazal problemi olan veya iler derecede hipertrofik tonsilleri olan vakalar çalışma dışı tutuldu. Bu hastalarda anamnez, otoskopik muayene ve akustik empedansmetre ile EOM ekarte edildi.

Hasta aileleri bilgilendirildikten ve onay alındıktan sonra, hastalar, genel anestezi altında operasyona alındı. Adenoidektomi esnasında adenotom ile çıkarılan adenoid dokusundan alınan yaklaşık 3x4 mm'lik parçalar, serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez arasına yerleştirilerek immünfloresan mikroskopik inceleme için immünoloji laboratuvarına gönderildi. Dokular immünohistokimyasal değerlendirme için ya hemen hazırlandı ya da 70 C'deki derin dondurucuda saklanarak daha sonra çalışıldı.

Direkt İmmünfloresan Teknik: Adenoid dokusunda immünglobülinler, direkt immünfloresan yöntemle araştırıldı. Bu amaçla, FITC ile işaretli anti-insan immünglobülini (Floum conjugated, anti-human immünglobülin, fluorescein labell, BEHRING) kullanıldı. Adenoid dokusu örnekleri GUM TRAGACANTH ile hazırlanan jel içerisine gömüldü ve -40 C derecede jelin donması beklendi. Dondurulan doku örneği Cryo-Cut microtome cihazı ile 4 mikron kalınlığında, frozen kesitler yapılarak, üzerinde doku kesitleri için yüzeysel kuyucuklar bulunan lamlara yerleştirildi. Normal oda sıcaklığında tespit edilmeden kurutulduktan sonra (30 dakika) boyama işlemine geçildi. Florescein ile işaretli IgA, IgG, IgM (monovalan anti human serumları) içeren boyalar, doku kesitleri üzerine damlatılarak 30 dakika nemli ortamda boyanmaya bırakıldı. Daha sonra, boyanan

preparatlar PBS solüsyonu ile dolu tanka 30 dakika süre ile yıkanmak üzere bırakıldı. Yıkama işlemi sona erdikten sonra doku kesitlerinin çevresi ve lamaların altı kurutma kağıdı ile kurulandı, kesitlerin üzerine gliserin damlatılarak lamelle kapatıldı ve floresan mikroskop ile hemen incelendi. Bu amaçla OLYMPUS BH2 - BHCA marka transmitted light UV floresan mikroskop kullanıldı. Kesitler 20 ve 40 büyütme ile değerlendirildi. Fotoğraflar, aynı mikroskopa monte edilmiş RICOH marka mikrofotografi sistemi ile çekildi.

İmmüno floresan mikroskopik değerlendirme, aynı immünolog tarafından, spesimenlerin hangi gruba ait olduğu bilinmeden yapıldı. Boyanma yoğunluğu aşağıdaki semikantitatif skala ile değerlendirildi (Tablo 1). Boyanmanın yoğun olduğu hücreler, daha yoğun immüoglobülin taşıyan ve salgılayan hücreler olarak değerlendirildi, istatistiksel analizlerde SPSS 8.0 versiyonu kullanıldı. Bulgular, T testi, ki-kare testi ve ayrıca gerekli görülen durumlarda non-parametrik testlerden Mann-Whitney testi kullanılarak analiz edildi.

| Boyanma yok | Zayıf Boyanma | Orta derecede Boyanma | Kuvvetli Boyanma | Çok Kuvvetli Boyanma |
|-------------|---------------|-----------------------|------------------|----------------------|
| (-) | (+) | (++) | (+++) | (++++) |

Tablo 1. Direkt ve indirekt immüno floresan bulguların değerlendirildiği boyanma yoğunluğu skalası

BULGULAR

Her iki hasta grubunda da, direkt immüno floresan mikroskopta, floresein ile işaretli Ig ile boyanmış kesitlerde, epitel altında, bağ dokusunda, Ig salgılayan lenfositler (yüzey Ig taşıyan lenfositler) olduğu izlenimi veren floresein ile boyanmalar tespit edildi (Şekil 1). Her iki grupta da vakaların çoğunluğunda fluoresein ile işaretli anti-insan IgA, daha az oranda IgM ve nadir olarak da IgG ile pozitif boyanma saptandı. Floresein ile boyanmalarda, kesitlerde, epitel altında ve bağ dokusu içinde küçük, yuvarlak şekilli hücreler saptandı. Yüzey immüoglobülini taşıyan lenfositler (immüoglobülin salgılayan lenfositler) olan bu mononükleer hücreler, ağırlıklı olarak yüzey IgA taşıyan hücrelerden oluşmakta idi. Boyanmanın pozitif

olarak değerlendirildiği her bir kesitte, yaklaşık 10 ile 30 arasında hücre mevcuttu (şekil 1).



Şekil 1. İmmüno floresan mikroskopta 20 büyütmede iki ve üç pozitif boyanma (yüzeyinde IgA taşıyan lenfositler)

IgA için boyanmanın olup olmamasına göre iki grup karşılaştırıldığında bir farklılık saptanmadı, ancak, boyanmanın yoğunluğu açısından incelendiğinde ise OAH grubunda istatistiki açıdan anlamlı daha yoğun pozitiflik mevcuttu. OAH'de vakaların %51.9'unda ve EOM 'da ise % 10'unda 3 pozitif boyanma saptandı (p < 0.05). EOM'lı 3 olguda ve OAH'li 3 olguda hiç boyanma olmadı (Tablo 2).

| | | GRUP | |
|----------------|-------|------------------|----------|
| | | EOM (20) | OAH (27) |
| Adenoid dokusu | (-) | Vaka Sayısı | 3 |
| | | Gruptaki Yüzdesi | %15,0 |
| IgA | (+)) | Vaka Sayısı | 7 |
| | | Gruptaki Yüzdesi | %35,0 |
| | (++) | Vaka Sayısı | 8 |
| | | Gruptaki Yüzdesi | %40,0 |
| | (+++) | Vaka Sayısı | 2 |
| | | Gruptaki Yüzdesi | %10,0 |
| | | | 3 |
| | | | %11,1 |
| | | | 3 |
| | | | %11,1 |
| | | | 7 |
| | | | %25,9 |
| | | | 14 |
| | | | %51,9 |

$$X^2 = 10.79 \quad SD \text{ (serbest derecesi} = 3 \quad p < 0.05)$$

Tablo 2: EOM ve OAH'li olgularda adenoid dokusundaki IgA pozitifliği oranları

IgG için, hem boyanmanın yoğunluğu hem de pozitif ya da negatif boyanma yönünden iki grup arasında bir fark saptanmadı. Yine, IgG pozitifliği, her iki grupta da düşük oranda saptandı (EOM'da 2 vakada (% 10) ve OAH'de 4 vakada (% 14.8) pozitif boyanma saptandı).

IgM için pozitif ya da negatif boyanma yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (EOM'da vakaların % 65'inde ve OAH'de % 55.5'inde IgM pozitifliği saptandı, $p > 0.05$).

TARTIŞMA:

EOM, özellikle çocukluk döneminde sık görül-en, iletim tipi işitme kaybına yol açan, sağlam kulak zarı arkasında pürülan karakterde olmayan sıvı toplanması ile seyreden bir hastalıktır. EOM'da, orta kulak mukozasındaki inflamasyonu başlatan ve devamına yol açan mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir.(1, 10,11,15)

Adenoidler, ÜSY'ndan giren bakteriyel ve viral antijenlere karşı organizmanın korunmasında önemli rol oynarlar. Bu lenfoid dokunun, ortak kulak ve sinüslerdeki enfeksiyonları engelleyen ve kontrolünü sağlayabilen immünkompetan hücreler için bir kaynak olduğu bildirilmektedir.(2) Bu lokal mukozal defans sistemi, özgün olmayan defans sisteminin yanısıra salgısal ve hücre aracılı immün defans mekanizmalarından oluşmaktadır. Bu defansı da, özellikle lokal olarak üretilen ve sekrete edilen immünglobülinler yoluyla sağlamaktadır.(2,3) Adenoidlerin, kesin olarak bilinmemekle birlikte, mukozal immün sistemin bir komponenti olabileceği ileri sürülmektedir. (3,4) Bununla birlikte, adenoidlerdeki lokal mukozal immün sisteminin bu özelliklerine rağmen, kronik EOM tedavisinde adenoidektominin yararını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur.(7,11,12) EOM'lı hastalarda adenoidektominin yararı, muhtemelen, bakteriyel rezervuarı ortadan kaldırmasıdır.

Adenoid dokusunun direkt immünfloresan (DIF) yöntemle incelenmesi ile elde edilen bulgular, iki grupta da, adenoid dokusunda aktif yanıt veren bir mukozal immün sistem varlığını göstermektedir. DIF yöntemle her iki grupta da vakaların çoğunluğunda fluoresein ile işaretli anti-insan IgA, daha az oranda IgM ve nadir olarak da IgG ile pozitif boyanma saptandı. Fluoresein ile boyanmalarda, kesitlerde epitel altında ve bağ dokusu içinde küçük, yuvarlak mono-

nükleer hücreler saptandı. Yüzeysel immünoglobülin taşıyan lenfositler (immünglobülin salgılayan B lenfositler) olan bu hücrelerin dağılımı, mukozal immün sistemi oluşturan diğer mukozal lenfoid dokularda olduğu gibi, ağırlıklı olarak yüzeysel IgA taşıyan hücrelerden oluşmakta idi. Bu bulgu, adenoid dokusunun, mukozal immün sistemin bir komponenti olduğu fikrini desteklemektedir.

İki grup, IgA için boyanmanın olup olmamasına göre karşılaştırıldığında, bir farklılık saptanmadı, ancak boyanmanın yoğunluğu açısından incelendiğinde ise OAH grubunda daha yoğun pozitiflik dikkati çekti. OAH'li vakaların %51.9'unda (14 vaka) ve EOM'lı olguların ise %10'unda (2 vaka) üç pozitif IgA boyanması saptandı ($p < 0.05$). Hücrelerde saptanan yoğun boyanma, bu lenfositlerin daha çok antikor salgılama kapasiteleri olduğu şeklinde yorumlandı. Bu durum, her iki hasta grubunda da adenoid dokusunun immünglobülin salgılayan hücrelere sahip olduğunu göstermekte, fakat immünglobülin salgılama kapasitelerinde bir farklılık olabileceğini düşündürmektedir. Bulgular, EOM'lı hastalarda, adenoid dokusunun immünglobülin salgılama kapasitesinin, OAH'li gruba göre daha düşük olduğu izlenimini vermektedir. Ancak değerlendirmenin semikantitatif olması, bazı kesin sonuçlara varmamızı engellemektedir. Sekretuar IgA'nın başta H. influenza olmak üzere mikroorganizmaların mukozalara tutunmasını engellediği gözönüne alındığında (17,19), bu bulgu, EOM'lı çocuklarda, EOM'sız olmayanlara göre, nazofarinks, adenoid dokusu ve dolayısıyla orta kulağın, enfeksiyonlara daha duyarlı olabileceğini düşündürmekte ise de bu konuda kesin bir yargıya varmak için daha somut deliller gerekmektedir. Mukozal immün sistem, s-IgA ve daha az oranda salgısal IgM olmak üzere, esas olarak salgısal immünglobülinlerin işlevleri ile karakterizedir. S-IgA'nın mukozal yüzeylerde bakteriyel kolonizasyonu sınırladığı, virüsleri ve toksinleri nötralize ettiği, yüzeysel antijen girişini engellediği ve mukozal yüzeylere bakteriyel yapışmayı kontrol ettiği bildirilmektedir.(13,19) Bir çalışmada, bakteriyel antijenlere spesifik s-IgA'nın, bakteriyeye bağlanarak, bakterinin mukozal yüzeylerdeki reseptörlere yapışmasını engellediği saptanmış(19), diğer bir çalışmada ise adenoidlerdeki IgA yanıtının H. influenza'nın nazofarinksten temizlenmesinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. (17) Fujihara ve ark, (6) EOM'lı ve EOM'sız adenoid vejetasyonu olan olguların adenoid dokularında yaptıkları çalışmada, subepitelyal

alandan IA pozitif hücrelerin sayısı açısından iki grup arasında bir farklılık olmadığını bildirirlerken, Harabuchi ve ark.(8) ise herhangi bir mitojen olmaksızın kültüre ettikleri adenoidal lenfositlerin spontan immünglobülin üretimini inceledikleri çalışmalarında, EOM'lı çocuklarda IgA ve IgG ortalama konsantrasyonlarının, EOM'sı olmayan çocuklara göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. IgA ile ilgili bizim bulgularımız, Harabuchi ve arkadaşlarının bulgularını desteklemektedir.

IgM ve IgG için, hem pozitif ya da negatif boyanma yönünden, hem de boyanma yoğunluğu açısından, iki grup arasında bir farklılık saptanmadı. Nadal ve ark.(14), immünglobülin salgılayan hücrelerin, insan adenoid ve palatin tonsillerinde mononükleer hücre popülasyonunun %2'si ve daha azını oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda, adenoidlerde immünglobülin salgıyan hücrelerden baskın olan izotipin IgG olduğu öne sürülmüştür.(9,14) Soh ve ark (18) , adenoidal lenfositlerce üretilen dominant immünglobülin izotipinin IgG olduğunu ve konsantrasyonunun IgA ve IgM'e göre iki-üç kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Spontan immünglobülin üretiminin incelendiği başka bir çalışmada, EOM'lı çocuklarda IgG ortalama konsantrasyonlarının, EOM'sı olmayan çocuklara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir.(8) Çalışmamızda, IgG ile boyanma, olguların az bir kısmında saptandı ve iki grup arasında fark yoktu. Bulgularımız bu bildiriler ile uyuşmamaktadır. Bahsi geçen çalışmaların in vitro koşullarda yapılmış olması, bu sonuçların kültüre edilen lenfositlerden elde edilmesi ve ayrıca kullanılan yöntemlerin farklı olması, elde edilen bulgulardaki farklılığın nedenleri olabilir. Bir çalışmada, lipopolisakkarid (LPS) ve concanavalin A(Con A) stimülasyonunu takiben immünglobülin salgılayan hücrelerin sayısında değişiklikler gözlenmiş, IgA salgılayan hücrelerin üretiminde önemli artışlar olduğu saptanmış ve adenoidal lenfositlerin uygun koşullarda IgA oluşturan hücrelere dönüştüğü öne sürülmüştür.(9) Sakakura ve ark. (16) adenoid kript epiteli altında IgA üreten hücrelerin varlığını saptarken, aynı bölgede IgG salgılayan hücreleri saptayamamışlardır.

Bu çalışmada, adenoid dokusunda floresein ile işaretli anti-insan IgA ile pozitif boyanma yoğunluğunun, EOM'lı hastalarda, sadece adenoid hiperplazisi olan olgulara göre daha az olduğu izlenimi elde edilmiş ve bu durumun lokal bir immün yanıt azalması nedeniyle effüzyon gelişiminde rol oynayabileceği

düşünülmüştür. Ancak adenoid dokusundaki lokal immünolojik mekanizmaların EOM etyopatogenezindeki rolüne ışık tutmak için daha somut delillere ve geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazışma Adresi: Dr. Erdoğan OKUR
Kahramanmaraş Sütçü
İmam Üniversitesi Tıp
Fakültesi KBB Anabilim
Dalı, K. MARAŞ

KAYNAKLAR

1. AKYILDIZ N.: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998.
2. BERNSTEIN JM, RICH GA, ODZEMIEC C, BALLOW M.: Are thymus-derived lymphocytes (Tcells) defective in the nasopharyngeal and palatine tonsils of children? *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1993; 109:693-700.
3. BERNSTEIN JM, SCHEEREN R, SCHOENFELD E, ALBINI B.: The distribution of immunocompetent cells in the compartments of palatine tonsils in bacterial and viral infections of the upper respiratory tract. *Acta Otolaryngol Suppl (Stoch)*, 1988; 454:153-162.
4. BERNSTEIN JM: Immunologic reactivity in the middle ear in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North Am*, 1991; 24(4): 845-58. Review.
5. DÜNDAR H, ERKEN E, KILIÇ B, MEMİŞOĞLU RH, ÖZCAN K, ÖZGÜNEN, YARKIN F.: Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji, (Levinson W ve Jawets E'den çeviri), 4. baskı, İstanbul: Melisa Matbaacılık, 1997.
6. FUJIHARA K, FUJIHARA T, YAMANAKA N.: Secretory IgA and squamous epithelization in adenoids of children with otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1996; Suppl. 523: 155-157.
7. GATES GA: Adenoidectomy for otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol (Suppl163)*. 1994; 5(2)0 54-58.

8. HARABUCHI , HAMAMOTO M, KODAMA H, KATAURA.: Spontaneous immunoglobulin production by adenoidal and tonsillar lymphocytes in relation to age and otitis media with effusion. *Int J Pediatr otorhinolaryngol*, 1996; 35:117-125.
9. HATA M, ASAKURA K, SAITO H, MORIMOTO K, KATAURA A.: Profile of immunoglobulin production in adenoid and tonsil lymphocytes. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1996; Suppl. 523: 84-86.
10. KENNA MA.: Otitis media with effusion. In: Bailey BJ, Calhoun KH. Eds. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*, Vol 1, 2nd. ed., New York: Lippincott-Raven Press; 1998: 1285-1295.
11. LIM DJ: Recent advances in otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1989; (Suppl. 139): 18-22.
12. MAW AR, HEROD F.: Otoloscopic, impedance, and audiometric findings in glue ear treated by adenoidectomy and tonsillectomy. A prospective randomised study. *Lancet*, 1986 Jun, 1: 8495, 1399-402.
13. MCNABB PC, TOMASI TB.: Host defence mechanism at mucosal surfaces. *Ann Rev Microbiol*, 1981; 35:477-496.
14. NADAL D, SOH N, SCHLAPFER E, BERNSTEIN JM, OGRA PL.: Distribution characteristics of immunoglobulin secreting cell in adenoids. Relationship to age and disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1992; 24:121-130.
15. NÄRKIÖ MÄKELÄM; JERO J; MERI S.: Complement activation and expression of membrane regulators in the middle ear mucosa in otitis media with effusion. *Clin Exp Immunol*, 1999; 116:3,401-9.
16. SAKAKURA Y, HARADA T, HAMAGUCHI Y JIN CS.: Interaction of bacteria with the immune system of Waldeyer's ring in otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1988; Suppl. 454: 222-226.
17. SAKAMOTO N, KURONO Y, SUZUKI M, KERA-KAWAUCHI H, MOGI G.: Immune responses of adenoidal lymphocytes specific to *Haemophilus influenzae* in the nasopharynx. *Laryngoscope*, 1998; 108: 1036-1041.
18. SON N, NADAL D, SCHLAPFER E, BERNSTEIN JM, OGRA PL.: Immunologic response of adenoidal lymphocytes to respiratory syncytial virus. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1992; 101:848-854.
19. WILLIAMS RC, GIBBONS RJ.: Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: A mechanism of antigen disposal. *Science*, 1972; 177:697-699.