



Artikel Penelitian

HUBUNGAN INFENSI SALURAN PERNAFASAN AKUT BAGIAN ATAS DENGAN OTITIS MEDIA AKUT PADA ANAK

RELATIONSHIP TO ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS WITH ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN

Aditiya Yuda Perkasa Alam Simbolon^a, Aulia Novasyra^a

^aFakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara, Medan, Sumatera Utara, 20146, Indonesia

Histori Artikel

Diterima:
11 Agustus 2024

Revisi:
7 September 2024

Terbit:
10 September 2024

A B S T R A K

Otitis Media Akut (OMA) merupakan penyakit kedua tersering pada masa kanak-kanak setelah Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA) bagian atas. Prevalensi OMA di setiap negara bervariasi, berkisar antara 2,3 - 20%. OMA berhubungan dengan ISPA bagian atas, di mana 94% pasien penderita ISPA bagian atas akan menjadi OMA. Satu dari 3 anak yang terserang ISPA bagian atas akan mengalami OMA setelahnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ISPA bagian atas sebagai faktor predisposisi terjadinya OMA. Penelitian ini menggunakan studi observasi dalam bentuk analitik dengan desain potong lintang. Pemilihan subjek penelitian dilakukan secara *non probability consecutive sampling*. Penderita ISPA bagian atas dan non ISPA bagian atas yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dinilai hubungannya dengan kejadian OMA. Dari 42 orang subjek yang mengalami ISPA bagian atas terdapat 31 orang (73,8%) dengan OMA, sementara itu dari 42 orang subjek tanpa ISPA bagian atas terdapat 7 orang (16,7%) dengan OMA. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ISPA bagian atas dan OMA ($p<0,05$). Kesimpulan penelitian ini adalah adanya hubungan antara ISPA bagian atas dan OMA pada anak.

Kata Kunci

Otitis Media Akut (OMA),
Infeksi Saluran Pernafasan
Akut (ISPA),
faktor predisposisi,
anak-anak

A B S T R A C T

Acute Otitis Media (AOM) is the second most common disease in childhood after Upper Respiratory Tract Infections (URTI). The prevalence of AOM varies across countries, ranging from 2.3% to 20%. AOM is associated with URTI, with 94% of patients with URTI developing AOM. One in 3 children who suffer from URTI will subsequently experience AOM. This study aims to determine the relationship between URTI as a predisposing factor for the occurrence of AOM. This research uses an observational analytical study with a cross-sectional design. Subjects were selected using non-probability consecutive sampling. Patients with and without URTI who met the inclusion and exclusion criteria were assessed for their relationship with the occurrence of AOM. Of the 42 subjects with URTI, 31 subjects (73.8%) had AOM, whereas among the 42 subjects without URTI, 7 subjects (16.7%) had AOM. This indicates a statistically significant relationship between URTI and AOM ($p<0.05$). The conclusion of this study is that there is a relationship between URTI and AOM in children.

Korespondensi

Tel.
(+62)8116596069
Email:
aditya.simbolon@fk.uisu.ac.id

PENDAHULUAN

Otitis media akut (OMA) merupakan infeksi bakteri yang paling sering terjadi pada anak, menyerang hingga 75% anak di bawah usia 5 tahun. *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae* merupakan 80% bakteri yang menjadi penyebab terjadinya OMA. OMA dapat menimbulkan berbagai komplikasi seperti abses *sub-periosteal* sampai komplikasi berat seperti meningitis dan abses otak.¹ Prevalensi OMA di setiap negara bervariasi, berkisar antara 2,3 - 20%. Berbagai studi epidemiologi di Amerika Serikat (AS), dilaporkan prevalensi terjadinya OMA sekitar 17-20% pada 2 tahun pertama kehidupan.² Di Indonesia, banyak anak berusia sekolah yang didiagnosis dengan OMA.³ Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Sumatera Utara didapati prevalensi OMA sebanyak 2,2% dengan usia terbanyak adalah 1-5 tahun sebanyak 45,9%.⁴

Infeksi saluran pernafasan akut (ISPA) merupakan penyebab tersering kematian pada anak di bawah usia 5 tahun di seluruh dunia. Setiap tahunnya ISPA menyebabkan 15% kematian anak usia di bawah 15 tahun secara global. ISPA juga merupakan penyebab tersering kunjungan ke rumah sakit pada usia anak-anak. Setiap tahunnya lebih dari 12 juta anak dengan ISPA berat akan berobat ke rumah sakit.⁵ ISPA bagian atas adalah infeksi yang disebabkan oleh virus dan bakteri termasuk nasofaringitis atau *common cold*, faringitis akut, rinitis, dan sinusitis.⁶ ISPA bagian atas adalah penyakit yang disebabkan oleh berbagai virus, adalah penyakit yang sering muncul secara universal. Penyakit ini sangat rentan menyerang anak-anak. Infeksi

ini biasanya disebabkan oleh virus dan merupakan *self-limiting disease*.⁷

OMA berhubungan dengan ISPA bagian atas, di mana 94% pasien ISPA bagian atas akan menjadi OMA. Satu dari tiga anak yang terserang ISPA bagian atas akan mengalami OMA setelahnya.⁸ ISPA bagian atas akan menyebabkan nasofaringitis dan akan mengganggu fungsi tuba eustachius, karena posisi nasofaring yang dekat dengan telinga, infeksi dapat menyebar ke telinga dikarenakan abnormalitas sistem mukosiliar dan gangguan fungsi tuba eustachius sehingga akan terjadi tekanan negatif pada telinga tengah yang menarik mukus nasofaring ke dalam telinga tengah⁹, hal ini lah yang menyebabkan mengapa ditemukan bakteri seperti *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza*, dan *Moraxella catarrhalis* pada cairan OMA.¹⁰ Tingginya prevalensi ISPA bagian atas yang menyebabkan otitis media menjadi penyakit yang sering dijumpai pada bagian pediatri.¹¹ Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan ISPA bagian atas sebagai faktor predisposisi terjadinya OMA pada pasien anak-anak di rumah sakit rujukan Sumatera Utara.

METODE

Penelitian ini dilakukan dengan metode studi observasi dalam bentuk analitik dengan desain penelitian potong lintang (*cross sectional study*) untuk menilai hubungan antara ISPA dengan OMA. Penelitian dilakukan di klinik rawat jalan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan dan Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara. Subjek penelitian adalah pasien ISPA bagian

atas dan Non ISPA bagian atas yang datang ke klinik rawat jalan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan (RSUPHAM) dan Rumah Sakit Pendidikan Universitas Sumatera Utara (RSUSU) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi adalah pasien berusia di bawah 18 tahun dan bersedia diikutsertakan dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien yang didiagnosis menderita infeksi saluran pernafasan bawah dan dengan faktor predisposisi lain. Pemilihan subjek penelitian dilakukan secara *non probability consecutive sampling* yaitu berdasarkan kedatangan penderita ke poli rawat jalan Ilmu Kesehatan Anak RSUPHAM dan RSUSU. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan digunakan sebagai subjek penelitian. Analisis data dilakukan secara univariat untuk menampilkan karakteristik penderita, distribusi frekuensi penderita ISPA dan Non ISPA bagian atas, distribusi frekuensi penderita OMA dan Non OMA, gejala klinis OMA, dan stadium penderita OMA. Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji *chi square* untuk mengetahui hubungan ISPA bagian atas sebagai faktor predisposisi terjadinya OMA pada pasien anak-anak.

HASIL

Penelitian ini diikuti oleh sebanyak 42 orang subjek anak dengan ISPA bagian atas dan 42 orang subjek tanpa ISPA bagian atas. Pada Tabel 1 dapat dilihat subjek berjenis kelamin laki-laki dominan di dua kelompok studi, di mana terdapat 25 orang (59,5%) pada kelompok

dengan ISPA bagian atas dan 23 orang (54,8%) tanpa ISPA bagian atas.

Berdasarkan umur, pada kelompok subjek dengan ISPA bagian atas maupun tanpa ISPA bagian atas, kelompok umur terbanyak adalah kurang dari 3 tahun. Pada Tabel 1 dapat dilihat sebanyak 21 orang (50%) pada kelompok dengan ISPA bagian atas, dan 10 orang (23,8%) pada kelompok tanpa ISPA bagian atas.

Tabel 1. Karakteristik Demografi Penderita ISPA Bagian Atas

Karakteristik Responden	ISPA (n=42)		Non ISPA (n=42)	
	n	%	n	%
Jenis Kelamin				
Laki-laki	25	59,5	23	54,8
Perempuan	17	40,5	19	45,2
Kelompok Umur				
< 3 tahun	21	50	10	23,8
3 – 5 tahun	6	14,3	5	11,9
6 – 8 tahun	4	9,5	6	14,3
9 – 11 tahun	3	7,1	9	21,4
12 – 14 tahun	6	14,3	5	11,9
15 – 17 tahun	2	4,8	7	16,7

Pada Tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat sejumlah 38 orang subjek (45,2%) menderita OMA, dan 46 orang subjek (54,8%) tidak menderita OMA.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Penderita OMA

Penderita OMA	n	%
Ya	38	45,2
Tidak	46	54,8

Pada Tabel 3 dapat dilihat bahwa dari 38 subjek yang mengalami OMA, terdapat 21 orang berjenis kelamin laki-laki (55,2%), dan berjenis kelamin perempuan terdapat 17 orang (44,7%). Dari 38 subjek ini, yang berumur kurang dari 3

tahun merupakan kategori terbanyak sejumlah 14 orang (36,8%) yang mengalami OMA. Nyeri telinga adalah keluhan utama terbanyak yang disampaikan, yang terjadi pada 16 orang penderita (42,1%), diikuti keluhan telinga berair disampaikan oleh 14 orang penderita (36,8%), keluhan telinga penuh sebanyak 7 orang (18,4%). dan keluhan gangguan pendengaran dialami oleh 1 orang penderita (2,7%). Berdasarkan pemeriksaan telinga yang dilakukan, stadium terbanyak yang dialami oleh subjek dengan OMA adalah stadium perforasi sebanyak 14 orang (36,8%) diikuti stadium supurasi sebanyak 10 orang (26,3%), stadium oklusi sebanyak 8 orang (21,1%) dan stadium hiperemis sebanyak 6 orang (15,8%).

Tabel 3. Karakteristik Penderita OMA

Karakteristik Penderita	n	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	21	55,2
Perempuan	17	44,7
Kelompok Umur		
< 3 tahun	14	36,8
3 – 5 tahun	8	21,1
6 – 8 tahun	4	10,5
9 – 11 tahun	4	10,5
12 – 14 tahun	5	13,2
15 – 17 tahun	3	7,9
Gejala Klinis		
Gangguan Pendengaran	1	2,7
Nyeri Telinga	16	42,1
Telinga Berair	14	36,8
Telinga Penuh	7	18,4
Stadium		
Oklusi	8	21,1
Hiperemis	6	15,8
Supurasi	10	26,3
Perforasi	14	36,8

Pada Tabel 4 menunjukkan dari 42 orang subjek yang mengalami ISPA bagian atas

terdapat 31 orang (73,8%) dengan OMA, sementara itu dari 42 orang subjek tanpa ISPA bagian atas terdapat 7 orang (16,7%) dengan OMA. Dengan menggunakan uji *chi square* menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara ISPA bagian atas dan OMA ($p<0,05$).

Tabel 4. Hubungan ISPA dengan OMA

Variabel	OMA				p
	Ya		Tidak		
	n	%	n	%	
ISPA					
Ya	31	73,8	11	26,2	
Tidak	7	16,7	35	83,3	0,001*

*nilai $p<0,05$ dengan uji *chi square*

DISKUSI

Dari penelitian sebelumnya, didapatkan hasil bahwa balita yang positif mengalami ISPA bagian atas sebanyak 13 orang dinyatakan positif mengalami OMA, kemudian balita yang dinyatakan negatif mengalami ISPA sebanyak 10 orang dinyatakan tidak mengalami OMA, serta hanya 1 orang yang positif mengalami OMA. Hasil uji statistik menggunakan *chi square* didapatkan nilai $p<0,05$, dengan demikian hipotesis peneliti bahwa terdapat hubungan ISPA bagian atas pada balita dengan OMA yang dapat diterima.¹²

Penelitian lain menemukan bahwa dari 207 balita yang datang berobat ke puskesmas, didapatkan 74,88% positif ISPA bagian atas dan 25,12% negatif ISPA bagian atas serta didapatkan 16,43% positif OMA dan 83,57% negatif OMA. Dari hasil uji statistik *chi square* menunjukkan adanya hubungan antara ISPA

bagian atas dan OMA dengan *p-value* sebesar 0,002 ($p<0,05$).¹³

OMA terjadi karena faktor pertahanan tubuh terganggu. Sumbatan tuba eustachius merupakan faktor penyebab utama dari otitis media. Karena fungsi tuba eustachius terganggu, pencegahan invasi kuman ke dalam telinga tengah juga terganggu, sehingga kuman masuk ke dalam telinga tengah dan terjadi peradangan. Dikatakan juga bahwa pencetus terjadinya OMA adalah ISPA bagian atas.¹⁴ Dikemukakan bahwa kejadian komplikasi OMA khususnya pada anak, makin sering anak terserang ISPA, makin besar kemungkinan terjadinya OMA.¹⁵

Dari 38 subjek yang mengalami OMA, terdapat 21 orang berjenis kelamin laki-laki (55,2%) dan berjenis kelamin perempuan terdapat 17 orang (44,7%). Sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Taiwan dan di Saudi yang mendapatkan jenis kelamin laki-laki secara bermakna merupakan faktor risiko terhadap kejadian OMA.^{16,17} Jenis kelamin laki-laki memiliki hubungan yang bermakna sebagai faktor risiko terjadinya OMA pada tahun pertama kehidupan.¹⁸ Sejalan dengan penelitian yang mendapatkan bahwa anak laki-laki memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap penyakit infeksi. Hal ini dikaitkan kemungkinan adanya interaksi antara hormon seks dan keseimbangan sitokin T Helper 1 dan 2.¹⁹

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan di Nigeria yang mendapatkan rasio laki-laki terhadap perempuan adalah 1:1,2.²⁰ Sementara penelitian lain tidak mendapatkan adanya perbedaan prevalensi OMA yang signifikan berdasarkan jenis kelamin.²¹ Pada penelitian sebelumnya dilaporkan jenis kelamin

laki-laki lebih dominan pada kasus otitis media, dikatakan jumlah yang lebih besar ini dikarenakan paparan pekerjaan dan lingkungan. Dikatakan pula hal ini diduga berkaitan dengan pneumatisasi mastoid yang lebih kecil pada laki-laki. Namun mekanisme pasti yang dapat menjelaskan jenis kelamin merupakan faktor risiko terjadinya OMA sampai saat ini belum diketahui.²²

Dari 38 subjek penderita OMA, yang berumur kurang dari 3 tahun, terdapat 14 orang (36,8%) yang mengalami OMA. OMA merupakan salah satu penyakit infeksi yang paling umum terjadi pada anak di seluruh dunia. Dua dari 3 anak akan mengalami setidaknya 1 episode otitis media sebelum berusia 3 tahun. Berbagai angka prevalensi otitis media didapati di berbagai penjuru dunia. Bayi dan anak-anak memiliki risiko paling tinggi untuk terkena otitis media dengan prevalensi puncak berada pada usia 3 – 36 bulan.²³

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya, bahwa insiden OMA yang didiagnosis selama studi prospektif adalah 256/1000 orang pertahun. Dari insiden tersebut didapati puncak insiden tertinggi pada kelompok usia 0-2 tahun dibandingkan kelompok usia 3-5 tahun.²⁴ Tingginya prevalensi usia anak pada OMA disebabkan karena pada usia tersebut tuba eustachius anak belum berkembang mencapai ukuran dewasa, tuba eustachius lebih pendek dan letaknya lebih datar/ horizontal sehingga sekret dari nasofaring lebih mudah masuk telinga tengah. Tuba eustachius berkembang hingga mencapai ukuran seperti dewasa pada usia 7 tahun dengan panjang sekitar 36 mm, sedangkan pada bayi sekitar 18 mm. Pada orang dewasa,

tuba eustachius membentuk sudut 45° terhadap bidang horizontal, sedangkan pada bayi bervariasi dari horizontal hingga membentuk sudut sekitar 10° terhadap bidang horizontal. Sudut yang menghubungkan antara *tensor veli palatini* dan kartilago bervariasi pada bayi, sedangkan relatif stabil pada dewasa.²⁵

Pada penelitian ini nyeri telinga adalah keluhan utama terbanyak yang disampaikan penderita OMA, terjadi pada 16 orang penderita (42,1%), diikuti keluhan telinga berair disampaikan oleh 14 orang penderita (36,8%). Berdasarkan pemeriksaan telinga yang dilakukan, stadium terbanyak subjek penderita OMA adalah stadium perforasi sebanyak 14 orang (36,8%) diikuti stadium supurasi sebanyak 10 orang (26,3%). Penelitian lain yang dilakukan di Nigeria, mendapatkan gejala *otorrhea* dan otalgia sebanyak 20% dan 13%, sesuai dengan gejala utama dari OMA yaitu telinga yang terasa nyeri diikuti dengan telinga berair dan gangguan pendengaran.²⁶

Secara umum, pasien OMA datang dengan keluhan nyeri telinga (otalgia), demam, penurunan pendengaran, dan sekret purulent (*otorrhea*) yang keluar dari perforasi membran timpani. Pada bayi, kelompok usia tertinggi untuk cenderung terjadi OMA, gejala biasanya tidak jelas seperti gelisah, mudah marah, tidak mau makan, dan kadang kala disertai demam dan kejang.²⁷ Dari penelitian sebelumnya didapatkan bahwa OMA dan perforasi membran timpani pada umumnya terjadi pada anak dengan OMA berulang. Dapat disimpulkan bahwa risiko terjadinya perforasi membran timpani meningkat sejalan dengan semakin meningkatnya kejadian OMA berulang. Hampir

60% kejadian OMA akan terjadi di 2 tahun awal kehidupan.²⁸

KESIMPULAN

Penelitian ini mengidentifikasi adanya hubungan yang signifikan antara ISPA bagian atas dengan kejadian OMA pada anak-anak. Data menunjukkan bahwa anak-anak yang menderita ISPA bagian atas memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita OMA dibandingkan dengan anak-anak yang tidak menderita ISPA. Penelitian ini juga menemukan bahwa OMA lebih umum terjadi pada anak laki-laki dan anak-anak di bawah usia 3 tahun. Gejala utama yang dilaporkan oleh pasien OMA adalah nyeri telinga dan telinga berair, dengan stadium perforasi sebagai stadium yang paling sering ditemukan. Penelitian ini menegaskan pentingnya deteksi dini dan penanganan yang tepat terhadap ISPA bagian atas untuk mencegah perkembangan OMA dan komplikasi lebih lanjut.

DAFTAR REFERENSI

1. Hu T, Podmore B, Barnett R, et al. Incidence of acute otitis media in children < 16 years old in Germany during 2014–2019. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):204.
2. Hu T, Done N, Petigara T, et al. Incidence of acute otitis media in children in the United States before and after the introduction of 7-and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines during 1998–2018. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):294.
3. Darmawan AB, Dewantari AK, Putri HFM, Wiyatno A, Wahyono DJ, Safari

- D. Identification of the viral pathogens in school children with acute otitis media in Central Java, Indonesia. *Glob Pediatr Heal.* 2023;10:2333794X221149899.
4. Simbolon AYPA. Prevalensi Otitis Media Akut di Provinsi Sumatera Utara. 2019.
5. Chen J, Hu P, Zhou T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of acute respiratory tract infections among hospitalized infants and young children in Chengdu, West China, 2009–2014. *BMC Pediatr.* 2018;18:1-8.
6. Wang DY, Eccles R, Bell J, et al. Management of acute upper respiratory tract infection: the role of early intervention. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(12):1517-1523.
7. Scotta MC, Chakr VCBG, de Moura A, et al. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2016;80:45-56.
8. Zakiyyah MT, Arifuddin ATS, Raihanah AT. Literature Review: The Relationship Of Upper Respiratory Tract Infections With Acute Otitis Media In Children. *J EduHealth.* 2024;15(02):1109-1116.
9. Chonmaitree T, Trujillo R, Jennings K, et al. Acute otitis media and other complications of viral respiratory infection. *Pediatrics.* 2016;137(4).
10. Jervis-Bardy J, Carney AS, Duguid R, Leach AJ. Microbiology of otitis media in Indigenous Australian children. *J Laryngol Otol.* 2017;131(S2):S2-S11.
11. Venekamp RP, Schilder AGM, van den Heuvel M, Hay AD. Acute middle ear infection (acute otitis media) in children. *bmj.* 2020;371.
12. Muhammady IF, Suherlan E, Septriana D. Hubungan Infeksi Saluran Pernapasan Atas dengan Otitis Media Akut Pada Balita di Puskesmas Mangunreja Kabupaten Tasikmalaya. *Pros Pendidik Dr.* 2019:508-517.
13. R. THT. Hubungan infeksi saluran pernapasan akut dengan otitis media akut pada anak bawah lima tahun di Puskesmas Kuta Alam Kota Banda Aceh. *J Kedokt Syiah Kuala.* 2011;11(3):157-167.
14. Folino F, Ruggiero L, Capaccio P, et al. Upper respiratory tract microbiome and otitis media intertalk: lessons from the literature. *J Clin Med.* 2020;9(9):2845.
15. Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, Yeung S. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines. *BMJ Open.* 2020;10(5):e035343.
16. Wang P-C, Chang Y-H, Chuang L-J, Su H-F, Li C-Y. Incidence and recurrence of acute otitis media in Taiwan's pediatric population. *Clinics.* 2011;66:395-399.
17. Zakzouk SM, Jamal TS, Daghistani KJ. Epidemiology of acute otitis media among Saudi children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;62(3):219-222.
18. Kaur R, Morris M, Pichichero ME. Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatrics.* 2017;140(3).

19. Gay L, Melenotte C, Lakbar I, et al. Sexual dimorphism and gender in infectious diseases. *Front Immunol.* 2021;12:698121.
20. Eziyi JAE, Oninla OA, Salawu TO. Ear infections in primary school children of south western Nigeria. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018;4(3):608.
21. Chidozie AH, Uchegbu U, Johnkennedy N, GC U, Catherine A. Effects of gender and seasonal variation on the prevalence of otitis media among young children in Owerri, Imo State Nigeria. *Int J Recent Sci Res.* 2015;6(6):4465-4467.
22. Enoksson F, Ruiz Rodriguez A, Peno C, et al. Niche-and gender-dependent immune reactions in relation to the microbiota profile in pediatric patients with otitis media with effusion. *Infect Immun.* 2020;88(10):10-1128.
23. Leung AKC, Wong AHC. Acute otitis media in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2017;11(1):32-40.
24. Liese JG, Silfverdal S-A, Giaquinto C, et al. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged < 6 years in European medical practices. *Epidemiol Infect.* 2014;142(8):1778-1788.
25. Schilder AGM, Chonmaitree T, Cripps AW, et al. Otitis media. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2(1):1-18.
26. Usonis V, Jackowska T, Petraitiene S, et al. Incidence of acute otitis media in children below 6 years of age seen in medical practices in five East European countries. *BMC Pediatr.* 2016;16:1-7.
27. Paul CR, Moreno MA. Acute otitis media. *Jama Pediatr.* 2020;174(3):308.
28. Marchisio P, Esposito S, Picca M, et al. Prospective evaluation of the aetiology of acute otitis media with spontaneous tympanic membrane perforation. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(7):486-e1.