

VİRUSLAR VE AKUT OTİTİS MEDIA

Ergin Çiftçi* † Ülker Doğru*

ÖZET

Akut otitis media (AOM) erken çocukluk döneminde en sık görülen bakteriyel enfeksiyondur. Bakteriyel bir enfeksiyon olarak kabul edilmesine karşın klinik deneyimlerden AOM ataklarının çoğunluğunun öncesinde bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulunduğu iyi bilinmektedir. AOM ataklarının yaklaşık %25 kadarında bakteriyel bir etken saptanamamaktadır. Bazı AOM'lı çocukların orta kulak sıvısında bu solunum yolu virusları saptanabilmektedir. AOM patogenezinde viruslar ve bakteriler arasında sinerjistik bir etkileşim olduğu gösterilmiştir. Ayrıca solunum yolu virusları orta kulaktan bakterilerin temizlenmesini güçleştirmekte ve uygun antibiyotik tedavisi alan bazı çocuklarda semptomların sürmesine neden olmaktadır. Viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi çocuklardaki AOM sıklığını da azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Otitis Media, Viral Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu.

SUMMARY

Viruses and Acute Otitis Media

Acute otitis media (AOM) is the most frequent bacterial infection of early childhood. Although AOM is considered a bacterial infection, it is well-known from clinical experience that the majority of the episodes of AOM are preceded by a viral upper respiratory tract infection. Approximately 25% of the episodes of AOM, no bacterial pathogens can be isolated. Respiratory viruses can be cultured from middle ear fluid samples of some children with AOM. Synergistic interaction between viruses and bacteria have been demonstrated in the pathogenesis of AOM. Furthermore respiratory viruses may be responsible for the difficulties in clearing bacterial pathogens from the middle ear and for the persistence of symptoms in some children with AOM who are receiving adequate antibiotic therapy. Prevention of viral upper respiratory tract infections may reduce the incidence of AOM in children.

Key Words: Acute Otitis Media, Viral Upper Respiratory Tract Infection.

Akut otitis media (AOM) çocuklarda en sık görülen ve en sık antibiyotik kullanımına neden olan bakteriyel enfeksiyondur. Uygun antibiyotik kullanılmasına karşın, AOM'dan sonra gelişen orta kulak sıvısı haftalar veya aylarca sürebilir. Bu durum yineleyen kereler antibiyotik kullanımına ve sonuçta cerrahi girişim yapılmasına yol açabilir. Bu nedenle AOM hastayı ve ailesini rahatsız etmenin yanında önemli bir maliyete de neden olur (1-3).

AOM bakterilerin neden olduğu bir hastalık olarak bilinmesine karşın AOM'lı hastaların orta kulak sıvılarından yalnızca %70 kadarında patojen bakteriler saptanabilmektedir (4). Son yıllarda

solunum yolu viruslarının AOM'nın etiyolojisi, patogenez ve iyileşmesi üzerine önemli etkileri olduğunu gösteren kanıtlar elde edilmiştir (5, 6).

Epidemiyoloji

AOM belirgin mevsimsel değişim gösteren bir hastalıktır. AOM sıklığı viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sıklığına paralellik gösterecek şekilde kışın en yüksek, yazın ise en düşüktür. AOM sıklığı viral ÜSYE'nin en sık görüldüğü 2 yaşından küçük çocuklarda diğer yaş gruplarına göre çok daha sıktır. Ayrıca çocuklarda viral ÜSYE sıklığını arttırdığı gösterilen kreşlere devam eden çocuklarda AOM daha sık görülmektedir (7-9).

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

Viral ÜSYE ile eş zamanlı veya hemen ardından görülmesi nedeniyle AOM viral ÜSYE'nin bir komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Yapılan araştırmalar AOM'nun en sık viral ÜSYE semptomlarının başlangıcından sonraki 3-4. günlerde ortaya çıktığını göstermiştir (7-9).

Henderson ve ark. tarafından yapılan bir araştırmaya göre, özellikle respiratuvar sinsityal virus (RSV), adenovirus, influenza A ve B virusları ile oluşan viral ÜSYE, AOM gelişimi için nazofarenkste *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* kolonizasyonunun oluşturduğundan daha fazla risk oluşturmuştur (10). Ruuskanen ve ark. AOM gelişiminin çocukların nazofarenksinde solunum yolu viruslarının bulunması ile paralellik gösterdiğini saptamıştır (11).

Konvansiyonel tanısal yöntemler kullanılarak AOM'lı çocukların nazofarenksinde %30-50, orta kulak sıvısında %20 oranında solunum yolu viruslarının varlığı gösterilmiştir (12-17). Ancak yapılan başka bir araştırmaya göre bu oranlar solunum yolu viruslarının AOM oluşuma etkisini yeterince yansıtmamaktadır. Bu araştırmada AOM'lı çocukların nazofarenksinde virus kültürü veya hızlı antijen tayini yöntemleri ile hastaların yalnızca %42 kadarında solunum yolu virusları saptanabilirken bu hastaların %94'ünde klinik olarak viral ÜSYE bulguları saptanmıştır (9). Virusları saptamada kültür ve hızlı antijen tayinine göre daha duyarlı olan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile

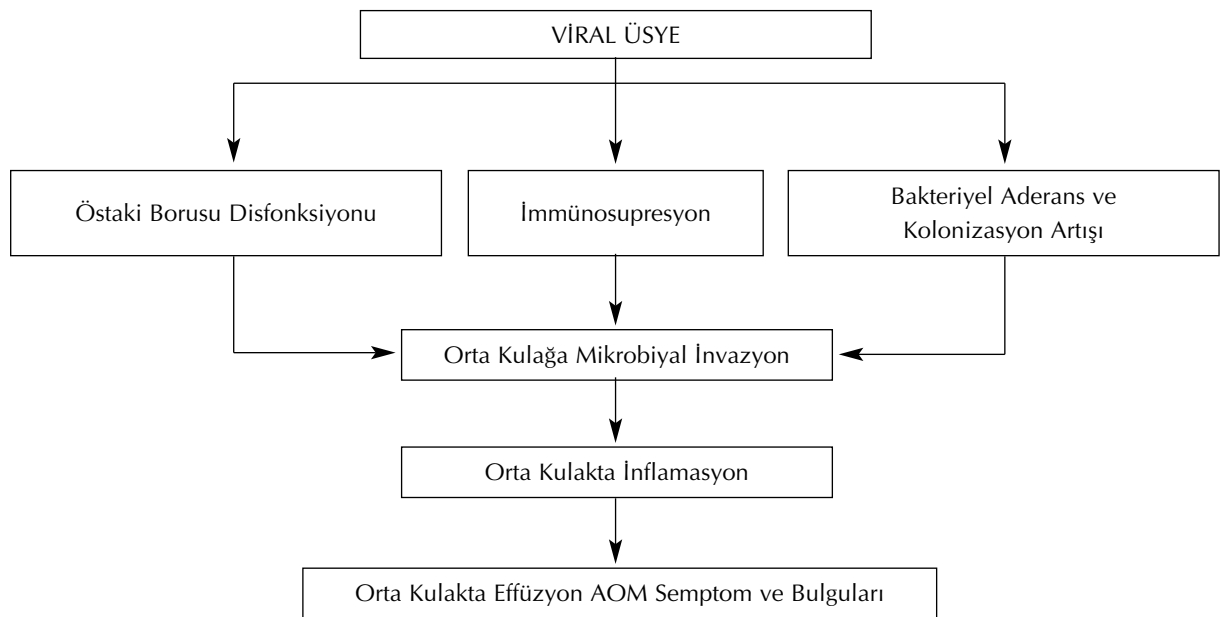
AOM'lı çocuklarda solunum yolu viruslarının saptanma oranı nazofarenks için %60-90, orta kulak sıvısı için %50-70 gibi daha yüksek oranlara çıkmaktadır (18-21). Orta kulak sıvısında bakteri ve virüslere birlikte bakılan araştırmalar göz önüne alındığında hastaların %55'inde yalnızca bakteriler, %15'inde bakteriler ve virüsler bir arada, %5'inde ise yalnızca virüslerin saptandığı görülmektedir (5, 14, 18). Etken gösterilemeyen geri kalan %25'lik kesimden de virüslerin sorumlu olabileceği öne sürülebilir.

AOM'dan sorumlu tutulan virüsler başlıca respiratuvar sinsityal virus (RSV), parainfluenza virus tip 1, 2 ve 3, influenza A ve B, rhinovirus, adenovirus, enterovirus ve coronavirus olarak sayılabilir (10, 11, 22). Sitomegalovirus ve herpes simpleks virus AOM ile daha az ilişkilendirilmiştir (5). Farklı virüslerin AOM oluşturabilme yetilerini saptamak zor olmasına karşın RSV, influenza virus, parainfluenza virus ve rhinovirus bu konuda daha etkin gibi görünmektedir (10, 11).

VİRUSLARIN AKUT OTİTİS MEDIA PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ

Östaki borusunun disfonksiyonu

AOM patogenezinde en önemli faktör orta kulak basıncının negatif olmasına yol açan östaki borusunun disfonksiyonudur (Şekil 1). Giebink ve ark. tarafından deney hayvanlarında yapılan bir



Şekil 1: Viral üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında gelişen akut otitis medianın patogenezi.

araştırmada *S. pneumoniae* ve influenza A virusunun intranazal olarak bir arada verilmesi %67 oranında AOM gelişmesine neden olurken bu oran tek başına influenza A virusu ile %4 ve tek başına *S. pneumoniae* ile %21 olarak bulunmuştur (23). Suzuki ve Bakaletz, intranazal olarak adenovirus tip 1 ve *H. influenzae* vererek bütün deney hayvanlarında tek başına adenovirus tip 1 veya *H. influenzae* verilmesinden daha şiddetli otitis media geliştiğini gözlemişlerdir (24). Ancak benzer bir deney *H. influenzae* yerine *Moraxella catarrhalis* verilmesi ile yapıldığında benzer virus-bakteri sinerjisi gözlenmemiştir (25). Hayvan deneylerinde influenza A virusunun negatif orta kulak basıncı gelişmesine, silialı epitel hücrelerinin kaybolmasına, tubal mukus artışına ve tuba lümeni içinde hücresel debris birikimine yol açtığı gösterilmiştir (26). Virusların üstaki disfonksiyonuna yol açmalarındaki mekanizmalarından biri nazofarenksteki hedef hücrelerden histamin, bradikinin, interlökinler, lökotrienler, interferon ve tümör nekrozis faktör gibi sitokinler ve inflamatuvar mediatörlerin üretimine ve salınımına neden olmalarıdır (27-33).

Çocukların viral ÜSYE geçirmeleri sırasında üstaki borusu disfonksiyonu geliştiği çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Sanyal ve ark. küçük çocuklarda negatif orta kulak basıncını prospektif bir araştırmayla izleyerek asemptomatik çocuklarda bulunan %13 oranının ÜSYE sırasında %75'e tırmandığını göstermiştir (34). Erişkin hastalarda rhinovirus enfeksiyonu ile negatif orta kulak basıncı geliştiği saptanmıştır. Erişkin deneklere intranazal rhinovirus verilmesiyle %50-80 oranında üstaki disfonksiyonu ve %30-50 oranında negatif orta kulak basıncı oluştuğu gösterilmiştir (35-37). İnfluenza A virus verilmesiyle erişkin deneklerin %80'den fazlasında üstaki disfonksiyonu oluştuğu saptanmıştır (38-39). İnsanlarda yapılan klinik araştırmalarla viral enfeksiyona yanıt olarak nazofarenkste histamin, bradikinin, IL-1, IL-6, IL-8, lökotrien C4 ve tümör nekrozis faktör gibi inflamatuvar mediatörlerin arttığı saptanmıştır (27-30, 40, 41). Bu maddelerin intranazal olarak verilmesiyle erişkin deneklerde üstaki disfonksiyonu oluştuğu gösterilmiştir (32).

Nazofarenkste bakteri kolonizasyonu ve adheransının artması

Viral ÜSYE nazofarenkste bakteri kolonizasyonu ve adheransını arttırarak AOM patogenezinde

önemli bir rol oynar. İnfluenza A virus enfeksiyonu erişkin gönüllülerde orofarenkte *S. pneumoniae* ile kolonizasyona yol açmıştır (42). RSV deney hayvanlarında *H. influenzae* ile nazofarengeal kolonizasyonu arttırmıştır (43). RSV, adenovirus ve influenza A virus in vitro olarak epitel hücrelerine *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* adheransını arttırmıştır (44, 45). Bizim yaptığımız bir araştırmada son bir ay içinde viral ÜSYE geçirilmesi nazofarenkte *S. pneumoniae* kolonizasyonunun artışı için risk faktörü olarak saptanmıştır (46). Nazofarenkste yerleşen patojenler kolonizasyonun ardından orta kulağa invazyonla AOM oluşturmaktadır. Faden ve ark. tarafından AOM'lı çocuklarda nazofarenkste otit etkeni olan bakterilerin kolonizasyonunun arttığını gösteren araştırması enfeksiyonun nazofarenkten orta kulağa ilerleyişini gösteren önemli bir kanıttır (47).

Konak immün yanıtının bozulması

Bazı araştırmalarda solunum yolu viruslarının polimorfonükleer lökositlerin işlevini bozduğu yolda veriler elde edilmiştir. Konağın immün yanıtını bozan bu durum ikincil bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığı arttırabilir (48). Hayvan deneylerinde intranazal influenza A virusunun verilmesiyle polimorfonükleer lökositlerin işlevi bozulurken yalnızca *S. pneumoniae* verilmesiyle böyle bir etki gözlenmemiştir (49). İnfluenza A virus enfeksiyonu geçiren insanlarda da polimorfonükleer lökositlerin işlevinin bozulduğu gösterilmiştir (50, 51). Hayvanlarda deneysel influenza A virus enfeksiyonu sırasında gelişen *S. pneumoniae* otitinin en sık görüldüğü dördüncü gün aynı zamanda influenza A virusuna bağlı lökosit işlev bozukluğunun başladığı zamana rastlamaktadır (49). RSV ve rhinovirusun da hücre aracılı immün yanıtı değiştirebildiği gösterilmiştir (52, 53).

VİRUSLARIN OTİTİS MEDIANIN SEYRİNE ETKİSİ

Çok sayıda etkin antibiyotik bulunmasına karşın AOM tedavisinde başarısızlıklara rastlanmaktadır. Klinisyenler bu durumda genellikle etkenin dirençli bir bakteri olduğunu düşünerek antibiyotiği değiştirirler. Buna karşın bunların az bir kısmından (%19-22) dirençli bakteriler sorumludur (54, 55). Orta kulak sıvısında hem bakteri ve hem de virus bulunan hastalarda yalnızca bakteri olanlara göre tedavinin 2-4 günlerinde çok daha yüksek oranda tedavi başarısızlığı olduğu gösterilmiştir

tir (56). Solunum yolu viruslarının AOM'lı çocuklarda semptom süresinin uzamasına da yol açtıkları gösterilmiştir (16). Deney hayvanlarında hem bakteri ve hem de virüsle enfekte olanların semptomları bakterilerle enfekte olanlara göre daha şiddetli bulunmuştur (24).

Bakterilerle virüslerin etkileşimi sonucunda AOM şiddetinin artması veya klinik ya da bakteriyolojik yanıtın kötüleşmesi konusunda çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan en önemlilerine göre virüslerin varlığı a) bakterilerin orta kulaktan temizlenmesini geciktirmesi, b) daha fazla sitokin ve inflamatuvar mediatör salınımına yol açarak hastalığın süresini ve şiddetini arttırması, ve c) antibiyotiklerin orta kulak sıvısına geçişini azaltması veya orta kulaktaki antibiyotik konsantrasyonunu seyreltmesidir (6, 57).

Deneysel olarak viral enfeksiyonun nötrofil işlevini bozması, üstaki epitelindeki siliyer aktiviteyi azaltması ve üstaki borusundan transportu bozması sonuçta orta kulaktan bakterilerin temizlenmesini geciktirir (58, 59).

Virüslerin lokal inflamasyon bölgesinde sitokinlerin ve inflamatuvar mediatörlerin üretimine yol açması aynı zamanda viral enfeksiyon geçiren AOM'lı hastalarda orta kulak enflamasyonunun derecesini arttırır. Orta kulak sıvısında interlökin-8, histamin ve lökotrien B4 gibi inflamatuvar sitokinler ve potent inflamatuvar mediatörlerin düzeyleri hem bakteri ve hem de virüs bulunan hastalarda yalnızca bakteri veya yalnızca virüs olanlara göre daha yüksektir (27-31). Bu inflamatuvar sitokinler ve potent inflamatuvar mediatörler hastalığın süresini ve şiddetini arttırmaktadır (16, 24).

Yapılan araştırmalar viral enfeksiyonun oluştuğu lokal inflamasyon ve immünolojik reaksiyonların antibiyotiklerin orta kulağa geçişini azalttığı veya orta kulak sıvısındaki antibiyotik konsantrasyonunun seyrelmesine yol açtığı hipotezini desteklemektedir. Orta kulak sıvısına antibiyotik

geçiş oranı ve en yüksek antibiyotik konsantrasyonunun viral AOM'lı veya kombine viral ve bakteriyel AOM'lı hastalarda yalnızca bakteriyel AOM vakalarına göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (60, 61).

VİRUS AŞILARI VE AKUT OTİTİS MEDIANIN ÖNLENMESİ

AOM viral ÜSYE'nin komplikasyonu olarak kabul edilirse çocuklarda viral ÜSYE'nin önlenmesi AOM sıklığını önemli oranda azaltabilir. Buna karşın ÜSYE çok sayıda virus tarafından oluşturulduğundan bu enfeksiyonların önlenmesi güçtür.

Yüksek riskli çocuklara aylık RSV IVIG verilmesiyle, RSV enfeksiyonuna bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hospitalizasyonun azaltılması yanında bu çocuklarda AOM sıklığının da plasebo alanlara göre anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir (62). Buna karşın bir başka araştırmaya göre, RSV enfeksiyonuna bağlı hospitalizasyonu RSV IVIG'den de daha fazla azaltan palivizumab (anti-RSV monoklonal antikor) AOM sıklığını azaltmamıştır (63). Bu durum RSV IVIG'nin, palivizumabdan farklı olarak, RSV dışındaki solunum yolu viruslarına karşı da antikor içermesine bağlanmıştır (64).

Günümüzde AOM ile ilişkili bulunan virüslerden yalnızca influenza virus için etkin önlemler ve tedavi söz konusudur. Yapılan iki araştırmada influenza sezonundan önce influenza aşısının yapılmasının AOM sıklığını %32 ve %36 oranında azalttığı gösterilmiştir (65, 66). İntranazal uygulanan bir başka influenza aşısı ile kültürle kanıtlanmış influenza %93 oranında önlenirken AOM sıklığında da %30 azalma saptanmıştır (67). Bu nedenle otite eğilimli olan özellikle kreşe giden altı aydan büyük çocuklara influenza aşısı önerilebilir. İnflüzanın erken döneminde başlanan antiviral ilaçların AOM'nın önlenmesi üstüne etkisine yönelik araştırmalar ise sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Niemelä M, Uhari M, Möttönen M, Pokka T. Costs arising from otitis media. *Acta Paediatr* 1999; 88: 553-556.
2. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214-219.
3. Shurin PA, Pelton SI, Donner A, Klein JO. Persistence of middle-ear effusion after acute otitis media in children. *N Engl J Med* 1979; 300: 1121-1123.
4. Faden H, Duffy L, Boeve M. Otitis media: back to basics. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1105-1113.
5. Chonmaitree T, Heikkinen T. Viruses and acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1005-1007.
6. Heikkinen T. Role of viruses in the pathogenesis of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: S17-S23.
7. Heikkinen T, Ruuskanen O. Temporal development of acute otitis media during upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 659-61.
8. Koivunen P, Kontiokari T, Niemelä M, Pokka T, Uhari M. Time to development of acute otitis media during an upper respiratory tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 303-305.
9. Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T, et al. Clinical role of respiratory virus infection in acute otitis media. *Pediatrics* 1990; 86: 848-855.
10. Henderson FW, Collier AM, Sanyal MA, et al. A longitudinal study of respiratory viruses and bacteria in the etiology of acute otitis media with effusion. *N Engl J Med* 1982; 306: 1377-1383.
11. Ruuskanen O, Arola M, Putto-Laurila A, et al. Acute otitis media and respiratory virus infections. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 94-99.
12. Klein BS, Dollete FR, Yolken RH. The role of respiratory syncytial virus and other viral pathogens in acute otitis media. *J Pediatr* 1982; 101: 16-20.
13. Sarkkinen H, Ruuskanen O, Meurman O, Puhakka H, Virolainen E, Eskola J. Identification of respiratory virus antigens in middle ear fluids of children with acute otitis media. *J Infect Dis* 1985; 151: 444-448.
14. Chonmaitree T, Howie VM, Truant AL. Presence of respiratory viruses in middle ear fluids and nasal wash specimens from children with acute otitis media. *Pediatrics* 1986; 77: 698-702.
15. Chonmaitree T, Owen MJ, Patel JA, Hedgpeth D, Horlick D, Howie VM. Effect of viral respiratory tract infection on outcome of acute otitis media. *J Pediatr* 1992; 120: 856-862.
16. Arola M, Ziegler T, Ruuskanen O, Mertsola J, Nän-tö-Salonen K, Halonen P. Rhinovirus in acute otitis media. *J Pediatr* 1988; 113: 693-695.
17. Arola M, Ziegler T, Ruuskanen O. Respiratory virus infection as a cause of prolonged symptoms in acute otitis media. *J Pediatr* 1990; 116: 697-701.
18. Heikkinen T. The role of respiratory viruses in otitis media. *Vaccine* 2001; 19: S51-S55.
19. Pitkäranta A, Virolainen A, Jero J, Arruda E, Hayden FG. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1998; 102: 291-295.
20. Fan J, Henrickson KJ, Savatski LL. Rapid simultaneous diagnosis of infections with respiratory syncytial viruses A and B, influenza viruses A and B, and human parainfluenza virus types 1, 2, and 3 by multiplex quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction-enzyme hybridization assay (Hexaplex). *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1397-1402.
21. Hyypiä T, Puhakka T, Ruuskanen O, Mäkelä M, Arola A, Arstila P. Molecular diagnosis of human rhinovirus infections: comparison with virus isolation. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2081-2083.
22. Uhari M, Hietala J, Tuokko H. Risk of acute otitis media in relation to the viral etiology of infections in children. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 521-524.
23. Giebink GS, Berzins IK, Marker SC, Schiffman G. Experimental otitis media after nasal inoculation of *Streptococcus pneumoniae* and influenza A virus in chinchillas. *Infect Immun* 1980; 30: 445-450.
24. Suzuki K, Bakaletz LO. Synergistic effect of adenovirus type 1 and nontypeable *Haemophilus influenzae* in a chinchilla model of experimental otitis media. *Infect Immun* 1994; 62: 1710-1718.
25. Bakaletz LO, Murwin DM, Billy JM. Adenovirus serotype 1 does not act synergistically with *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* to induce otitis media in the chinchilla. *Infect Immun* 1995; 63: 4188-4190.
26. Giebink GS, Ripley ML, Wright PF. Eustachian tube histopathology during experimental influenza A virus infection in the chinchilla. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 199-206.
27. Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E, Jr, Vaughan RS, Ogra PL. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med* 1981; 305: 841-846.
28. Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, et al. Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1988; 157: 133-142.

29. Volovitz B, Faden H, Ogra PL. Release of leukotriene C4 in respiratory tract during acute viral infection. *J Pediatr* 1988;112: 218-222.
30. Noah TL, Henderson FW, Wortman IA, et al. Nasal cytokine production in viral acute upper respiratory infection of childhood. *J Infect Dis* 1995; 171: 584-592.
31. Fritz RS, Hayden FG, Calfee DP, et al. Nasal cytokine and chemokine responses in experimental influenza A virus infection: results of a placebo-controlled trial of intravenous zanamivir treatment. *J Infect Dis* 1999; 180: 586-593.
32. Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP. Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 924-935.
33. Patel JA, Jiang Z, Nakajima N, Kunimoto M. Autocrine regulation of interleukin-8 by interleukin-1a in respiratory syncytial virus-infected pulmonary epithelial cells *in vitro*. *Immunology* 1998; 95: 501-506.
34. Sanyal MA, Henderson FW, Stempel EC, Collier AM, Denny FW. Effect of upper respiratory tract infection on eustachian tube ventilatory function in the preschool child. *J Pediatr* 1980; 97: 11-15.
35. Doyle WJ, McBride TP, Skoner DP, Maddern BR, Gwaltney JM Jr, Uhrin M. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of the effect of chlorpheniramine on the response of the nasal airway, middle ear, and Eustachian tube to provocative rhinovirus challenge. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 229-238.
36. McBride TP, Doyle WJ, Hayden FG, Gwaltney JM Jr. Alterations of the Eustachian tube, middle ear, and nose in rhinovirus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 1054-1059.
37. Buchman CA, Doyle WJ, Skoner D, Fireman P, Gwaltney JM. Otolgic manifestations of experimental rhinovirus infection. *Laryngoscope* 1994; 104: 1295-1299.
38. Doyle WJ, Skoner DP, Hayden F, Buchman CA, Seroky JT, Fireman P. Nasal and otologic effects of experimental influenza A virus infection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 59-69.
39. Buchman CA, Doyle WJ, Skoner DP, et al. Influenza A virus-induced acute otitis media. *J Infect Dis* 1995; 172: 1348-1351.
40. Zhu Z, Tang W, Ray A, et al. Rhinovirus stimulation of interleukin-6 *in vivo* and *in vitro*. *J Clin Invest* 1996; 97: 421-430.
41. Matsuda K, Tsutsumi H, Okamoto Y, Chiba C. Development of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha activity in nasopharyngeal secretions of infants and children during infection with respiratory syncytial virus. *Clin Diagn Lab Immun* 1995; 2: 322-324.
42. Wadowsky RM, Mietzner SM, Skoner DP, Doyle WJ, Fireman P. Effect of experimental influenza A virus infection on isolation of *Streptococcus pneumoniae* and other aerobic bacteria from the oropharynxes of allergic and nonallergic adult subjects. *Infect Immun* 1995; 63: 1153-1157.
43. Patel J, Faden H, Sharma S, Ogra PL. Effect of respiratory syncytial virus on adherence, colonization and immunity of non-typable *Haemophilus influenzae*: implications for otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992; 23: 15-23.
44. Håkansson A, Kidd A, Wadell G, Sabharwal H, Svanborg C. Adenovirus infection enhances *in vitro* adherence of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1994; 62: 2707-2714.
45. Fainstein V, Musher DM, Cate TR. Bacterial adherence to pharyngeal cells during viral infection. *J Infect Dis* 1980; 141: 172-176.
46. Çiftçi E, Doğru Ü, Aysev D, Ince E, Güriz H. Investigation of risk factors for nasopharyngeal colonization with penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* in Turkish children. *Pediatr Int* 2001; 43: 385-390.
47. Faden H, Stanievich J, Brodsky L, Bernstein J, Ogra PL. Changes in nasopharyngeal bacterial flora during otitis media of childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 623-626.
48. Abramson JS, Wheeler JG. Virus-induced neutrophil dysfunction: role in the pathogenesis of bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 643-652.
49. Abramson JS, Giebink GS, Quie PG. Influenza A virus-induced polymorphonuclear leukocyte dysfunction in the pathogenesis of experimental pneumococcal otitis media. *Infect Immun* 1982; 36: 289-296.
50. Sawyer WD. Interaction of influenza virus with leukocytes and its effect on phagocytosis. *J Infect Dis* 1969; 119: 541-556.
51. Larson HE, Blades R. Impairment of human polymorphonuclear leucocyte function by influenza virus. *Lancet* 1976; 1: 283.
52. Ruuskanen O, Ogra PL. Respiratory syncytial virus. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23: 50-79.
53. Skoner DP, Whiteside TL, Wilson JW, Doyle WJ, Herberman RB, Fireman P. Effect of rhinovirus 39 infection on cellular immune parameters in allergic and nonallergic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 732-743.

54. Teele DW, Pelton SI, Klein JO. Bacteriology of acute otitis media unresponsive to initial antimicrobial therapy. *J Pediatr* 1981; 98: 537-539.
55. Pichichero ME, Pichichero CL. Persistent acute otitis media: I. Causative pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 178-183.
56. Chonmaitree T, Owen MJ, Howie VM. Respiratory viruses interfere with bacteriologic response to antibiotic in children with acute otitis media. *J Infect Dis* 1990; 162: 546-549.
57. Chonmaitree T. Viral and bacterial interaction in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: S24-S30.
58. Chung MH, Griffith SR, Park KH, Lim DJ, DeMaria TF. Cytological and histological changes in the middle ear after inoculation of influenza A virus. *Acta Otolaryngol* 1993; 113: 81-87.
59. Park K, Bakaletz LO, Coticchia JM, Lim DJ. Effect of influenza A virus on ciliary activity and dye transport function in the chinchilla Eustachian tube. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 551-558.
60. Canafax DM, Yuan Z, Chonmaitree T, Deka K, Russele HQ, Giebink GS. Amoxicillin middle ear fluid penetration and pharmacokinetics in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 149-156.
61. Jossart GH, Canafax DM, Erdmann GR, et al. Effect of *Streptococcus pneumoniae* otitis media. *Pharm Res* 1994; 11: 860-864.
62. Simoes EAF, Groothuis JR, Tristram DA, et al. Respiratory syncytial virus-enriched immune globulin for the prevention of acute otitis media in high-risk children. *J Pediatr* 1996; 129: 214-219.
63. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531-537.
64. Ramilo O. Role of respiratory viruses in acute otitis media: implications for management. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1125-1129.
65. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, Ziegler T, Arola M, Halonen P. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am J Dis Child* 1991; 145: 445-448.
66. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30-month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1113-1117.
67. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-1412.

