



EDİRNE İLİNDE TEDAVİYE DİRENÇLİ KRONİK OTİTTE KÜLTÜR ANTİBİYOGRAF SONUÇLARI

Cultures and Antibiogram Results in Chronic Otitis Resistant to Treatment in Edirne

Kemal KEF^{ID}

Özel Keşan Hastanesi, Keşan Edirne, TÜRKİYE.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kronik otit tanılı ve tedaviye dirençli hastalarda etkili tedavinin planlanabilmesi için etken patojenleri ve onların duyarlı oldukları antibiyotikleri saptamaktır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya Özel Keşan Hastanesi (Edirne), Kulak Burun Boğaz Polikliniği'ne 2013 Nisan-2018 Temmuz aralığında başvuran kronik otit tanılı ve dış merkezlerde almış olduğu birden çok tedaviye rağmen şikâyet ve bulguları devam eden toplam 465 hasta dâhil edildi. Predispozan faktörü (alerji, dudak-damak yarığı, immün süprese), orta kulakta yaygın polipöz gelişim veya kolesteatom olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların fizik muayeneleri yapıldı, kültür ve antibiyogram sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 211'i (%45,4) kadın, 254'ü (%54,6) erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması $49,7 \pm 17,3$ idi. Etkenler içinde en sık izole edilen bakteri cinsi, %36,6 (n=170) ile Pseudomonas olarak bulundu. İkinci en sık üreyen bakteri cinsi ise %23,4 (n=109) ile Staphylococcus idi. Pseudomonasın en duyarlı olduğu üç antibiyotik; Sefotazidim (%97,6), Siprofloksasin (%93,5) ve Gentamisin (%92,4) olarak tespit edildi.

Sonuç: Tedaviye dirençli kronik otit tanılı hastalarda en sık izole edilen bakteri cinsi Pseudomonas olarak bulundu. Etken mikroorganizmaların ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, doğru tedavinin seçilerek hem komplikasyonların hem de oluşabilecek yeni enfeksiyon ataklarının önlenmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik otit, Antibiyotik duyarlılık testleri, Anti bakteriyel ajanlar

Abstract

Aim: The aim of this study was to determine the causative pathogens and the antibiotics to which they are susceptible in order to plan effective treatment in patients with chronic otitis resistant to treatment.

Materials and Methods: A total of 465 patients with chronic otitis who were admitted to the otorhinolaryngology clinic of Keşan Hospital (Edirne) after receiving treatment in at least one different epicenter between April 2013 – July 2018 were included in this study. Patients with predisposing factors (allergy, cleft lip and palate, immune suppression), diffuse polyposis in the middle ear, or cholesteatoma were excluded from the study. Physical examination and culture and antibiogram results were evaluated.

Results: 211 (45.4%) of the patients were female and 254 (54.6%) were male. The mean age of the participants was 49.7 ± 17.3 years. The most frequently isolated bacteria were the Pseudomonas genus in 36.6% (n = 170) of patients. The second most common bacterial genus was Staphylococcus, found in 23.4% (n = 109) of patients. Pseudomonas bacteria were most susceptible to Cefotazidime (97.6%), Ciprofloxacin (93.5%) and Gentamycin (92.4%).

Conclusion: Pseudomonas was the most commonly isolated bacterial genus. Accurate detection of the causative microorganism and determination of antibiotic susceptibility will contribute to the prevention of both complications and development of new infection by enabling the selection of correct antibiotics for treatment.

Keywords: Chronic Otitis, Microbial sensitivity tests, Anti-bacterial agents.

GİRİŞ

Kronik orta kulak iltihabı (süreğen, müzmin otit), kulak zarı perforasyonu varlığında orta kulak, mastoid hava hücreleri ve östaki tüpünün tekrarlayan enfeksiyonudur. Kronik otitte, kulak akıntısı, tıkanıklık hissi, işitme kaybı, bazı olgularda vertigo, tinnitus ve otalji görülür. Dünya

Sağlık Örgütü, kronik otiti en az 2 hafta süren otore olarak tanımlar. Kulak- Burun-Boğazda 3 aydan uzun süren, akıntılı orta kulak enfeksiyonu kronik otit olarak tanımlanır¹. Kronik otit klinik olarak; benign (inaktif) otit, efüzyonlu (seröz) otit ve kronik süpüratif otit olarak sınıflandırılabilir¹⁻³. Dünyada yaklaşık 31 milyon yeni kronik süpüratif otit vakası olduğu tahmin edilmektedir. Bunların

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Kemal KEF
Adres: Büyük Cami Mah. Alaattin Önen Cad. No:7 Keşan /
EDİRNE, TÜRKİYE.
E-posta: kefkemal@gmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 13.05.2019
Date Accepted / Kabul Tarihi: 09.11.2019

yaklaşık dördte biri 5 yaş altındaki çocuklardır⁴. Kronik süperatif otit tipik olarak 2 yaş altı çocuklarda görülse de daha büyük yaş grubundaki çocuklarda ve erişkinlerde de yüksek oranlarda tespit edilmiştir⁵⁻⁶. Özellikle sağlık hizmetlerinin yetersiz olduğu popülasyonlarda görülme sıklığı artmaktadır⁷⁻⁸. Yapılan çalışmalar, beyaz Kafkas ırklarında ve Anglosaksonlarda kronik otit insidansının düşük olduğunu göstermektedir⁹.

Kronik otit etiopatogenezinde; başlıca akut orta kulak enfeksiyonları ve östaki fonksiyon bozukluğu önemli yer tutar. Sosyo-ekonomik faktörlerin olumsuz etkileri, anne sütünün yetersiz alımı, kötü çevre koşulları, beslenme bozuklukları, mevsimsel faktörler, alerji, üst solunum yolu enfeksiyonları, immün yetmezlik, sigara içimi de olumsuz nedenler arasında sayılmaktadır^{10,11}. Kronik otit komplikasyonları arasında kolesteatom oluşumu, işitme kaybı, fasiyal sinir paralizi, lateral veya kavernoöz sinüslerin süperatif tromboflebiti, menenjit ve intrakranial abseler sayılabilir^{12,13}. Kronik otit hemen her yaş grubunda gelişen işitme kayıplarının en önemli nedenlerindedir¹⁴.

Pseudomonas aeruginosa ve *Staphylococcus aureus*, çeşitli büyük vaka serilerinde en sık izole edilen aerobik bakterilerdir¹⁵. Metisiline dirençli *S. aureus* prevalansı bölgelere göre değişir. Daha az sıklıkla, gram-negatif çubuklar veya anaeroblar ve zaman zaman funguslar da kulak kültürlerinde izole edilmektedir¹⁵⁻¹⁸. Etken mikroorganizmanın ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi doğru tedavinin seçilmesini sağlar. Böylece komplikasyonların ve nükslerin önüne geçilir. Etkili tedavinin seçilmesi tedavi süresini kısalttığı gibi tedavi maliyetini de azaltacaktır.

Bu çalışmanın amacı, tedaviye dirençli kronik otit tanılı hastalarda etkili tedavinin planlanmasını

sağlamak için etken patojenleri ve onların duyarlı oldukları antibiyotikleri saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Özel Keşan Hastanesi (Edirne), Kulak Burun Boğaz Polikliniği'ne 2013 Nisan-2018 Temmuz aralığında kulak şikayetleri ile gelen ve kronik otit tanısı almış olan hastaların dosyaları taranarak başlandı. Bu hastalardan dış merkezlerde birden çok tedavi almış ve şikayetleri düzelmemiş olanlar, dirençli kronik otit kabul edilerek çalışmaya dahil edildiler.

Predispozan faktörü (alerji, dudak-damak yarığı, immün süprese), orta kulakta yaygın polipöz gelişim veya kolesteatom olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünden yaşları, cinsiyetleri, antibiyotik tedavi öyküleri, risk faktörleri gibi konularda ayrıntılı anemnez alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Kulak muayenelerini takiben kulak girişi ve dış kulak yolu alkolle silindi. Muayene mikroskobu eşliğinde, materyal mikrobiyolojide kullanılan özel steril çubuklarla alındı. Materyal bekletilmeden ve bulaş engellenerek mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Bakteriyolojik inceleme amacıyla %5'lik koyun kanlı agar, Eozin-Metilen-Mavisi (EMB) ve çikolatamsı agar besiyerlerinde aerob, anaerob; car besiyerlerinde anaerob kültür çalışmaları yapıldı. Mantar kültürü için Sabouraud Dextrose Agar (SDA) kullanıldı. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'ın önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile tespit edildi.

Üreme olan ve antibiyogram yapılan örnekler çalışmaya dahil edildi. Kültürlerin sonuçları ve üreyen etken patojenlerin antibiyotik duyarlılıkları, hasta sayısının fazlalığı ve verilerin çeşitliliği

nedeniyle "R" istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler sıklık (yüzde) şeklinde ifade edilirken, sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi.

Bu çalışma, 19.11.2018 tarihinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından "TÜTF-BAEK 2018/437" Protokol Kodu ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 465 kronik otit tanılı hastanın, 211'i (%45,4) kadın, 254'ü (%54,6) erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması $49,7 \pm 17,3$ 'tü. Katılımcıların en küçüğü 1, en büyüğü 89 yaşında idi. Çalışmaya katılan hastaların tamamından uygun koşullarda örnek alındı, örnek alınan hastaların 465'inde (%100) üreme saptandı.

Etkenler içinde en sık izole edilen bakteri cinsi, %36,6 (n=170) ile *Pseudomonas* olarak bulundu. İkinci en sık üreyen bakteri cinsi %23,4 (n=109) ile *Staphylococcus* idi. Bunları takiben, %12,5 (n=58) ile *Klebsiella*, %9,7(n=45) ile *Streptococcus*, %4,9(n=23) ile *Proteus* en sık görülen beş bakteri cinsi olarak bulundu. Hastalardan alınan kültürlerde izole edilen bakteriler Tablo 1'de gösterildi.

Hastaların yapılan kültür ve antibiyogram sonuçları antibiyotik gruplarına göre incelendiğinde en çok direnç gelişen antibiyotik %83,4 (n=388) ile Penisilin grubu olarak bulundu.

Bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında ise; %93,5 (n=435) ile gentamisine karşı birinci sırada, %92 (n=428) ile seftriaksona karşı ikinci sırada, %86,5 (n=402) ile sefotaksime karşı üçüncü sırada duyarlılık saptandı.

Tablo 1. Kronik otitis tanılı hastalardan izole edilen mikroorganizmalar

| Mikroorganizma | n | % |
|------------------------|------------|------------|
| <i>Pseudomonas</i> | 170 | 36,6 |
| <i>Staphylococcus</i> | 109 | 23,4 |
| <i>Klebsiella</i> | 58 | 12,5 |
| <i>Streptococcus</i> | 45 | 9,7 |
| <i>Proteus</i> | 23 | 4,9 |
| <i>Citobacter</i> | 20 | 4,3 |
| <i>Enterobacter</i> | 19 | 4,1 |
| <i>Haemophilus</i> | 8 | 1,1 |
| <i>Escheria Coli</i> | 4 | 0,9 |
| <i>Hafria</i> | 4 | 0,9 |
| <i>Tetracoccus</i> | 3 | 0,6 |
| <i>Enterococcus</i> | 1 | 0,2 |
| <i>Corynebacterium</i> | 1 | 0,2 |
| Toplam | 465 | 100 |

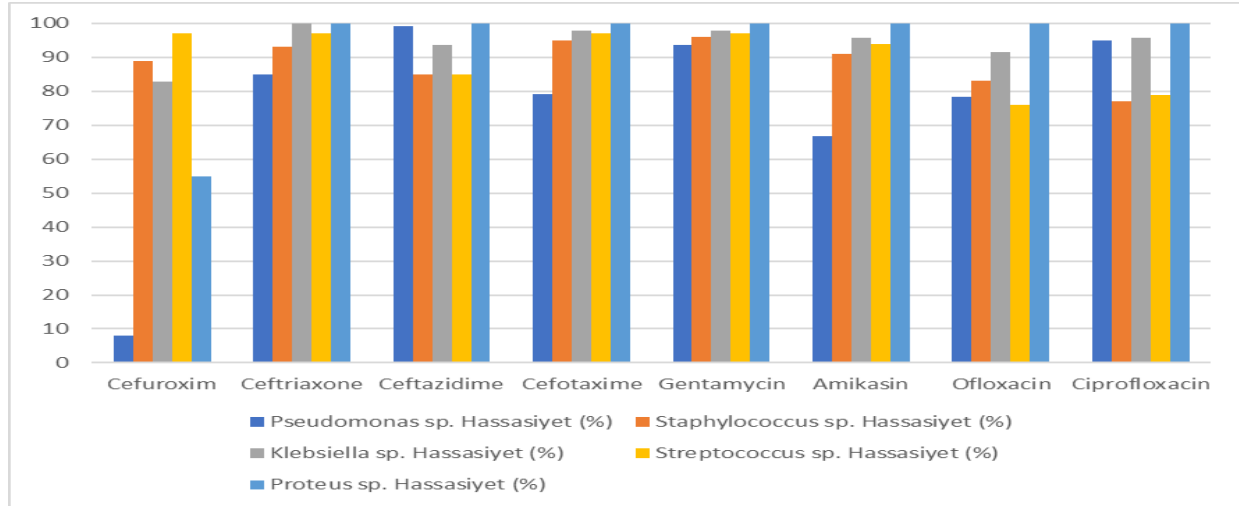
Pseudomonas cinsinin en duyarlı olduğu üç antibiyotik; Seftazidim (%97,6), Siprofloksasin (%93,5), gentamisin (%92,4) olarak tespit edildi. *Staphylococcus* cinsi, gentamisin (%92,7), Sefotaksim (%92,7), seftriakson (%92,7) antibiyotiklerine; *Klebsiella*, seftriakson (%98,3), gentamisin (%96,6) ve sefotaksim (%92,7) antibiyotiklerine, *Streptococcus*; sefuroksim (%97,8), sefotaksim (%95,6), seftriakson (%95,6), gentamisin (%95,6) antibiyotiklerine, *Proteus* ise; sefotaksim (%91,3), amikasin (%95,7), seftazidim, seftriakson, siprofloksasin, gentamisin ve ofloksasin antibiyotiklerine karşı (%100) duyarlılık gösterdi. En sık üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 2'de ve en sık duyarlılık gelişen antibiyotiklerin oranları Şekil 1'de gösterildi.

Tablo 2. En sık üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları (%)

| Antibiyotikler | <i>Streptococcus</i> (n=45) | <i>Klebsiella</i> (n=58) | <i>Staphylococcus</i> (n=109) | <i>Pseudomonas</i> (n=170) | <i>Proteus</i> n=23 |
|----------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Amikasin | 95,6 | 93,1 | 82,7 | 67,6 | 95,7 |
| Seftazidim | 80 | 94,8 | 83,5 | 97,6 | 100 |
| Siprofloksasin | 77,8 | 93,1 | 76,1 | 93,5 | 100 |
| Gentamisin | 95,6 | 96,6 | 92,7 | 92,4 | 100 |
| Sefotaksim | 95,6 | 91,4 | 92,7 | 76,5 | 91,3 |
| Sefuroksim | 97,8 | 79,3 | 88,1 | 9,4 | 60,9 |
| Seftriakson | 95,6 | 98,3 | 92,7 | 85,9 | 100 |
| Ofloksasin | 73,3 | 91,4 | 78,9 | 78,2 | 100 |

Tablo 2. En sık üreyen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları (%) (Devamı)

| Antibiyotikler | Streptococcus (n=45) | Klebsiella (n=58) | Staphylococcus (n=109) | Pseudomonas (n=170) | Proteus n=23 |
|---------------------|----------------------|-------------------|------------------------|---------------------|--------------|
| Penisilin | 82,2 | 1,7 | 33 | - | - |
| Ampisilin-Sulbaktam | 91 | 32,8 | 63,3 | 1,8 | 4,3 |
| Amoksisilin | 64,4 | 10,3 | 38,5 | - | - |
| Piperasilin | 22,2 | 70,7 | 31,2 | 95,9 | 69,6 |
| Sefalotin | 93,3 | 32,8 | 85,3 | 2,9 | 13 |
| Sefaklor | 91,1 | 46,6 | 76,1 | 2,8 | 13 |
| Sefepim | 11 | 8,6 | 4,6 | - | 8,7 |
| Azitromisin | 68,9 | 1,7 | 69,7 | 1,8 | 4,3 |
| Tetrasiklin | 66,7 | 56,9 | 54,1 | 7,1 | 56,5 |
| Trimetoprim | 46,7 | 63,8 | 33,9 | 1,2 | 52,2 |

**Şekil 1.** Bakterilerin en sık hassasiyet (duyarlılık) gösterdiği antibiyotiklerin oranları (%)

TARTIŞMA

Tedaviye dirençli kronik otit tanılı hastalarda etken patojenleri ve onların antibiyotik duyarlılığını ortaya koymayı amaçladığımız bu çalışmada, en sık izole edilen bakteri cinsi *Pseudomonas* olarak bulundu. Yapılan kültür ve antibiyogram sonuçları, antibiyotik gruplarına göre incelendiğinde en çok direnç gelişen antibiyotik %83,4 (n=388) ile Penisilin grubu ve en duyarlı antibiyotik ise %93,5 (n=435) ile Gentamisin olarak bulundu.

Çalışmamızda, tedaviye dirençli kronik otit tanılı hastaların kültürlerinde en sık izole edilen bakteri cinsi, %36,6 ile *Pseudomonas*, ikinci en sık üreyen bakteri cinsi %23,4 ile *Staphylococcus* idi. Bunları takiben, %12,5 ile *Klebsiella*, %9,7 ile *Streptococcus*, %4,9 ile *Proteus* en sık görülen beş bakteri cinsi olarak bulundu. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde etken patojenlerin sıklığının, incelenen coğrafi bölgeye ve

popülasyona göre değiştiği görülmektedir¹⁹⁻²³. Yaygın olarak izole edilen bakteriler arasında *Staphylococcus aureus* (metisiline dirençli ve metisiline duyarlı), *Pseudomonas*, *Proteus*, koagülaz negatif *Staphylococcus*, *Enterococcus* ve anaerob bakteriler (*Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*) yer almaktadır¹⁹⁻²³. Polimikrobiyal enfeksiyonların sıklığı da giderek artmaktadır²². Ulusal literatüre bakıldığında ise etken patojen sıklığının çalışmamızla benzerlik gösterdiği görülmektedir²⁴⁻²⁷. Özkan ve ark.²⁴ yaptığı bir çalışmada izole edilen patojen mikroorganizmalar arasında *Pseudomonas spp.* (%24,9), *Staphylococcus*'lar (%13,0), *Proteus spp.* (%5) en sık izole edilen üç patojen ajandı. Tok ve ark.²⁵ yaptığı bir diğer çalışmada ise en sık izole edilen bakteriler sırasıyla *Staphylococcus* (%36,5), *Pseudomonas* (%32,6), *E.coli* (%23), *Klebsiella* (%3,8) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda, tedaviye direnç gösteren hastalarda *Pseudomonas* üreme yüzdesinin

arttığını ve önceki çalışmalara göre biraz daha yüksek olduğunu gördük (%36,6).

Çalışmamızda, *Pseudomonas* cinsinin en duyarlı olduğu iki antibiyotik; seftazidim (%97,6), siprofloksasin (%93,5); en az duyarlı olduğu ise %1,2 ile trimetoprim olarak bulundu. *Staphylococcus* cinsi; gentamisin (%92,7), sefotaksim (%92,7) antibiyotiklerine; *Klebsiella*; seftriakson (%98,3), Gentamisin (%96,6) antibiyotiklerine, *Streptococcus*; sefuroksim (%97,8), sefotaksim (%95,6), seftriakson (%95,6), gentamisin (%95,6) antibiyotiklerine, *Proteus* ise; seftazidim, seftriakson, siprofloksasin, gentamisin ve ofloksasin antibiyotiklerine karşı (%100) duyarlılık gösterdi. Yapılan çalışmalar oral kinolonların, topikal tedavisi başarısız olan ve diğer antibiyotiklere dirençli bakterilere sahip hastalarda en etkin ajanlar olduğunu göstermektedir^{25,26}. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda *Pseudomonas* türlerinin ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* 'un florokinolonlara direnç gösterebildiği saptanmıştır. Bu nedenle tedavi kültür-antibiyoqram sonuçlarına göre planlanmalıdır^{27,28}. Yapılan bir vaka serisinde, *Pseudomonas aeruginosa*'nın en duyarlı olduğu antibiyotikler Siprofloksasin ve İmipenem olarak bulunmuştur²⁹. Toplum kaynaklı metisilin dirençli *Staphylococcus* ile enfekte olmuş bir grup hastada yapılan çalışmada ise trimetoprim sulfometoksazole karşı %100 ve Rifampisin'e karşı %90 duyarlılık görülmüştür²¹. Oral linezolid tedavisinin de MRSA ve çoklu ilaç dirençli *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu tekrarlayan kronik otit tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir³⁰.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Gentamisin'in *Staphylococcus*, *Proteus* ve *Pseudomonas*'a karşı %100 duyarlı olduğu görülmektedir²⁴. Bizim çalışmamızda pseudomonasların gentamisin

duyarlılığı daha düşük %92,4 olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında en düşük direnç düzeyi imipenem (%4), meropenem (%7), amikasin (%8) iken en yüksek direnç piperasilin'e (%70) karşı bulunmuştur³¹.

Son yıllarda antibiyotiklerin yetersiz ve yanlış kullanımı, dirençli suşlarda artışa ve dolayısıyla tedavi başarısızlıklarına neden olmaktadır³². Kronik otit, doğru ve yeterli süre antibiyotik tedavisi gerektiren bir durumdur. Tedavi için verilecek antibiyotığın hastalığın şiddeti, süresi ve etken patojene göre seçilmesi gerekir. Böylece, hastalığın progresyonu, potansiyel yeni enfeksiyonların gelişmesi ve sekel oluşumu önlenmiş olur.

Çoğunluğunu yetişkin hastaların oluşturduğu bu çalışmanın sonuçları, tüm yaş gruplarına genellenebilirliği açısından kısıtlılıklar taşımaktadır. Çalışmada hastalığın seyri ve şiddeti ile ilgili veriler değerlendirilmeye alınmamıştır. Ancak, literatüre oranla daha fazla sayıda hastayı kapsamaya ve çalışılan kültür ve antibiyoqram çeşitliliğinin fazla olması çalışmamızın güçlü yönleri olarak düşünülebilir.

SONUÇ

Bu çalışmada mevcut literatüre benzer şekilde etken mikroorganizmalar ve duyarlı oldukları antibiyotikler belirlenmiştir. Üreme gösteren bakteri oranlarında fazla değişiklik görülmemesine karşın, antibiyotik duyarlılık oranlarının değişiklik gösterdiği görülmektedir. Klinik pratikte sıkça karşılaşılan otit vakaları için antibiyotik duyarlılık oranlarının bilinmesi, etkin tedavilerin planlanması açısından önemlidir. İlk seferde doğru ve etkili tedavinin verilmesi doğrudan ve dolaylı maliyetleri azaltacak, son zamanlarda ciddi bir sorun haline gelmeye

başlayan antibiyotik direnci konusunda da mesafe kat edilmesinde faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Acuin J: Chronic suppurative otitis media: burden of illness and management options. Geneva: WHO, 2004; 32-43.
2. Smith AW, Activities for prevention of deafness and hearing impairment in children. *Scandinavian Audiology*. 2001;30(2):93-100.
3. Roland N, McRae R, Mc Combe A. Chronic suppurative otitis media. *Key Topics in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* (2nd edition). Wales, Bios scientific publishers, 2001; 38-41.
4. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Brumatti LV, Bavcar A, et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One*. 2012;7(4):e36226.
5. Orji FT, Ukaegbe O, Alex-Okoro J, Ofoegbu VC, Okorafor IJ. The changing epidemiological and complications profile of chronic suppurative otitis media in a developing country after two decades. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(9):2461-6.
6. Lasisi AO, Olaniyan FA, Muibi SA, Azeez IA, Abdulwasiu KG, Lasisi TJ, et al. Clinical and demographic risk factors associated with chronic suppurative otitis media. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2007;71(10):1549-54.
7. Koch A, Homøe P, Pipper C, Hjuler T, Melbye M. Chronic suppurative otitis media in a birth cohort of children in Greenland: population-based study of incidence and risk factors. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011;30(1):25-9.
8. Rupa V, Jacob A, Joseph A. Chronic suppurative otitis media: prevalence and practices among rural South Indian children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1999;48(3):217-21.
9. Akyıldız N: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998; 275-330.
10. Jung TT, Hanson JB. Classification of otitis media and surgical principles. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1999;32(3):369-83.
11. Seibert JW, Danner CJ. Eustachian tube function and the middle ear. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006;39(6):1221-35.
12. Osma U, Cureoglu S, Hosoglu S. The complications of chronic otitis media: report of 93 cases. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2000;114(2):97-100.
13. Smith JA, Danner CJ. Complications of chronic otitis media and cholesteatoma. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006;39(6):1237-55.
14. Klein JO: Otitis externa, Otitis media, and mastoiditis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th Edition): Elsevier; 2015; 767-73.
15. Yeo SG, Park DC, Hong SM, Cha CI, Kim MG. Bacteriology of chronic suppurative otitis media—a multicenter study. *Acta Oto-Laryngologica*. 2007;127(10):1062-7.
16. Verhoeff M, Van der Veen EL, Rovers MM, Sanders EA, Schilder AG. Chronic suppurative otitis media: a review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006;70(1):1-12.
17. MacNeil SD, Westerberg BD, Romney MG. Toward the development of evidence-based guidelines for the management of methicillin-resistant staphylococcus aureus otitis. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2009;38(4).
18. Brook I. The role of anaerobic bacteria in otitis media: microbiology, pathogenesis, and implications on therapy. *American Journal of Otolaryngology*. 1987;8(2):109-17.
19. Ahn JH, Kim M-N, An YS, Moon BJ. Preoperative, intraoperative, and postoperative results of bacterial culture from patients with chronic suppurative otitis media. *Otology & Neurotology*. 2012;33(1):54-9.
20. Choi HG, Park KH, Park SN, Jun BC, Lee DH, Yeo SW. The appropriate medical management of methicillin-resistant staphylococcus aureus in chronic suppurative otitis media. *Acta Oto-Laryngologica*. 2010;130(1):42-6.
21. Park MK, Jung MH, Kang HJ, Woo J-S, Lee H-M, Jung HH, et al. The changes of MRSA infections in chronic suppurative otitis media. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2008;139(3):395-8.
22. Vishwanath S, Mukhopadhyay C, Prakash R, Pillai S, Pujary K, Pujary P. Chronic suppurative otitis media: optimizing initial antibiotic therapy in a tertiary care setup. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2012;64(3):285-9.
23. Aduda DS, Macharia IM, Mugwe P, Oburra H, Farragher B, Brabin B, et al. Bacteriology of chronic suppurative otitis media (CSOM) in children in garissa district, kenya: a point prevalence study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013;77(7):1107-11.
24. Özalkan Ö, Uslu H, Keleş DV, Mutlu V, Bingöl F, Ucuncu H, et al. In patients with chronic otitis media: sensitivity results. *Journal of Medical Research*; 2015; 13 (2): 70-75
25. Krišto B, Buljan M. Microbiology of the chronic suppurative otitis media. *Medicinski Glasnik*. 2011;8(2):284-6.
26. Lang R, Goshen S, Raas-Rothschild A, Raz A, Ophir D, Wolach B, et al. Oral ciprofloxacin in the management of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children: preliminary experience in 21 children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1992;11(11):925-9.
27. Dohar JE, Kenna MA, Wadowsky RM. In vitro susceptibility of aural isolates of pseudomonas aeruginosa to commonly used otological antibiotics. *The American Journal of Otology*. 1996;17(2):207-9.
28. Couzos S, Lea T, Culbong M, Mueller R, Murray R. Effectiveness of otological antibiotics for chronic suppurative otitis media in aboriginal children: a community-based, multicentre, double-blind randomised controlled trial. *The Medical Journal of Australia*. 2003;179(4):185-90.
29. Levi J, O'Reilly RC. Chronic suppurative otitis media (CSOM): Treatment, complications, and prevention.
30. Isaacson G, Aronoff SC. Linezolid for tympanostomy tube otorrhea caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus and multiple drug-resistant Streptococcus pneumoniae. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2008;72(5):647-51.
31. Malçok HK, Uyanık MH, Aktaş O, Ayyıldız A. Dış kulak yolu kültür sonuçlarının değerlendirilmesi. *The Eurasian Journal of Medicine*. 2006;38:85-8.
32. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: the superbug. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14:7-11.