

## EFFÜZYONLU OTİTİS MEDIADA NAZAL BÖLGEDEKİ ULTRASTRÜKTÜREL DEĞİŞİKLİKLER

### ULTRASTRUCTUREL CHANGES IN THE NASAL CAVITY IN OTITIS MEDIA WITH EFFUSION

Dr. Barlas AYDOĞAN (\*), Dr. Mete KIROĞLU(\*), Dr. Ufuk METE (\*\*),  
Dr. Derya TALAS (\*\*\*), Dr. Ülkü TUNCER (\*\*\*), Dr. Fikret KIROĞLU (\*),  
Dr. Can ÖZŞAHİNOĞLU (\*), Dr. Mehmet KAYA (\*\*)

**ÖZET: Amaç:** Bu çalışma, çocukluk çağında en sık işitme kaybı nedenleri arasında bulunan effüzyonlu otitis mediada görülen enflamasyonun üst solunum yolu epitelinde yaygın olduğu düşünülerek, bu vakaların burun mukozalarındaki enflamatuvar değişikliklerin ultrastrüktürel düzeyde gösterilmesi için planlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 15 effüzyonlu otitis medialis ve 10 normal çocuğun orta konkalarından alınan biyopsiler elektron mikroskop ile incelendi.

**Bulgular:** Hasta grubunda, kontrol grubundaki çocukların bulguları ile karşılaştırıldığında, yüzey epitelinde ileri derecede dejenerasyon, silyalı ve mikrovilluslu hücre sayısında azalma, hücreler arası mesafede genişleme ve silyalı hücrelerin sekretuar fonksiyon kazandıkları saptandı.

**Sonuç:** Effüzyonlu otitis medialis hastaların nazal kavitelelerinde demonstre edilen enflamatuvar değişiklikler, enflamasyonun orta kulağa kısıtlı kalmadığını, burun mukozasında da yaygın olduğunu ortaya koymaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Effüzyonlu Otitis Media, Nazal Kavite, İnflamasyon.

**SUMMARY: Aims:** Otitis media with effusion is a frequent cause of hearing loss in the pediatric population and it affects the entire upper respiratory tract in this study we showed inflammatory changes of the nasal mucosa by electron microscope in children with otitis media with effusion.

**Materials and Methods:** Biopsy specimens of the nasal mucosa from the middle turbinates of 15 children with otitis media with effusion were examined by electron microscopy and the results were compared with those from 10 healthy children.

**Findings:** Compared to the healthy subjects electron microscopic examinations of biopsy specimens showed degeneration of epithelium, reduction in the number of ciliated cells, widening of intercellular space and beginning of secretory function in the ciliated cells.

**Results:** Inflammatory changes of the nasal cavity in patients with otitis media with effusion showed that these changes are not only limited to nasal cavity in patients with otitis media with effusion showed that these changes are not only limited to the middle ear but also spreads to the entire upper respiratory tract.

**Key Words:** Otitis media with effusion, nasal cavity, Inflammation

### GİRİŞ VE AMAÇ

Effüzyonlu otitis media (EOM), çocukluk çağında en sık işitme kaybı nedeni olan, orta kulakta negatif basınç ve sıvı birikimi ile seyreden bir hastalıktır. Çok uzun süredir bilinen bir tablo olmasına karşın etyopatogenezi tam olarak aydınlanamamıştır.

EOM'nın etyolojisi ile ilgili belli başlı vakum teorisi, enfeksiyon-enflamasyon teorisi ve klirens yetmezliği teorileri ileri sürülmüştür (1-20). Günümüzde geçerliliğini koruyan Senturia'nın enfeksiyon-enflamasyon teorisi ve Sade'nin kürens yetmezliği teorisinin birlikte ele alınmasının gerektiğini düşünmekteyiz. EOM'da uzun yıllar effüzyonun steril olduğu sanılıyordu, ancak daha sonraki çalışmalarda orta kulak effüzyonunda birçok patojen mikroorganizmanın izole edilmesi, klinik çalışmalarda EOM'da izole edilen bu ajanlara etkili antibiyotiklerin kullanımının plaseboya

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

(\*\* ) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı - ADANA

(\*\*\*) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı - MERSİN

göre daha etkin bir tedavi sağlaması, bazı çalışmalarda EOM'lı hastaların nazofarenkslerinden üretilen bakterilerin orta kulak sıvısından elde edilenlerle uyumlu olması bunun günümüzde geçerli bir görüş olmadığını desteklemektedir (2-7). Birçok vakada en önemli faktör olduğunu düşündüğümüz kronik bakteriyel veya viral bir enfeksiyon hem eksudasyona yol açacak hem de oluşturacağı metaplazik değişiklikler, goblet hücre artışı ve özellikle silyalı hücrelerdeki azalma, biriken sekresyonun orta kulaktan temizlenmesini geciktirerek effüzyonun kronikleşmesine yol açacaktır.

Üst solunum yolu (ÜSY) epiteli belli bir sınırla ayrılmadığı için bu bölgenin enfeksiyonu, sadece orta kulakta veya burun mukozasında kısıtlı kalamayacaktır. Gerçekten akut rinojenik bir enfeksiyona hemen her zaman sinüs enfeksiyonu ve çoğu kez orta kulak enfeksiyonu eşlik etmektedir. Akut otitis medianın (AOM) çoğu vakada viral kaynaklı bir ÜSY enfeksiyonunun komplikasyonu sayılabileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur ve AOM'nın viral enfeksiyonun önlenmesi ile önüne geçilebileceği gösterilmiştir (3-15). Orta kulakta kronik bir enfeksiyon ise östaki tüpü açıksa farenksi etkileyebilmektedir. Nitekim daha önce kliniğimizde yapılan çalışmalarda EOM'lı hastaların orta kulak ve östaki tüpünün nazofarengeal orifisinden alınan mukoza örneklerinde ultrastrüktürel düzeyde mukosilyer transport sisteminde ve sekretuar yapıdaki değişiklikler gösterilmişti (4-10). Bu çalışmanın devamı niteliğindeki bir diğer çalışmada ise EOM'lı hastalarda adenoid dokusunun bir enfeksiyon odağı oluşturarak gerek antijenik uyarımlarla gerek diğer enfeksiyöz reaksiyonlar ile bağlantılı olarak orta kulağı asendan yolla etkileyebileceğini düşündüren bulgular elde edilmişti (11).

Bu çalışma, yukarıda bahsedilen morfolojik çalışmalarımızın devamı niteliğindedir ve daha önce demonstre ettiğimiz enflamatuvar değişikliklerin, nazal kavitede de yaygın olduğu inancıyla, hastaların ÜSY'nda süregelen latent enfeksiyonun ve bakteriyel rezervuarın asendan yolla orta kulağı etkileyebileceği hipotezine dayanmaktadır. Bu düşünce ile EOM'lı vakalarda orta kulaktaki effüzyon ile burun mukozasındaki iltihabi değişiklikler arasındaki ilişkiyi saptamak amacı ile EOM'lı vakalarımızın burun mukozalarını elektron mikroskopik yöntemlerle değerlendirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında 1993-1996 yılları arasında EOM tanısı konan 15 hasta ile hiçbir ortak ya da ÜSY enflamasyonu olmayan 10 sağlıklı çocuk üzerinde prospektif olarak yapıldı.

Çalışma grubuna alınan hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve kulak burun boğaz muayenesi yapıldı. Son bir ay içinde akut ÜSY enfeksiyonu geçirilmiş olan veya muayene sırasında akut ÜSY enfeksiyon bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tamamına saf ses odyometrisi (M 142 Viennetone) ve akustik empedans ölçümleri (Interacoustics AZ7) yapıldı.

Hasta grubumuzu en az 8 haftalık medikal tedaviye rağmen düzelme göstermeyen ve ventilasyon tüpü takılması planlanan vakalar oluşturdu. Kontrol grubunu oluşturan çocuklarımız hava yoluna yabancı cisim aspire edenler arasından seçildi. Aileler bilgilendirildikten sonra operasyon sırasında orta konka lateralinden 3 mm'lik forceps ile elektron mikroskopik inceleme için biyopsiler alındı. Elektron mikroskopik değerlendirme aynı histolog tarafından specimenlerin hangi gruba ait olduğu bilinmeden yapıldı. Boyanan kesitler ZEISS E.M. 10 B ve ZEISS E.M. 900 Elektron Mikroskopları ile incelendi.

## BULGULAR

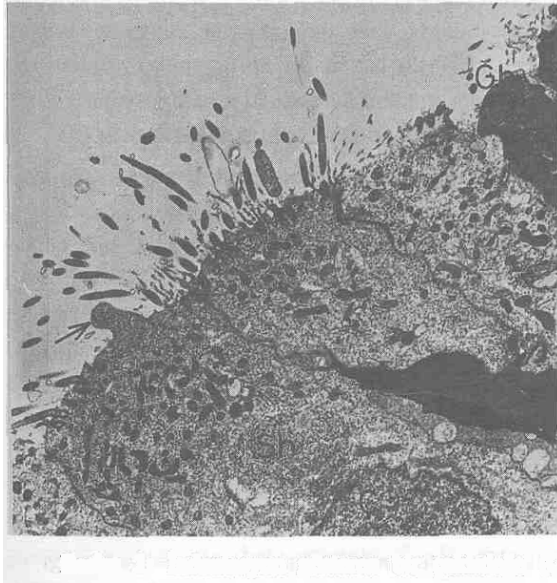
### Kontrol Grubu:

Bu grupta 4 kız (%40), 6 erkek (%60) çocuk yer almaktaydı. Hastaların yaş aralığı 4 ile 14 yaş olup ortalaması 7.9 idi. Kontrol vakalarımızın tümünün otoskopik muayeneleri doğaldı. Bu vakaların işitme eşikleri normal sınırlarda olup timpanogram eğrileri ise tip A idi. Kontrol grubundan elde edilen biyopsi materyallerinin elektron mikroskopik incelemesinde yüzey epitelinin psödostratifiye silyalı prizmatik tip olduğu, başlıca silyalı hücreler, goblet hücreleri, mikrovilluslu hücreler ve bazal hücrelerden oluştuğu görülmekteydi. Hücreler çekirdek ve sitoplazmik organeller yönünden genellikle normal yapılarını korumaktaydılar. Mikrovilluslu hücrelerde ise apikal yüzeyde uzanan mikrovillusların yapısal ve sayısal olarak normal histolojik özelliklere sahip buldukları izlenmekteydi.

Hastalarımızın 10 tanesi kız (%66.3) ve 5 tanesi ise erkek (%33.3) idi ve yaşları 4 ile 14 arasında olup ortalama 7.8 idi. Yapılan otoskopik muayenede hastalarımızın hepsinde bilateral EOM mevcuttu. Odyolojik testlerde; hastaların tümünde bilateral iletim tipi işitme kaybı belirlendi. Her iki kulak değerlendirildiğinde yapılan saf ses odogramında 500, 1000, 2000 Hz'de belirlenen saf ses ortalamaları 18 dB ile 40 dB arasında değişmekte olup ortalaması 30.5 db. akustik empedansmetre ile 30 kulakta Tip B eğrisi elde edildi.

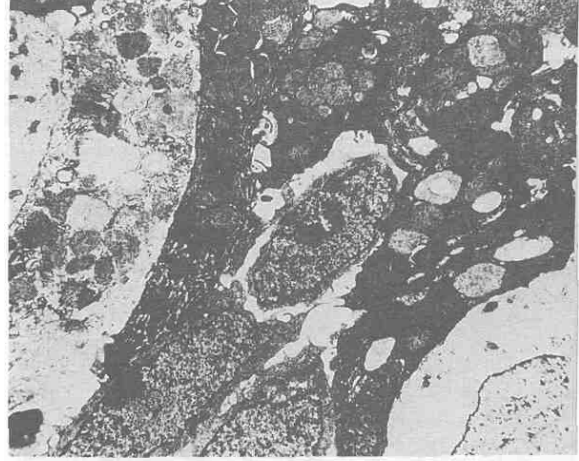
EOM'lu hastalardan alınan biyopsi materyallerinin elektron mikroskopik incelenmesinde yüzey epiteli hücrelerinde orta-ileri derecede yapısal değişikliklerin bulunduğu gözlenmekteydi.

İncelenen mikrograflarda silyalı hücrelerin sayısında azalma bulunmakla beraber silyaların normal mikrotübül yapısına sahip oldukları izlenmekteydi. Bazı silyalı hücrelerin sitoplazmalarında ise mitokondriyonların matrikslerinin lizise uğradığı, endoplazmik retikulum sisternaları belirgin olarak genişlediği ve sitoplazmaya vakuollü bir görünüm kazandırdığı gözlemlendi. Silyalı hücrelerin apikal sitoplazmalarının lümene doğru çıkıntılar oluşturduğu ve bazı hücrelerin apikal sitoplazmalarının ince granüler yapıda sekretuar materyal ile dolu olduğu ve membranöz yapılar içerdiği izlenmekteydi (Resim 1).

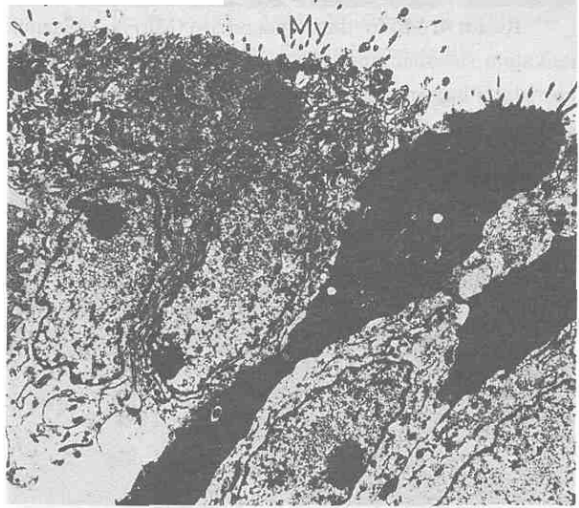


**Resim 1:** Indentasyon gösteren bir çekirdeğe (Ç) sahip silyalı hücrelerin (Sh) apikal sitoplazmasının lümene doğru bir çıkıntı oluşturduğu (ok) görülmektedir. Goblet hücresi (Gh). X 8.000.

Mikrograflarda normal görünümlü goblet hücreleri yanında yer yer yapısal değişiklikler gösteren goblet hücrelerinin varlığı da izlenmekteydi. Yüzey epitelinde bulunan mikrovillu hücrelerin genellikle normal yapılarını korudukları ancak bazı bölgelerde mikrovillusların azalarak yer yer kayboldukları ya da dejeneratif değişiklikler gösterdikleri gözlenmekteydi (Resim 2, 3).



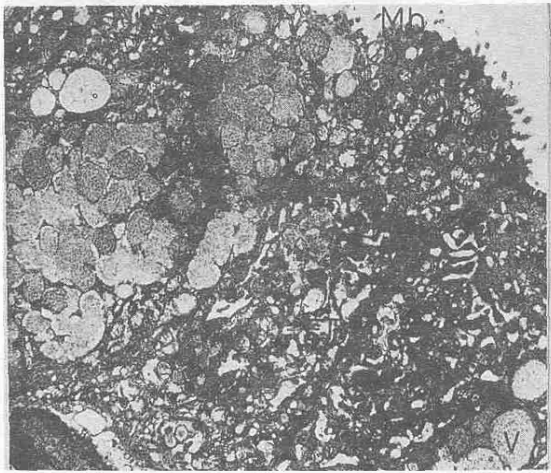
**Resim 2:** Yüzey epitelini oluşturan hücrelerin dejeneratif değişiklikler gösterdiği izlenmektedir. Çekirdek (Ç). X 6.000.



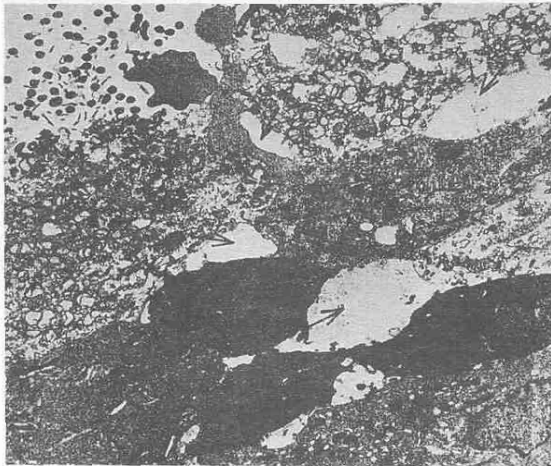
**Resim 3:** Hücre yüzeyinde mikrovillus (Mv) sayısının azaldığı ve yer yer kaybolduğu dikkati çekmektedir. X 8.100.

Hücrelerin apikal sitoplazmalarının ince granüler yapıda bir salgı materyali ile dolu olduğu gözlen-

mekteydi. (Resim4) Hücrelerarası bölgelerde ince granüler yapıda içeriğe sahip vakuoller oluşumların bulunduğu da dikkati çekmekteydi. Bazal lamina üzerinde yerleşim gösteren bazal hücrelerin çekirdekleri heterokromatinden zengin olup hücrenin büyük bir kısmını kaplamaktaydı. Bazı mikrograflarda ise yüze epitelinin yer yer harabiye uğradığı ve bu bölgelerde hücreler arasında geniş boşlukların oluştuğu ve sitoplazmik organellerinde dejeneratif değişikliklerin bulunduğu görülmekteydi (Resim 5). Bazı alanlarda orta konka lümeninde hücre kalıntıları ve içleri ince granüler materyal ile dolu keseciklerin varlığı dikkat çekmekte idi.



**Resim 4:** Mikrovilluslu hücrelerin (Mh) endoplazmik retikulum sistemlerinin (ER) genişlediği ve apikal sitoplazmaların ince granüler yapıda sekretuar materyal içerdiği görülmektedir. Vakuoller (V). X 8.800.



**Resim 5:** Epitel hücrelerinin sitoplazmik organellerinde ileri derecede yapısal değişiklikler geliştiği ve hücreler arasında geniş boşlukların oluştuğu (oklar) izlenmektedir. X 8.800.

## TARTIŞMA:

EOM'nun etyolojisini açıklamak için ortaya atılan enfeksiyon enflamasyon ve klirens yetmezliği teorileri güncelliğini korumaktadır.(16,17) Biz bu iki teorinin birlikte ele alınmasının gerektiğini düşünmekteyiz. Enfeksiyonun orta kulağı etkilemesi ile başlayan sıvı birikimi yine enfeksiyona bağlı olarak siliyer transport sisteminin de bozulması ya da yetersiz kalması sonucu kalıcı bir hal alacaktır. Bu nedenle enfeksiyon-enflamasyon ve klirens yetmezliği teorilerinin birbirlerini tamamlayıp bir kısır döngüye yol açtığı kanısındayız. Enflamasyonun sadece orta kulakta değil adenoid dokusu ve sinüsler de dahil olmak üzere tüm ÜSY'nda olduğu ileri sürülmüştür.(11,15) Literatürdeki çalışmalarda EOM'lı hastalarda %43 ile 78 oranları arasında sinüzitin tespit edilmesi enflamasyonun ÜSY'da yaygın halde bulunduğunu desteklemektedir. (5,6) Gerçekte ÜSY epitel bir bütündür ve kompartmanlar arasında belli bir sınır yoktur.(19) Adenoid dokusunun bir enfeksiyonu kolayca orta kulak, burun ve paranasal sinüslere yayılacaktır. Benzer şekilde sinüslerde yer alan bir enfeksiyonun izleri de burun mukozasında görülebilir.

Çalışmamızda, EOM'lı hastaların orta konkalarından alınan biyopsi materyallerinin incelenmesinde epitel içerisindeki hücrelerin büyük kısmını oluşturan silyalı hücrelerde değişik derecelerde dejeneratif değişiklikler izlendi. Bu hücrelerde endoplazmik retikulum sistemleri belirgin şekilde genişlemiş olup mitokondriyonlarda litik değişiklikler saptandı. Benzer şekilde, EOM'lı hastaların burun mukozasından alınan doku örneklerinde bazı silyumlarda yapısal değişikliklerin varlığı daha önceden bildirilmiştir.(9)

Epitel içerisinde goblet hücrelerinin müsjen granülleri dışında silyalı ve mikrovilluslu hücrelerin apikal sitoplazmalarında da müköz yapıda sekretuar materyalin bulunduğu gözlemlendi.

Bu hücrelerin epitel içerisinde az sayıda gözlenen goblet hücrelerinin salgısının kompanse edilebilmesi amacıyla enfeksiyonun yaratmış olduğu uyarılma sekonder olarak geliştiği ve sekresyon fonksiyonuna katkıda buldukları düşünüldü. Bu görüşü destekleyen çalışmalardan biride, bazal hücrenin, nazal mukozadaki hücrelerin normal aktivitesinin ve epitel bütünlüğünün sağlanmasında rol oynadığı ve stem hücrenin az differansiye formu olup gerektiğinde goblet veya silyalı hücrelere dönüşebildiği rapor edilmiştir.(9) Ayrıca Tanaka ve İnakaki çalışmaların-

da silyalı hücrelerin goblet hücrelerine benzer yapıda salgı yapabileceklerini rapor etmişlerdir.(8,18)

Mikrografların bazılarında mikrovilluslu ve silyalı hücrelerin arasında ince granüler bir içeriğe sahip, membranla çevrili vakuoler yapıların varlığı dikkat çekmekte idi. Bu vakuoler yapılar içerisinde herhangi bir sitoplazmik oluşum bulunmamakta olup orta konka serbest yüzünde gözlenen keseciklerin içeriği ile benzer özelliklere sahip olduğu görülmekte idi. Dolayısıyla bu vakuoler yapıların daha sonra buldukları bölgeden serbest yüze doğru ilerleyerek atıldıkları düşünüldü. Nitekim daha önce kliniğimizde EOM'lı hastalarda yapılan bir çalışmada benzer yapıların üstaki tüpünün epitelyal hücreleri arasında da gözlemlendiği belirtilerek, lenfositlerin sitoplazmik çıkıntıları ile olan benzerliklerinden ötürü bu hücrelerinde antijenik uyarıya cevaben oluşan immün savunma reaksiyonlarında rol oynayabilecekleri ileri sürüldü.(11)

Inagaki ve arkadaşları horse-radish-peroksidazı (HRP) kullanarak insan nazal mukozal hücreleri arasındaki sıkı bağlantı bölgelerini incelemişlerdir.(8) Kronik sinüzitli hastalarda HRP'ye hücreler arası mesafede rastlamışlar, ancak normal insanların burun mukozalarında bunu görmemişlerdir. Buna bağlı olarak da kronik sinüzitte hücreler arasındaki bağlantıların oldukça gevşediğini ileri sürmüşlerdir. Yapılan çeşitli çalışmalarla nazal mukozada epitelyal defekte sıklıkla rekürren sinüzit ve rekürren AOM'lı hastalarda rastlanıldığı bildirilmiştir.(14) Çalışmamızda elde edilen mikrografların bazılarında yüzey epitelinde ileri derecede dejenerasyon, hücrelerarası mesafelerde genişleme, hücreler arasında geniş boşlukların oluşması, mikrovillus yapısında bozulma ve sayılarında azalma meydana gelen mukozal harabiyetin bir göstergesi olarak düşünüldü. Epitel tabakasında meydana gelen hücre harabiyeti sonucunda bazal membran ortaya çıkar ve böylece mikroorganizmalar ve toksinleri damarlanması fazla olan lamina propria daha kolay geçer.(9) Hücreler arasındaki bu açıklıklar da enfeksiyöz ajanların daha derin tabakalarla temas süresinin artmasına neden olmaktadır. Enfeksiyonu takiben silyalı hücrelerin ve goblet hücrelerin rejenerasyonu yavaştır ve in vitro çalışmalarda bu rejenerasyon 3 haftada meydana gelmektedir. Bu iyileşme döneminde enfeksiyon riski artmaktadır. Sık tekrarlayan ataklar enflamasyonun kronikleşmesine neden olarak kısır bir döngü oluşturur.(9)

Sonuç olarak; hastaların burun biyopsilerinde yüzey epitelinde ileri derecede dejenerasyon, hücre sayısında azalma, hücreler arası mesafede genişleme, epitel hücrelerinin sekretuar fonksiyon kazanmaları ve sekresyon artışı gibi bulguların enfeksiyona bağlı olarak meydana gelen mukozal harabiyetin bir göstergesi olduğu sonucuna varıldı. EOM'lı hastaların nazal kavitelelerinde demonstre edilen enflamatuvar değişiklikler, EOM etiolojisinde rol aldığına inandığımız enfeksiyon-enflamasyon ve klirens yetmezliği teorilerini desteklemekle kalmayıp, EOM'da bu değişikliklerin orta kulağa kısıtlı kalmadığını, burun mukozasında da yaygın olduğunu ortaya koymaktadır.

**Yazışma Adresi:** Dr. Barlas AYDOĞAN  
Çukurova Üniversitesi  
KBB ABD  
Balcalı, 01330 ADANA

## KAYNAKLAR

1. AKYILDIZ N (ed): Kulak hastalıkları ve mikroşirürjisi (1. baskı). Ankara, Ongun Matbaası, 1977.
2. CANBAY E, ALMAÇ A, MÜDERRİS S, et al. Seröz otitis medialı çocuklarda nazofarinks bakteriel florası. Türk ORL Arşivi 29: 396-397; 1991.
3. CLEMENTS DA, LANGDON L, BLAND C, WALTER E. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30 month children in day care. Arch Pediatr Adolesc Med 149: 1113-7; 1995.
4. ÇETİK F, KAYA M, GÖKÇE G, et al. Ultrastructure of the nasopharyngeal orifice of the eustachian tube in otitis media with effusion. 15<sup>th</sup> World Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surger, İstanbul, 1993.
5. FUJITA A, HONJO I, KURATA K et al. Refractory otitis media with effusion from viewpoints of eustachian tube dysfunction and nasal sinusitis. Am J Otolaryngol 14(3): 187-190; 1993.
6. GROTE JJ, KUIJPERS W. Middle ear effusion and sinusitis. J Laryngol Otol 94: 177-183; 1980.

7. HOŞAL N. Seröz otitis medianın etyolojisi üzerine çalışmalar. Ankara Üniversitesi Hacettepe Tıp Fakültesi Doçentlik tezi, Ankara 1966.
8. INAGAKI M, SAKAKURA Y, ITOH H, et al. Macromolecular permeability of the tight junctions of the human nasal mucosa. *Rhinology* 23: 213-221; 1985.
9. JORGENSEN F, PETRUSON B, HANSSON H-A. Extensive variations in nasal mucosa in infants with and without otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115: 571-580; 1989.
10. KIROĞLU F, KAYA M, ÖZŞAHİNOĞLU C, et al. Changes of middle ear mucosa in secretory otitis media treated with ventilation tubes. *Acta Otolaryngol* 110:266-273; 1990.
11. KIROĞLU MM, ÖZŞAHİNOĞLU C, AYDOĞAN B, OKUR E. Effüzyonu otitis media ve adenoid dokusu: ışık mikroskopik, immünohistokimyasal, enzim biyokimyasal ve elektron mikroskopik bulgular. 23. Türk Ulusal Otorinolarenjoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Kongresi, 1995, Antalya.
12. LIU YS, LIM DJ, LONG RW, et al, Microorganisms in chronic otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 25 (suppl 85): 245; 1976.
13. MANDEL EM, HOWARD ER, BLUESTONE CD, et al. Antibiotic for otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97 (suppl 133, Pt 2): 51-52; 1988.
14. PETRUSON B, HANSSON H-A, KARLSSON G. STRUCTURAL aspects of cells in the nasal mucociliary system. *Arch Otolaryngol* 110: 576-581; 1984.
15. RUUSKANEN O, HEIKKINEN T. Viral bacterial interaction in acute otitis media. *Pediatr Infect*
16. SADE J (ed):Secretory otitis media and its sequelae (First ed). New york, Churchill Livingstone, 1979.
17. SENTURIA BA, GESSERT CF, CARR CD, BAUMANN ES. Studies concerned tubotympanitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 67: 440 - 467; 1958.
18. TANAKA K, SAITO J, OHASHI M, et al. Histopathology of otitis media with effusion. An electron microscopic study of human temporal bones. *Arch Otorhinolaryngol* 10: 208 - 213; 1986.
19. TOS M. Anatomy and histology of middle ear. *Clin Rev Allergy* 2: 267 - 284; 1984.
20. TOS M, HOLM-JENSEN S, SORENSEN CH, MO, GENSEN C. Spontaneous course and frequency of secretory otitis in 4-year old children. *Arch Otolaryngol* 108: 4-10; 1982.