

Otitis Media: Etiyoloji, Tanı ve Tedavide Yeni Yaklaşımlar

Hüseyin DİNÇ*, Yakup ASLAN**, Yusuf GEDİK'

* Giresun Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, GİRESUN

** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD Yrd.Doçenti,

*** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD Profesörü, TRABZON

Otitis media (OM) süt çocukluğu ve okul öncesi dönemde en sık görülen enfeksiyonlardandır (1). Okul çocukluğu döneminde seröz otitis medianın görülme sıklığının %10 dolayında olduğu rapor edilmiştir (1). "Greater Boston Study" grubunun araştırmalarında bir yaşındaki çocukların %60'ından fazlasının bir, üç yaşındaki çocukların %80'inden fazlasının üç akut OM atağı geçirdiği rapor edilmiştir (2). Amerika Birleşik Devlet-lerinde her yıl yaklaşık 30 milyona yaklaşan otitli hasta için 2 milyar Dolarlık sağlık harcaması yapılmaktadır (3,4). Halen epidemiolojisi, patogenezi ve etiyolojisi çok açık olmayan otitis medianın önemli bir halk sağlığı problemi olduğu kabul edilmektedir.

İMMÜNOLOJİ

Geçmişte yineleyen üst solunum yolu enfeksiyonlarında altta yatan immünolojik bir defektin varlığı çoğunlukla düşünülmezken, günümüzde immün sistemde görülen minör defekt veya geçici matürasyon bozukluklarının, pnömoni gibi ciddi bir enfeksiyon şeklinde ortaya çıkmadan önce yineleyen akut OM veya sinüzit atakları şeklinde başlayabileceği görüşü hakim olmuştur (5). Akut bakteriyel enfeksiyon sırasında ilk olay kandan orta kulağa transüstasyondur (6). Sekretuar otitis mediada ise negatif basınca sekonder olarak mukozadan orta kulağa sıvı effüzyonu olur. Kronik sekretuar otitis media ile ilgili çalışmalar orta kulak effüzyonunun az bir miktar bakteri veya endotoksin gibi bakteri ürünleri ile birlikte bir miktar sıvıyı sürekli bulundurduğunu ve orta kulak mukozasının immün cevap oluşturma kapasitesine sahip olduğunu göstermiştir (7,8). Yapılan bazı çalışmalarda 12 ile 32'inci aylar arasında çocuklarda IgG2 subünitinin düşük düzeylerde bulunduğu veya pnömokok türlerine karşı IgG antikor cevabının zayıf olduğu ve bunun otitis media ile ilişkili olabileceği iddia edilmiş, ancak daha sonraki çalışmalarda bu görüşün doğruluğu kanıtlanamamıştır (9). Akut pürülan otitis mediaya yatkınlığın immünolojik immatürasyonla ilişkisi,

Geliş Tarihi: 01.04.1996

Yazışma Adresi: Dr.Yakup ASLAN
Kalkınma Man., Farabi Sok., No 17,
61100, TRABZON

gammaglobulin uygulanması ve aşılamanın etkinliği ile ilgili pek çok araştırma gerçekleştirilmiştir (5,9). Kobaylarda yapılan çalışmada hem aşı hem de human polisakkarid immünglobülinle-rinin verilmesinin koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (5,9). immün sistemle ilgili diğer çalışmalar muko-zal immüniteyi geliştirmeye yöneliktir. Enfeksiyonun olduğu mukozal yüzeyde konak savunmasını güçlendirmek için lokal aşı uygulanması araştırılmakta olan kompleks ve önemli konulardır (5,9).

RİSK FAKTÖRLERİ

Otitis medianın oluşumunda ve yinelemede çoğu zaman önemli bir risk faktörü bulunmaz (10). Yineleyen epizodları olan hastalarda saptanan risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir (1,10,11). Erken yaşta, özellikle 1 yaşın altında, geçirilen atakların yineleme riski yüksektir. Bu olgularda altta yatan anatomik veya fizyolojik bir bozukluğun varlığının araştırılması gerekir. Anne sütünün enfeksiyonlara karşı koruyucu özellikleri iyi bilinmektedir. Değişik çalışmalarda anne sütünün üç aydan fazla alınmasının OM riskini azalttığı gösterilmiştir (12,13). Pasif sigara içiminin OM riskini arttırdığı konusunda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir (14). Erkek çocuklarda ve sosyoekonomik seviyesi düşük gruplarda OM'nın daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (15). Ciddi ve yineleyen OM atakları geçiren çocukların büyük çoğunluğunda belirgin bir defekt olmamakla beraber, çok az bir kısmında yarı damak veya uvula, submukozal yarıklar, barotravma öyküsü, östaki disfonksiyonuna neden olan obstruktif patolojiler, konjenital veya edinsel immün defektler gösterilebilir.

ETİYOLOJİK AJANLAR

Son on yıl içerisinde laboratuvar olanaklarının, özellikle viral kültürlerin devreye girmesi ile otitis medianın etiyolojik ajanları daha iyi tanımlanmıştır. Otitis mediaya yol açan pek çok mikroorganizma olup, en sık görülenleri Tablo 2'de gösterilmiştir (15-18). Değişik çalışmalarda Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis başta olmak üzere olguların %50 ile 70'inin orta kulak sıvısında bakteri izole edildiği rapor edilmiştir (19,20). Kronik akıntılı kulak

Tablo 1. Tekrarlayan otitis media için risk faktörleri

- * Erkek cinsiyet
- * Etnik orijin (Amerikan yerlileri, Alaska ve Kanada Eskimolarında sık)
- * Kardeş veya ailede tekrarlayan kulak enfeksiyonu öyküsü
- * İlk otitis media atağının bir yaşın altında geçirilmesi
- * Anne sütü almama öyküsü
- * Bakım evlerinde toplu yaşama hikayesi
- * Anatomik, fizyolojik veya immünolojik konak savunmasının bozulması
- * Çevresel alerjenlere veya sigara gibi ortamı kirlüten maddelere maruz kalma

Tablo 2. Sıklık sırasına göre otitis mediaya neden olan mikroorganizmalar

- * Virüsler: Respiratuar syncytial virüs
Influenzae virüsü
Adenovirus
Influenzae B virüsü
Parainfluenzas tip 1, 2 ve 3
Herpes simplex virüsü
- * Bakteriler: Streptococcus pneumonia
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Streptococcus pyogenes
Stafilococcus aureus
A ve B grubu streptococcuslar
Escherichia coli
Klebsiella türleri
Enterobacter türleri
Pseudomonas aeruginosa
Bacteroides fragilis
Propionibacterium
Peptostreptococcuslar

enfeksiyonlarında en sık etken Pseudomonas aeruginosa iken, effüzyonlu Otitis media olgularında Haemophilus influenzae diğer ajanlara göre daha ön planda yer almaktadır (4,21,22). Otitis mediaya yol açan Streptococcus pneumonia tiplerine yönelik çalışmalarda sıklık sırasına göre tip 19, 3, 6, 23, 14, 1, 18 ve 7'nin etken olduğu rapor edilmiştir. "Pittsburg Otitis Media Araştırma Merkezi'nin 1980-1989 yılları arasında 7396 olgu üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada olguların %35'inde Streptococcus pneumonia ve %23'ünde Haemophilus influenzae'nin otitis media etkeni olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada effüzyonlu otitis media olgularında Haemophilus influenzae %18, Moraxella catarrhalis %10 ve Streptococcus pneumonia %7 oranında izole edilmiştir (4). Ayrıca değişik serilerde Streptococcus pneumonia'nın %20 ile 50 arasında izole edildiği bildirilmiştir (2,23). On yıl öncesine göre günümüzde streptococcus pneumonia'nın sıklığı %20'lerden %40'lara, beta laktamaz üretme insidansı %5'lerden %20'lere çıkmıştır. Haemophilus influenzae'nin sıklığı da artışlar gösterirken, beta laktamaz üretme ve

penisilline rezistans oranı %30'lara kadar ulaşmıştır. Otitis mediaya yol açan Haemophilus influenzae çoğunlukla tiplendirilemeyen türlerden oluşmakla birlikte, olguların %10 kadarında 'tip b' sorumlu ajandır. Tiplendirilemeyen Haemophilus influenzae'ya bağlı otitis medianın tedavi başarısızlığı son zamanlarda artış göstermektedir (24). Eskiden beta laktamaz üretmediği bilinen Moraxella catarrhalis, akut otitis mediada üçüncü sıklıkla izole edilen ve hem sıklığı hem de beta laktamaz üretme oranı (%85-100) gittikçe artan gram negatif bir mikroorganizmadır (4,25,26). Otitis mediada anaerob bakterilerin rolü tam olarak gösterilememiştir. Orta kulak sıvısında değişik çalışmalarda izole edilen anaerobların çoğunluğunu Bacteroides fragilis, propionibacterium ve peptostreptococcus türleri oluşturmaktadır (2,27,28).

Respiratuar virüslerin akut otitis medianın etiopatogenezinde rol oynadığı, ve en sık respiratuar sinsiyal virüsün etken olduğu bilinmektedir (17). Rhinovirus, Influenzae virüsü, Adenovirus ikinci sıklıkta görülen etkenler olup, Herpes simplex ve Cytomegalovirus nadir görülen diğer viral ajanlardır (29). Önemli diğer bir nokta da otitis mediada bakteri ve virüslerin birlikte etken olabileceği ve bu durumda persistan otitis media riskinin yalnız bakteri veya yalnız virüslere bağlı otitlere göre daha yüksek olduğudur (2,30). Bu bulgular orta kulaktaki virüslerin bakterilerle karşılıklı etkileşerek otitis medianın hem klinik hem de bakteriyolojik iyileşmesini etkilediğini düşündürmektedir,

SINIFLANDIRMA

Değişik sınıflamalar önerilmiş olmakla birlikte, basit ve kolay anlaşılabilir bir sınıflama Tablo 3'te verilmiştir (10).

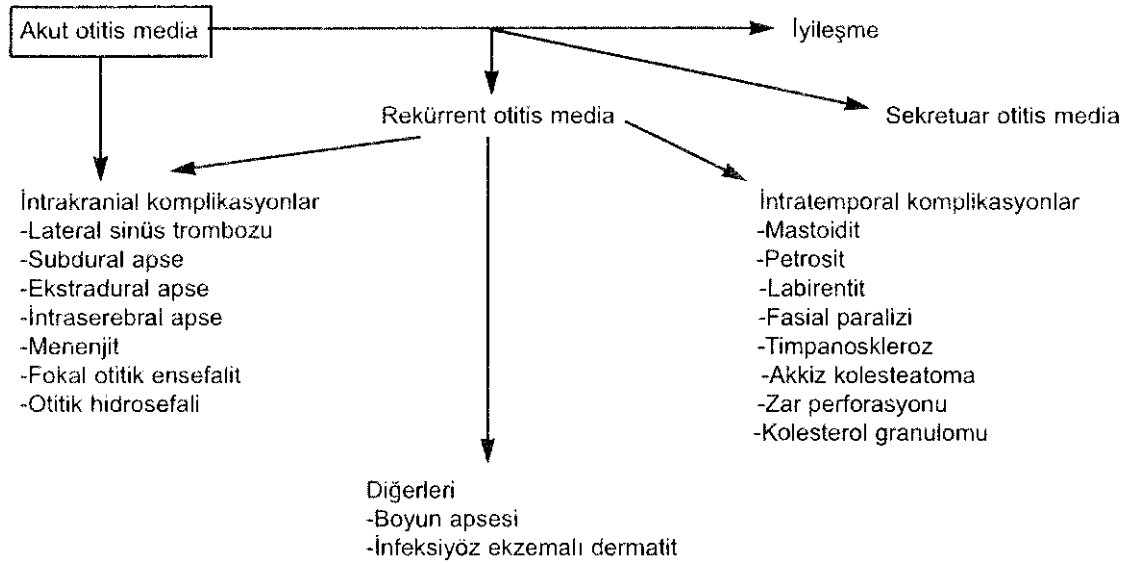
KLİNİK BULGULAR

Otitis medianın semptom ve klinik bulguları çocuğun yaşına göre değişiklik gösterir. Büyük çocuklarda genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonunu izleyerek gelişen kulak ağrısı, ateş, işitme kaybı, semptomların uzaması ve tedavinin gecikmesi durumunda zar perforasyonuna bağlı pürülan akıntı sık görülen bulgulardır, infantlarda ise OM irritabilite, iştahsızlık, beslenme bozuklukları, uy-kusuzluk, ateş ve huzursuzluk gibi nonspesifik bulgularla kendini gösterir. Kronik

Tablo 3. Otitis medianın sınıflandırılması

- * Süpüratif: Akut süpüratif otitis media
Kronik süpüratif otitis media
- * Non-süpüratif: Effüzyonlu (Sekretuar) akut otitis media
Effüzyonlu kronik otitis media
- * Spesifik: Tüberkülotik otitis media
Sifilitik otitis media
- * Adhezif: Adhezif otitis media
Timpanosklerotik otitis media

Tablo 4, Akut otitis medianın seyri ve komplikasyonları



Tablo 5. Akut otitis media patojenlerine karşı kullanılan antibiotiklerin etkinliği

Uygulanan antibiyotik	Streptococcus pneumoniae	Hemofilus influenzae	Streptococcus pyogenes	Moraxella catarrhalis	Staphilococcus aureus*
- Ampisilin/amoksisilin	+	+/-	+	+/-	+/-
- Eritromisin-sülfisoksazol	+/-	+/-		+/-	+/-
- Trimetoprim-sulfametoksazol	+/-	+/-	-	+	+
- Amoksisilin-klavulanat	+	+	+	+	+
- Sefaklor	+	+/-	+	+/-	
- Sefuroksim aksetil	+	+	+	+	+
- Sefiksım	+/-	+	+	+	-
- Lorakarbef	+	+	+	+	
- Klaritromisin	+	+	+	+	+
- Azitromisin	+	+	+	+	+
- Ampisilin-sulbaktam	+	+	+	+	+

+ :etkili, +/-: etkili olabilir veya olamayabilir, -: etkisiz

* Metisiline duyarlı Staphilococcus aureus'lara etkili, metisiline dirençli olanlara etkisiz.

olgularda intermittant kulak ağrısı ve fluktuant işitme kaybı görülebilen önemli bulgulardır. Konuşmanın gelişmesinde gecikme ve denge bozuklukları da görülebilir (10). Effüzyonlu otitis mediada işitme azlığı

veya kaybı ve kulakta dolgunluk hissi gibi bulgular sık görülür, diğer bulgular ise genellikle görülmez (31).

Timpanik membranın otoskopik incelemesi otitis medianın tanısında büyük öneme sahiptir. Erken evrede

zarda retraksiyon ve matlaşma, malleusun belirginleşmesi, hava sıvı seviyesi görünümü, püy birikimine bağlı bombeleşme, vaskülarizasyon artışı ve hiperemi, rüptüre bağlı püy tıkaçı görülebilir. Zardaki hiperemi önemli bir bulgu olmakla birlikte pek çok çalışmada puslu kulak zarı görünümünün en sık görülen bulgu olduğu rapor edilmiştir (2).

Effüzyonlu otitis mediada zar genellikle retrakte ve mat görünümlüdür, ancak bazen normal görülebileceğinden tanı zor olabilir. Bu gibi durumlarda pnömatik otostopla timpanik membranın hareketleri izlenerek tanıya destek sağlanabilir. Ancak effüzyonlu otitis media tanısında, timpanometri ve akustik refraktometri çok daha güvenilir ve objektif tanı yöntemleridir. Özellikle kronik otitis mediada labirentit gibi komplikasyonları belirlemek ve tedaviyi planlamak veya tedavinin etkinliğini izlemek amacı ile odiyometrik incelemeden yararlanılabilir. Bu bulguların timpanosentezle kombine kullanılması hem tanının konması hem de uygun tedavinin seçimine önemli katkılar sağlar. Kan CRP düzeyinin viral otitis medialara göre bakteriyel otitis medialarda daha yüksek olduğu rapor edilmiş olmasına karşın, spesifik bir bulgu değildir (32).

KOMPLİKASYONLAR

Günümüzde tanı ve tedavi olanaklarının gelişmesi sayesinde otitis mediaya bağlı sekeller minimale indirilmiştir. Bu sekeller enfeksiyonun otomastoid kompleksin mukoperiosteumunu yoğun bir şekilde etkilemesine bağlı olarak gelişir. Bu mukoperiostal değişiklikler potansiyel olarak intrakranial ve infratemporal komplikasyonlara dönüşebilir. Otitis mediada görülebilen komplikasyonlar Tablo 4'de şematize edilmiştir (3,31,33). Ba-şarılı bir şekilde tedavi edilmiş akut OM'yı izleyerek gelişen komplikasyonlardan biri de effüzyonlu OM olup, bu olguların %90'ında effüzyon 3 ay içinde kendiliğinden düzeler. Geri kalan olgularda effüzyon kronik seyirli (3 aydan uzun süren) olarak devam eder (31).

TEDAVİ PRENSİPLERİ

Otitis medianın tedavisinde son on yılda önemli gelişmeler sağlanmış olmakla birlikte, herkesin kabul ettiği standart bir tedavi protokolü mevcut değildir. Bazı otörler, subklinik semptom gösteren bazı OM hastalarının spontan düzelmeye şansına sahip olduğunu ve bu olguların başlangıçta antibiotiksiz ve yalnız ağır kesici ve ateş düşürücülerle izlenebileceğini, 24 saat içinde ağrısı düzelmeyen olgularda ise antibiyoterapiye geçilmesinin uygun olacağını iddia etmektedirler (19). Riskli olması nedeni ile çoğu otörler bu görüşü uygun bulmamakta ve enfeksiyonun şiddeti ne olursa olsun tedavinin başlangıcında mutlaka antibiotik verilmesi gerektiğini iddia etmektedirler (10,12). Haemophilus influenzae'ya bağlı akut otitlerin spontan düzelmeye şansı olmakla birlikte, Streptococcus pneumonia için böyle bir durum söz konusu değildir. Bazı çalışmalarda spontan

OTİTİS MEDIA: ETİYOLOJİ, TANI VE TEDAVİDE YENİ YAKLAŞIMLAR

Tablo 6. Otitis mediada kullanılan antibiyotiklerin dozları ve bazı özellikleri

Antibiyotikler	Doz (mg/kg/gün)	Doz sayısı	Tadı
- Trimetoprim-sülfametoksazol	8/40		Kabul edilebilir
- Eritromisin-sülfisoksazol	50/60		Kabul edilebilir
- Amoksisilin-klavulanat	40/10	3	Kabul edilebilir
- Sefaklor	30	3	Mükemmel
- Sefuroksim aksetil	15	2	Kabul edilebilir
- Sefiksım	8	1	Mükemmel
- Lorakarbef	15	2	iyi
Klaritromisin	15	2	iyi
- Azitromisin	10	1	iyi
- Ampisilin-sulbaktam	50		iyi

iyileşmenin %14 ile %88 arasında değişebileceği bildirilmiştir (34). Ancak Haemophilus influenzae'ya bağlı da olsa, önceden hangi olguların spontan düzeleceği bilinemediği için ikinci görüş genel kabul görmüştür (27,34,35).

Effüzyonlu OM olgularının tedavisi konusunda standart bir uygulama yoktur. Akut OM'nın antimikrobial tedavisine karşın 10-14 gün içinde effüzyonu düzelmeyen olgularda; 1) Öncekinden farklı bir antibiotik ile yeniden tedavi, 2) Topikal veya sistemik nazal dekonjestan, antihistaminik veya bunların kombinasyonları, 3) Sistemik kortikosteroid, 4) Östaki tüpü-orta kulak inflasyonu gibi değişik uygulamaların etkili olabileceği yeni ve kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (31). Buna karşın çoğu klinisyenler, iki haftadan fazla süre effüzyonu devam eden asemptomatik (işitme kaybı hariç) olgularını iki ay süre ile izlemekte ve bu sürede düzelmeyen olgulara tedavi girişiminde bulunmaktadırlar (31).

Tedavide göz önüne alınması gereken önemli noktalardan birisi de antibiotik rezistansıdır. Otitis mediaya yol açan mikroorganizmaların değişik antibiotiklere yanıtı Tablo 5'de gösterilmiştir (34). Amoksisilin direnç gelişimi gittikçe artmasına karşın halen ilk tercih edilen ilaç konumundadır. Eritromisin-sülfisoksazol kombinasyonunun amoksisillinden iki kat daha etkili bir tedavi şansı sağladığı ve amoksisilline alternatif olarak uygulanabileceği rapor edilmiştir. (28,36). Sefaklor, sefuroksim aksetil, sefiksım, amoksisilin-klavulanat ve lorakarbef otitis mediada etkinliği kanıtlanmış diğer alternatif antibiotiklerdir. Bu ilaçların OM tedavisindeki

Tablo 7. Akut otitis mediada alternatif antibiyotik tedavisine geçme endikasyonları

- * Başlangıç tedavisinin başarısız olması
- * Enfeksiyonun 10 ile 15 gün devamı
- * Kültür pozitif organizmanın varlığı
- * İlaça hasta uyumunun iyi olmaması
- * Toplumda yaygın olarak dirençli olan mikroorganizmalar ile enfeksiyon

dozları ve bazı özellikleri Tablo 6'da verilmiştir (26). Uygun antibiyotik uygulanması ile 48 saat içinde ağrı ve ateş yakınmaları düzelir. Ancak klinik yanıt alınamamışsa, alternatif bir antibiyotik ile tedavi düşünülmelidir. Alternatif tedaviye başlama endikasyonları Tablo 7'de gösterilmiştir (26,37). Günümüzde 10 ile 15 gün süre ile tedavi önerilmekle birlikte daha kısa süreli tedavinin etkinliği konusunda araştırmalar devam etmektedir. Antibiyotiklerin yetersiz doz ve sürede kullanımı, hem tedavinin başarısız olmasına hem de antibiyotik rezistansına neden olur. Antibiyotiklerin yüksek doz ve uzun süreli kullanımı da rezistans gelişimine katkıda bulunur.

Otitis mediada steroid kullanımı konusunda olumlu sonuçlar rapor edilmiş olmakla birlikte halen genel kabul gören bir uygulama değildir (11,38). Üç aydan fazla devam eden effüzyon, 40 desibelden fazla işitme kaybı, konuşma gelişiminde gecikme ve rekürren süperenfeksiyon varlığında tüp ile drenaj ve adenoid vejetasyon varlığında adenoidektomi uygulanmalıdır (10,39). intrakranial ve intratemporal komplikasyonların varlığında uygun antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahi girişim gereklidir.

Sonuç olarak otitis medianın tedavisinde tek ve mükemmel bir antimikrobiyal ajan mevcut değildir. Amoksisilin çoğu hastada ilk tercih edilen ilaç olmasına karşın günümüzde alternatif antibiyotiklerin kullanımı giderek artmaktadır. Daha ileri çalışmalar, antimikrobiallere rezistansı azaltmaya, daha kısa süreli ve hastanın uyum sağlayabileceği tedavi rejimini bulmaya, konak immünitesinin gelişimini hızlandırmaya ve tedavi maliyetini azaltmaya yönelik olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. imamoğlu M, Gedikli O, Muhtar H, Özel Z. ilkököl çağı çocuklarında seröz otitis media insidansı. T Klin Araştırma 1991;9:474-6.
2. Ruuskanen O. Otitis media: etiology and diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:23-6.
3. Fliiss DM, Leiberman A, Dagan R. Medical sequelae and complications of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:34-40.
4. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten-year review of otitis media pathogenesis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;11:7-11.
5. Rynnel-Dagö B, Forsgren J, Freijd A, Lindberg K. Rationale for antibiotic therapy in pediatric ear, nose and throat infection: immunologic issues. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:15-20.
6. Goldie G, Hellström S. Identification and characterization of

middle ear vascular leakage sites in experimental otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:810-6.

7. Giebink G, Hastetter M, Carrison B, Hetherington S, Juhn S. Bacterial and polymorphonuclear leukocyte contribution to middle ear inflammation in chronic otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985;94:398-402.
8. Maria T, Prior R, Brigs B, Lim D, Birck H. Endotoxin in middle-ear effusions from patients with chronic otitis media with effusion. *J Clin Microbiol* 1984;20:15-7.
9. Jörgensen F, Andersson B, Hansson L, Nylen O, Suanborg EC. Gammaglobulin treatment of recurrent acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:389-94.
10. Martin Bailey C. Surgical management of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:40-3.
11. Giebink GS, Pichichero ME. Discussion: otitis media treatment and sequelae. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:50-4.
12. Browning GG. Childhood otalgia: acute otitis media: 1. Antibiotics not necessary in most cases. *Br Med J* 1990; 300:1005-6.
13. Barkley BW, Barkley JE. Smoking and middle ear disease: are they related? A review article. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:441-6.
14. Jerome OK. Otitis Media. In: Stephanie M (Ed). *Infectious Diseases of Children*. St. Louis, Mosby Years Book Co, 1992;285-93.
15. imamoğlu M, Özel Z, Muhtar H. Kronik supuratif otitis media olgularda bakteriyoloji ve antibiogram çalışması. T Klin Araştırma 1991;9:45-9.
16. Uzun KH. Kronik otitis mediada mikrobiyoloji. Ankara ORL Derneği 1. Uluslararası Simpozyumu. Ankara, 1988.
17. Shurin PA, Machant CD, Kim CH. Emergence of beta lactamase-producing strains of *Branhamella catarrhalis* as important agents of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1983;2:34-8.
18. Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T. Clinical role of respiratory virus infection in acute otitis media. *Pediatrics* 1990;86:848-55.
19. Francois M. Treatment of acute otitis media. *Arch Pediatr* 1995;2:86-8.
20. Cisse MF, Sow AI, Adjovi DR, Samb A. Bacteriological study of purulent otitis media in children in CHU in the zone tropicale. *Arch Pediatr* 1995;2:29-33.
21. Topal H. Kronik supuratif otitis mediada lokal medikal tedavi ile ilgili klinik ve bakteriyolojik çalışma. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB Hastalıkları Anabilim Dalı Yayını, 1988.
22. Şirinsohen M, Sunar O, Devranoğlu i. Kronik supuratif otitis media bakteriyolojisi. *Türk Otolarengoloji Arşivi Dergisi* 1987;25:30-4
23. Giebink S. The microbiology of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:18-20.
24. Patel JA, Reisner B, Vizirina N, Owen M. Bacteriologic failure of amoxicillin-clavulanate in treatment of acute otitis media caused by nontypeable *Haemophilus influenzae*. *J Pediatr* 1995;126:799-806.
25. Kovatch AC, Wald ER, Michaeies RH. Beta-lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* causing otitis media in children. *J Pediatr* 1983;102:261-4.
26. Shurin PA, Marchant CD, Kim CH. Emergence of beta lactamase-producing strains of *Branhamella catarrhalis* as important agents of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1983;2:34-8.

27. Brook I, Burke P. The management of acute, serous and chronic otitis media: the role of anaerobic bacteria. *J Hosp Infect* 1992;22(suppl A):75-87.
28. Brook I, Santosa G. Microbiology of chronic suppurative otitis media in children in Surabaya. *Int Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;31:23-28.
29. Ruuskanen O, Arola M, Heikkinen T, Zeigler T. Viruses in acute otitis media: increasing evidence for clinical significance. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:425-7.
30. Chonmaitree T, Omen MJ, Patel JA. Effect of viral respiratory tract infection on outcome of acute otitis media. *J Pediatr* 1992;120:856-62.
31. Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1996:1814-24.
32. Tejani NR, Chonmaitree T, Rassin DK, Hawie VM, Owen HJ, Goldman AS. Use of C-reactive protein in differentiation between acute bacterial and viral otitis media. *Pediatrics* 1995;95:664-9.
33. Kempthorne J, Giebink SG. Pediatric approach to the diagnosis and management of otitis media. *Otolaryngol* 1991;24:905-26.
34. Pichichero ME. Assessing the treatment alternatives for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:27-34.
35. Giebing GS, Pichichero ME. Discussion: otitis media bacteriology and immunology. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:20-2.
36. Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD, Nozza RJ. Comparative efficiency of erythromycin-sulfisoxazole, cefaclor, amoxicillin or placebo for otitis media with effusion in children 1991;10:899-906.
37. Owen MJ, Anwar R, Nguyen HK, Swank PR, Bannister ER, Howie VM. Efficiency of cefixime in the treatment of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1993;147:8186.
38. İmamoğlu M, Gedikli O, Muhtar H. Seröz otitis medianın medikal tedavisi. *Karadeniz Tıp Dergisi* 1989;2:32-4.
39. İmamoğlu M, Gedikli O, Özel Z, Muhtar H. Seröz otitis medianın cerrahi tedavisinde ventilasyon tüpünün etkisi. *Karadeniz Tıp Dergisi* 1989;2:114-5.