

Kronik süpüratif otitis medialı hastalarda orta kulak kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları

Microorganisms isolated from middle ear cultures and
their antibacterial susceptibility in patients with chronic suppurative otitis media

Dr. H. Cem GÜL,¹ Dr. Ali KURNAZ,² Dr. Vedat TURHAN,³ Dr. Oral ÖNCÜL,³ Dr. Alahattin PAHSA⁴

Amaç: Bu çalışmada kronik süpüratif otitis mediaya neden olan mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntemler: Kronik süpüratif otitis media tanısı konan 70 hastanın (65 erkek, 5 kadın; ort. yaş 21.1±1.3; dağılım 19-25) orta kulak kültürlerinin bakteriyolojik sonuçları, etken mikroorganizmalar ve bunların antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların %14'ünde bakteri izole edilemedi. Altmış izolatta en sık karşılaşılan bakteri %23 oranıyla *Pseudomonas aeruginosa* idi. Bunu %18 ile *Staphylococcus aureus* ve %17 ile *Proteus* türleri izlemekteydi. *P. aeruginosa* suşlarının tamamı seftazidim ve imipeneme, %92'si siprofloksasine, %85'i amikasin ve gentamisine duyarlı bulundu. *S. aureus* suşlarının tamamı metisilin ve vankomisine, %91'i siprofloksasine, %73'ü sulbaktam-ampisiline, %63'ü gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazola duyarlıydı. *Proteus* türlerinin hepsi siprofloksasine, %90'ı seftazidime, %70'i imipenem ve gentamisine duyarlı idi.

Sonuç: Kronik süpüratif otitis media tedavisinde, mikroorganizma duyarlılığının önceden bilinmesi rasyonel antibiyotik kullanımına ve tedavi başarısına katkıda bulunacaktır.

Anahtar Sözcükler: Antibakteriyel ajan; mikrobiyal duyarlılık testi; otitis media, süpüratif/mikrobiyoloji/ilaç tedavisi.

Objectives: This study sought to determine causative microorganisms of chronic suppurative otitis media and their antibacterial susceptibility.

Patients and Methods: Bacteriologic results of middle ear swabs, agent microorganisms, and their susceptibility to antibiotics were evaluated in 70 patients (65 males, 5 females; mean age 21.1±1.3 years; range 19 to 25 years) with chronic suppurative otitis media.

Results: No bacteria were isolated in 14% of the patients. Of 60 patients in whom bacteria were isolated, the most common bacteria was *Pseudomonas aeruginosa* (23%), followed by *Staphylococcus aureus* (18%), and *Proteus* spp. (17%). *P. aeruginosa* strains were susceptible to ceftazidime and imipenem (100%), ciprofloxacin (92%), and amikacin and gentamycin (85%); *S. aureus* strains were susceptible to methicillin and vancomycin (100%), ciprofloxacin (91%), sulbactam-ampicillin (73%), and gentamycin and trimethoprim-sulfamethoxazole (63%). *Proteus* strains were susceptible to ciprofloxacin (100%), ceftazidime (90%), and imipenem and gentamycin (70%).

Conclusion: Appropriate knowledge of antibacterial susceptibility of microorganisms will contribute to rational antibiotic usage and the success of treatment for chronic suppurative otitis media.

Key Words: Anti-bacterial agents; microbial sensitivity tests; otitis media, suppurative/microbiology/drug therapy.

◆ Gümüşsuyu Asker Hastanesi, ¹Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, ²Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği (Departments of ¹Infectious Diseases and ²Otolaryngology, Gümüşsuyu Military Hospital), İstanbul; ³GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği (³Department of Infectious Diseases, Haydarpaşa Training Hospital of GATA), İstanbul; ⁴GATA Ankara Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği (⁴Department of Infectious Diseases, Ankara Training Hospital of GATA), Ankara, all in Turkey.

◆ Dergiye geliş tarihi - 29 Ocak 2005 (Received - January 29, 2005). Düzeltme isteği - 5 Temmuz 2005 (Request for revision - July 5, 2005). Yayın için kabul tarihi - 5 Ağustos 2005 (Accepted for publication - August 5, 2005).

◆ İletişim adresi (Correspondence): Dr. H. Cem Gül. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, 06018 Etilik, Ankara, Turkey. Tel: +90 0312 - 304 43 08 Faks (Fax): +90 0312 - 304 43 00 e-posta (e-mail): hcgul@yahoo.com

Kronik süperatif otitis media (KSOM), tubotimpanik veya attikoantral bölgenin çoğunlukla karışık bakteriyel florayla birlikte oluşan enfeksiyonudur.^[1] Kronik süperatif otitis media özellikle çocukluk yaş döneminde sık geçirilen ve yetersiz tedavi edilen akut süperatif otit, rinosinüzit ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının bir sonucu olarak gelişebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990 yılında 24.5 milyon kişiye otitis media tanısı konulmuş ve bunların büyük bir çoğunluğunun 15 yaşından küçük çocuklar olduğu gösterilmiştir. Kronik süperatif otitis media hemen her yaş grubunda gelişen işitme kayıplarının en önemli nedenidir.^[2]

Kronik süperatif otitis mediada, çoğu kez aerop ve anaerop bakteriler bir arada bulunur ve tedavisi ciddi sorunlara yol açar. Antibakteriyel tedavinin yeterli doku konsantrasyonu sağlayacak şekilde yüksek doz kullanılması, uygun süre devam edilmesi ve etki spektrumunun da olası etkenleri kapsamaması gerekmektedir. Olası etkenlerin tubotimpanik veya attikoantral bölgeyle kemik dokusunda latent kalabilmeleri ve komşuluk ya da hematogen yolla yayılım sonucu yeni enfeksiyon ataklarına neden olabilmeleri KSOM tedavisinde önemli bir sorundur. Kronik süperatif otitis media tedavisinde amaç nekrotik dokulardan ve enflamatuvar aktiviteden tamamen arındırılmış kuru bir kulak elde edebilmektir. Bu nedenle tedavinin başarıya ulaşmasında KSOM'ye neden olan patojenler ve antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi önemlidir.

Bu çalışmada üç aydan fazla KSOM öyküsü bulunan olgularda aerop mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Aralık 2002 ve Ekim 2003 tarihleri arasında, üç aydan fazla süre bir tedavi kurumu tarafından izlenen, bu sürede en az üç kez kulak enfeksiyonu nedeniyle tedavi gören ve kulak zarı sağlam olmayan 70 hasta (65 erkek, 5 kadın; ort. yaş 21.1±1.3; dağılım 19-25) KSOM tanısıyla çalışmaya alındı.^[3,4] Öyküsünde son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı olanlar, herhangi bir nedenle hastanede yatanlar, otoskopik muayenelerinde kolestatoma bulunanlar, immün yetmezliği olanlar ve yarı damak anomali olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Tüm olgulardan ayrıntılı öykü alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, daha önce hastanede yatış ve antibiyotik tedavi öyküsü, hastalık süresi ve ek risk faktörleri gibi bilgileri kaydedildi.

Olguların öncelikle sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Her iki kulak muayenelerinin ardından steril yöntemlerle orta kulak akıntı materyali alındı. Tüm örnekler konvansiyonel steril swab ile toplandı.^[5] Steril swab'lara alınan tüm örnekler bekletilmeksizin laboratuvara ulaştırıldı. Materyaller aerobik mikroorganizmalar üretmek için %5 koyun kanlı agar ve EMB (eozin metilen blue) agar besiyerine standart işlemlere göre ekildi. Besiyerleri 18-24 saat 35 °C'lik etüvlerde %5-10 karbondioksitli ortamda inkübe edildi. Bakteriler tür düzeyinde klasik biyokimik yöntemlerle tespit edildi.

Birden fazla izole edilen bakteriler ayrı ayrı pasajlanarak tek koloni elde edildi. Elde edilen her farklı tür ayrı olarak değerlendirildi. İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık testleri National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle belirlendi.^[6] Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılık tayininde siprofloksasin, gentamisin, trimetoprim sülfametaksazol, ampicilin sulbaktam, imipenem, sefazolin, sefuroksim, amikasin ve seftazidim diskleri kullanıldı. Gram pozitif bakteriler için de penisilin G, ampicilin sulbaktam, metisilin, siprofloksasin, gentamisin, trimetoprim sülfametaksazol, ampicilin, imipenem, vankomisin ve eritromisin diskleri kullanıldı. Antibiyotik diskleri ticari firmalardan temin edildi (Oxoid, Antimicrobial Susceptibility Test Disk, England).

İstatistiksel değerlendirmeler student t-testiyle yapıldı.

BULGULAR

Olguların 11'inde hastalık süresi 3-6 ay, 20'sinde 6 ay-2 sene ve 39'unda da iki seneden daha fazlaydı. Uygun klinik örnek alınan olguların 60'ında (%85) kültür pozitifliği gözlemlendi. Toplam 60 üremeden 58'inde tek mikroorganizma, iki örnekte birden fazla mikroorganizma izole edildi. İzole edilen patojenler içinde gram negatif bakteriler 38 (%64) gram pozitiflere 22 (%36) göre daha yüksek orandaydı (p<0.001). Etkenler içinde en sık izole edilen patojen %23 (14/60) ile *P. aeruginosa* idi. Bunu %18 (11/60) ile *S. aureus*, %17 (10/60) ile *Proteus sp.* ve %10 (6/60) ile *S. epidermidis* takip ediyordu, 10 hastada (%14) bakteri izole edilemedi (Tablo I). İki seneden daha uzun süredir hastalık öyküsü bulunan olguların %80'inden (31/39) gram negatif bakteriler izole edil-

di. Gram pozitif bakterilerle karşılaştırıldığında iki seneden daha uzun süre hastalık öyküsü bulunan olgularda gram negatif bakteri izolasyon oranları anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.001$). Birden fazla bakterinin etken olduğu olguların birinde *Staphylococcus saprophyticus* ve *Enterococcus spp.*, diğerinden de *Escherichia coli* ve *Acinetobacter spp.* izole edildi, her iki olgu da iki seneden daha uzun hastalık öyküsüne sahipti.

İzole edilen *P. aeruginosa* suşlarının tamamı (14/14) seftazidime ve imipeneme, %92'si (13/14) siprofloksasine, %85'i (12/14) amikasin ve gentamisine duyarlı bulundu. *P. aeruginosa* suşlarında en yüksek direnç sefazoline (%14) ve sefuroksime (%36) karşı saptandı (Tablo II).

İkinci sıklıkla izole edilen *S. aureus* suşlarının hepsi (11/11) metisilin, imipenem ve vankomisine, %91'i (10/11) siprofloksasine, %73'ü (8/11) sulbaktam-ampisiline, %63'ü (7/11) gentamisin ve trimetoprim-sulfometoksazole duyarlıydı. *Staphylococcus aureus* suşlarında en yüksek direnç ampisilin (%27) ve penisilin G'de (%36) saptandı (Tablo III).

TABLO I

KRONİK SÜPÜRATİF OTİTİS MEDİALİ HASTALARDA İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR

İzole edilen mikroorganizma	Sayı	Yüzde
Gram pozitif bakteri	22	36
<i>S. aureus</i>	11	18
<i>S. epidermidis</i>	6	10
<i>S. pneumoniae</i>	2	3
Gr (+) basil	2	3
Karışık üreme		
<i>S. saprophyticus</i> + <i>Enterococ</i>	1	2
Gram negatif bakteri	38	64
<i>P. aeruginosa</i>	14	23
<i>Proteus sp.</i>	10	17
<i>E. coli</i>	4	7
<i>H. influenzae</i>	3	5
<i>Klebsiella sp.</i>	3	5
<i>Pseudomonas sp</i>	2	3
<i>Acinetobacter sp.</i>	1	2
Karışık üreme		
<i>E. coli</i> + <i>Acinetobacter spp.</i>	1	2

Üçüncü sıklıkla izole edilen *Proteus spp.* suşlarının tamamı (10/10) siprofloksasine, %90'ı (9/10) seftazidime, %70'i (7/10) imipenem ve gentamisine duyarlı bulundu. Bu suşlara karşı en yüksek direnç oranları da sefazolinde %40 (4/10) görüldü (Tablo II).

TARTIŞMA

Kronik süpüratif otitis media, farklı tedavi yaklaşımlarını ve bazen uzun süreli antibakteriyel tedaviyi gerektiren bir enfeksiyondur, genellikle tedavi edilmemiş veya iyileşmemiş akut otitis media (AOM) veya üstaki disfonksiyonu sonucu gelişmektedir.^[7] Kronik süpüratif otitis media ve AOM'ye neden olan patojenler çok değişkendir. Kronik süpüratif otitis media'ya en sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa* ve *S. aureus*, AOM'ye ise *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* neden olmaktadır.^[5] *Pseudomonas aeruginosa*'a dış kulak ve orta kulakta kolonize olabilmekte, geçirilmiş orta kulak enfeksiyonlarının ardından antibiyotiklere çoğunlukla direnç geliştirebilmekte ve tekrarlayan enfeksiyonların önde gelen nedenleri arasında gösterilmektedir. Bu çalışmada morbidite ve mortalite açısından önemli bir enfeksiyon hastalığı olan KSOM'de aerop kökenli etken patojenlerin büyük çoğunluğunu gram negatif bakterilerin oluşturduğu ve bunlar içinde de *P. aeruginosa*'nın en sıklıkla gözlemlendiği saptanmıştır.

Kronik süpüratif otitis media hastalarında geçirilen ataklar ve hastalık süresinin artmasına göre izole edilen patojenler değişkenlik göstermektedir. Bu sürenin daha kısa olduğu durumlarda etken patojenle-

TABLO II

GRAM NEGATİF BAKTERİLER VE % ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>E.coli</i>
Siprofloksasin	92	100	100
Gentamisin	85	70	75
TMP-SMX	38	60	50
Amp-Sulbak.	48	60	50
İmipenem	100	70	100
Sefazolin	14	40	50
Sefuroksim	36	50	75
Amikasin	85	70	75
Seftazidim	100	90	75

TMP - SMX: Trimetoprim-Sulfametaksazol.

TABLO III
S. AUREUS VE % ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

	S. aureus
Penisilin G	36
Amp-Sulbak.	73
Metisilin	100
Siprofloksasin	91
Gentamisin	63
TMP-SMX	63
Ampisilin	27
Vankomisin	100
Eritromisin	63
İmipenem	100

TMP - SMX: Trimetoprim-Sulfametaksazol.

rin Streptococcus pneumoniae, H. influenzae ve M. catarrhalis gibi akut enfeksiyon etkenlerine benzerlik gösterdiği, gram negatif basillerin daha az sıklıkta etken olarak karşımıza çıktığı bilinmektedir. Hastalık süresi ve geçirilen atakların artışına paralel olarak gram negatif basiller daha ön plana çıkmaktadır.^[2,8] Bu durum tekrarlayan enfeksiyonların neden olduğu doku harabiyeti ve lokal savunma mekanizmalarının yetersiz kalması sonucu gram negatif basillerin daha kolay kolonize olmasından kaynaklanmaktadır. Bunun dışında geliştirdikleri antibiyotik dirençleriyle gram negatif bakteriler KSOM enfeksiyonlarında daha ciddi ve tahrip edici sonuçlara zemin hazırlamaktadır.^[2]

Kronik süperatif otitis medialı hastalarla yapılan bir çalışmada, %22.5 oranında P. aeruginosa %20.7 oranında da S. aureus izole edilmiştir.^[11] Diğer bir çalışmada ise %27.2 P. aeruginosa izole edilmiş bunu %23.6 ile S. aureus izlemiştir.^[5] Diğer bazı çalışmalarda sırası ile P. aeruginosa %4-%84 oranında izole edilirken.^[9] S. aureus %6-%33 oranında saptanmıştır.^[9] Kılıç ve ark.nın^[10] çalışmalarında P. aeruginosa %33, S. aureus %5 ve Proteus spp. %15 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Görür ve ark.nın^[11] yaptığı bir çalışmada ise P. aeruginosa %40.7, S. aureus %10 ve Proteus spp. %3 olarak bulunmuştur. Yöntem açısından araştırmamıza benzer şekilde tasarlanmış bir başka çalışmada da, orta kulaktan alınan 90 örnekten 94 izolat soyutlanmış, bunların 76'sında (%80.9) Pseudomonas sp. olmak üzere gram (-) çomakların, 15'inde (%16) ise koagülaz negatif stafilkokların izole edildiği bildirilmiştir.^[12] Kronik süperatif otitis medialı 75 has-

tanın yer aldığı yine ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada, izole edilen mikroorganizmalar Pseudomonas spp %43.5, S. aureus %20.5 ve Proteus spp. %8.9 şeklinde bildirilmiştir.^[13] Bizim çalışmamızda ise %23 oranında P. aeruginosa, %18 oranında S. aureus ve %17 Proteus spp. izole edilmiştir.

Çalışmamızda izole edilen P. aeruginosa, S. aureus ve Proteus spp. oranı literatürde yapılan diğer çalışmalarla benzer olmakla birlikte bazı bakteri oranlarında farklılıklar gözlenmektedir. Bu farklılık diğer çalışmalarda kolesteatom oluşumuna bağlı olabilir. Bunun yanında hastalık sürelerinin de farklılık göstermesi P. aeruginosa izolasyon sıklığını etkilemiş olabilir. Bununla birlikte sonuçlarımız benzer çalışmalara uyum göstermekte ve KSOM olgularından izole edilen aerop bakterilerin büyük çoğunluğunun gram negatif bakteriler olduğunu ve bunların başında da P. aeruginosa'nın geldiğini ortaya koymaktadır.

Kronik süperatif otitis media olgularında yapılan çalışmalarda etkenlerin %30-50'sinden anaerobik bakterilerin sorumlu oldukları öne sürülmektedir. Ancak bu tür olguların %90'ından fazlasında kolestatoma bulunduğu bildirilmiştir.^[14] Ülkemizde yapılan ve anaerob izolatların da dahil edildiği bir çalışmada 140 örnekten 118'inde (%84.9) sadece aerob, birinde sadece anaerob ve 20'sinde (%14.9) ise hem aerobik hem de anaerobik bakteriler izole edilmiştir. Aerob izolatların 55'inin (%46.6) Pseudomonas spp. olduğu, 21 anaerob izolatın 13'ünün (%62) ise Peptokok spp. olduğu bildirilmiştir.^[15] Çalışmamızda, uygun laboratuvar koşullarının sağlanamaması nedeniyle anaerobik etkenler araştırılmamış, bu nedenle aerop ve anaerob bakterilerden oluşan geniş etken profiline sahip KSOM olgularımızda yalnızca aerop izolatlar tanımlanabilmiştir.

Çalışmamızda, izole edilen P. aeruginosa seftazidim, imipenem siprofloksasin ve gentamisine yüksek oranda duyarlı bulunmuştur. İkinci sıklıkla izole edilen S. aureus suşları metisilin, vankomisin ve siprofloksasine duyarlı bulunmuştur. Etkenler içinde en sık rastlanan iki patojenin P. aeruginosa ve S. aureus olduğu, siprofloksasin ve gentamisinin her iki mikroorganizmaya en etkili antibiyotikler olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızdaki antibiyotik duyarlılıkları literatürde yapılan çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.^[16-20]

Kinolonların yumuşak doku ve kemik dokuda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilme özelliği, gram

negatif ve gram pozitif bakterileri de içeren etki spektrumu ve oral olarak da kullanılabilmesi, bu enfeksiyonların tedavisinde avantaj sağlayabilmektedir.^[21] Ancak hayvan çalışmalarında gösterilen kırıldak doku gelişimi üzerine olası yan etkileri nedeniyle çocuk yaş grubunda rutin kullanımdan halen kaçınılmaktadır. Çalışma sonuçlarımız yetişkin yaş grubunda olası etkenler göz önünde bulundurulacak ampirik tedavide kinolonların, imipenemden sonra en etkili antibiyotikler olduğunu ortaya koymaktadır.

Ciddi mortalite ve morbidite riski taşıyan bu enfeksiyonların tıbbi tedavisinde rasyonel antibiyotik seçimi büyük önem taşımaktadır. Rasyonel antibiyotik seçimi amacıyla uygun kültür örnekleri alınmalı ve mümkünse anaerob bakterileri de içerecek şekilde mikrobiyolojik araştırmalar yapılmalıdır. Sık görülen AOM ve/veya KSOM tedavisinde hekim tarafından yerel ajanların ve duyarlı olabilecek antibiyotiklerin önceden bilinmesinin rasyonel antibiyotik kullanımına ve tedavi başarısına katkıda bulunabileceği göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Ibekwe AO, al Shareef Z, Benayam A. Anaerobes and fungi in chronic suppurative otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:649-52.
2. Jerome O. Klein. Otitis externa, otitis media, mastoiditis. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 579-84.
3. Landis BN, Beutner D, Frasnelli J, Huttenbrink KB, Hummel T. Gustatory function in chronic inflammatory middle ear diseases. *Laryngoscope* 2005;115:1124-7.
4. Brook I. The role of anaerobic bacteria in otitis media: microbiology, pathogenesis, and implications on therapy. *Am J Otolaryngol* 1987;8:109-17.
5. Indudharan R, Haq JA, Aiyar S. Antibiotics in chronic suppurative otitis media: a bacteriologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:440-5.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Vol. 18. 8th ed. Pennsylvania: Approved standard NCCLS Dokument M7-A4. Informational Supplement; 1998. p. 41-5.
7. Fishman AJ, Marrinan MS, Huang TC, Kanowitz SJ. Total tympanic membrane reconstruction: AlloDerm versus temporalis fascia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:906-15.
8. Obi CL, Enweani IB, Giwa JO. Bacterial agents causing chronic suppurative otitis media. *East Afr Med J* 1995; 72:370-2.
9. Arguedas A, Loaiza C, Herrera JF, Mohs E. Antimicrobial therapy for children with chronic suppurative otitis media without cholesteatoma. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:878-82.
10. Kılıç R, Kılıç D, Şafak MA, Samim E, Yetkin A, Tülek N. Kronik pürülan otitis media etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Otoskop dergisi* 2001;1:13-9.
11. Görür K, Özcan C, Ünal M, Öztürk C, Delialioğlu N. Kronik süperatif otitis mediada izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000;1:48-51.
12. Üçşık AC, Gündeş S, Özgüneş N, Yazıcı S, Ceylan N. Kronik süperatif otitis medialı 30 hastanın operasyon sırasında orta kulak dokusundan alınan örneklerin bakteriyolojik incelenmesi. *Klimik Dergisi* 1997; 10:110-1.
13. Başak S, Aydın N, Nar H, Eyigör M, Erpek G, Gürel M. Kronik süperatif otitis media'dan izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Dergisi* 2000;14:245-8.
14. Finegold SM. Anaerobic bacteria: general concepts. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Vol 2. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 2156-73.
15. Altuntaş A, Aslan A, Eren N, Titiz A, Nalça Y. Kronik süperatif otitis media olgularında anaerob mikroorganizmaların rolü. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1995;3:8-11.
16. Dohar JE, Kenna MA, Wadowsky RM. In vitro susceptibility of aural isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to commonly used ototopical antibiotics. *Am J Otol* 1996; 17:207-9.
17. Dohar JE, Kenna MA, Wadowsky RM. Therapeutic implications in the treatment of aural *Pseudomonas* infections based on in vitro susceptibility patterns. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1022-5.
18. Brook I. Microbiology and management of chronic suppurative otitis media in children. *J Trop Pediatr* 2003;49:196-9.
19. Indudharan R, Haq JA, Mohamad H, Mohamad Z. Role of topical antibiotic versus antibiotic-steroid combination in the management of chronic suppurative otitis media. In: MC-Cafferty G, Coman V, Carroll R, editors. *XVI World Congress of Otorhinolaryngology. Head and Neck surgery. Sydney 97. Vol 1. Bologna: Monduzzi Editore SpA; 1997. p. 1153-7.*
20. Browning GG, Gatehouse S, Calder IT. Medical management of active chronic otitis media: a controlled study. *J Laryngol Otol* 1988;102:491-5.
21. Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 2:S144-57.