

Bazı Topikal Otik Damlaların Orta Kulak Patojenlerine *In Vitro* Etkileri

H. Yazgı, N. Yiğit, A.E. Aktaş, H. Üçüncü, A. Ayyıldız

In vitro activity of some topical ear drops against middle ear pathogens

Topical otic antibiotics are often used in otitis externa and chronic otitis media. This study investigated the *in vitro* effectiveness of the drops containing rifampicin (10 mg/ml), gentamicin (5 mg/ml), ciprofloxacin (3.0 mg/ml), which can be used topically in draining ears. Thus, we used meticillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Proteus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp and *Escherichia coli* strains was isolated from draining ears of the patients referred to our polyclinic. Twenty strains from each bacteria were included in the study. The zone of inhibition brought about by the drops on these bacterium plaques was measured. The average zone diameter was obtained by dividing the sum of zone diameters from 20 bacteria species to 20. Among all bacteria, ciprofloxacin was found the most effective.

Key Words: Otitis media, suppurative, therapy.

Özet

Topikal otik antibiyotikler otitis eksterna ve kronik otitis media sıklıkla kullanılırlar. Bu çalışmamızda akıntılı kulaklarda topikal olarak kullanılabilen rifampisin (10 mg/ml), gentamisin (5 mg/ml) ve siprofloksasin (3.0 mg/ml) içeren damlaların *in vitro* etkinliği araştırıldı. Bu amaçla KBB polikliniğine başvuran akıntılı kulaklardan izole edilen metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Proteus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli* suşları kullanıldı. Damlaların bu bakteriler plakları üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonu çapları ölçülerek değerlendirme yapıldı. Ortalama zonu çapı, test edilen 20 bakteri suşunun oluşturduğu zonu çapları toplamının 20'ye bölünmesiyle elde edildi. Tüm bakteriler gözönüne alındığında siprofloksasin en etkili olarak bulundu.

Anahtar Sözcükler: Otitis media, süpüratif, tedavi.

Turk Arch Otolaryngol, 2004; 42(1): 30-33

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2004; 42(1): 30-33

Giriş

Topikal antibiyotikler sistemik kullanımın aksine orta kulağa yüksek konsantrasyonlarda geçebilirler ve kronik akıntılı kulaklarda yoğun bir şekilde kullanılırlar. Bununla beraber polipeptid içeren antibiyotikler, aminoglikozid içeren otik damlaların insan ve hayvan kulaklarında ototoksik etki oluşturduğuna dair çeşitli yayınlar mevcuttur.¹⁻²

Dr. Halil Yazgı, Dr. Nimet Yiğit, Dr. A. Esin Aktaş, Dr. Ahmet Ayyıldız
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

Dr. Harun Üçüncü
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Erzurum

Orta kulak patojenleri ve enfeksiyonu sistemik olarak uygulanan antibiyotiklere karşı direnç gösterdiğinde pürülan otitis mediayı tedavi etmek amacıyla topikal otik damlalar kullanılmalıdır. Bu damlalar sıklıkla enfeksiyon etkeni olan metisiline rezistan *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi ajanlara karşı etkili olmalıdır.³

Topikal olarak kullanılan birçok antimikrobiyal ve antiseptik ilaç arasında kinolonlar gram (+) ve gram (-) bakterileri içeren geniş spektrumu nedeniyle özel bir öneme sahiptirler. Yine perfore zarla güvenle kullanılabilmeleri önemlerini artıran diğer önemli bir noktadır.⁴ Bu çalışmamızda siprofloksasinin ve diğer iki topikal antibiyotiğin akıntılı kulaklarda sık etken olan bakteriler üzerine in vitro antibakteriyel etkisini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kulak-Burun-Boğaz polikliniğine kulak akıntısı yakınmasıyla başvuran hastalardan alınan örneklerden izole edilen metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Proteus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli* suşlarının her birinden 20 suş çalışma kapsamına alındı. Duyarlılık karşılaştırma deneyleri Mueller Hinton agar besiyerinde yapıldı. Bu besiyeri yüzeyinde her biri diğerinden 50 milimetre uzakta olacak şekilde 5 milimetre çapında üç çukurcuk oluşturuldu. Daha sonra test edilecek bakteri suşunun Mc Farland 0.5'e göre (yaklaşık olarak 150×10^6 bakteri/ml) hazırlanmış süspansiyonundan pamuklu ekuyonla alınarak agar plak yüzeyine yayıldı. Bu işlemden sonra plak yüzeyindeki çukurcukların her birine etkinlikleri karşılaştırılacak olan rifampisin (10 mg/ml), gentamisin (5 mg/ml) ve siprofloksasin (3.0 mg/ml) içeren kulak damlalarından 25'er mikrolitre kondu. Plak besiyerleri 35°C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkubasyon sonrasında antibiyotik konmuş olan çukurcukların çevresinde oluşan inhibisyon zon çapları ölçülerek değerlendirildi. Ortalama zon çapı, test edilen 20 bakteri suşunun oluşturduğu zon çapları toplamının 20'ye bölünmesiyle elde edildi. Her bir bakteri için elde edilen inhibisyon

zonları varyans analizi ve LSD çoklu karşılaştırma testleri ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmada elde edilen bulgular Tablo 1'de görülmektedir. Buna göre MRSA göz önüne alındığında siprofloksasin ile rifampisin etkileri arasında fark olmadığı, gentamisin etkisinin bunlara nazaran daha düşük olduğu bulundu ($p < 0,01$). *Proteus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli* göz önüne alındığında siprofloksasinin oluşturduğu inhibisyon zonları gentamisin-den, gentamisin oluşturduğu inhibisyon zonları rifampisinden daha fazlaydı ($p < 0,001$).

Tablo 1. Her mikroorganizma cinsi için ölçülen en küçük*, en büyük** ve ortalama*** zon çapları (mm).

Mikroorganizma	Rifampisin	Gentamisin	Siprofloksasin
MRSA	35-45** (36.7)***	30-45 (32.1)	34-45 (37.3)
<i>Proteus</i> spp.	0-15 (8.6)	20-33 (28.2)	35-55 (45.9)
<i>Enterobacter</i> spp.	0-19 (11.2)	0-50 (27.3)	15-50 (38.5)
<i>Escherichia coli</i>	0-20 (10.4)	23-30 (27.5)	26-45 (39.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0-15 (9.5)	0-40 (25.2)	30-50 (38.9)

Tartışma

Orta kulağı ilgilendiren infeksiyöz olguların tedavisi bu bölgeye antibiyotiklerin düşük absorpsiyonu ve sıklıkla etyolojik ajan olarak pek çok antibiyotik grubuna dirençli olan *Pseudomonas*'ın olması sebebiyle zordur.⁵

Aminoglikozid içeren kulak damlaları günümüze kadar yoğun bir şekilde kullanılmakla beraber, nadirinde olsa görülebilen ototoksik etkileri kullanımlarını sınırlandırmıştır. Kinolon içeren kulak damlaları kronik otitis mediayı tedavi etmede, alternatif, etkili bir seçenek olarak bulunmuşlardır.⁶

Aminoglikozid antibiyotiklerin, özellikle de gentamisin, *Pseudomonas* enfeksiyonlarında etkili bulunmasına rağmen primer olarak vestibüler sis-

temde olmak üzere ototoksik etkisi olduğu saptanmıştır. Aminoglikozid ototoksitesisi hakkında gerek insan gerek hayvan üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur.^{7,8}

Siprofloksasin ve ofloksasin içeren damlalar aminoglikozid içeren damlalara göre daha avantajlıdır. Yapılan çalışmalarda kinolon grubu damlalar hem kulak akıntısını azaltmada hem de bakterileri eradike etmede kinolon grubu olmayan damlalara göre daha etkili bulunmuştur.⁷ İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda kinolon içeren kulak damlalarının herhangi bir toksisitesine rastlanmamıştır.⁹

Kinolon grubundan siprofloksasin *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve kronik otitis medianın diğer majör patojenleri üzerine etkili olarak bulunmuştur. Çocuklar üzerinde yapılan son çalışmalarda siprofloksasinin oral ve düşük doz lokal kullanımının kartilaj üzerine zararlı bir etkisi saptanmamıştır. Muhtemelen yakın bir gelecekte pediatrik kullanım resmi olarak mümkün olabilecektir.^{10,11}

Esposito ve ark.⁵ kronik otitis medianın akut alevlenmesinde topikal siprofloksasin ile intramuskuler gentamisin karşılaştırdıkları çalışmalarında topikal siprofloksasini daha efektif bulmuşlardır. Hastanın lokal tedaviye uyumunun daha iyi olması, sıklıkla bu enfeksiyondan sorumlu olan *Pseudomonas*'a karşı yüksek etkinliğin olması, çocuklarda sistemik kullanımla muhtemel olabilecek kartilaj bozukluklarının olmaması bu ilacın topikal kullanımını çocuklarda değerli kılmaktadır.

Dohar ve ark.¹² timpanostomi tüpü uygulanmış çocuklarda otoreyi tedavi için topikal ofloksasin kullandıkları çalışmalarında bu tedavinin güvenli ve geçmişte kullanılan tedavilerden daha etkin olduğunu belirtmişlerdir.

Ikeda ve Takasaka¹³ Bestron (10 mg/ml sefmenoksim), Fosmicin S (30 mg/ml fosfomisin), Cortisporin (5 mg/ml neomisin sülfat, 10.000 units/ml polimiksin B sülfat), Ofloxacin (3 mg/ml ofloksasin) ve NY-198 (3 mg/ml lomefloksasin) içeren kulak damlaları üzerinde yaptıkları çalışmada kino-

lon içeren Ofloxacin ve NY-198'in *Staphylococcus aureus*, MRSA ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerine in vitro aktivitesinin en yüksek olduğunu buldular. Cortisporin *Pseudomonas aeruginosa* üzerine orta derece, *Staphylococcus aureus* ve MRSA üzerine daha zayıf derecede etki göstermekteydi. Bestron ve Fosmicin 3 bakteriye karşı da düşük etkinlik göstermekteydi.

Kaygusuz ve ark. kronik süperatif otitis medianın tedavisinde siprofloksasin ile tobramisini karşılaştırdıkları çalışmalarında iki ilacın da benzer özelliklere sahip olduğu ve tedaviye steroid eklenmesi ile siprofloksasin kullanılan hastalarda iyileşme süresinin kısalacağını saptamışlardır.¹⁴

Siprofloksasin, topikal kulak damlaları içinde gram (+) ve gram (-) bakterileri içeren geniş spektrumu olması, ototoksitesinin olmaması, perforelerde kullanılabilmesi sebebiyle akıntılı kulaklarda iyi bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir.

Kaynaklar

1. Fairbanks DN. Topical therapeutics for otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 381-5.
2. Podoshin L, Fradis M, Ben-David J. Ototoxicity of ear drops in patients suffering from chronic otitis media. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 46-50.
3. Ikeda K, Morizono T. The preparation of acetic acid for use in otic drops and its effect on endocochlear potential and pH in inner ear fluid. *Am J Otolaryngol* 1989; 10: 382-5.
4. Klein JO. In vitro and in vivo antimicrobial activity of topical ofloxacin and other ototopical agents. *Pediatr Infect Dis* 2001; 20: 102-3.
5. Esposito S, Noviello S, D'Errico G, Montanaro C. Topical ciprofloxacin vs intramuscular gentamicin for chronic otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 842-44.
6. Acuin J, Smith A, Mackenzie I. Interventions for chronic suppurative otitis media. In: Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Library. Issue 4. Oxford: Update Software; 1999.
7. Bath AP, Walsh RM, Bance ML, Rutka JA. Ototoxicity of topical gentamicin preparations. *Laryngoscope* 1999; 109: 1088-93.
8. Linder TE, Zwicky S, Brandle P. Ototoxicity of ear drops: a clinical perspective. *Am J Otol* 1995; 16: 653-7.
9. Dohar JE, Alper CM, Rose EA, et al. Treatment of chronic suppurative otitis media with topical ciprofloxacin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 865-71.
10. Archer GL, Plok RE. Treatment and prophylaxis of bacterial infections. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: MacGraw-Hill; 1998. p. 856-59.

- 11. Ghosh S, Panarese A, Parker AJ, Bull PD.** Quinolone ear drops for chronic otitis media. They are safer and more effective than aminoglycosides. *BMJ* 2000; 321(7254): 126-7.
- 12. Dohar JE, Garner ET, Nielsen RW, Biel MA, Seidlin M.** Topical ofloxacin treatment of otorrhea in children with tympanostomy tubes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 537-45.
- 13. Ikeda K, Takasaka T.** In vitro activity of ototopical drops against middle ear pathogens. *Am J Otol* 1993; 14: 170-1.
- 14. Kaygusuz İ, Karlıdağ T, Gök Ü, et al.** Kronik süpüratif otitis media tedavisinde topikal siprofloksasin ve tobramisin deksametazon ile kullanımı. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2002; 9: 106-11.

İletişim Adresi: Dr. Harun Üçüncü
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Bogaz Anabilim Dalı
25240 ERZURUM
Tel: (0442) 236 12 12 / 1061
Faks: (0442) 236 13 01
e-posta: bucuncu@atauni.edu.tr