

Efüzyonlu otitis media tedavisinde antibiyotik ile birlikte intranazal steroid kullanımının etkinliği

The efficacy of combining antibiotic treatment with topical intranasal steroid administration in the treatment of chronic otitis media with effusion

Turgut KARLIDAĞ, İrfan KAYGUSUZ, Üzeyir GÖK, Şinasi YALÇIN, Erol KELEŞ, Levent ÖZTÜRK

Amaç : Kronik efüzyonlu otitis media (EOM) tedavisinde, tek başına antibiyotik ve antibiyotik ile birlikte topikal intranazal budesonid kullanımının etkinliği araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya EOM tanısı almış, yaşları 2-12 arasında değişen 62 hasta alındı. Hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Bir gruba antibiyotik (20 hasta, ampisilin/sulbaktam, 25 mg/kg), bir gruba antibiyotik ile birlikte intranazal budesonid (20 hasta, 200 mcg/gün) verilirken, kontrol grubu (22 hasta) tedavisiz izlendi. Hastalarda ve ailelerinde alerji, sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme, pasif sigara içiciliği, düşük doğum ağırlığı ve kreşe gitme hikayesi sorgulandı. Kronik EOM tanısı konduğu andaki ve tedavinin dördüncü ve sekizinci haftalarındaki otoskopik muayene ve timpanogram sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Sekiz haftalık tedavi sonrasında, her iki grubun otoskopik muayene ve timpanogram bulgularında kontrol grubuna göre anlamlı düzelme görüldü ($p<0.05$). İyileşme oranları antibiyotik, budesonid ve kontrol gruplarında sırasıyla %24 (9/37 kulak), %39 (14/36), and %5 (2/40) bulundu. Budesonid grubunda daha fazla kulakta iyileşme olmasına rağmen, sonuç, tek başına antibiyotik uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi ($p>0.05$).

Sonuç: Antibiyotik tedavisi ile birlikte topikal intranazal steroid kullanımının EOM tedavisindeki etkinliği daha geniş hasta serileriyle araştırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Uygulama, inhalasyon; ampisilin/terapötik kullanım; çocuk; ilaç tedavisi, kombinasyon; orta kulak ventilasyonu; efüzyonlu otitis media/ilaç tedavisi; pregnenedion/terapötik kullanım; steroid/terapötik kullanım; sulbaktam.

Objectives: We evaluated the efficacy of antibiotic treatment with or without topical administration of intranasal budesonide in chronic otitis media with effusion (OME).

Patients and Methods: The study included 62 patients (age range 2 to 12 years) with chronic OME. The patients were randomly assigned to three groups, namely, antibiotic treatment (20 patients, ampicillin/sulbactam, 25 mg/kg/daily), antibiotic treatment combined with intranasal budesonide (20 patients, 200 mg/daily), and no treatment (22 patients). All patients and families were questioned regarding the presence of allergy, frequent upper respiratory tract infections, passive smoking, low birth weight, and pre-school nursery attendance. Otoscopic examination findings and the results of tympanograms obtained at the time of diagnosis, and at the end of four and eight weeks of treatment were evaluated.

Results: At the end of eight weeks, significant improvement in tympanograms and otoscopic findings was obtained in both groups when compared with the control group ($p<0.05$). Resolution rates were 24% (9/37 ears), 39% (14/36), and %5 (2/40) with antibiotic, budesonide, and no treatment groups, respectively. Although budesonide treatment was associated with a higher rate of resolution of effusion compared to that of antibiotic alone, this did not reach significance ($p>0.05$).

Conclusion: Further studies with larger patient series are required to better evaluate the efficacy of antibiotic treatment and topical intranasal steroid administration in chronic OME.

Key Words: Administration, inhalation; ampicillin/therapeutic use; child; drug therapy, combination; middle ear ventilation; otitis media with effusion/drug therapy; pregnenediones/therapeutic use; steroids/therapeutic use; sulbactam.

- ◆ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ.
- ◆ Dergiye geliş tarihi: 4 Nisan 2002. Düzeltme isteği: 29 Haziran 2002. Yayın için kabul tarihi: 5 Temmuz 2002.
- ◆ İletişim adresi: Dr. Turgut Karlıdağ, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi KBB Kliniği, 23200 Elazığ. Tel: 0424 - 233 35 55 / 2480 Faks: 0424 - 238 80 96 e-posta: turgut_karlidag@yahoo.com

- ◆ Department of Otolaryngology, Medicine Faculty of Fırat University, Elazığ - Turkey.
- ◆ Received: April 4, 2002. Request for revision: June 29, 2002. Accepted for publication: July 5, 2002.
- ◆ Correspondence: Dr. Turgut Karlıdağ, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi KBB Kliniği, 23200 Elazığ, Turkey. Tel: +90 424 - 233 35 55 / 2480 Fax: +90 424 - 238 80 96 e-mail: turgut_karlidag@yahoo.com

Çocukluk çağı hastalıkları içinde oldukça sık görülen efüzyonlu otitis media (EOM), enfeksiyon belirtisi ve bulguları olmadan, sağlam kulak zarı arkasında sıvı toplanması ile kendini gösterir.^[1] Akut otitis media çoğunlukla antibiyotik tedavisi ile düzelirken, hastaların yaklaşık %10-50'sinde orta kulakta asemptomatik efüzyon gelişebilmektedir.^[2,3] Ülkemizde EOM sıklığının %11.20-18.30 arasında olduğu bildirilmiştir.^[4-6]

Efüzyonlu otitis medianın etyolojisinde birçok faktör rol oynamakta ve tedavisi ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Enfeksiyon, enflamasyon ve orta kulağın havalanma bozukluğu etyolojide rol oynayan önemli faktörlerdendir. Bunların yanında EOM'li hastalarda mukosilyer klirensin bozulduğu da görülmektedir.^[7,8] Efüzyonlu otitis medianın kliniği genel olarak sessiz seyretmekte birlikte; çocuklarda işitme azlığı, çevreye karşı ilgisizlik, anlama ve konuşma bozukluğu görülebilir.^[3] Bu durum genellikle hastanın ailesi, bakıcısı veya öğretmeni tarafından fark edilmektedir.^[1]

Efüzyonlu otitis media tedavisinde, antibiyotik yanı sıra sistemik ve topikal nazal steroidler, antihistaminikler, mukolitikler ve dekonjestanlar kullanılmaktadır.^[9] Literatürde iki haftalık antibiyotik tedavisinin hastalığın iyileşmesinde etkili olduğu; ancak daha uzun süreli antibiyotik kullanımının yararı olmadığı bildirilmiştir.^[7,10] Dekonjestanların, antihistaminiklerin ve mukolitiklerin ise EOM tedavisindeki etkinlikleri kanıtlanamamıştır.^[8,10-12] Berman ve ark.nın^[13] tedavide steroid kullanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada, dört haftalık trimethoprim-sulfamethaksazol ile birlikte yedi günlük prednison tedavisinin orta kulak efüzyonunu ortadan kaldırdığı ve timpanostomi tüpü yerleştirme gereksinimini %30-40 oranında azalttığı bildirilmiştir. Topikal nazal steroidlerin oral steroidlere göre daha düşük yan etkilerinin bulunması, EOM tedavisindeki kullanımlarını artırmaktadır.

Bu çalışma, EOM'li hastalarda tek başına antibiyotik ve antibiyotik ile birlikte topikal intranazal steroid kullanımının tedavideki etkinliğini karşılaştırmak ve yararlı olup olmadığını araştırmak amacı ile planlandı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi ve gruplar: Çalışmaya, Ocak-Aralık 2001 döneminde KBB polikliniğinde EOM tanısı

alan, yaşları 2-12 arasında değişen toplam 62 hasta alındı.

Efüzyonlu otitis media tanısı aşağıdaki kriterlerin varlığına dayandırıldı: Anamnezde işitme azlığı ve kulakta dolgunluk hissi, yüksek sesle televizyon seyretme, ilgisizlik, anlama ve konuşma bozukluğu; otoskopik muayenede gri, mat veya açık pembe renkte kulak zarı ile zarda kalınlaşma, retraksiyon veya damarlanma artışı; diyapozon testinde Rinne negatifliği; odyolojik ölçümlerde iletim tipi işitme kaybı (teste adaptasyon gösterenlerde) ve timpanogramda tip B veya tip C eğrisinin saptanması. Daha önce zara ventilasyon tüpü uygulanmış, ampisilin/sulbaktam alerjisi olan, son iki hafta içinde antibiyotik veya nazal sprey kullanmış, immün bozukluğu veya sistemik hastalığı olan olgular çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan çocukların ailelerine EOM, tedavi ve takipler hakkında bilgi verilerek, onayları alındı.

Efüzyonlu otitis media tanısı konan hastalar rastgele üç gruba ayrıldı. Grup 1'de (n=20) yalnızca antibiyotik (ampisilin/sulbaktam 25 mg/kg/gün, oral, günde iki kez) tedavisi uygulandı. Grup 2'de (n=20) aynı antibiyotik tedavisine ek olarak intranazal budesonid sprey (200 mcg/gün, günde iki kez) uygulandı. Bu iki grupta tedavi sekiz hafta sürdü-rüldü. Grup 3 (n=22) ise, kontrol grubu olarak tedavisiz izlendi.

Hastaların değerlendirilmesi: Çalışmaya alınan tüm hastaların ailelerine yaş, cinsiyet, sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü, burundan nefes almada zorluk veya horlama, doğuştan anomali, alerji öyküsü, ailede alerji öyküsü, erken doğum, uzun doğum eylemi, bakıcı veya kreşe gitme öyküsü, işitme azlığı ve pasif sigara içiciliğinin olup olmadığını içeren anket soruları yöneltilerek çocuklar hakkında bilgi toplandı.

Hastaların ilk kronik EOM tanısı aldıkları andaki ve tanıdan sonraki dördüncü ve sekizinci haftalar-daki otoskopik muayene ve timpanogramları (Interacoustics Impedance Audiometer AZ 26, Denmark) yapılarak sonuçlar değerlendirildi. Otoskopik muayenelerde zarın rengi, hareketi, retraksiyon ve damarlanma durumu değerlendirildi. Pnömotik otoskopide zar hareketinin ve timpanogramda tip A eğrisinin (orta kulak basıncının-100 mmH₂O ve üstü, gradient >0.15 olması) izlenmesi EOM'nin iyileşmesi olarak kabul edildi.

TABLO I
ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARIN DEMOGRAFİK BİLGİLERİ

| | Grup 1 (n=20) | Grup 2 (n=20) | Grup 3 (n=22) |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Yaş (ort.±SD) | 5.80±2.47 | 6.57±3.17 | 4.58±2.30 |
| Cinsiyet | | | |
| Erkek | 13 | 14 | 11 |
| Kız | 7 | 6 | 11 |
| Alerji hikayesi | 3 | 3 | 2 |
| Ailede alerji hikayesi | 3 | 2 | 2 |
| Sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme hikayesi | 13 | 17 | 14 |
| Kreşe gitme | 5 | 3 | 4 |
| Düşük doğum ağırlığı | – | – | – |
| Pasif sigara içiciliği | 12 | 13 | 10 |
| İşitme azlığı hikayesi | 13 | 14 | 12 |
| Burundan nefes almada güçlük | 15 | 16 | 15 |
| Doğuştan anomali | – | – | – |

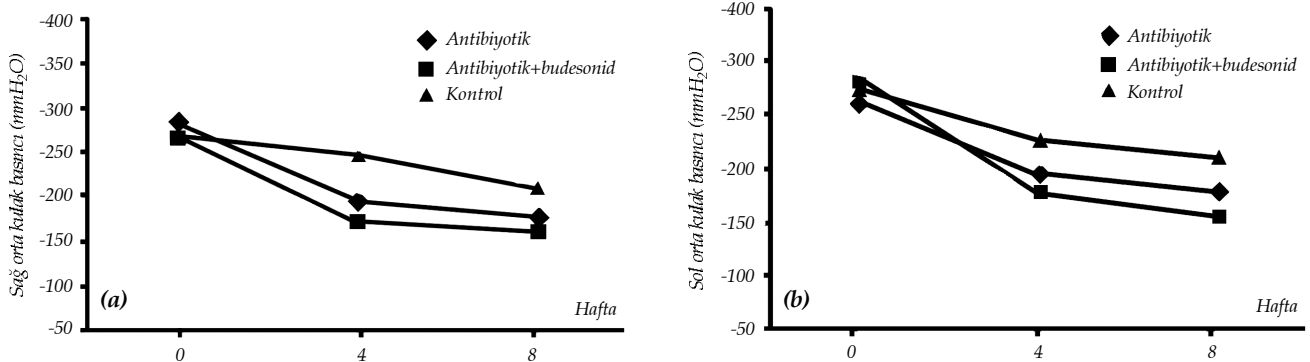
Grup 1: Yalnızca antibiyotik tedavisi uygulandı. Grup 2: Aynı antibiyotik tedavisine ek olarak intranazal budesonid sprey uygulandı. Grup 3: Kontrol grubu olarak tedavisiz izlendi.

Dördüncü ve sekizinci haftalarda, gruplar arasındaki iyileşme oranlarının istatistiksel karşılaştırılmasında “Fisher’s exact test” kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik bilgileri Tablo I’de gösterildi. Üç grup da hasta veya ailesinde alerji öyküsü, sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü, kreşe gitme, pasif sigara içiciliği, işitme azlığı ve burundan nefes almada zorluk/horlama şikayetleri açısından benzer verilere sahipti ($p>0.05$).

Grup 1’deki hastaların 17’sinde çift, üçünde tek taraflı (toplam 37 kulak) EOM vardı. Ampisilin/sulbaktan ile tedavinin dördüncü haftasında %19 (7/37), sekizinci haftasında ise %24 (9/37) oranlarında iyileşme gözlemlendi. Grup 2’de 16 olguda çift taraflı, dördünde ise tek taraflı olmak üzere toplam 36 kulakta EOM belirlendi. Ampisilin/sülbaktam ile birlikte intranazal budesonid sprey uygulanan bu hastalarda, tedavinin dördüncü haftasında %30 (11/36), sekizinci haftasında ise %39 (14/36) oranlarında iyileşme saptandı. Tedavi uygulanmayan kontrol grubunda ise 18 hastada çift taraflı, dört has-



Şekil 1 - Tedavi alan gruplarda ve kontrol grubunda başlangıçta, dördüncü ve sekizinci haftalarda timpanogramdaki (a) sağ ve (b) sol orta kulak basıncı değişimi.

TABLO II
ÇALIŞMA GRUPLARINDA, BAŞLANGIÇTAKİ EFÜZYONLU OTİTİS MEDİALİ KULAK SAYISI VE TEDAVİLİ/ TEDAVİSİZ İZLEMLERDE İYİLEŞME GÖRÜLEN KULAKLARIN DAĞILIMI

| | EOM'lu kulak sayısı | Takiplerde orta kulak basıncının $-100 \geq$ olduğu kulak sayısı | | | | |
|------------------|---------------------|--|---------------------|-----|---------------------|-----|
| | | 0. hafta Sayı | 4. hafta Sayı Yüzde | | 8. hafta Sayı Yüzde | |
| Grup 1 (n=20) | Sağ kulak | 19 | 4 | 21 | 5 | 26 |
| | Sol kulak | 18 | 3 | 16 | 4 | 22 |
| | <i>Toplam</i> | 37 | 7 | 19 | 9 | 24 |
| Grup 2 (n=20) | Sağ kulak | 18 | 6 | 33 | 7 | 38 |
| | Sol kulak | 18 | 5 | 26 | 7 | 38 |
| | <i>Toplam</i> | 36 | 11 | 30 | 14 | 39 |
| Grup 3 (n=22) | Sağ kulak | 21 | - | - | 1 | 4.7 |
| | Sol kulak | 19 | 1 | 5 | 1 | 5.2 |
| | <i>Toplam</i> | 40 | 1 | 2.5 | 2 | 5 |

tada tek taraflı EOM vardı. Sekiz haftalık takibin sonunda bu grupta %5 (2/40) oranında düzelme görüldü (Tablo II). Her üç çalışma grubunda, başlangıçtaki, dördüncü ve sekizinci haftalardaki sağ ve sol orta kulak basıncı ortalamalarının değişimi Şekil 1a ve 1b'de görülmektedir.

Tedavi uygulanan ve uygulanmayan EOM'li hastaların dördüncü ve sekizinci haftalardaki iyileşme oranları karşılaştırıldığında, en yüksek iyileşme (%30 ve %39) grup 2'de görüldü. Bununla birlikte, iyileşme oranları bakımından iki tedavi grubu arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). Sekiz haftalık tedavi sonucunda grup 2'de iyileşme oranı grup 3'ün yaklaşık sekiz katı kadardı ($p < 0.001$); benzer şekilde, hem dördüncü hem de sekizinci haftalarda grup 1'deki iyileşme oranı grup 3'den daha yüksek bulundu ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Efüzyonlu otitis medianın patogenezi çok faktörlüdür. Bakım eksikliği, pasif sigara içiciliği, kalabalık aile, beslenme sorunları gibi çevresel faktörler; akut otitis media sıklığı, sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme, bakterilerin L formlarının varlığı, adenoid vejetasyon, sık ve kuru antibiyotik kullanımı, doğumsal anomali, nazal ve nazo-farenjeal patolojiler gibi faktörler orta kulak efüzyonunun

oluşumuna zemin hazırlamaktadır.^[9,14-17] Akut otitis media atakları sonrasında oluşan orta kulak efüzyonlarının %50'si dört hafta içinde, %80'i ise sekiz hafta içinde geçmektedir.^[1] Çalışmamızda, risk faktörleri açısından her üç grup da benzer bulgulara sahipti ve aralarında anlamlı bir fark yoktu. Bu risk faktörlerinin benzerliği, tedavi sonuçlarını karşılaştırılabilir kılmuştur.

Efüzyonlu otitis medianın tedavisi doğrudan etyolojik nedenlere ve risk faktörlerini azaltmaya yönelik olmalıdır. Tedavinin amacı enfeksiyonu gidermek, enflamasyonu azaltmak ve orta kulak havalanmasını sağlamaktır. Bu amaçla farklı tıbbi ve cerrahi tedavi seçenekleri uygulanmaktadır.^[9,18] Orta kulak efüzyonlarının yaklaşık %50'sinde bakteri izole edildiği; bu bakterilerin de yaklaşık %79'unun beta-laktamaz aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir.^[19] Polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılan bir çalışmada ise orta kulak efüzyonunda %94.5 gibi yüksek oranda bakteri DNA'sı belirlenmiştir.^[20] Orta kulak efüzyonunun steril olmadığını anlaşılmasından sonra profilaktik antibiyotik kullanılmaya başlanmış ve iyileşmede anlamlı bir farklılık sağlanmıştır. Ancak, antibiyotik kullanımının süresi hakkında görüş birliği sağlanamamıştır.^[9,10,13,18,21] Ayrıca, antibiyotik tedavisinin efüzyonun temizlenmesine etkisinin çok az olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.^[22]

Efüzyonlu otitis mediaya alerjik rinitin eşlik etmediği durumlarda, antihistaminik ve dekonjestan etkinliği anlamlı bulunmamıştır.^[2,23] Son yıllarda steroidlerin EOM tedavisindeki önemi anlaşılmış; yapılan birçok çalışmada oral steroid ve/veya birlikte antibiyotik kullanımının etkinliği araştırılmıştır.^[13,21,24-26] Giebink ve ark.^[25] oral steroid tedavisi ile iyileşme oranını %45 olarak bildirmişlerdir. Daly ve ark.,^[21] altı haftalık trimethoprim/sulfamethaksazol tedavisinin ilk iki haftasına prednison ekleyerek %48; plasebo grubunda ise %14 oranlarında tedavi sonrası iyileşme elde etmişlerdir. Başka bir çalışmada, yedi günlük prednison ve sülfanamid tedavisinden sonra çocukların %70'inde orta kulak efüzyonunun temizlendiği bildirilmiştir.^[26] Öte yandan, oral deksamethason kullanımının EOM tedavisindeki etkinliğinin plasebodan farklı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.^[24] Olası yan etkileri nedeniyle oral steroidlerin rutin kullanımları yaygınlaşmamıştır.^[8,11]

Oral steroidlerin, membran fosfolipid stabilizasyonunu kırarak ve enflamatuvar mediatör oluşumunu engelleyerek orta kulak efüzyonunun temizlenmesine katkıda bulunduğu varsayılmaktadır.^[25] Oral steroidler ayrıca, peritubal lenfoid dokunun küçülmesine yardımcı olur; östaki tüpünden surfaktan sekresyonunu durdurur ve orta kulak sıvı viskozitesini azaltır.^[3] Sistemik steroidlerle karşılaştırıldığında, topikal nazal steroidlerin sistemik etkilerinin sınırlı olduğu ve daha çok burun, nazofarenks ve östaki tüpü üzerinde anti-enflamatuvar etkilerinin olduğu düşünülmektedir.^[27,28] Topikal nazal steroidlerin aktif metabolitleri az olduğu için nazal mukozada hızla yıkılırlar; bu nedenle sistemik yan etki riskleri düşüktür.^[29]

Schwartz ve ark.,^[30] antibiyotik verilmeksizin sadece intranazal beklomethason spreyin beş haftalık kullanımı sonrasında EOM'li çocukların %48'inin iyileştiğini bildirmişlerdir. Tracy ve ark.^[18] ise kronik EOM'li 61 hastada yaptıkları çalışmada birinci gruba amoksisilin, ikinci gruba amoksisilinle birlikte intranazal beklomethason sprey, üçüncü gruba ise amoksisilin ve plasebo nazal sprey vermişlerdir. Antibiyotik ile birlikte intranazal beklomethason sprey uygulanan grupta tedavinin ilk sekiz haftasında orta kulak basıncında, otoskopik muayene bulgularında, semptom skorları ve hastalığın temizlenmesinde diğer gruplara göre daha hızlı iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Bunun aksine, Lildholdt ve Kortholm^[31] intranazal beklomethason sprey ile tedavi ettikleri EOM'li 70 çocuğun sonuçlarını plasebo grubu

ile karşılaştırmışlar; iki grup arasında anlamlı fark bulamadıklarını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise EOM'li 45 çocuğun dört hafta deksamethason nazal sprey ile tedavisi plaseboyla karşılaştırılmış, ilk iki hafta sonunda deksamethason grubunda yüksek oranda iyileşme gözlenmesine karşın üçüncü hafta sonunda iki grup arasında fark olmadığı saptanmıştır.^[32]

Steroidlerin tek başına veya antibiyotik ile birlikte kullanılması orta kulak efüzyonunun daha kısa sürede temizlenmesini sağlamaktadır.^[33] Bildirilen sonuçlar arasındaki farklılıklar, uygulanan steroidin dozu, formülasyonu, tedavi süresi ve tipi, birlikte uygulanan antibiyotik kullanma süresi gibi faktörlere bağlı olabilir. Çalışmamızda, tedavi uygulanan gruplarda, tedavi verilmeden izlenen kontrol grubuna göre sekizinci haftanın sonunda efüzyonun temizlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme gözlendi (4. hafta: $p<0.05$, sekizinci hafta: $p<0.001$). Antibiyotik ile birlikte intranazal steroid verilen grupta iyileşen kulak sayısı, sadece antibiyotik verilen gruptan fazla olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Topikal intranazal steroidlerin etkinliğini daha iyi değerlendirebilmek için daha çok sayıda olgu içeren çalışmalara gerek vardır.

Biz, EOM'li hastalarda antibiyotik ile birlikte topikal intranazal steroid kullanımının hastalığın iyileşmesinde yararlı olabileceğini düşünüyoruz. Geniş hasta gruplarında topikal intranazal steroidle birlikte antibiyotik tedavisinin etkinliğinin araştırılması, gelecekte EOM tedavisi ile ilgili tedavi protokollerinin oluşmasında etkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998.
2. Bluestone CD. Modern management of otitis media. *Pediatr Clin North Am* 1989;36:1371-87.
3. Kline MW. Otitis media. In: Oski FA, DeAngelis CD, Feigin RD, editors. Principles and practice of pediatrics. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1990. p. 974-6.
4. Beder E, Çuhruk Ç, Aktürk T, Gürsel O, Uzun KH, Özgirgin N, ve ark. TED Ankara Koleji ilkököl öğrencileri arasında kulak-burun-boğaz hastalıkları prevalensi. *Türk Otolarengoloji Bülteni* 1979;4:250-7.
5. Demireller A, Çuhruk Ç. 3-6 yaşları arasında seröz otitis media insidansı. *Otorinolarengoloji ve Stomatoloji Dergisi* 1988;2:15-8.
6. Batman Ç, Üneri C, Tutkun A, Şehitoğlu MA, İnanlı S, Özer E, ve ark. İstanbul'da okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda sekretuar otitis media prevalansı ve

- risk faktörleri. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2000;38:9-16.
7. Paparella MM, Schachern P. New developments in treating otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1994;163:7-10.
 8. Handler SD, Magardino TM. Otitis media with effusion. In: Canalis FR, Lambert PR, editors. *The ear*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 383-96.
 9. Hızalan İ, Oğuz B. Efüzyonlu otitis media. *Türkiye Klinikleri KBB Dergisi* 2001;2:68-79.
 10. Berman S, Casselbrant ML, Chonmaitree T, Giebink GS, Grote JJ, Ingvarsson LB, et al. Recent advances in otitis media. 9. Treatment, complications, and sequelae. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2002;188:102-24.
 11. Jung TT, Hanson JB. Classification of otitis media and surgical principles. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32:369-83.
 12. Commins DJ, Koay BC, Bates GJ, Moore RA, Sleeman K, Mitchell B, et al. The role of Mucodyne in reducing the need for surgery in patients with persistent otitis media with effusion. *Clin Otolaryngol* 2000;25:274-9.
 13. Berman S, Grose K, Nuss R, Huber-Navin C, Roark R, Gabbard SA, et al. Management of chronic middle ear effusion with prednisone combined with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:533-8.
 14. Göksu N, Ataoğlu H, Kemaloğlu YK, Ataoğlu Ö, Özsökmen D, Akyıldız N. Experimental otitis media induced by coagulase negative staphylococcus and its L-forms. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;37:201-16.
 15. Bluestone CD. Eustachian tube function: physiology, pathophysiology, and role of allergy in pathogenesis of otitis media. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:242-51.
 16. Skoner DP, Stillwagon PK, Casselbrandt ML, Tanner EP, Doyle WJ, Fireman P. Inflammatory mediators in chronic otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:1131-3.
 17. Daly K. Risk factors for otitis media sequelae and chronicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1994;163: 39-42.
 18. Tracy JM, Demain JG, Hoffman KM, Goetz DW. Intranasal beclomethasone as an adjunct to treatment of chronic middle ear effusion. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:198-206.
 19. Brook I, Yocum P. Quantitative bacterial cultures and beta-lactamase activity in chronic suppurative otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98(4 Pt 1):293-7.
 20. Gök U, Bulut Y, Keleş E, Yalçın S, Doymaz MZ. Bacteriological and PCR analysis of clinical material aspirated from otitis media with effusions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;60:49-54.
 21. Daly K, Giebink GS, Batalden PB, Anderson RS, Le CT, Lindgren B. Resolution of otitis media with effusion with the use of a stepped treatment regimen of trimethoprim-sulfamethoxazole and prednisone. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:500-6.
 22. Daly KA, Hunter LL, Giebink GS. Chronic otitis media with effusion. *Pediatr Rev* 1999;20:85-93.
 23. Cantekin EI, Mandel EM, Bluestone CD, Rockette HE, Paradise JL, Stool SE, et al. Lack of efficacy of a decongestant-antihistamine combination for otitis media with effusion ("secretory" otitis media) in children. Results of a double-blind, randomized trial. *N Engl J Med* 1983;308:297-301.
 24. Macknin ML, Jones PK. Oral dexamethasone for treatment of persistent middle ear effusion. *Pediatrics* 1985; 75:329-35.
 25. Giebink GS, Batalden PB, Le CT, Lassman FM, Buran DJ, Seltz AE. A controlled trial comparing three treatments for chronic otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:33-40.
 26. Schwartz RH, Puglese J, Schwartz DM. Use of a short course of prednisone for treating middle ear effusion. A double-blind crossover study. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1980;89(3 Pt 2):296-300.
 27. Mabry RL. Intranasal corticosteroids and cromolyn. *Am J Otolaryngol* 1993;14:295-300.
 28. Demain JG, Goetz DW. Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone. *Pediatrics* 1995;95:355-64.
 29. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Report of a workshop held in Eze, France, October 1992. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(4 Pt 2):S1-26.
 30. Schwartz RH, Schwartz DM, Grundfast KM. Intranasal beclomethasone in the treatment of middle ear effusion: a pilot study. *Ann Allergy* 1980;45: 284-7.
 31. Lildholdt T, Kortholm B. Beclomethasone nasal spray in the treatment of middle-ear effusion -a double-blind study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1982;4:133-7.
 32. Shapiro GG, Bierman CW, Furukawa CT, Pierson WE, Berman R, Donaldson J, et al. Treatment of persistent eustachian tube dysfunction in children with aerosolized nasal dexamethasone phosphate versus placebo. *Ann Allergy* 1982;49:81-5.
 33. Butler CC, van Der Voort JH. Steroids for otitis media with effusion: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:641-7.