

Diagnostic and management Otitis Media in children

พล.ต. รศ. นพ. กริชา ม่วงทอง
กองโสต คอ นาสิกกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า

Otitis media หมายถึง การอักเสบของหูชั้นกลาง แบ่งออกเป็น

1. **Acute otitis media** หมายถึง การอักเสบของหูชั้นกลางเฉียบพลัน (acute inflammation of middle ear) ในระยะเวลาไม่เกิน 3 สัปดาห์ อาจมีแก้วหูทะลุหรือไม่ก็ได้ ถ้าเกิดจากเชื้อแบคทีเรีย แพทย์อาจให้การวินิจฉัยว่า acute suppurative otitis media และถ้ามีแก้วหูทะลุร่วมกับมีน้ำหนองไหลอาจให้การวินิจฉัยว่า acute suppurative otitis media with tympanic membrane perforation

2. **Otitis media with effusion (OME)** หมายถึง ภาวะที่พบของเหลวขังอยู่ในหูชั้นกลาง แก้วหูไม่ทะลุ (effusion in middle ear without acute inflammation) มักเกิดตามหลังการอักเสบของหูชั้นกลาง ผู้ป่วยไม่มีไข้ ไม่ปวดหู แต่มีการสูญเสียการได้ยิน แบ่งออกตามระยะเวลาที่มีของเหลวในหู ดังนี้

- Acute otitis media with effusion มีของเหลวในหูไม่เกิน 1 เดือน
- Subacute otitis media with effusion มีของเหลวในหู 1-3 เดือน
- Chronic otitis media with effusion มีของเหลวในหูเกิน 3 เดือน ถ้าตรวจพบว่าของเหลวเป็นน้ำใส แพทย์วินิจฉัยว่า chronic serous otitis media ถ้าตรวจพบของเหลวเป็นมูกข้น จะวินิจฉัยว่า chronic mucoid otitis media หรือ “glue ear”

3. **Chronic otitis media** หมายถึง การอักเสบของหูชั้นกลางเรื้อรังเกิน 3 สัปดาห์ แบ่งออกเป็น

- **Chronic otitis media with tympanic membrane perforation** เป็นการอักเสบของหูชั้นกลางเรื้อรังชนิดเรื้อรังที่มีแก้วหูทะลุที่ชาวบ้านเรียกว่า หนองหูแบบอันตรายน้อย ตรวจร่างกายจะพบว่าแก้วหูทะลุ อาจมีเมือกหรือหนองไหลออกจากหู ขณะมีหนองไหลแพทย์อาจให้การวินิจฉัยว่า chronic suppurative otitis media

- **Chronic otitis media without tympanic membrane perforation** เป็นการอักเสบของหูชั้นกลางเรื้อรังชนิดเรื้อรังที่ไม่มีแก้วหูทะลุ บางครั้งเกิดภาวะที่เรียกว่า Adhesive otitis media หรือ atelectasis otitis media แก้วหูจะถูกดึงรั้งเข้าไปในหูชั้นกลางจากความดันภายในหูชั้นกลางลดลงเป็นเวลานาน จนแก้วหูเกิด atrophy และถูกดูดเข้าไปแนบในหูชั้นกลาง ตรวจหูจะเห็นการดึงรั้งของแก้วหู ทำให้มองเห็นส่วนของกระดูกหูชัดเจนขึ้น การขยับตัวของแก้วหูลดลง ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยภาวะหูอื้อ ตรวจพบว่ามี การสูญเสียการได้ยิน แบบ conductive hearing loss

ในบทนี้จะขอกล่าว เฉพาะหูชั้นกลางอักเสบชนิดเฉียบพลัน และ Otitis media with effusion (OME)

หูชั้นกลางอักเสบชนิดเฉียบพลัน (Acute otitis media) เป็นโรคที่ ได้พบบ่อยของเด็กทารกและเด็กเล็ก ช่วงอายุที่พบบ่อย คือ 6 เดือน - 2 ปี ประมาณว่าในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี จะพบอุบัติการณ์ของหูชั้นกลางอักเสบ

ชนิดเฉียบพลันได้ 0.2 ถึง 1.2 ครั้ง/ปี โดยร้อยละ 83 เด็กจะเคยมีประสบการณ์ป่วยเป็น AOM อย่างน้อย 1 ครั้ง ในขณะที่ร้อยละ 46 จะเกิดอาการอย่างน้อย 3 ครั้ง เมื่ออายุครบ 3 ปี มักพบหลังการติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนบน เนื่องจากในเด็กท่อ eustachian tube จะสั้นและวางตัวในแนวราบมากกว่าในผู้ใหญ่ ทำให้เชื้อแบคทีเรียเข้าสู่หูชั้นกลางได้ง่ายกว่า และทำให้เกิดการอักเสบขึ้น เด็กจะมีอาการปวดหูเฉียบพลัน ร่วมกับมีไข้และร้องกวน (irritability) แก้วหูจะบวมแดง และการขยับตัวของแก้วหูลดลง เชื้อที่ก่อให้เกิดโรค พบว่าเกิดได้ทั้งจากเชื้อไวรัสและแบคทีเรีย เชื้อไวรัสพบได้ร้อยละ 5-22 เชื้อที่พบบ่อย คือ Respiratory syncytial virus รองลงมาด้วย Parainfluenza, Rhinovirus, Adenovirus, Coronavirus ในเชื้อแบคทีเรียพบเป็นชนิดที่เหมือนกับเชื้อใน Acute bacterial sinusitis ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* เป็นหลัก ส่วนน้อยเป็น *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus Pyogenes*, *Staphylococcus aureus* จากการศึกษาแบบ multicenter study ในประเทศไทย ผู้ป่วย AOM อายุ 3 เดือน - 5 ปี จำนวน 48 คน พบเชื้อแบคทีเรีย ร้อยละ 76 โดยแยกเชื้อได้เป็น *S.pneumoniae* ร้อยละ 27, *H. influenzae* ร้อยละ 27, *M. catarrhalis* ร้อยละ 16 และ *S. pyogenes* ร้อยละ 8

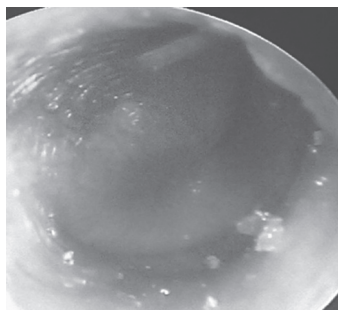
Otitis media with effusion (OME) เป็น ภาวะที่พบของเหลวขังอยู่ในหูชั้นกลางแบบที่แก้วหูไม่ทะลุ (effusion in middle ear without acute inflammation) มักเกิดตามหลังการอักเสบของหูชั้นกลางเฉียบพลัน ผู้ป่วยไม่มีไข้ ไม่ปวดหู แต่จะ มาด้วยหูอื้อ การได้ยินลดลง ในเด็ก ต้องพูดด้วยเสียงดัง จึงจะมีการตอบสนอง หรือมารดาสังเกตว่า ลูกเปิดโทรทัศน์เสียงดัง ตรวจหูจะพบแก้วหูขุ่นทึบ และการขยับตัวของแก้วหูลดลง ถ้านำ fluid จากหูชั้นกลางมาเพาะเชื้อแบคทีเรียจะไม่ขึ้น (no growth) ในเด็กที่เป็น Chronic - Otitis media

with effusion (C-OME) เนื่องจากอาการเป็นมานานมากกว่า 3 เดือน ที่น้ำในหูไม่หายไปสนิท หรือมีการกลับเป็นซ้ำบ่อยๆ เนื่องจากมี underlying เช่น recurrent URI, AR, adenoid hypertrophy, chronic sinusitis หรือปัญหาของตัวท่อปรับความดันเอง ตรวจพบว่า มีการสูญเสียการได้ยิน แบบ conductive hearing loss (CHL) โดยถ้าพบ Air-Bone gap มากกว่า 20-30 dB จะส่งผลถึงการพัฒนาภาษาและการพัฒนาด้านอื่นๆ ได้

เกณฑ์การวินิจฉัย

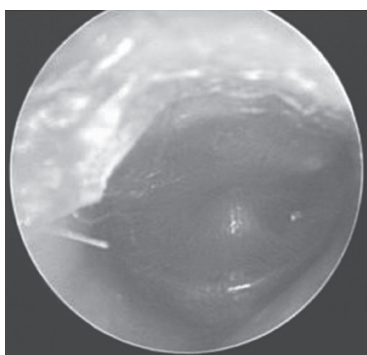
หูชั้นกลางอักเสบชนิดเฉียบพลัน (Acute otitis media) วินิจฉัยโดยอาศัยว่ามีครบ 3 criteria ดังนี้ rapid onset of symptoms , middle ear effusion และ sign of middle ear inflammation โดยเด็กจะมีอาการปวดหูเฉียบพลัน หลังมีอาการไข้หวัดนำมาก่อน สำหรับอาการปวดหูในเด็กเล็กๆ มักจะร้องไห้ กวนตลอดพร้อมกับเอานิ้วมือดึงหูหรือเชี่ยช่องหู เด็กโตจึงจะบอกได้ว่ามีอาการปวดหู พร้อมกับอาการของการอักเสบทั่วไป เช่น ไข้ ปวดศีรษะ irritability ไอ เบื่ออาหาร อาเจียน

ตรวจช่องหูและแก้วหู จะพบแก้วหูบวมแดง และแก้วหูมี bulging of Tympanic membrane ร่วมกับเห็นว่ามี fluid collection ในหูชั้นกลาง



รูปที่ 1 แสดง แก้วหูบวมแดงและมี bulging of Tympanic membrane

Otitis media with effusion (OME) วินิจฉัยโดยอาศัย 3 criteria ดังนี้ chronic symptoms , middle ear effusion และ no sign of middle ear inflammation ตรวจช่องหูและแก้วหู จะพบแก้วหูขุ่นทึบ opacification of tympanic membrane และแก้วหูมี retraction of Tympanic membrane และการขยับตัวลดลง ร่วมกับเห็นว่ามี fluid (white, yellow, amber หรือ blue in color) collection หรือ air bubble ในหูชั้นกลาง



รูปที่ 2 แสดง แก้วหูขุ่นทึบและมี fluid collection ในหูชั้นกลาง

การตรวจเพื่อประกอบการวินิจฉัย ประกอบด้วย

Pneumatic otoscopic examination จะช่วยให้วินิจฉัย middle ear effusion ได้ดีขึ้น โดยปกติแก้วหูจะมีลักษณะ convex, mobile, translucent ,intact และ normal color ถ้าตรวจพบว่า แก้วหู มี Bulging, impaired mobile และ hyperemia จะแสดงว่ามี middle ear effusion

Telescopic/Microscopic ear examination จะช่วยให้วินิจฉัย AOM และ OME ได้แม่นยำขึ้นและสามารถเห็นพยาธิสภาพไปพร้อมกันทั้งแพทย์ และบิดามารดา

Tympanogram ช่วยการวินิจฉัย middle ear effusion (MEE) ได้แม่นยำขึ้นด้วยการวัด compliance ของหูชั้นกลาง ถ้าผลเป็น type B (flattened tracing with low static admittance) จะบอกว่ามี MEE หรือ fluid

Audiogram ตรวจดูระดับการได้ยินของผู้ป่วย ถ้าผลเป็น conductive hearing loss ช่วยสนับสนุนว่ามี MEF หรือ fluid ใน middle ear โดยถ้าสูญเสียการได้ยิน แบบ CHL มี air-bone gap มากกว่า 20-30 dB จะมีผลต่อการได้ยิน และสื่อความหมายของเด็ก ถ้าเป็นเรื้อรังนานๆ จะมีผลต่อการพัฒนาภาษาและการเรียนรู้ของเด็กได้ ต้องทำการรักษาแก้ไขการได้ยินโดยเร็ว

Tympanocentesis (การเจาะแก้วหู) เก็บของเหลวในหูชั้นกลางไปเพาะเชื้อ ทำในรายที่มีความล้มเหลวจากการรักษาและต้องการทราบเชื้อที่เป็นสาเหตุ เพื่อเลือกยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม

หลักการรักษา

การรักษาที่สำคัญ มีหลักดังนี้

1. ต้องดูแลร่วมกันระหว่างบิดามารดา แพทย์ หู คอ จมูก และกุมารแพทย์ นักตรวจและแก้ไขการได้ยิน
2. เป้าหมายของการรักษาให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด ภายใต้สภาวะการณ์ที่เหมาะสม เพื่อควบคุมอาการอักเสบ ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ให้การได้ยินกลับมาสู่ระดับปกติ ลดภาวะแทรกซ้อน
3. ให้การดูแลรักษาที่ดีที่สุด โดยเสียค่าใช้จ่ายให้น้อยที่สุด เด็กเจ็บตัวน้อยที่สุด

การรักษา

หลักของการรักษา AOM คือ ลดการอักเสบของหูชั้นกลางและลดการกลับเป็นซ้ำ Cochrane systemic Review พบว่า 2 ใน 3 ของเด็กที่ป่วย AOM จะมี Spontaneously resolve ภายใน 24 ชั่วโมง Van Buchem พบว่า ร้อยละ 90 ของเด็กจะมีอาการหายภายใน 4 วันแรกโดยไม่ต้องได้ยาปฏิชีวนะ และพบว่ามีเพียงร้อยละ 3 (N= 4,860) ที่ต้องการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ และการทำ myringotomy

จาก meta-analysis พบว่ายาปฏิชีวนะจะได้ประโยชน์มากที่สุด เมื่อใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี ดังนั้นแนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะในเด็กทุกคนที่อายุน้อยกว่า 6 เดือน และกลุ่มเด็กอายุ 6 เดือนถึง 2 ปี เมื่อได้รับการวินิจฉัยแน่นอน (Certain Diagnosis) และเด็กอายุ > 2 ปี ที่มี severe illness (มี moderate to severe otalgia; fever > 39°C) ส่วนในรายไม่รุนแรง (Non-severe) ที่มีอาการ mild otalgia และมี fever < 39°C จะเป็นการรักษาตามอาการ ประกอบด้วย ลดอาการปวดด้วย acetaminophen (15 mg/kg) หรือ Ibuprofen (10 mg/kg) หรืออาจเลือกใช้ ear drop ชนิด antibiotic plus benzocaine ที่มีฤทธิ์ยาเฉพาะที่ การให้ antihistamine, decongestant, corticosteroid พบว่าไม่มี Benefit ต่อ clinical outcome จึงไม่แนะนำ

พบเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาปฏิชีวนะมากขึ้นในระยะกว่า 10 ปีที่ผ่านมา โดย *H. influenzae* พบ 1 ใน 3 ของเชื้อ และ *Moraxella catarrhalis* พบเกือบทั้งหมดจะดื้อต่อ Beta-lactam antibiotic และ *Streptococcus pneumoniae* ร้อยละ 30 จะดื้อต่อเพนิซิลลิน โดยเป็น highly resistant to penicillin (MIC > 2.0 µg/mL) ร้อยละ 50 และอีกร้อยละ 50 เป็น intermediate resistant to penicillin (MIC 0.1 - 1.0 µg/mL) โดยมี risk factor ของการเกิดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาปฏิชีวนะ เป็นเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี ที่เกิด AOM, เคยได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 1-3 เดือน และเด็กที่มาอยู่ใน Daycare center

- การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะ แนะนำให้

- high dose amoxicilin (80-90 mg/kg/day) 10 วัน เป็นอันดับแรก (first line antibiotics)

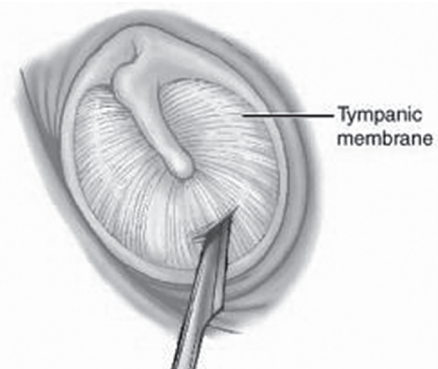
- Cephalosporin (cefдинир, cefprozil, cefuroxime ใช้ในเด็กที่แพ้ penicillin ที่ไม่มีประวัติ urticaria หรือ anaphylaxis (Non-type I hypersensitivity) แต่ถ้ามีประวัติ Type I hypersensitivity (penicillin-induced urticaria/anaphylaxis) ให้ใช้ macrolide (azithromycin, clarithromycin) ,หรือ clindamycin

- Parenteral ceftriaxone (50 mg/kg) OD 1 วัน ใช้กับเด็กที่มีการอาเจียนหรือเด็กที่กินยาไม่ได้

หลังการรักษา ถ้าอาการไม่ดีขึ้นภายใน 48-72 ชั่วโมง ต้องได้รับการ reassessed เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและพิจารณาการใช้ยาปฏิชีวนะ ถ้าผู้ป่วยเคยได้รับยาปฏิชีวนะแล้วต้องเปลี่ยนเป็น second-line antibiotics เช่น high dose amoxicilins (90 mg/kg/d) / clavulanate (6.4 mg/kg/d), cephalosporin และ macrolide สำหรับ Parenteral ceftriaxone ให้ในรายเด็กที่มีอาเจียน หรือเชื้อดื้อต่อ amoxicillin/clavulanate เป็นเวลา 3 วัน เด็กที่ไม่ตอบสนองต่อ second-line antibiotics, แนะนำให้ clindamycin และ/หรือ

ทำ tympanocentesis ถึงแม้ว่ายา Levofloxacin ยังไม่ approved ให้ใช้ในเด็ก แต่พบว่า Levofloxacin ใช้ได้ผลดีใน persistent หรือ Recurrent AOM ในเด็ก

2. Tympanocentesis (Myringotomy) เป็นการกรีดแก้วหูเพื่อระบายของเหลว มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วย AOM ที่มีอาการ toxic, high fever, severe otalgia, failed to appropriate antibiotics, immunocompromise host หรือมี complication จาก AOM

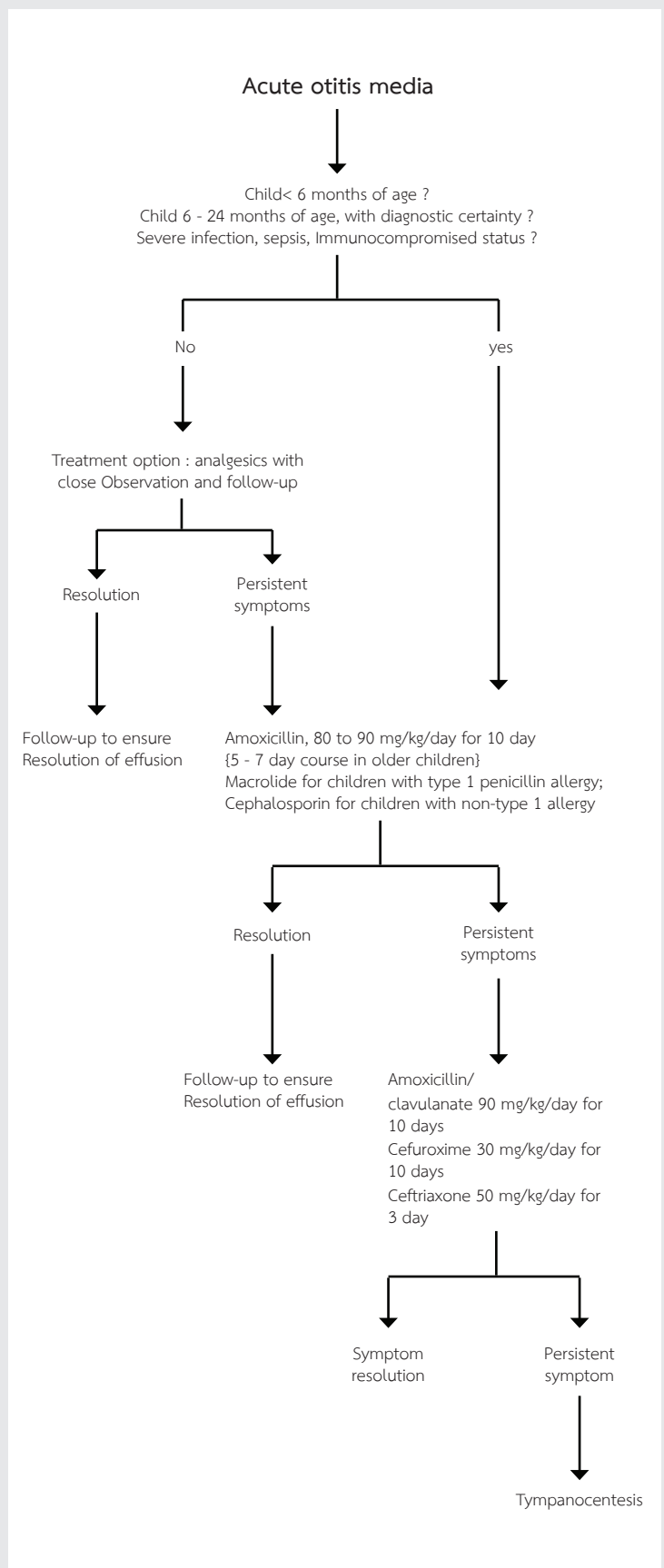


รูปที่ 3 แสดงวิธีการทำ Myringotomy

3. Prevention of recurrent AOM ไม่แนะนำการให้ prophylaxis antibiotics เพราะกลัวเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ แนะนำให้ลด predisposing factor เช่น การสัมผัสกับควันบุหรี่, การให้ดูดจุกนม, bottle feeding, daycare attendance เป็นต้น การใช้ Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine 7 (PCV 7) จากการศึกษานี้ในเด็กอายุ 2 ปีพบว่า ลดอุบัติการณ์ของ AOM ได้ร้อยละ 6 และ recurrent AOM ร้อยละ 10 สามารถป้องกันการเกิด AOM ที่เกิดจาก pneumococcus ได้ 1 ใน 3 แต่จะมีการติดเชื้อ *H. influenzae* และ *M. Catarrhalis* เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 56

ขณะนี้มีวัคซีน 10PhiD-CV (pneumococcal polysaccharide และ Non-Typable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate) ประกอบด้วย polysaccharide ของเชื้อ *S. pneumoniae* 10 serotypes โดย serotypes ที่ 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 และ 23F จะ conjugate กับ protein D ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอกของ *H. influenzae* ชนิดไม่มีแคปซูลหุ้ม ทำให้วัคซีนชนิดนี้สร้างภูมิคุ้มกันทั้ง

แผนภูมิที่ 1 แสดง สรุปการรักษา Acute Otitis Media



4. Eustachial inflation or dilatation ในเด็กยังมีการศึกษาน้อย จึงยังไม่แนะนำให้ทำในขณะนี้

ภาวะแทรกซ้อนของหูชั้นกลางอักเสบ

ภาวะแทรกซ้อนของหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (acute suppurative otitis media) พบได้น้อย จาก Cochrane review พบ Mastoiditis เพียง 1 ใน 2,202 ราย และรายงานจาก Netherlands ที่เป็นประเทศไม่นิยมให้ยาปฏิชีวนะ พบ Mastoiditis เพียง 2 ราย ในเด็ก AOM 4,860 ราย และไม่พบ Meningitis เลย ขณะที่ในประเทศกำลังพัฒนาซึ่งมีปัญหา AOM มาก ก็พบ Mastoiditis ได้น้อยโดยมีอุบัติการณ์ < 1%

ภาวะแทรกซ้อนของ chronic otitis media with effusion (C-OME) ได้แก่ Adhesive otitis media หรือ atelectasis otitis media แก้วหูจะถูกดึงรั้งเข้าไปในหูชั้นกลางจนแก้วหูเกิด atrophy ของเยื่อแก้วหู ทำให้เกิด conductive hearing loss ถาวรได้ และอาจเกิด cholesteatoma ตามมาได้ MC

เอกสารอ้างอิง

1. Prymula R, Lode Scherman. Pneumococcal vaccination for acute otitis media. The Lancet, 2006 :1898.
2. Eskola J, Kilpi T, Palmu A et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media N Engl J Med, 2001;344(6):403-9.
3. Fireman B, Black SB, Shinefield HR et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media Pediatr Infect Dis. 2003;22(1):10-6.
4. Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston : a prospective, Cohort Study. J Infectious Dis 1989 ; 160; 83 - 94.
5. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004;113:145-65.
6. Hendley JO. Clinical practice Otitis media N Engl J Med, 2002;347:1169-74.
7. McCaig LF, Hughes JM. Trend in antimicrobial prescribing among office - based physician in the United States. JAMA 1995;273 :214-219.
8. Arrita A, Singh J. Management of recurrent and persistent acute otitis media: new option with familiar antibiotics Pediatr Infect Dis 2004;23(2 suppl):S115-24.
9. Klein JO, Pelton S. Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation and complication of acute otitis media. Accessed May 15, 2007 at http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=pedi_id/287&title=acute+Otitis+media.
10. Heikkinen T, Thint M, Committree T. Prevalence various respiratory viruses in the middle ear during AOM : N. Engl. J Med. 1999;340(4) :260-264.
11. Bluestone C. Definitions, Terminology and Classification. In Rosenfeld RM, Bluestone CD eds Evidence-Based Otitis Media. Hamilton; Saint Louis; BC Decker 1999;85-103.
12. Leibovitz E, Jacobs MR, Dagan R. Haemophilus influenzae: a significant pathogen in acute otitis media Pediatr Infect Dis J 2004;23(12) :1142-52.
13. Li WC, Chiu NC, Hsu CH et al. Pathogens in the middle ear effusion of children with persistent acute otitis media : implications of drug resistance and complication. J Microbiol Immunol Infect 2001;34:190-194.
14. Leibovitz E, Dugan R. Otitis Media therapy and drug resistance. Part I : management Principle. Infect. Med 2007;18:212-216.
15. Sagraves R, increasing antibiotics resistance its effect on the therapy for otitis Media. J Pediatr Health Care 2002;16(2):79-85.
16. Hausdorff WP, Yothers G, Dagan R, et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. Pediatrics Infect Dis J, 2002;21(11):1008-16.
17. Paradise JL. Short-course antimicrobial treatment for acute otitis media. Not best for infant and young children. JAMA 1997;278:1640-1642.
18. Karma PH, Penttila MA, Sipila MM, Kataji MJ. Otolaryngologic diagnosis of middle ear effusion in acute otitis media and non- acute otitis media. The value of different otoscopic finding. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1989;17:37-49.
19. Darrow DH, Dash N, Derkay CS. Otitis media: concepts and controversies, Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2003;11:416-23.
20. Glazion P.B., Max CB, Hayen M. et al. Antibiotics for acute otitis media in children Cochrane Database syst. Rev. (1) 2004;CD 000219
21. Rosenfeld RM, Vartres JE, Carr J. et al. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for AOM meta-analysis of 5,400 children from thirty-three randomized trials. J Pediatr 1994;124 (3):353-367.
22. Del Mar C, Glazion P, Hayen M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with AOM ? a meta-analysis BMJ 1997;314,1526-1529.
23. Little P, Gould C, Moore M, Warner G, Danleavy J, Williamson I. Predictors of poor outcome and benefits from antibiotics in children with AOM : pragmatic randomized trial BMJ 2002;325:22-27.
24. Van Buchem F.L., Peeter M.F. Acute otitis Media, a new treatment Strategy. BMJ 1985;290,1633-1037.
25. Little P, Gould C, William son I et al. Pragmatic randomized controlled trial of two prescribing strategies for Childhood AOM. BMJ 2001; 322:336-372.
26. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media 2003 ;113:1645-57.
27. Darrow DH, Dash N, Derkay CS, Otitis media : concepts and controversies, Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2003;11:416-23.
28. Schnor SK, Sangster JF, Gerace TM. Et al. Are Antihistamine-decongestant of value in the treatment of AOM in children ? J Fam pract 1986; 22(1):39-43.
29. Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, et al. Antibiotics for acute otitis media : a meta-analysis with individual patient data. Lancet 2006;368:1429-35.
30. Bell LM. The new clinical practice guidelines for acute otitis media : an editorial. Ann Emerg Med 2005;45:514-6.
31. Arguedas A, Loaiza C, Soley C. Single dose azithromycin for the treatment of uncomplicated otitis media. Pediatr Infect Dis J 2004;23(2suppl):S108-14.
32. Rosenfeld RM. Surgical prevention of otitis media. Vaccine 2000;19:134-9.
33. Neil RA Scoville C, Belden J. What are the indication for tonsillectomy in children ? J Fam Pract 2002;51:314.
34. Gates GA, Avery CA, Prihoda JJ. Effect of Adenoidectomy upon children with C-OME Laryngoscope 1988;98,58-63.
35. Blue Stone CD. Role of surgery for OM in the era of resistant bacteria Pediatr Infect Dis J 1998;17:1090-100.
36. Halter R, Kelsberg G, Nashelsky J, Krist A. Clinical inquiries. Is antibiotics prophylaxis effective for recurrent acute otitis media? J Fam Pract 2004;53: 999-1001.
37. Fireman B, Black SB, Shinefield HR et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media Pediatr Infect Dis. 2003;22(1):10-6.
38. Glasziou PP, Del Mar B Hayem M. et al. Antibiotic for AOM in children. Cochrane Database Syst review .
39. Niemela M, Uhasi M, Juonio-Ervasi U et al. Lack of specific symptomatology in children with AOM. Pediatr Infect Dis J 13,765-768,1994.
40. Berman S. otitis media in developing countries. Pediatrics 1995;96:126-131.
41. Blue Stone CD, Modern management of otitis media. Pediatr Clin North Am 1989;36:1371-87.
42. Intakorn P, Sonswan N, Noknu S et al. Bacteriology aetiology of acute otitis media in young children in Thailand : presentation at 6th Extraordinary Symposium on Recent Advances in Otitis media : Seoul, Korea :May 6-10, 2009.
43. McCormick DP, Saeed KA, Pittman C et al. Bullous myringitis : a case-control study. Paediatrics 2003; 112:982-986.