



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT OTİTİS EKSTERNA'DA DEKSAMETAZON İLE TİMOKİNON'UN
ANTIİNFLAMATUAR ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: DENEYSEL
BİR ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan DEMİREL

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Cengiz ARLI

HATAY-2015

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT OTİTİS EKSTERNA'DA DEKSAMETAZON İLE TİMOKİNON'UN
ANTIİNFLAMATUAR ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: DENEYSEL
BİR ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hasan DEMİREL
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Cengiz ARLI**

HATAY-2015

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 13420 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**AKUT OTİTİS EKSTERNA'DA DEKSAMETAZON İLE TİMOKİNON'UN
ANTIİNFLAMATUAR ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: DENEYSEL
BİR ÇALIŞMA**

Dr. Hasan DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Ertap AKOĞLU

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....
Yrd. Doç. Dr. Cengiz ARLI
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Prof. Dr. Ertap AKOĞLU
2. Prof. Dr. Şemsettin OKUYUCU
3. Yrd. Doç. Dr. Cengiz ARLI

İÇİNDEKİLER

RESİM LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
GRAFİK LİSTESİ	35i
KISALTMALAR.....	vii
TEŞEKKÜR.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Akut Otitis Eksterna.....	3
2.2 Patogenez	3
2.3 Mikrobiyoloji	3
2.4 Klinik	4
2.5 Tanı	4
2.6 Tedavi	5
3. MATERYAL – METOD	7
4. BULGULAR.....	12
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR.....	34
7. KAYNAKLAR	35
8. ÖZGEÇMİŞ	39

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Rat dış kulak yolu doğal görünümü.....	10
Resim 2. Dış kulak yolunda eksternal otit görünümü	11
Resim 3. Normal histolojik yapının korunduğu kontrol grubu (HEx400).....	12
Resim 4. Deksametazon verilmiş eksternal otit grubu (HEx200)	13
Resim 5. % 0.1'lik Timokinon uygulanmış eksternal otit grubu (HEx200).....	14
Resim 6. % 0.4'lük Timokinon uygulanmış eksternal otit grubu (HEx200).....	16
Resim 7. Siprofloksasin verilmiş ekstrenal otit grubu (HEx200).....	17
Resim 8. Serum Fizyolojik verilen eksternal otit grubu (HEx200).....	18

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kontrol grubunun (Grup I) ortalama epitel - stroma kalınlığı	12
Tablo 2. Dekametazon + Eksternal otit grubunun (Grup II) ortalama epitel - stroma kalınlığı	14
Tablo 3. % 0.1 Timokinon + Eksternal otit grubunun (Grup III) ortalama epitel - stroma kalınlığı	15
Tablo 4. % 0.4 Timokinon + Eksternal otit grubunun (Grup IV) ortalama epitel - stroma kalınlığı	16
Tablo 5. Siprofloksasin + Eksternal otit grubunun (Grup V) ortalama epitel - stroma kalınlığı	17
Tablo 6. Serum Fizyolojik + Eksternal otit grubunun (Grup VI) ortalama epitel - stroma kalınlığı	16
Tablo 7. Gruplar arasında epitel - stroma kalınlıklarının karşılaştırılması.....	20
Tablo 8. Gruplar arasında ödem ve inflamatuvar hücre oranlarının karşılaştırılması.....	21
Tablo 9. Gruplar arasında Fibroblast, Kan damarı, Kollojen varlığı ve dağılımı oranlarının karşılaştırılması.....	22
Tablo 10. Tedavinin 1., 4., 7. ve 10. günlerindeki kültür sonuçlarının pozitiflik oranları	24
Tablo 11. Tedavinin 1., 4., 7. ve 10. günlerindeki kültür sonuçlarının gruplar arasındaki karşılaştırmaları	25

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Grupların epitel - stroma kalınlıklarının ortalamaları.....	21
Grafik 2. Grupların ödem ve inflamatuvar hücre oranlarının ortalamaları.....	22
Grafik 3. Grupların fibroblast dağılımı, kan damarı yaygınlığı, kollojen varlığı ve dağılımı oranlarının ortalamaları.....	23

KISALTMALAR

AOE	: Akut otitis eksterna
COX	: Siklooksijenaz
LO	: Lipooksijenaz
PG	: Prostaglandin
LT	: Lökotrien
DKY	: Dış kulak yolu
TQ	: Timokinon
TM	: Timpan membran
P. aeruginosa	: Pseudomonas aeruginosa
MRSA	: Metisilin Rezistan Staphylococcus Aureus
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
EMM	: Eosin Metilen Mavisi
µm	: Mikrometre

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışma şansına eriştiğim, bilgi ve deneyimlerinden faydalanmış olduğum, cerrahi birikim ve inceliklerini benimle paylaşan kıymetli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ertap AKOĞLU, Sayın Prof. Dr. Şemsettin OKUYUCU, Sayın Doç. Dr. Ercan AKBAY, Sayın Doç. Dr. Cengiz ÇEVİK, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gül SOYLU ÖZLER, tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Cengiz ARLI ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Şerif Şamil KAHRAMAN'a gönülden teşekkür ederim.

Tez çalışmamda, histopatolojik incelemede katkılarından dolayı Doç. Dr. Tümay ÖZGÜR'e, mikrobiyolojik çalışmalardaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Melek İNCİ'ye hayvan deneyindeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Recep DOKUYUCU' ya ve tezimin istatistiksel analizlerini gerçekleştiren Dr. Gökhan DEMİRKIRAN'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım, bu süre boyunca gösterdikleri anlayış, fedakarlık, özveri ve arkadaşlıkları için başta asistan arkadaşlarım olmak üzere, kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayata gözlerimi açtığım ilk andan itibaren bana kol kanat geren, eğitim ve meslek hayatımda desteklerini en yakından hissettiğim, yoluma ışık tutan, bugünlere gelebilmemde kuşkusuz en büyük pay sahipleri olan çok kıymetli babam Medeni DEMİREL ve annem Necla DEMİREL'e; uzmanlık eğitimim süresince, yoğun çalışma tempoma rağmen her zaman yanımda olan ve bana destek veren sevgili eşim Hatice DEMİREL'e, teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Hasan DEMİREL
HATAY-2015

ÖZET

AKUT OTİTİS EKSTERNA'DA DEKSAMETAZON İLE TİMOKİNON'UN ANTIİNFLAMATUAR ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA

Amaç: Akut otitis eksterna (AOE) tedavisinde Timokinonun antiinflamatuvar etkinliğinin değerlendirilmesi.

Metod: Çalışmada 300-400 gr ağırlığında 48 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar her bir grupta 8'er tane olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak ayrıldı. Çalışma grubuna dahil edilen ratların DKY cildi travmatize edildi ve 1 dakika sonra 0.1 ml *P. aeruginosa* [1.5×10^7 colony-forming units (CFU)/ml] damlatıldı. İkinci grup 0,1 ml (1mg/ml) deksametazon, 3. grup 0,1 ml (1mg/ml) % 0.1 Timokinon, 4. grup 0,1 ml (4mg/ml) % 0.4 Timokinon, 5. grup 0,1 ml (3.5mg/ml) Siprofloksasin, 6. grup ise 0,1 ml % 0.9 NaCl (Serum fizyolojik) ile topikal olarak tedavi edildi. Tedavinin 1., 4., 7. ve 10. günlerinde DKY kültürleri alındı. Tedavi sonrası ratların her iki dış kulak yolu timpan membran ve temporal kemik ile birlikte çıkarıldı. DKY epitel ve stroma kalınlığı, stromal ödem, inflamatuvar hücre ve kan damarı yoğunluğu, fibroblast varlığı, yerleşim şekli ve kollajen lif varlığı histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Siprofloksasin ve % 0.4'lük Timokinon gruplarında epitel ve stroma kalınlığı, stromal ödem ve inflamatuvar hücre oranları Serum Fizyolojik verilen gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu. Timokinon % 0.1 verilen grupta ise epitel kalınlığı ve stromal ödem derecesi Serum Fizyolojik verilen gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ancak, diğer histopatolojik parametreler ve bakteri eradikasyonu açısından anlamlı bir ilişki mevcut değildi. Deksametazon ve Timokinon % 0.1 gruplarında histopatolojik parametreler ve bakteri eradikasyonu açısından benzer sonuçlar elde edildi. Deksametazon grubundaki histopatolojik parametreler ve bakteri eradikasyon oranları Serum Fizyolojik grubundan anlamlı derecede farklı değildi. Tedavinin 4. gününde siprofloksasin verilen grubun bakteri eradikasyon oranı, diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulundu. Tedavinin 7. ve 10. günlerinde Siprofloksasin ve Timokinon %0.4 verilen gruplarda, bakteri eradikasyon oranları diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki mevcut değildi.

Sonuç: İnflamatuvar parametreler ve bakteri eradikasyonu açısından % 0.4'lük Timokinon'un aynı ilacın %1 lik dozu ve deksametazona göre daha etkilidir. Ayrıca % 0.4'lük Timokinon antiinflamatuvar özelliğinin yanında antibakteriyel özelliğe sahiptir.

Anahtar sözcükler: Akut otitis eksterna, Timokinon

ABSTRACT

THE COMPARISON OF ANTIINFLAMMATORY EFFECT OF DEXAMETHASONE AND THYMOQUINONE IN ACUTE OTITIS EXTERNA: AN EXPERIMENTALLY STUDY

Aim: Evaluation of the anti inflammatory effect of Thymoquinone in acute otitis externa (AOE) treatment

Methods: In this study, 48 Wistar Albino rats weighing 300-400 g were used. The rats were divided into 6 groups including 8 rats in each group. The first group served as a control group. External ear canal skin of rats included in the study group were traumatized and 0,1 ml *P. aeruginosa* [1.5×10^7 colony-forming units (CFU)/ml] were dropped after 1 minute. The second group 0,1 ml (1mg/ml) dexamethasone, the third group 0,1 ml (1mg/ml) % 0.1 Thymoquinone the fourth group 0,1 ml (4mg/ml) % 0.4 Thymoquinone, the fifth group 0,1 ml (3,5mg/ml) Ciprofloxacin, the sixth group 0,1 ml % 0.9 NaCl (saline) was administered and topically treated. External ear canal cultures were taken at 1., 4., 7., and 10. days of treatment. After treatment, the external ear canal, tympanic membrane and temporal bulla of rats excised. External ear canal epithelium and stroma thickness, stroma edema, inflammatory cells and blood vessels density, presence of fibroblasts residential shape, presence of collagen fibers were evaluated histopathologically.

Results: Epithelium thickness, stroma thickness, edema and inflammatory cell ratios of Ciprofloxacin and Thymoquinone % 0.4 group were significantly less than Saline group. Although bacterial eradication and other histopathological parameters were not statistically significant, epithelium thickness of Thymoquinone % 0.1 group was significantly lower than saline group. In Dexamethasone and Thymoquinone % 0.1 group, there was similar results were obtained in terms of histopathological parameters and bacteria eradication. Histopathological and bacteria eradication parameters of Dexamethasone group were not significantly different from saline group. In the 4. day of treatment, bacteria eradication ratio of Ciprofloxacin group was significantly higher than other groups. In the 7. and 10. days of treatment, bacteria eradication ratio of Ciprofloxacin and Thymoquinone % 0.4 groups were significantly higher than other groups. Other groups didn't present a significant correlation when compared each other.

Conclusion: When inflammatory parameters and bacteria eradication ratios compared, it's seen that Thymoquinone % 0.4 is more effective than Dexamethasone and Thymoquinone % 0,1. Also we believe that besides the antiinflammatory properties, Thymoquinone has antibacterial properties.

Key words: Acute otitis externa, Thymoquinone

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut otitis eksterna (AOE), dış kulak yolu (DKY)'nun en yaygın enfeksiyonudur (1). Yüzücü kulağı olarak da bilinen AOE, çocuklar, ergenler ve yetişkinlerde sık görülen bir hastalıktır (2). Olguların % 90'ı tek taraflıdır. Yüksek ısı ve nem, dalmanın artırdığı ciltteki maserasyon, DKY'deki lokal travma (pamuklu çubuk) ve bakteri maruziyeti AOE gelişimine neden olur. Diğer risk faktörleri serümen yokluğu, aşırı terleme, dar veya uzun DKY, alkali PH ve işitme cihazı kullanımındır (1). AOE öncelikle lokal hastalık olmakla birlikte, bazı durumlarda daha ağır ve invaziv olabilir. Klinik olarak ağrı enfeksiyonun en sık belirtisidir. Ağrının kulak kepeğine dokunmak ve tragusu bası ile artması tipiktir ve enflamasyonun derecesi ile orantılıdır (3). Diğer belirtiler kaşıntı, kulakta dolgunluk ve işitme azlığı'dır. Otoskopik muayenede DKY ödemle kapanmıştır ve çok hassastır. DKY çevresinde selülit ve kondrit hastalığa eşlik edebilir (3). Yine tragusun önünde lenfadenopatiler görülebilir (4).

AOE vakalarında en sık izole edilen mikroorganizma *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Bu mikroorganizma gram negatiftir ve ıslak zeminlerde kolayca ürer. *Staphylococcus* türleri bunu takip eden patojenlerdir. Diğer mikroorganizmalar coryneform bakteriler, streptococcus, enterococcus, klebsiella, proteus'dur. *Aspergillus* ve *candida* gibi mantar vakaların % 2' sinde bulunmuştur (5). Akut otitis eksterna DKY'de inflamasyon belirti ve bulgulara dayalı klinik olarak teşhis edilir (3).

Akut otitis eksterna tedavisinde topikal tedavi kullanılmaktadır. Topikal ajanlar sistemik uygulamayla ulaşılabileceğinden daha yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlarlar. Topikal damla enfekte bölgeye ulaşabildiği sürece sistemik antibiyotik gerekli değildir (6). DKY'nin temizliği ve asidifikasyonu ile beraber, topikal antimikrobiyal ajanlar ve topikal kortikosteroidler tedavinin temelini oluşturmaktadır. Topikal antimikrobiyal ajan olarak genellikle aminoglikozidler, kinolon, polimiksin B, kinolonlar ve asetik asit kullanılmaktadır. AOE tedavisinde topikal olarak kullanılan hidrokortizon ve deksametazon gibi kortikosteroidler, antiinflamatuvar özelliğinden faydalanılmak üzere ödemi daha hızlı azaltması ve dolayısıyla ağrıyı daha hızlı rahatlatması amacıyla kullanılmaktadır (6,7,8).

Timokinon Nigella Sativa bitkisinden izole edilen aktif bir içeriktir (9). Nigella Sativa halk arasında kara çörek otu olarak da bilinen, geleneksel tıpta kullanılmış olan bir bitkidir. Yapılan çalışmalarda Nigella Sativa'nın biyolojik aktivitesini yüksek bir oranda içeriğindeki Timokinon nedeni olduğu görülmüştür (9). İlk izole edilmesinden bu yana yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar, antioksidan ve antikanser aktivitesi gösterilmiştir (9,10). İnflamasyon, başlıca siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LO) enzimleri tarafından düzenlenmektedir. Bunlardan COX yolunda prostaglandinler (PG) sentezlenirken, LO yolunda ise lökotrienler (LT) sentezlenmektedir ki bunlar alerji ve inflamasyonda görev almaktadırlar. TQ, kalsiyum iyonofor ile uyarılan rat peritoneal lökositlerindeki araşidonik asit metabolizmasının hem COX hem de LO yollarını inhibe eder. COX ve LO'nun inhibisyonu, TQ'nun antiinflamatuvar etkilerini düzenleyen anahtar bir faktördür (11).

AOE, DKY'nin en yaygın enfeksiyonudur. Ağrı hastalığının en sık belirtisi olmakla beraber çok ciddi olabilir. Kortikosteroidler antiinflamatuvar özelliğinden faydalanılmak üzere ödemi daha hızlı azaltması ve dolayısıyla ağrıyı daha hızlı rahatlatması amacıyla kullanılmaktadır. Bu çalışmada, inflamatuvar bir hastalık olan AOE'de, antiinflamatuvar özelliği bilinen ancak literatürde bu hastalıkta kullanıldığına dair hiçbir çalışma olmayan TQ'un doza bağlı etkisini, hayvan modelinde güçlü antiinflamatuvar özelliği olduğu bilinen deksametazon ile karşılaştırarak araştırmayı amaçladık. Ayrıca hayvanlarda AOE modeli oluşturulup, % 0.1 ve % 0.4 oranlarında iki farklı dozda Timokinon verildikten sonra tedaviye cevabın histopatolojik olarak değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akut Otitis Eksterna

AOE, DKY'nin enflamatuvar bir hastalığıdır. AOE yüzücülerde beş kat daha fazla görülür (12) ve bu nedenle yüzücü kulağı olarak da adlandırılır (13).

AOE, DKY'nin en yaygın enfeksiyonudur ve insidansı 4/1000'dir (6). AOE vakalarının yaklaşık % 80'i yaz mevsiminde özellikle ılık ve nemli ortamlarda oluşmaktadır. Olguların % 90'ı tek taraflıdır. Yüksek çevre ısı ve nemi, lokal travma (ör: pamuklu çubuklar ile DKY temizliği ya da sert cisimlerle kaşıma), DKY cildinin maserasyonu ve bakteri inokülasyonu AOE gelişiminde rol oynayan başlıca faktörlerdir. Diğer predispozan faktörler, aşırı terleme, serümen yokluğu ya da katı serümen, dar ve uzun DKY, alkali PH, işitme cihazı kullanımı ve kulak tıkacı kullanımındır (6,8,13).

2.2 Patogenez

AOE'yi başlatan olay genellikle DKY'deki hidrofobik serüminöz tabakanın ortadan kalkmasıdır. Altta yatan epitel tabakasının suya ve diğer maddelere maruz kalması ödem ve epitel tabakasının soyulmasıyla sonuçlanır. Epitel tabakasının bozulması bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlar. Oluşan enfeksiyon ve inflamasyon epitel ile subkütan tabakaların progresif eritem ve ödemiyle sonuçlanır (6,13,14).

2.3 Mikrobiyoloji

AOE vakalarının % 98'inde patojen, bir bakteridir (6,8). En sık görülen tür gram (-) aerob bir bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa*'dır (14). Etiyolojide yer alan diğer bakteriyel patojenler *staphylococcus aureus*, *staphylococcus epidermidis*, koagulaz negatif stafilokoklar ve *proteus vulgaris*'dir. *Streptococcus pneumoniae*, *moraxella catarrhalis*, *proteus mirabilis* ve *klebsiella* türlerine nadiren rastlanır (6,13). Vakaların yaklaşık üçte biri polimikrobiyaldir (8). Mantar enfeksiyonları vakaların sadece % 2'sinden sorumludur ve *Aspergillus* ile *Kandida* türleri en sık karşılaşılan türlerdir (6).

2.4 Klinik

AOE öncelikle lokal bir hastalık olmakla birlikte, kontrolsüz diabetes mellituslu ya da immün yetmezlikli hastalarda daha ağır ve invaziv bir seyir gösterebilir. Genellikle ilk belirti kaşıntıdır. Daha sonra kulakta belirgin hassasiyetle birlikte çok hızlı bir kulak ağrısı ortaya çıkar. Ağrının kulak kepçesine dokunmak ve tragusa bası ile artması tipiktir ve enflamasyonun derecesi ile orantılıdır. Çiğneme hareketi ile kulak kanalında ve temporomandibuler eklem bölgesinde de ağrı hissedilebilir (3,6,13).

Otoskopide DKY ödemli olarak görülür. Ödem ve ağrı nedeniyle TM'yi değerlendirmek güç olabilir. Otore genellikle enfeksiyonun erken döneminde ve az miktarda görülür. Enfeksiyon ilerledikçe DKY pürülan skuamöz bir debris ile oblitere olur. Bu durum sıklıkla kulak dolgunluğu ve işitme kaybı nedenidir. Preaurikuler, postauriküler ve infraauriküler lenf nodlarında şişlik ve ağrı, DKY çevresinde selülit ve kondrit hastalığa eşlik edebilir (3,4,6,13).

2.5 Tanı

AOE tanısı genellikle klinik olarak konulur. DKY'den alınan sürüntü örneğinin kültürü özellikle fungal enfeksiyonları ayırt etmek ya da persistan ve/veya refrakter hastalık durumlarında endikedir (6,8). Kontrolsüz diabetes mellitus ya da immün yetmezlikli hastalarda akut nekrotizan aksternal otit varlığını araştırmak için radyolojik ve sintigrafik incelemeler gerekli olabilir.

AOE Tanı Kriterleri;

1. Özellikle ilk 48 saatte olmak üzere son 3 hafta içerisinde hızlı ilerleyiş
2. DKY'nin inflamasyonunu düşündüren otalji, kaşıntı gibi semptomların işitme kaybı ve çene ağrısı olsun ya da olmasın varlığı
3. Kulak inflamasyonunu düşündüren tragus, pinna ya da her ikisinin hassasiyeti, diffüz DKY ödemi, eritemi ya da her ikisinin varlığı
4. Otore, bölgesel lenfadenit, timpan membran (TM) eritemi ya da pinnanın selülit eşlik edebilir veya etmeyebilir (8,15).

AOE ayırıcı tanısında akut otitis media, kronik otitis eksterna, mirinjit, ramsey hunt sendromu, nekrotizan otitis eksterna, perikondrit, kondrit, fronkulozis, karbonkulozis, seboreik dermatit ve sekonder otalji nedenleri düşünülmelidir.

DKY'nin malign tümörleri özellikle erken dönemde AOE ile karışabilir. Bu durumdan şüphelenildiğinde biyopsi ile malignite dışlanmalıdır (8,16).

2.6 Tedavi

AOE'de ağrının kontrolü, oral analjezikler veya narkotiklere gereksinim gösterebilir. Hafif veya orta şiddetteki AOE, DKY'deki birikintilerin temizlenmesi, antibiyotik, antiseptik veya asidik solüsyonların uygulanması ile tedavi edilebilir. AOE tedavisinde asetik asitin % 2'lik solüsyonları, neomisin, gentamisin, polimiksin veya polimiksin-neomisinli ve steroidli damlalar genellikle etkilidir. Kloramfenikol veya siprofloksasin gibi antibiyotik tozları, DKY'de yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağladıklarından dolayı önerilmektedir (13,17). Kinolon grubu antibiyotikler tüm patojen bakterileri kapsamakta olup, kontakt dermatit veya ototoksisite riskleri yoktur (6). Topikal ajanlar sistemik uygulamayla ulaşılabileceğinden daha yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlarlar. Hatta sistemik antibiyotiğe dirençli olarak görülen organizma, o antibiyotik topikal uygulandığında duyarlı olabilir. Bu durum dirençli pseudomonas vakalarında veya MRSA için de geçerlidir. Literatürde bir antibiyotiğin diğerine üstünlüğünü destekleyecek klinik kanıt bulunmamaktadır (6,13).

Lokal tedavide %2 ve %4 oranlarda hazırlanan borik asit ve oksijenli su karışımından oluşan damlalar oldukça etkilidir. Bu solüsyonlar pH'yı asidik yaparak antiseptik özellik gösterirler. Ayrıca DKY'deki buşon ve keratinin temizlenmesini kolaylaştırmaktadır. Damlalar ödem kaybolduktan sonra 10 gün daha kullanılmalı ve kulak en az 6 hafta sudan korunmalıdır (6,13).

DKY'de damlaların içeriye doğru girmesini engelleyen ödem ve döküntüler varlığında DKY'deki döküntüler aspire edilip temizlenir. DKY ileri derecede ödemli olduğunda DKY'ye uygulanmak amacıyla üretilmiş olan kulak tamponları (pamuk, merocel fitilleri), drenajı ve topikal ilaçların uygulanmasını kolaylaştırmak için yerleştirilebilir. Yerleştirilen kulak tamponları 24-72 saat (ortalama 48 saat) yerinde bırakılır ve antibiyotikli veya kortikosteroidli damlalar tamponun üzerine damlatılmaya devam edilir (6,13). Damlaların DKY'nin her tarafına yayılması, tragusun hareket ettirilmesi ile kolaylaştırılabilir. Kulak tamponu yerleştirildiği zaman, damlalar 3-4 saatte bir uygulanmalı ve ödem ortadan kalkınca ya da kulak

tamponuna ihtiyaç kalmayıncaya kadar DKY her 2-5 günde bir muayene edilmeli, temizlenmeli ve tampon değiştirilmelidir (13).

Kulak damlalarına steroidlerin eklenmesi, DKY ödem ve enflamasyonunu azaltarak semptomların daha hızlı ortadan kalkmasını sağlar. Metilprednizolon, deksametazon, hidrokortizon gibi steroidler topikal olarak kullanılmaktadır. Hidrokortizon kanalda çökelti yaparak görüntüyü engeller ve hatta TM'ye yapışan çökelti iletim tipi işitme kaybına yol açabilir. Topikal steroidler alerjik reaksiyona yol açabilirler (6,13,18).

Topikal tedavi semptomların kesilmesinden sonra 3 gün olmak üzere 5-7 gün verilmelidir. Ciddi enfeksiyona sahip hastalarda ise 10-14 günlük tedavi gerekebilir. Damlalar genellikle günde 4 kez kulağa uygulanır. Florokinolon ajanı kullanılıyorsa günde 2 kez kullanılması yeterlidir. Damla şişelerinin kullanılmadan önce elde ısıtılması baş dönmesini azaltır (13).

Oral antibiyotikler nadir olarak gereklidir. AOE lokal tedaviye rağmen devam ederse, otitis media ile birlikteyse, lokal veya sistemik yayılım mevcutsa oral antibiyotikler kullanılmalıdır. Vücut ısısı 38,3 dereceden fazla, başlangıçtaki ağrı ciddi, preauriküler, anterior veya posterior servikal zincirde rejional lenfadenopati saptandığında, lokal veya sistemik yayılımdan şüphelenmek gerekir. Ayrıca, sistemik kortikosteroid alan, diyabetli hastalar gibi immün sistemi baskılanmış olan olgularda oral antibiyotiklere başlanmalıdır. Toksik bir klinik tablo varlığında, özellikle DKY'de granülasyon dokusu ve şiddetli ağrı varlığında, enfeksiyon oral antibiyotiklere yanıtız olduğu zaman parenteral antibiyotikler kullanılmalıdır. Oral veya parenteral ampirik tedavi, psödomonas ve stafilokok türlerini kapsamalıdır. Bu bakterilere sefalosporinler, penisilinaz dirençli penisilinler ve florokinolonlar etkilidir. Tedaviye rağmen düzelmeyen olgularda kültür-antibiyoğrama göre tedavi yönlendirilmelidir (13).

3. MATERYAL – METOD

Çalışmamızın başlangıcında Mustafa Kemal Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulundan proje onayı alındı. Çalışma sırasında Helsinki Nihai Senedi'nde deneysel çalışmalarla ilgili maddelerin tümüne uyuldu. Bütün hayvanlar Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırma Hayvan laboratuvarından temin edilip, aynı yerde sıradan kafeslerde standart koşullarda barındırıldı ve beslendi.

Bu çalışmaya, otomikroskopik bakı ile her iki DKY, TM ve orta kulakları sağlıklı, Wistar albino cinsi 300-400 gr ağırlığında, 12-16 haftalık toplam 48 rat dahil edildi (Resim 1).

Çalışmada kullanılan eksternal otit modeli öncelikle bir rat üzerinde uygulanmış; 24 saat sonra otomikroskopik bakıda ratın her iki kulağında eksternal otit geliştiği ve enfekte kulaklardan alınan örneklerde bakteri ürediği gözlemlendikten sonra mevcut yöntem çalışmaya dahil edilen tüm ratlara uygulanmıştır (19). Ratlarda eksternal otit modeli oluşturmak için önce intraperitoneal 0,1 ml (90 mg/kg) ketamine hydrochloride (Ketalar®, Parker Davis, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 0,2 ml (10 mg/kg) xylazine (Rompun®, Bayer AG, Leverkusen, Germany) anestezisi uygulandı. Daha sonra mikroskopik bakı altında plastik mikropipet yardımıyla 80 rotasyon/dk hızında 5 dakika, her iki DKY travmatize edildi. Travmatizasyon işlemini takiben (yaklaşık 1 dakika sonra) 0.1 ml *P. aeruginosa* [1.5×10^7 colony-forming units (CFU)/ml] damlatıldı. Standart suş olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 kullanıldı (20).

Ratların eksternal otit grubundan dışlanma kriteri olarak; deney sürecinde hayvanın ölmesi, otomikroskopik bakıda otit bulgularının görülmemesi olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen 48 ratın kontrol grubu haricindeki 40 tanesine eksternal otit modeli uygulandı. 24 saat sonra yapılan otomikroskopik bakıda 40 ratın (80 kulak) tümünde eksternal otit oluşmuştu (Resim 2), DKY'den alınan sürüntü örneklerinde bakteri üremesi saptandı. Eksternal otit oluşturmak için kullanılan *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 suşundan hazırlanan süspansiyondan (1.5×10^7 colony-forming units (CFU)/ml) her bir kulağa 0.1 ml damlatıldı. İnokülasyondan 24 saat sonra ve tedavinin 4., 7. ve 10. günlerinde kulak kültürleri

için sürüntü örnekleri alındı. Örnekler kanlı agar (Biomerieux, France) ve EMM agara (Biomerieux, France) ekildi. 37 °C'de 18-24 saat inkübasyon sonunda üreyen koloniler konvansiyonel yöntemlerle tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen ratlar rastgele 6 gruba ayrıldı. Grup I eksternal otit oluşturulmamış tamamen sağlıklı 8 rattan oluşuyordu. Grup II bilateral eksternal otiti olan 8 rat, Grup III bilateral eksternal otiti olan 8 rat, Grup IV bilateral eksternal otiti olan 8 rat, Grup V bilateral eksternal otiti olan 8 rat ve Grup VI bilateral eksternal otiti olan 8 rat olacak şekilde gruplandırıldı. Timokinon Serum Fizyolojik içinde çözülerek % 0.1 ve % 0.4 oranlarında solüsyon hazırlandı.

Grup I'de (kontrol grubu) bulunan ratlara herhangi bir tedavi uygulanmadı. Grup II'de bulunan ratların her iki kulağına günde 1 kez 0,1 ml (1mg/ml) deksametazon [Deksametazon 21-fosfat (Onadron® simple G/K damlası, İ.E. Ulagay İlaç, İstanbul, Türkiye)] damlatıldı. Grup III'te bulunan ratların her iki kulağına günde 1 kez 0,1 ml (1mg/ml) % 0.1'lik Timokinon [2 – isopropyl – 5 - methylbenzoquinone (Sigma - Aldrich, St. Louis, MO)] damlatıldı. Grup IV'te bulunan ratların her iki kulağına günde 1 kez 0,1 ml (4mg/ml) % 0.4'lük Timokinon [2 - isopropyl - 5 – methylbenzoquinone (Sigma - Aldrich, St. Louis, MO)] damlatıldı. Grup V'te bulunan ratların her iki kulağına günde 1 kez 0,1 ml (3.5mg/ml) Siprofloksasin [siprofloksasin hidroklorür (Siprogut® damla, Bilim, İstanbul, Türkiye)] damlatıldı. Grup VI'da bulunan ratların her iki kulağına günde 1 kez 0,1 ml % 0.9 NaCl (Serum fizyolojik) damlatıldı. Grup II-VI'daki eksternal otit oluşturulan ratlara tedavi 10 gün boyunca düzenli olarak verildi, çalışma süresince rat kaybı yaşanmadı.

Tedavinin tamamlanmasını takiben intraperitoneal Ketamin (Ketalar®) ve xylazine (Rompun®) anestezisi verildi. Kalpten kan alma yöntemi ile ötenazi uygulandı. Sakrifikasyondan sonra tüm ratların her iki DKY, timpanik membran ve temporal kemikle beraber eksize edilip, % 10'luk tamponlu formaldehit solüsyonuna konuldu. Örnekler 24 saatlik fiksasyondan sonra dekalsifikasyon solüsyonunda (Formic acid 98-100%, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) 5 gün dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon işleminden sonra DKY'yi tam kat gösterecek şekilde transvers ve longitudinal örnekler alınıp kasetlendi, değişik derecelerdeki alkol ve ksilen solüsyonlarında takip edildikten sonra parafine gömüldü. 4 mikrometrelik kesitler

alınıp Hematoksilen&Eozin ile boyanıp Olympus BX53 mikroskopun bir objektifine okulometre (ZA 3262, U-OCMC, 24 mm çaplı, 10/100X) yerleştirildikten sonra spesmenler kör bir patolog tarafından Emgard ve ark.'nın çalışmalarından (20) modifiye edilerek değerlendirildi. Çalışmada DKY'deki epitel, keratin tabaka ve stroma kalınlığı okulometre ile ölçüldü. Stromadaki ödem, inflamatuvar hücre ve kan damarı yoğunluğu, fibroblast varlığı yerleşim şekli, kollajen lif varlığı; hiç değişim yok=0, hafif dereceli=1, orta dereceli=2, ağır dereceli=3 şeklinde değişikliklerin en yoğun olduğu beş farklı alan göz önünde bulundurularak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows 18,0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Belirlenen sayısal değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. DKY'de ölçülen epitel kalınlığı ve stroma kalınlıkları, çoklu grupları karşılaştırmak için istatistiki analizde one-way ANOVA analiziyle test edildi. İkili karşılaştırmada Post-hoc Tukey testi kullanıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

DKY'den alınan kesitlerde ödem, inflamatuvar hücre, fibroblast, kan damarı yaygınlığı, kollojen varlığı ve dağılımı, çalışmanın 1., 4., 7. ve 10. günlerinde alınan kültür sonuçları parametrelerinin istatistiki analizi ki kare analiziyle test edildi ve anlamlı parametrelerde ikili karşılaştırmalar yapıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.



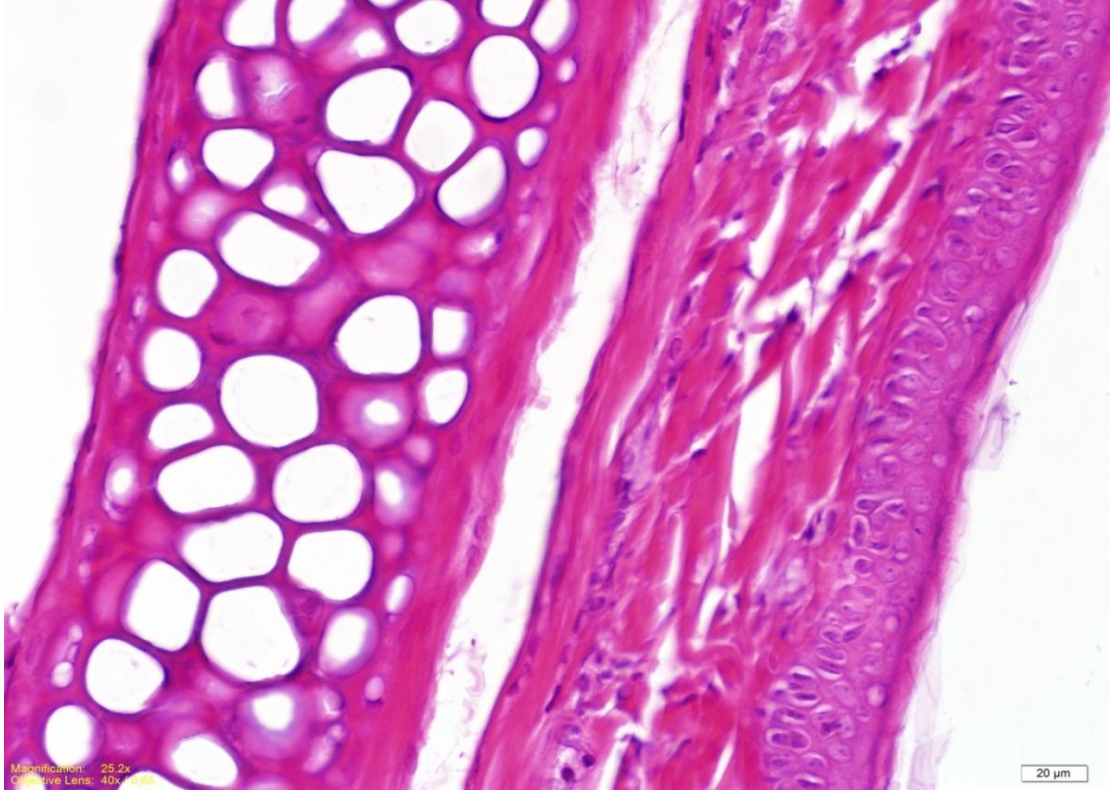
Resim 1. Rat dış kulak yolu doğal görünümü



Resim 2. Dış kulak yolunda eksternal otit görünümü

4. BULGULAR

Çalışmada herbiri 8 adet rat içeren, farklı tedavi protokolleri uygulanan 5 eksternal otitli (Grup II-VI) ve bir de kontrol (Grup I) olmak üzere toplam 6 grup bulunmaktaydı.



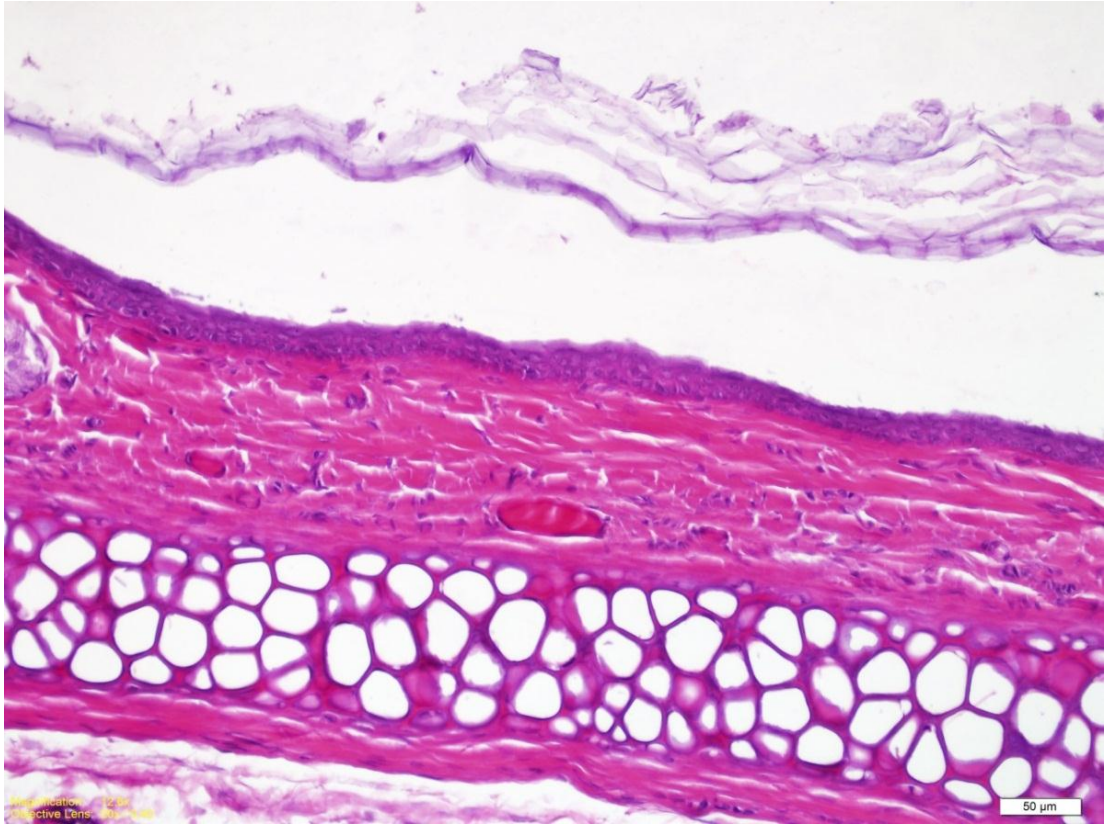
Resim 3. Normal histolojik yapının korunduğu kontrol grubu (Hematoksilen&Eozinx400)

Yapılan mikroskobik incelemede Grup I'deki ratların DKY epitel kalınlığı ortalaması 5.94 ± 2.816 mikrometre (μm), stroma kalınlığı ortalaması 13.25 ± 4.359 μm saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Kontrol grubunun (Grup I) ortalama epitel - stroma kalınlığı

Rat	Ortalama epitel kalınlığı	Ortalama stroma kalınlığı
Kontrol 1	9	10
Kontrol 2	7	17
Kontrol 3	8	15
Kontrol 4	3	10
Kontrol 5	4	24
Kontrol 6	8	11
Kontrol 7	6	12

Kontrol 8	4	10
Kontrol 9	6	9
Kontrol 10	7	19
Kontrol 11	9	12
Kontrol 12	3	13
Kontrol 13	4	18
Kontrol 14	2	10
Kontrol 15	3	8
Kontrol 16	12	14
Ortalama	5.94 μm	13.25 μm
Standart sapma	2.816	4.359

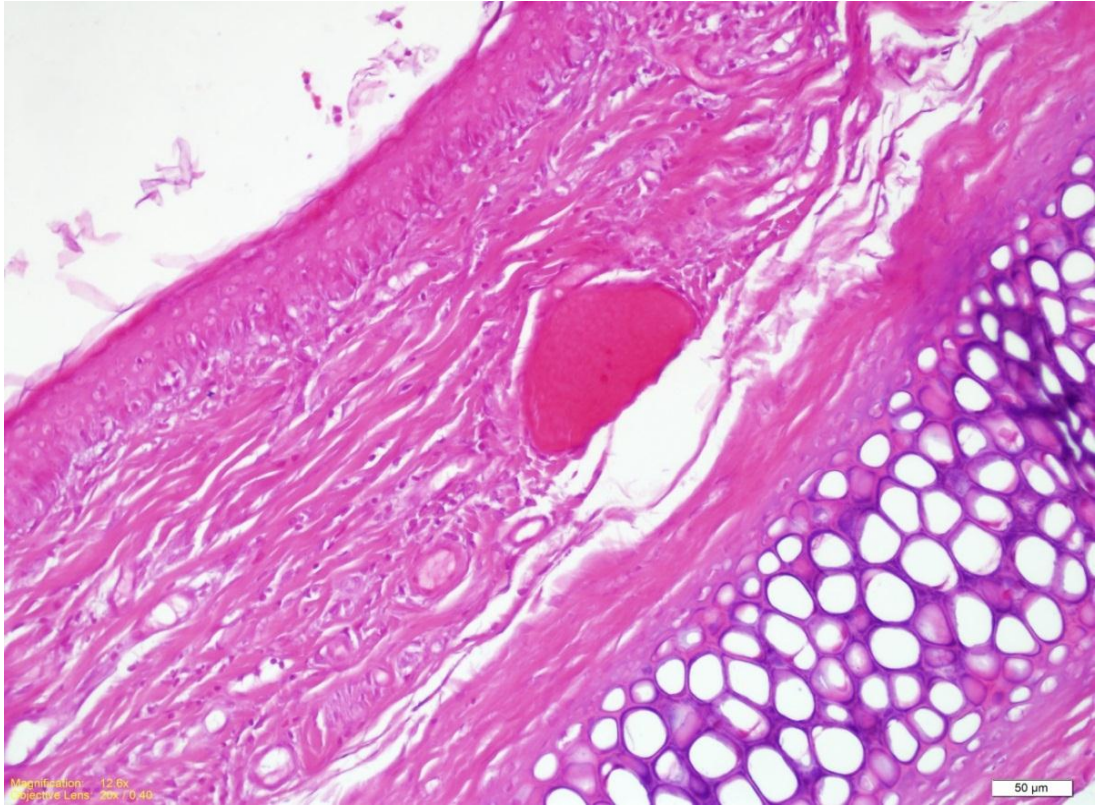


Resim 4: Deksametazon verilmiş eksternal otit grubu; epitel ve stroma kalınlığı diğer gruplardan anlamlı derecede farklı değil ve ödem, konjesyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonunda anlamlı değişiklik yok (Hematoksilen&Eozinx200)

Yapılan mikroskopik incelemede deksametazon verilen eksternal otit grubundaki (Grup II) ratların DKY epitel kalınlığı ortalaması $7.94 \pm 5.686 \mu\text{m}$, stroma kalınlığı ortalaması $19.13 \pm 6.771 \mu\text{m}$ saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Dekسامetazon + Eksternal otit grubunun (Grup II) ortalama epitel - stroma kalınlığı

Rat	Ortalama epitel kalınlığı	Ortalama stroma kalınlığı
Deksametazon + Eksternal otit 1	8	18
Deksametazon + Eksternal otit 2	4	25
Deksametazon + Eksternal otit 3	8	13
Deksametazon + Eksternal otit 4	14	34
Deksametazon + Eksternal otit 5	10	15
Deksametazon + Eksternal otit 6	7	11
Deksametazon + Eksternal otit 7	2	12
Deksametazon + Eksternal otit 8	3	16
Deksametazon + Eksternal otit 9	11	23
Deksametazon + Eksternal otit 10	3	17
Deksametazon + Eksternal otit 11	12	25
Deksametazon + Eksternal otit 12	8	31
Deksametazon + Eksternal otit 13	24	18
Deksametazon + Eksternal otit 14	2	12
Deksametazon + Eksternal otit 15	3	18
Deksametazon + Eksternal otit 16	8	18
Ortalama	7.94 µm	19.13 µm
Standart sapma	5.686	6.771

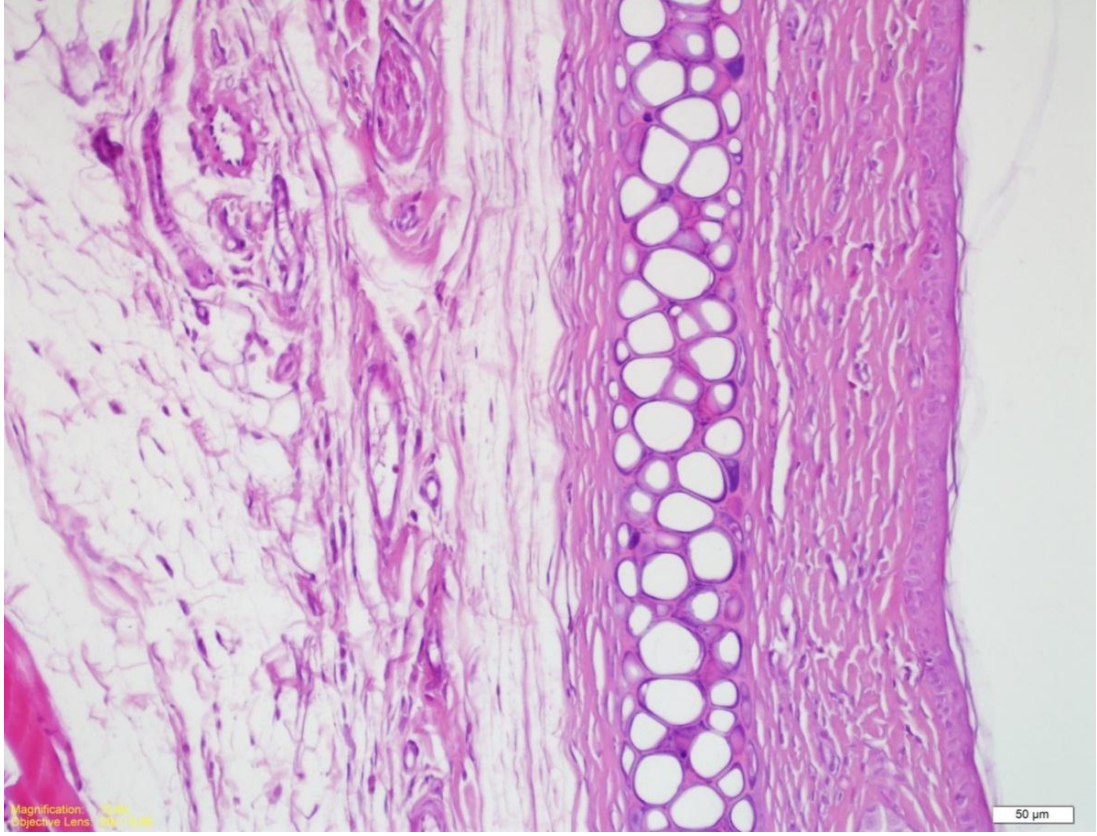


Resim 5: % 0.1'lik Timokinon uygulanmış eksternal otit grubu; konjesyon ve ödem bir miktar azalmış ancak inflamatuvar hücre infiltrasyonu devamlı (Hematoksilen&Eozinx200)

Yapılan mikroskopik incelemede % 0.1 Timokinon verilen eksternal otit grubundaki (Grup III) ratların DKY epitel kalınlığı ortalaması $6.81 \pm 2.762 \mu\text{m}$, stroma kalınlığı ortalaması $19.13 \pm 5.841 \mu\text{m}$ saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. % 0.1 Timokinon + Eksternal otit grubunun (Grup III) ortalama epitel - stroma kalınlığı

Rat	Ortalama epitel kalınlığı	Ortalama stroma kalınlığı
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 1	2	18
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 2	11	11
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 3	6	15
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 4	4	32
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 5	7	26
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 6	8	27
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 7	3	17
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 8	9	13
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 9	9	21
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 10	10	23
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 11	8	15
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 12	5	17
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 13	10	23
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 14	3	17
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 15	7	19
% 0.1 Timokinon + Eksternal otit 16	7	12
Ortalama	6.81 μm	19.13 μm
Standart sapma	2.762	5.841



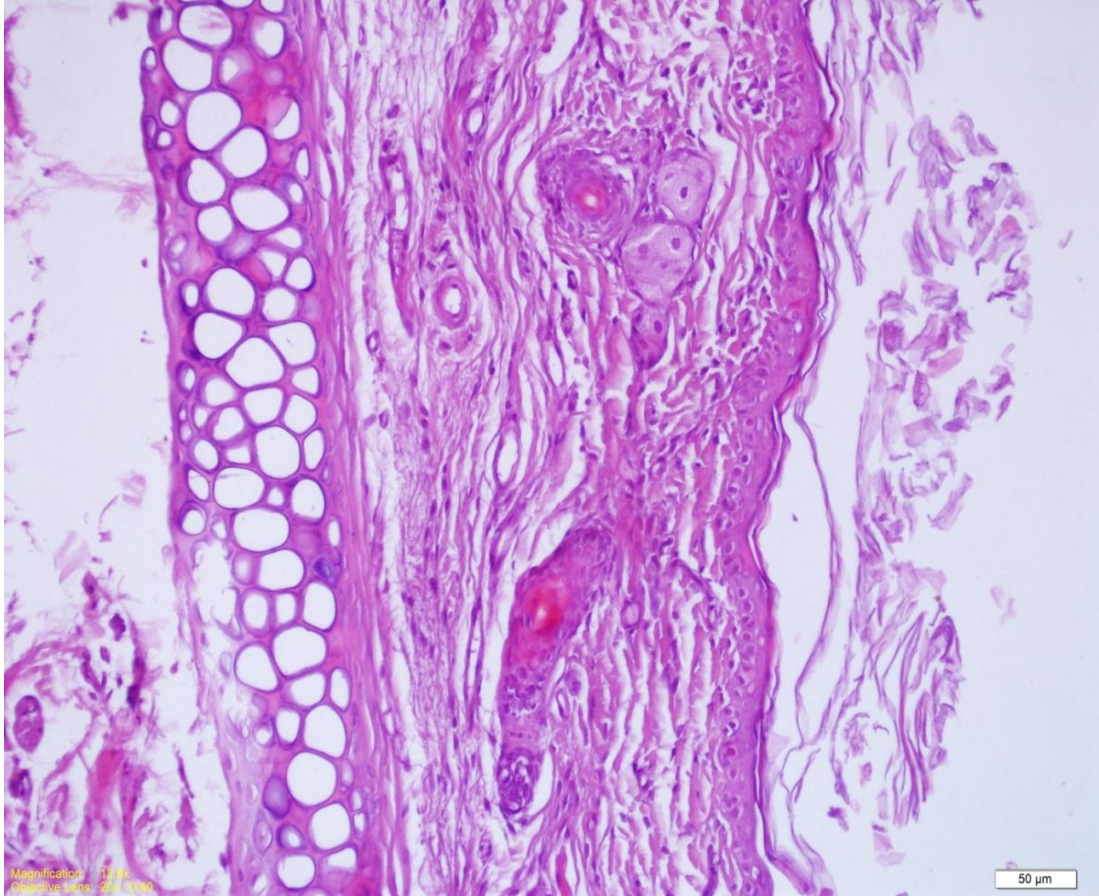
Resim 6: % 0.4'lük Timokinin uygulanmış eksternal otit grubu; ödem, konjesyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun belirgin derecede azalmış ancak stroma ve epitel inceliğini koruyor (Hematoksilen&Eozin \times 200).

Yapılan mikroskopik incelemede % 0.4 Timokinin verilen eksternal otit grubundaki (Grup IV) ratların DKY epitel kalınlığı ortalaması $6.31 \pm 2.6 \mu\text{m}$, stroma kalınlığı ortalaması $16.19 \pm 6.369 \mu\text{m}$ saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. % 0.4 Timokinin + Eksternal otit grubunun (Grup IV) ortalama epitel - stroma kalınlığı

Rat	Ortalama epitel kalınlığı	Ortalama stroma kalınlığı
% 0.4 Timokinin + Eksternal otit 1	10	13
% 0.4 Timokinin + Eksternal otit 2	3	7
% 0.4 Timokinin + Eksternal otit 3	3	11
% 0.4 Timokinin + Eksternal otit 4	5	10
% 0.4 Timokinin + Eksternal otit 5	8	14
% 0.4 Timokinin + Eksternal otit 6	6	18
% 0.4 Timokinin + Eksternal otit 7	9	19
% 0.4 Timokinin + Eksternal otit 8	4	17
% 0.4 Timokinin + Eksternal otit 9	4	10
% 0.4 Timokinin + Eksternal otit 10	10	14
% 0.4 Timokinin + Eksternal otit 11	6	32

% 0.4 Timokinon + Eksternal otit 12	10	18
% 0.4 Timokinon + Eksternal otit 13	8	27
% 0.4 Timokinon + Eksternal otit 14	7	19
% 0.4 Timokinon + Eksternal otit 15	5	13
% 0.4 Timokinon + Eksternal otit 16	3	17
Ortalama	6.31 μm	16.19 μm
Standart sapma	2.600	6.369



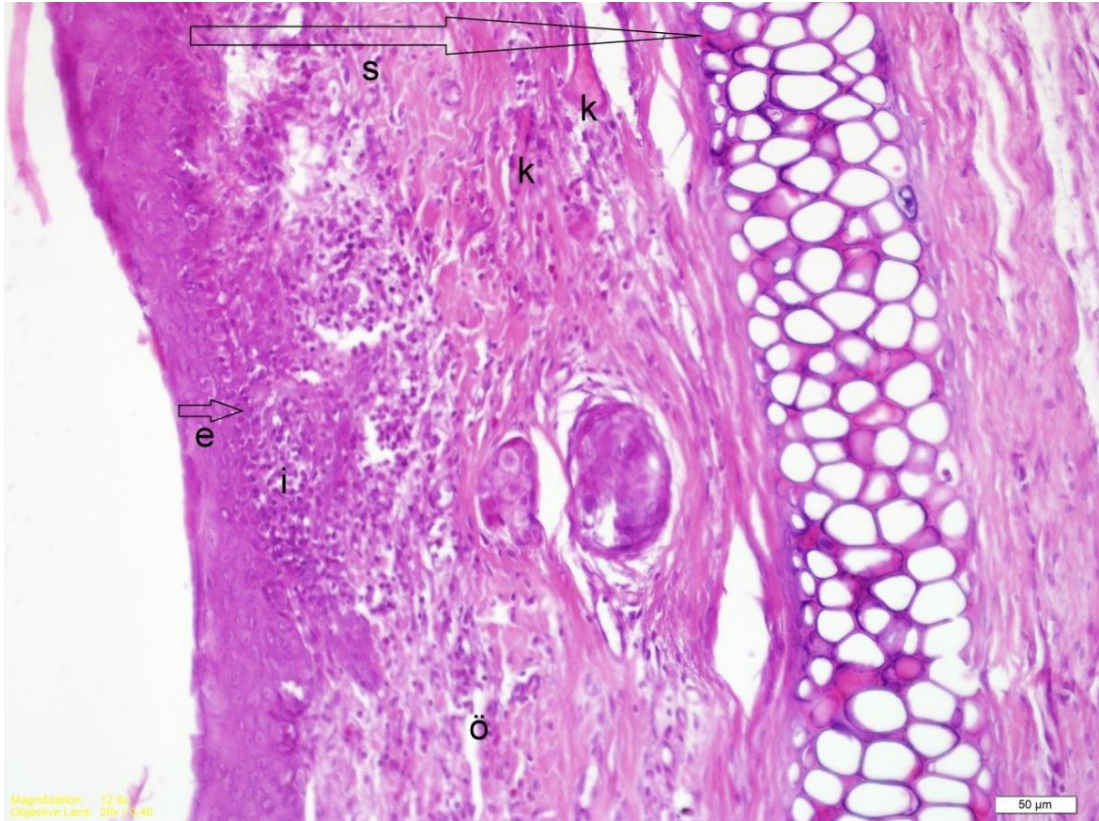
Resim 7: Siprofloksasin verilmiş ekstrenal otit grubunda; konjesyon devam ediyor ancak ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu azalmış (Hematoksilen&Eozinx200).

Yapılan mikroskopik incelemede Siprofloksasin verilen eksternal otit grubundaki (Grup V) ratların DKY epitel kalınlığı ortalaması $4.94 \pm 2.323 \mu\text{m}$, stroma kalınlığı ortalaması $15.69 \pm 5.082 \mu\text{m}$ saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Siprofloksasin + Eksternal otit grubunun (Grup V) ortalama epitel - stroma kalınlığı

Rat	Ortalama epitel kalınlığı	Ortalama stroma kalınlığı
Siprofloksasin + Eksternal otit 1	3	17
Siprofloksasin + Eksternal otit 2	5	11

Siprofloksasin + Eksternal otit 3	4	10
Siprofloksasin + Eksternal otit 4	5	12
Siprofloksasin + Eksternal otit 5	3	10
Siprofloksasin + Eksternal otit 6	3	25
Siprofloksasin + Eksternal otit 7	4	14
Siprofloksasin + Eksternal otit 8	3	10
Siprofloksasin + Eksternal otit 9	5	20
Siprofloksasin + Eksternal otit 10	7	10
Siprofloksasin + Eksternal otit 11	12	18
Siprofloksasin + Eksternal otit 12	7	15
Siprofloksasin + Eksternal otit 13	4	20
Siprofloksasin + Eksternal otit 14	3	20
Siprofloksasin + Eksternal otit 15	6	24
Siprofloksasin + Eksternal otit 16	5	15
Ortalama	4.94 μm	15.69 μm
Standart sapma	2.323	5.082



Resim 8: Serum Fizyolojik verilen eksternal otit grubu; epitel(e) ve stroma(s) kalınlığı azalmış, epitelde denudasyon, subepitelyal stromada konjesyon (k), ödem (ö) ve yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu (i) (Hematoksilen&Eozinx200)

Yapılan mikroskopik incelemede Serum Fizyolojik verilen eksternal otit grubundaki (Grup VI) ratların DKY epitel kalınlığı ortalaması $10.56 \pm 3.306 \mu\text{m}$, stroma kalınlığı ortalaması $23.94 \pm 8.128 \mu\text{m}$ saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Serum Fizyolojik + Eksternal otit grubunun (Grup VI) ortalama epitel - stroma kalınlığı

Rat	Ortalama epitel kalınlığı	Ortalama stroma kalınlığı
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 1	7	13
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 2	10	27
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 3	9	17
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 4	13	33
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 5	12	22
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 6	10	28
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 7	11	21
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 8	13	32
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 9	6	13
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 10	9	21
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 11	11	24
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 12	20	43
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 13	8	21
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 14	8	17
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 15	13	32
Serum Fizyolojik + Eksternal otit 16	9	19
Ortalama	10.56 μm	23.94 μm
Standart sapma	3.306	8.128

Grup I'deki ratların DKY epitel kalınlığı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında; Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V ile benzer saptanırken (Sırasıyla $p=0.571$, $p=0.979$, $p=1.00$, $p=0.963$), Grup VI'dan anlamlı derecede az saptandı ($P=0.003$). Grup I'deki ratların DKY stroma kalınlığı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında; Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup V ile benzer saptanırken (Sırasıyla $p=0.090$, $p=0.090$, $p=0.763$, $p=0.876$), Grup VI'dan anlamlı derecede az saptandı ($p<0.001$) (Tablo 7).

Grup II'deki ratların DKY epitel kalınlığı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında; Grup III, Grup IV, Grup V ve Grup VI ile benzerdi (Sırasıyla $p=0.939$, $p=0.764$, $p=0.145$, $p=0.267$). Grup II'deki ratların DKY stroma kalınlığı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında; Grup III, Grup IV, Grup V ve Grup VI ile benzerdi (Sırasıyla $p=1.000$, $p=0.763$, $p=0.623$, $p=0.252$) (Tablo 7).

Grup III'teki ratların DKY epitel kalınlığı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında; Grup IV ve Grup V ile benzer saptanırken (Sırasıyla $p=0.998$, $p=0.638$), Grup VI'dan anlamlı derecede az saptandı ($p=0.031$). Grup III'teki ratların DKY stroma kalınlığı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında; Grup IV, Grup V ve Grup VI ile benzerdi (Sırasıyla $p=0.763$, $p=0.623$, $p=0.252$) (Tablo 7).

Grup IV'teki ratların DKY epitel kalınlığı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında; Grup V ile benzer saptanırken ($p=0.867$), Grup VI'dan anlamlı derecede az saptandı ($p=0.009$). Grup IV'teki ratların DKY stroma kalınlığı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında; Grup V ile benzer saptanırken ($p=1.000$), Grup VI'dan anlamlı derecede az saptandı ($p=0.008$) (Tablo 7).

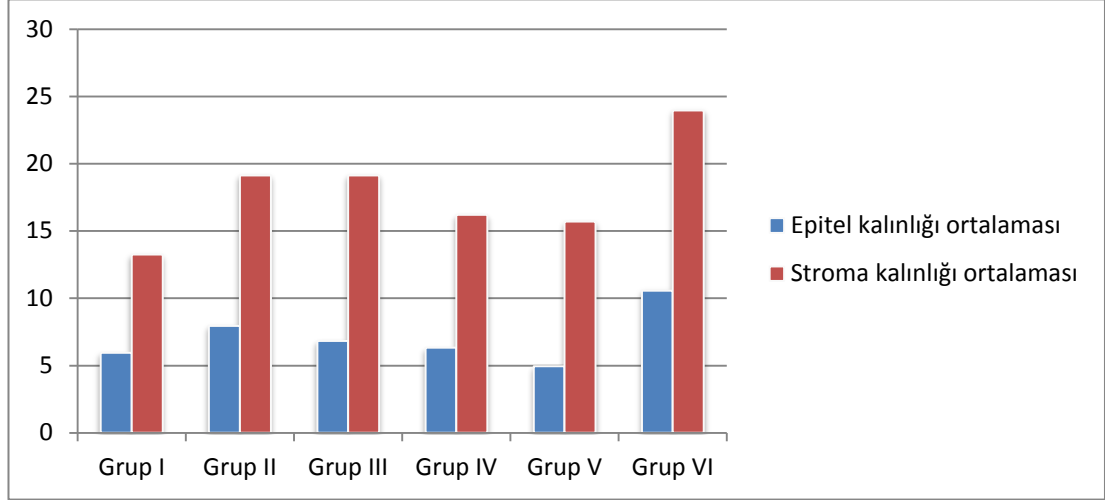
Grup V'teki ratların DKY epitel ve stroma kalınlığı, Grup VI ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede az saptandı (Sırasıyla $p<0.001$, $p=0.004$) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar arasında epitel - stroma kalınlıklarının karşılaştırılması

Gruplar	Epitel kalınlığı p* değeri	Stroma kalınlığı p* değeri
I-II (Kontrol - Deksametazon + Otit)	$p=0,571$	$p=0,090$
I-III (Kontrol - % 0.1 Timokinon + Otit)	$p=0,979$	$p=0,090$
I-IV (Kontrol - % 0.4 Timokinon + Otit)	$p=1,000$	$p=0,763$
I-V (Kontrol - Siprofloksasin + Otit)	$p=0,963$	$p=0,876$
I-VI (Kontrol - SF + Otit)	$p=0,003$	$p<0.001$
II-III (Deksametazon + Otit - % 0.1 Timokinon + Otit)	$p=0,939$	$P=1,000$
II-IV (Deksametazon + Otit - % 0.4 Timokinon + Otit)	$p=0,764$	$p=0,763$
II-V (Deksametazon + Otit - Siprofloksasin + Otit)	$p=0,145$	$p=0,623$
II-VI (Deksametazon + Otit - SF + Otit)	$p=0,267$	$p=0,252$
III-IV (% 0.1 Timokinon + % 0.4 Timokinon + Otit)	$p=0,998$	$p=0,763$
III-V (% 0.1 Timokinon + Otit - Siprofloksasin + Otit)	$p=0,638$	$p=0,623$
III-VI (% 0.1 Timokinon + Otit - SF + Otit)	$p=0,031$	$p=0,252$
IV-V (% 0.4 Timokinon + Otit - Siprofloksasin + Otit)	$p=0,867$	$p=1,000$
IV-VI (% 0.4 Timokinon + Otit - SF + Otit)	$p=0,009$	$p=0,008$
V-VI (Siprofloksasin + Otit - SF + Otit)	$p<0.001$	$p=0,004$

*Post-hoc tukey testi ($p<0,05$ anlamlı)

Grafik 1. Grupların epitel - stroma kalınlıklarının ortalamaları



Grup I: Kontrol, Grup II: Dekametazon + Otit, Grup III :% 0.1 Timokinon + Otit, Grup IV: % 0.4 Timokinon + Otit, Grup V: Siprofloksasin + Otit, Grup VI: Serum Fizyolojik + Otit

DKY stromasında meydana gelen ödem açısından gruplar karşılaştırıldığında; Grup III, Grup IV ve Grup V'teki ödem oranı, Grup VI'dan anlamlı derecede az saptanırken (Sırasıyla $p=0.018$, $p<0.001$, $p<0.001$), Grup II'deki ödem oranı Grup VI ile benzerdi ($p=0.158$) (Tablo 8).

Gruplardaki inflamatuvar hücre oranları karşılaştırıldığında; Grup II ve Grup III'teki inflamatuvar hücre oranı Grup VI ile benzerdi (Sırasıyla $p=0.434$, $p=0.749$). Grup IV ve Grup V'teki inflamatuvar hücre oranı, Grup VI'dan anlamlı derecede az saptandı (Sırasıyla $p=0.009$, $p<0.001$) (Tablo 8).

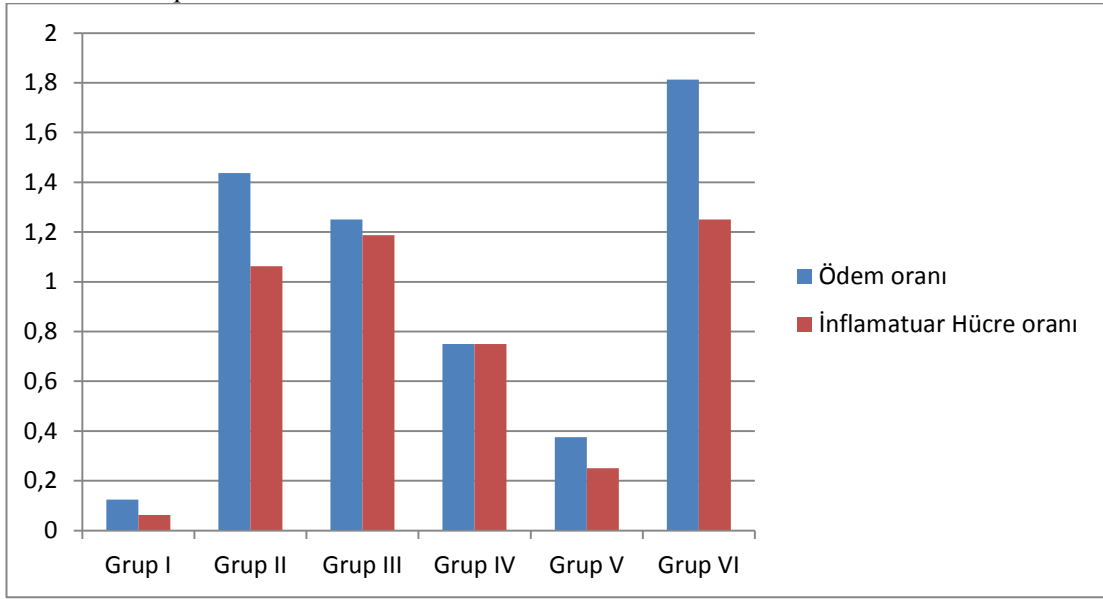
Tablo 8. Gruplar arasında ödem ve inflamatuvar hücre oranlarının karşılaştırılması

Gruplar	Ödem p* değeri	İnflamatuvar hücre p* değeri
I-II (Kontrol - Dekametazon + Otit)	$p<0.001$	$p<0.001$
I-III (Kontrol - % 0.1 Timokinon + Otit)	$p<0.001$	$p<0.001$
I-IV (Kontrol - % 0.4 Timokinon + Otit)	$p=0,001$	$p=0,001$
I-V (Kontrol - Siprofloksasin + Otit)	$p=0,164$	$p=0,333$
I-VI (Kontrol - SF + Otit)	$p<0.001$	$p<0.001$
II-III (Dekametazon + Otit - % 0.1 Timokinon + Otit)	$p=0,378$	$p=0,592$
II-IV (Dekametazon + Otit - % 0.4 Timokinon + Otit)	$p=0,05$	$p=0,108$
II-V (Dekametazon + Otit - Siprofloksasin + Otit)	$p<0.001$	$p=0,002$
II-VI (Dekametazon + Otit - SF + Otit)	$p=0,158$	$p=0,434$

III-IV (% 0.1 Timokinon + % 0.4 Timokinon + Otit)	p=0,005	p=0,012
III-V (% 0.1 Timokinon + Otit - Siprofloksasin + Otit)	p<0.001	p<0.001
III-VI (% 0.1 Timokinon + Otit - SF + Otit)	p=0,018	p=0,749
IV-V (% 0.4 Timokinon + Otit - Siprofloksasin + Otit)	p=0,060	p=0,032
IV-VI (% 0.4 Timokinon + Otit - SF + Otit)	p<0.001	p=0,009
V-VI (Siprofloksasin + Otit - SF + Otit)	p<0.001	p<0.001

*Ki kare testi (p<0,05 anlamlı)

Grafik 2. Grupların ödem ve inflamatuvar hücre oranlarının ortalamaları



Grup I: Kontrol, Grup II: Deksametazon + Otit, Grup III :% 0.1 Timokinon + Otit, Grup IV: % 0.4 Timokinon + Otit,Grup V: Siprofloksasin + Otit, Grup VI: Serum Fizyolojik + Otit

Gruplardaki fibroblast dağılım oranları ile kollojen varlığı ve dağılım oranları gruplar arasında tek tek karşılaştırıldığında; kontrol grubundaki (Grup I) değerler bütün gruplardan anlamlı derecede düşük saptanırken, diğer grup karşılaştırmalarında anlamlı derecede fark saptanmadı. Kan damarı yaygınlığı karşılaştırıldığında; Grup V'teki kan damarı yaygınlık oranı Grup II, Grup III ve Grup VI'dan anlamlı derecede az saptandı (Sırasıyla p=0.017, p=0.001, p=0.007) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar arasında Fibroblast, Kan damarı, Kollojen varlığı ve dağılımı oranlarının karşılaştırılması

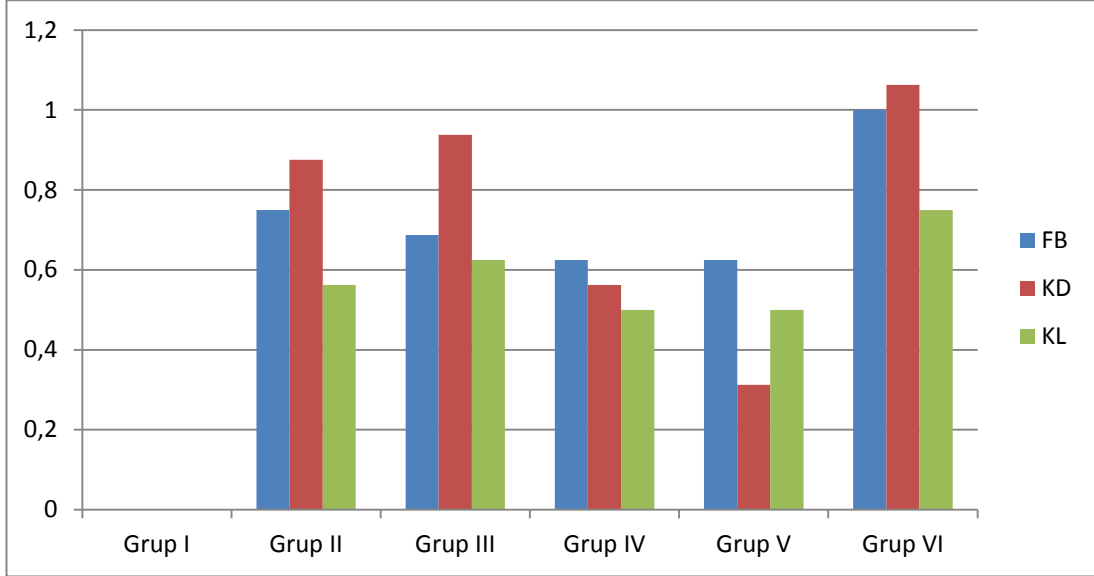
Gruplar	FB p* değeri	KD p* değeri	KL p* değeri

I-II (Kontrol - Deksametazon + Otit)	p=0.001	p<0.001	p=0.006
I-III (Kontrol - % 0.1 Timokinon + Otit)	p<0.001	p<0.001	p=0.001
I-IV (Kontrol - % 0.4 Timokinon + Otit)	p<0.001	p=0.002	p=0.002
I-V (Kontrol - Siprofloksasin + Otit)	p<0.001	p=0.043	p=0.002
I-VI (Kontrol - SF + Otit)	p<0.001	p<0.001	p<0.001
II-III (Deksametazon + Otit - % 0.1 Timokinon + Otit)	p=0.796	p=0.764	p=0.790
II-IV (Deksametazon + Otit - % 0.4 Timokinon + Otit)	p=0.583	p=0.196	p=0.776
II-V (Deksametazon + Otit - Siprofloksasin + Otit)	p=0.583	p=0.017	p=0.776
II-VI (Deksametazon + Otit - SF + Otit)	p=0.317	p=0.498	p=0.417
III-IV (% 0.1 Timokinon + % 0.4 Timokinon + Otit)	p=0.746	p=0.062	p=0.531
III-V (% 0.1 Timokinon + Otit - Siprofloksasin + Otit)	p=0.746	p=0.001	p=0.531
III-VI (% 0.1 Timokinon + Otit - SF + Otit)	p=0.159	p=0.599	p=0.551
IV-V (% 0.4 Timokinon + Otit - Siprofloksasin + Otit)	p=1.000	p=0.210	p=1.000
IV-VI (% 0.4 Timokinon + Otit - SF + Otit)	p=0.073	p=0.070	p=0.201
V-VI (Siprofloksasin + Otit - SF + Otit)	p=0.0733	p=0.007	p=0.201

FB: Fibroblast, KD: Kan damarı yaygınlığı, KL: Kollojen varlığı ve dağılımı

*Ki kare testi (p<0,05 anlamlı)

Grafik 3. Grupların fibroblast dağılımı, kan damarı yaygınlığı, kollojen varlığı ve dağılımı oranlarının ortalamaları



Grup I: Kontrol, Grup II: Deksametazon + Otit, Grup III :% 0.1 Timokinon + Otit, Grup IV: % 0.4 Timokinon + Otit,Grup V: Siprofloksasin + Otit, Grup VI: Serum Fizyolojik + Otit
FB: Fibroblast dağılımı, KD: Kan damarı yaygınlığı, KL: Kollojen varlığı ve dağılımı

Tedavinin 1. gününde DKY'den alınan kültürler değerlendirildiğinde, Grup I'deki 16 kulakta üreme olmadı. Grup II, Grup III, Grup IV, Grup V ve Grup VI'daki tüm kulaklarda üreme oldu (Tablo 10).

Tedavinin 4. gününde DKY'den alınan kültürler değerlendirildiğinde, Grup I'de 16 kulakta üreme olmadı. Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup VI'daki tüm kulaklarda üreme oldu. Grup V'te ise 3 kulakta üreme olurken, 13 kulakta üreme olmadı (Tablo 10).

Tedavinin 7. gününde DKY'den alınan kültürler değerlendirildiğinde, Grup I ve Grup V'teki bütün örneklerde üreme olmadı. Grup II'de 13 kulakta üreme olurken, 3 kulakta üreme olmadı. Grup III'teki 14 kulakta üreme olurken 2 kulakta üreme olmadı. Grup IV'teki 4 kulakta üreme olurken, 12 kulakta üreme olmadı. Grup VI'da 13 kulakta üreme olurken, 3 kulakta üreme olmadı (Tablo 10).

Tedavinin 10. gününde DKY'den alınan kültürler değerlendirildiğinde, Grup I, Grup IV ve Grup V'teki bütün örneklerde üreme olmadı. Grup II'de 12 kulakta üreme olurken, 4 kulakta üreme olmadı. Grup III'teki 8 kulakta üreme olurken, 8 kulakta üreme olmadı. Grup VI'daki grubunda 12 kulakta üreme olurken, 4 kulakta üreme olmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Tedavinin 1., 4., 7. ve 10. günlerindeki kültür sonuçlarının pozitiflik oranları

	1 Gün	4 Gün	7 Gün	10 Gün
Grup I	0/16	0/16	0/16	0/16
Grup II	16/16	16/16	13/16	12/16
Grup III	16/16	16/16	14/16	8/16
Grup IV	16/16	16/16	4/16	0/16
Grup V	16/16	3/16	0/16	0/16
Grup VI	16/16	16/16	13/16	12/16

Grup I: Kontrol, Grup II: Dekametazon + Otit, Grup III :% 0.1 Timokinon + Otit, Grup IV: % 0.4 Timokinon + Otit,Grup V: Siprofloksasin + Otit, Grup VI: Serum Fizyolojik + Otit

Tedavinin 1. gününde kültür sonuçları değerlendirildiğinde, kontrol grubu (Grup I) dışındaki eksternal otit modeli oluşturulan bütün kulaklarda üreme saptandı. Kontrol grubundan (Grup I) çalışmanın 4., 7. ve 10. günlerinde alınan kültürlerde üreme saptanmadı.

Tedavinin 4. gününde kültür sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup V'teki kültür pozitiflik oranı Grup II, Grup III, Grup IV ve Grup VI'dan

anlamli derecede az saptandı (Sirasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 11).

Tedavinin 7. gününde kültür sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup V'teki kültür pozitiflik oranı Grup II, Grup III ve Grup VI'dan anlamli derecede az saptanırken (Sirasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$), Grup IV ile karşılaştırıldığında benzerdi ($p=0.101$). Grup IV'teki kültür pozitiflik oranı Grup II, Grup III ve Grup VI'dan anlamli derecede az saptandı (Sirasıyla $p=0,004$, $p=0.001$, $p=0,004$). Grup III'teki kültür pozitiflik oranı Grup II ve Grup VI ile benzerdi (Sirasıyla $p=1.000$, $p= 1.000$). Grup II'deki kültür pozitiflik oranı Grup VI ile karşılaştırıldığında benzerdi ($p=1.000$) (Tablo 11).

Tedavinin 10. gününde kültür sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldığında; Grup V'teki kültür pozitiflik oranı Grup II, Grup III ve Grup VI'dan anlamli derecede az saptandı (Sirasıyla $p<0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$). Grup IV'teki kültür pozitiflik oranı Grup II, Grup III ve Grup VI'dan anlamli derecede az saptandı (Sirasıyla $p<0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$). Grup III'teki kültür pozitiflik oranı Grup II ve Grup VI ile benzerdi (Sirasıyla $p=0.273$, $p=0.273$). Grup II'deki kültür pozitiflik oranı Grup VI ile benzerdi ($p=1.000$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tedavinin 1., 4., 7. ve 10. günlerindeki kültür sonuçlarının gruplar arasındaki karşılaştırmaları

Gruplar	1 gün p* değeri	4 gün p* değeri	7 gün p* değeri	10 gün p* değeri
I-II (Kontrol - Dekametazon + Otit)	$p=0.000$	$p=0.000$	$p=0.000$	$p<0.001$
I-III (Kontrol - % 0.1 Timokinon + Otit)	$p=0.000$	$p=0.000$	$p=0.000$	$p=0.002$
I-IV (Kontrol - % 0.4 Timokinon + Otit)	$p=0.000$	$p=0.000$	$p=0.101$	-
I-V (Kontrol - Siprofloksasin + Otit)	$p=0.000$	$p=0.226$	-	-
I-VI (Kontrol - SF + Otit)	$p=0.000$	$p=0.000$	$p=0.000$	$p=0.000$
II-III (Dekametazon + Otit - % 0.1 Timokinon + Otit)	-	-	$p=1.000$	$p=0.273$
II-IV (Dekametazon + Otit - % 0.4 Timokinon + Otit)	-	-	$p=0.004$	$p<0.001$
II-V (Dekametazon + Otit - Siprofloksasin + Otit)	-	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$
II-VI (Dekametazon + Otit - SF + Otit)	-	-	$p=1.000$	$p=1.000$

III-IV (% 0.1 Timokinon + % 0.4 Timokinon + Otit)	-	-	p=0.001	p=0.002
III-V (% 0.1 Timokinon + Otit - Siprofloksasin + Otit)	-	p<0.001	p<0.001	p=0.002
III-VI (% 0.1 Timokinon + Otit - SF + Otit)	-	-	p=1.000	p=0.273
IV-V (% 0.4 Timokinon + Otit - Siprofloksasin + Otit)	-	p<0.001	p=0.101	-
IV-VI (% 0.4 Timokinon + Otit - SF + Otit)	-	-	p=0.004	p<0.001
V-VI (Siprofloksasin + Otit - SF + Otit)	-	p<0.001	p<0.001	p<0.001

*Ki kare testi (p<0,05 anlamlı)

5. TARTIŞMA

AOE, DKY'nin enflamatuar bir hastalıdır. AOE yüzücülerde beş kat daha fazla görülür (12) ve bu nedenle yüzücü kulağı olarak da adlandırılır (13). AOE DKY'nin en yaygın enfeksiyonudur ve insidansı 4/1000'dir (6). Yüksek çevre ısı ve nemi, lokal travma (ör: pamuklu çubuklar ile DKY temizliği ya da sert cisimlerle kaşıma), DKY cildinin maserasyonu ve bakteri inokülasyonu AOE gelişiminde rol oynayan başlıca faktörlerdir. Diğer predispozan faktörler, aşırı terleme, serümen yokluğu ya da katı serümen, dar ve uzun DKY, alkali PH, işitme cihazı kullanımı ve kulak tıkacı kullanımıdır (6,8,13). Klinik olarak ağrı enfeksiyonun en sık belirtisidir. Ağrının kulak kepçesine dokunmak ve tragusa bası ile artması tipiktir ve enflamasyonun derecesi ile orantılıdır. Çiğneme hareketi ile kulak kanalında ve temporomandibuler eklem bölgesinde de ağrı hissedilir (3,6,13). AOE, DKY'deki hidrofobik serüminöz tabakanın ortadan kalkmasıyla başlar. Altta yatan epitel tabakasının suya ve diğer maddelere maruz kalması ödem ve epitel tabakasının soyulmasıyla sonuçlanır. Epitel tabakasının bozulması bakteriyel enfeksiyonlara yol açar. Oluşan enfeksiyon ve enflamatuar cevap epitel ile subkütan tabakaların progresif eritem ve ödemiyle sonuçlanır. Oluşan bu patolojik değişiklikler klinikte kaşıntı, akıntı, ağrı gibi semptomlarla kendini gösterir (6,13,14).

AOE'de ağrının kontrolü, oral analjezikler veya narkotiklere gereksinim gösterebilir. AOE tedavisinde topikal ajanlar sistemik uygulamayla ulaşılabileceğinden daha yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağladıklarından dolayı kullanılmaktadır. AOE tedavisinde asetik asitin % 2'lik solüsyonları, neomisin, gentamisin, polimiksin veya polimiksin - neomisinli ve steroidli damlalar genellikle etkilidir. Kloramfenikol veya siprofloksasin gibi antibiyotik tozları, DKY'de yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağladıklarından dolayı önerilmektedir. Kulak damlalarına steroidlerin eklenmesi, DKY ödem ve enflamasyonunu azaltarak semptomların daha hızlı ortadan kalkmasını sağlar (6,13,17).

Bu çalışmada, deneysel Akut Eksternal Otit oluşturulan rat kulaklarında, antiinflamatuvar özelliği bilinen Timokinon'un doza bağlı etkisini, hayvan modelinde güçlü antiinflamatuvar özelliği olduğu bilinen deksametazon ile karşılaştırarak

araştırmayı amaçladık. Ayrıca hayvanlarda AOE modeli oluşturulup, % 0.1 ve % 0.4 oranlarında iki farklı dozda Timokinon verildikten sonra tedaviye cevabın histopatolojik olarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

Uygulanabilirliğinin kolay oluşu histopatolojik veya diğer yöntemlerle ayrıntılı incelemeye müsaade etmesi nedeniyle hayvan deneyleri en ideal yol olarak görünmektedir. Hayvan deneylerinde ideal çalışmayı yapabilmek için öncelikle uygun bir otit modeli oluşturabilmek gerekmektedir. Günümüzde literatürde çeşitli AOE hayvan modelleri yöntemleri denenmiştir. King ve ark. (21) deneklerde kimyasal veya mekanik travma olmaksızın DKY'ye *P. aeruginosa* ekimi yaparak eksternal otit modeli oluşturmuşlar. Wright ve ark. (22) deneklerde kimyasal stimölasyon ile eksternal otit modeli oluşturmayı başarmıştır. Topikal olarak tetradekanoilforbol asetat (TPA) uygulayarak 24 saat sonra inflamatuvar reaksiyon oluşturmuşlardır. Emgard ve ark. (20) mekanik stimölasyon sonrası *P. aeruginosa* ekimi yaparak eksternal otit modeli oluşturmuşlardır. Çalışmamızda anatomik ve histolojik olarak insan DKY'ye büyük oranda benzerlik gösterdiğinden ratları tercih ettik. Deneysel eksternal otit oluşurmada DKY lateral kısmına mekanik irritasyon sonrası *P. aeruginosa* ekimi yaparak eksternal otit modeli oluşturduk. Ratlarda eksternal otit modeli oluşumu otomikroskopik bakı ve mikrobiyolojik yöntemlerle teyit edildi. Verilen çeşitli tedavi modellerinin enfeksiyona etkisi ise histopatolojik olarak değerlendirildi. Deney süresince rat kaybı olmadı ve 40 ratın bilateral dış kulak yolunda inflamasyon bulguları görüldü. Çalışmamızda eksternal otit modeli oluşurmada % 100 başarı oranı elde ettik.

Siprofloksasin, etki gücü en yüksek, minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK) değerleri en küçük olan fluorokinolon türevidir (23). Siprofloksasin *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Staphylococcus epidermidis*, enterobakterler, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *neisseria*'lara belirgin etki göstermektedir (24,25). Siprofloksasin, streptokok türleri ve enterokoklara orta derecede etkili, *Bacteroides fragilis* ve diğer anaerobik bakterilere de zayıf derecede etkilidir (24). Bu bakteriyel spektrumu ile hem dış kulak hemde orta kulak enfeksiyonların topikal tedavisinde etkilidir (6,26). Ayrıca ototoksisite ve kontakt dermatit riskleri yoktur (6). Pistorius ve ark. (27) eksternal otit tanılı 239 hastaya 7 gün siprofloksasin (% 0.2) tedavisi ile % 92

oranında bakteriyolojik eradikasyon oranı elde etmişlerdir. Yine aynı çalışmada 236 eksternal otit tanılı hastaya 7 gün siprofloksasin (% 0.2) + hidrokortizon (% 0.1) tedavisi ile % 95 oranında bakteriyolojik eradikasyon oranı elde etmişlerdir. Siprofloksasin verilen grupta, ağrının kesilmesi ortalama 4.7 gün iken, siprofloksasin + steroid verilen grupta ortalama 3.8 gün olarak bulmuşlardır. Arnes ve ark. (28) 16 otitis eksterna tanılı hastaya 7 gün siprofloksasin (% 0.2) tedavisi ile % 93.75 oranında bakteriyolojik eradikasyon oranı elde etmişlerdir. Drehobl ve ark. (29) eksternal otit tanılı 319 hastada 7 günlük siprofloksasin (% 0.2) tedavisi ile *P. aeruginosa* bakterisinde % 87.5 etkili olurken, *Staphylococcus aureus* üzerine % 72.7 oranında etkili bulmuşlardır. Yine Psifidis ve ark. (30) yaptıkları çalışmada eksternal otit tanılı 30 hastada 7 günlük siprofloksasin (% 0.2) tedavisi ile % 93.8 oranında bakteriyolojik eradikasyon oranı elde etmişlerdir. Goldenberg ve ark. (31) otitis eksterna tedavisinde 40 hastada siprofloksasin (% 0.3) topikal solüsyonunu denemiş ve tedaviden 3-4 gün sonra yaklaşık % 77 oranında klinik iyileşme elde etmişlerdir. 14 günlük tedavi sonrası *P. aeruginosa* bakterisinde % 100, *Staphylococcus aureus* üzerine % 97.5 oranında etkili bulmuşlardır. Marom ve ark. (32) yaptıkları çalışmada eksternal otit tanılı hastalarda siprofloksasin (% 0.3) topikal solüsyonu ile, tedavinin 7 gününde semptomlarda % 100 oranında iyileşme saptamışlardır. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde siprofloksasin topikal solüsyonunun, *P. aeruginosa* bakterisine karşı % 83.3 - % 95.7 gibi yüksek bir eradikasyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir (33).

Bizim çalışmamızda siprofloksasin % 0.3 dozunda topikal olarak uygulandı. Siprofloksasin verilen grubun epitel kalınlığı, stroma kalınlığı, kan damarı yaygınlığı, ödem ve inflamatuvar hücre oranı otit modeli oluşturulup Serum Fizyolojik verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Siprofloksasin verilen gruptaki kan damarı yaygınlığı, ödem ve inflamatuvar hücre oranı deksametazon ve % 0.1 Timokinon verilen gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanırken, diğer parametrelerde istatistiksel olarak benzerdi. Siprofloksasinin inflamatuvar hücre oranı % 0.4 Timokinon grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunurken, diğer parametrelerde istatistiksel olarak benzerdi. Literatürde yapılan birçok çalışmada siprofloksasin tedavisinin otitis eksterna tedavisinde hızlı ve etkin olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda 10 gün süreyle verilen topikal siprofloksasin tedavisinin etkinliği, literatürdeki verilerle uyumluydu. Yine çalışmamızda siprofloksasin verilen grupta yapılan mikrobiyolojik incelemelerde tedavinin 1. gününde alınan sürüntü örneklerinin tümünde üreme saptanırken, tedavinin 4. gününde bakteriyolojik eradikasyon oranı % 81.25, tedavinin 7. ve 10. günlerinde % 100 olarak bulundu. Literatürde yapılan çalışmalarda P. aeruginosa bakterisine karşı topikal siprofloksasin tedavisinde % 83.3 - % 95.7 gibi bir eradikasyon oranı saptanmış olup, çalışmamızda bakteriyolojik eradikasyon oranı literatür ile benzer olduğu görüldü.

AOE tedavisinde antibiyotik damlalarına steroidlerin eklenmesi, DKY ödem ve enflamasyonunu azaltarak semptomların daha hızlı ortadan kalkmasını sağlar. Metilprednizolon, deksametazon, hidrokortizon gibi steroidler topikal olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroidler, enflamasyonun erken safhasında gözlenen damar duvarına fibrin presipitasyonu, kapiller dilatasyon, bölgesel ödem, lökositlerin enflamatuvar bölgeye göçünün engellenmesi özelliklerine sahiptir (34). Literatürde yapılan çalışmalarda topikal steroid tedavisi, semptomların daha hızlı ortadan kalkması için antibiyotikli damlalar ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Emgard ve ark. (20) farelerde yaptıkları çalışmada eksternal otitte topikal olarak uygulanan güçlü steroid tedavinin, antibiyotik içeren zayıf steroid ilaç kombinasyonundan daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Psifidis ve ark. (30) ile Pistorius ve ark. (27) çalışmalarında eksternal otitte siprofloksasine steroid eklenmesinin bakteri eradikasyon oranını yükselttiğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda topikal steroid olarak, antiinflamatuvar etkisi en yüksek sentetik glukokortikoid olan deksametazon'u kullandık. Eksternal otit modeli oluşturulup deksametazon verilen gruptaki histopatolojik parametreler ile otit modeli oluşturulup Serum fizyolojik verilen gruptaki parametrelerden düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dekametazon verilen gruptaki parametreler % 0.1 Timokinon verilen grubun parametreleri arasında benzerlik mevcuttu. Emgard ve ark. (20) farelerde yaptıkları çalışmada, topikal steroidin bakteri eradikasyonu açısından tedavinin 3. gününde % 9, tedavinin 5. gününde % 20, tedavinin 7. gününde % 70, tedavinin 10. ve 20. günlerinde % 100 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda deksametazon verilen grupta yapılan mikrobiyolojik incelemelerde tedavinin 1. ve 4. günlerinde alınan sürüntü

örneklerinin tümünde üreme saptanırken, tedavinin 7. gününde bakteriyolojik eradikasyon oranı % 18.75, tedavinin 10. gününde % 25 olarak bulundu. Deksametazon verilen gruptaki bakteri eradikasyon oranı, Serum Fizyolojik verilen gruptaki bakteri eradikasyon oranı aynı saptandı. Çalışmamızda sadece topikal steroid verilen gruptaki bakteri eradikasyon oranları literatürde yapılan çalışmalarla paralellik göstermemektedir. Bu bulgular ışığında eksternal otit tedavisinde sadece topikal steroidin tedavide yetersiz olacağı kanaatindeyiz.

AOE, DKY'nin en yaygın enfeksiyonudur. Ağrı hastalığın en sık belirtisi olmakla beraber çok ciddi olabilir. Kortikosteroidler antiinflamatuvar özelliğinden faydalanılmak üzere ödemi daha hızlı azaltması ve dolayısıyla ağrıyı daha hızlı rahatlatması amacıyla kullanılmaktadır. TQ, Nigella Sativa bitkisinden izole edilen aktif bir içeriktir. Yapılan çalışmalarda Nigella Sativa'nın biyolojik aktivitesini yüksek bir oranda içeriğindeki Timokinon nedeni olduğu görülmüştür (9). İlk izole edilmesinden bu yana yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar, antibakteriyel, antioksidan, bağışıklık sistemini güçlendirici ve antikanser aktivitesi gösterilmiştir (9,10,35,36). Yang ve ark. (37) yaptıkları çalışmada Timokinon'un küçük hücreli akciğer kanserinde proliferasyon ve invazyonu azaltıcı etkisini göstererek antikanser özelliğine dikkat çekmişlerdir. Sağıt ve ark. (38,39) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada Timokinon'un Sisplatin ve Gentamisin ile indüklenmiş ototoksistide olumlu etkiler gösterdiğini belirtip, bunun Timokinon'un antioksidan özelliğine bağlı olduğuna işaret etmişlerdir. Abdel-Fattah ve ark. (40) farelerde TQ'nun ağrının erken ve geç safhalarında etkili olduğu ve ağrıyı baskıladığını bildirmişlerdir. TQ'nun polimorf nükleer lökositlerden olan 5 - lipooksijenazı ve 5 - hidrokşi eikozatetraenoik asit üretimini inhibe ettiği ve TQ'nun inflamatuvar hastalıkların iyileştirilmesinde etkili olabileceği bildirilmektedir (41). Al-Malki ve ark. (42) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, TQ'un Sisplatin'le indüklenen hepatotoksistide olumlu etkiler gösterdiğini, NF - κ B üzerinden antiinflamatuvar ve antioksidan etki gösterdiğini belirtmiştir. Erdurmuş ve ark. (43) farelerde TQ'un % 0.1 ve %0.4 topikal formunu korneal neovaskülarizasyon üzerine denemişlerdir. Ancak literatürde Timokinon'un antiinflamatuvar özelliğinin AOE üzerine etkisine dair bir çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda eksternal otit modeli oluşturulup Timokinon % 0.1 ve Timokinon % 0.4 olmak üzere iki farklı doz kullanıldı. Timokinon % 0.1 topikal formu verilen grubun epitel kalınlığı ve ödem oranı, otit modeli oluşturulup Serum Fizyolojik verilen gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Diğer parametre değerleri düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Timokinon % 0.1 verilen gruptaki çalışılan histopatolojik parametreler ile eksternal otit modeli oluşturulup deksametazon verilen gruptaki parametreler arasında benzer sonuçlar elde edildi. Bu iki grup arasındaki parametrelerde istatistiksel olarak üstünlük saptanmadı. Timokinon % 0.4 verilen gruptaki epitel kalınlığı, stroma kalınlığı, ödem ve inflamatuvar hücre oranı değerleri, eksternal otit modeli oluşturulup Serum Fizyolojik verilen gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Diğer parametre değerleri düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Timokinon % 0.4 verilen gruptaki ödem ve inflamatuvar hücre oranı eksternal otit modeli oluşturulup Timokinon % 0.1 verilen gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Diğer parametre değerleri düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Timokinon % 0.4 verilen gruptaki çalışılan histopatolojik parametreler ile eksternal otit modeli oluşturulup deksametazon verilen gruptaki parametrelerden düşük saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Özellikle eksternal otit modeli oluşturulup Serum Fizyolojik verilen grup ile arasında anlamlı bir sonuç çıkması, Timokinon'un Deksametazon verilen gruptan daha düşük değerlere sahip olması, en azından yeni çalışmalara açık, AOE açısından ümit verici bir ilaç olduğuna işaret etmektedir. Bakteri eradikasyonu açısından kültür sonuçları değerlendirildiğinde Timokinon % 0.4 verilen grupta yapılan mikrobiyolojik incelemelerde tedavinin 1. ve 4. günlerinde alınan sürüntü örneklerinin tümünde üreme saptanırken, tedavinin 7. gününde bakteriyolojik eradikasyon oranı % 75, tedavinin 10. gününde % 100 olarak bulundu. Yine Timokinon % 0.1 verilen grupta yapılan mikrobiyolojik incelemelerde tedavinin 1. ve 4. günlerinde alınan sürüntü örneklerinin tümünde üreme saptanırken, tedavinin 7. gününde bakteriyolojik eradikasyon oranı % 12.5, tedavinin 10. gününde % 50 olarak bulundu. Çalışmamız TQ'un antiinflamatuvar özelliğinin yanında literatürde belirtilen antibakteriyel özelliğinin olduğunu desteklemektedir. Timokinon % 0.4'lük topikal dozun bakteri eradikasyonu oranı,

tedavinin 7. ve 10. günlerinde serum fizyolojik, deksametazon ve Timokinon % 0.1'lik topikal dozuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Deksametazon ve Timokinon % 0.1 grupları arasında bakteri eradikasyonu açısından istatistiksel olarak üstünlük saptanmadı. Çalışmamızda Timokinon % 0.4 tedavisi sonrasında izlenen iyileşmenin siprofloksasin ile beraber tamamen sağlıklı hayvanların kulağına yakın bir değere gerilediği gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamızda daha yoğun olan % 0.4'lük Timokinonun antiinflamatuvar özelliğinin yanında bakteri eradikasyonu açısından deksametazon ve % 0.1'lik dozdan daha etkili olduğu, TQ'un antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkilerinin doz bağımlı olduğu kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

Sıçanlarda AOE modeli mekanik travma sonrası ekim yoluyla DKY'ye bakteri tatbik edilmesi ile başarılı bir şekilde oluşturulabilir. Timokinon'un antiinflamatuvar etkisi doz bağımlı olduğu ve % 0.4'lük dozun % 0.1'lik dozdan daha etkili olduğu kanaatindeyiz. Deksametazon ve Timokinon % 0.1 etkileri benzerlik göstermektedir. Bakteri eradikasyonu açısından % 0.4'lük Timokinon'un antibakteriyel özelliğe sahip olduğu kanaatindeyiz. İnflamatuvar parametreler ve bakteri eradikasyon oranları karşılaştırıldığında Timokinon % 0.4 dozunun deksametazondan daha etkili olduğu ön plana çıkmaktadır. Bu durumlar göz önüne alındığında, Timokinon % 0.4'lük dozun AOE tedavisinde tek başına veya topikal antibakteriyel ilaçlarla beraber uygulanabilirliği açısından daha geniş gruplarla çalışılması ve insan çalışmaları ile desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Balkany, T. & Ress, B. in Third edition, Mosby Year Book Inc., St.Louis 2979–2986 (1998).
2. Wright, D. & Alexander, J. Effect of water on the bacterial flora of swimmer's ears. Arch Otolaryngol 99, 15–8 (1974).
3. Rosenfeld, R. & Brown, L. Clinical practice guideline: Acute otitis externa. Am. Acad. Otolaryngol. – Head Neck Surg. Found. al. Otolaryngol Head Neck Surg.S4–23, (2006).
4. Sander, R. Otitis externa: A practical guide to treatment and prevention. Am. Fam. Physician 927–936. (2001).
5. Roland, P. & Stroman, D. Microbiology of acute otitis externa. Laryngoscope.Jul;112(7 , (2002).
6. Ruckenstein, M. J. in Cummings C w., editor. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 4. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi 2979–2987 (2007).
7. Kaushik, V., Malik, T. & Saeed, S. Interventions for acute otitis externa. Cochrane Database Syst RevCD004740, (2010).
8. Paul Schaefer , MD, PhD. Reginald F. Baugh, M. acute Otitis externa: An Update Universty of Toledo. Ohio Am. Fam. Physician December 186, (2012).
9. Chern Chiu, W., Alan Prem, K., Gautam, S. & Kwong Huat Benny, T. Thymoquinone: Potential cure for inflammatory disorders and cancer. Biochem. Pharmacol. 83443-451, (2012).
10. Ahmad et al, A. A review on therapeutic potential of Nigella sativa: A miracle herb. Asian Pac J Trop Biomed337-352, (2013).
11. Mansour, M. & Tornhamre, S. Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone. J Enzym. Med Chem19: 432-6, (2004).
12. Rahul, J., James, S. & Emily, J. A study of acute otitis externa at Wellington Hospital, 2007–2011. Australas Med J. 2014; 7(10) 392–399
13. OSMA, Ü. in KOÇ C, editor. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi 111–127 (2013).
14. Akyıldız, A. in Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 233–244 (1998).

- 15 . Charles, P. H. Acute otitis externa. *Paediatr Child Heal.*96-98, (2013).
- 16 . Byron, J. B., Jonas, T. J. & Shawn, D. N. in *Head & Neck Surgery - otolaryngology, Volume 1 1989–1994* (2006).
- 17 . Rosenfeld, R. M. et al. Clinical Practice Guideline: Acute Otitis Externa. *Am. Acad. Otolaryngol. Neck Surg. Found.*150(1S), S1– S24 (2014).
18. Daniel, H. & Samuel, M. Otitis externa. *BMJ Clin. Evid.*0510, (2008).
19. Emgard, P. & Hellström, S. An animal model for external otitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*254(3), 155–9 (1997).
20. PER, E., STEN, H. & STIG, H. External otitis caused by infection with *Pseudomonas aeruginosa* or *Candida albicans* cured by use of a topical group III steroid, without any antibiotics. *Acta Otolaryngol.*125, 346–352 (2005).
21. King, D. & Estrem, S. Gentamicin iontophoresis in the treatment of bacterial otitis externa in the guinea pig model. *Laryngoscope*100(10), 1112–1115 (1990).
22. Wright, C., Pawlowski, K., Roland, P. & Meyerhoff, W. An animal model for external ear canal inflammation. *Laryngoscope*110, 1112–1118 (2000).
23. Kayaalp, S. . in 11. Baskı, Hacettepe Taş Yayınevi, Ankara 1079–1107 (2005).
- 24 46. Brownlee, R., Hulka, G., Prazma, J. & Pillsburg, H. Ciprofloxacin use as a topical otic preparation. *Arch Otoloryngol Head Neck Surg*118, 392–396 (1992).
25. Alasdair P., M., Mandy, W. & H. Alan, H. The antibacterial efficacy of levofloxacin and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* assessed by combining antibiotic exposure and bacterial susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.*43, 345–349 (1998).
26. ClaesJ, G., Von de, H. & Peeters, S. Lack of ciprofloxacin ototoxicity after repeated ototopical application. . *Antimicrob. agents Chemother.*35, 1014–1016 (1991).
27. Pistorius, B., Westberry, K. & Drehobl, M. Otitis Externa Study Group. Prospective, randomized, comparative trial of ciprofloxacin otic drops, with or without hydrocortisone, vs polymyxin B-neomycinhydrocortisone otic suspension in the treatment of acute diffuse otitis externa. *Infect Dis Clin Pr.*8(8), 387–395 (1999).
28. Arnes, E. & Dibb, W. Otitis externa: clinical comparison of local ciprofloxacin versus local oxytetracycline, polymyxin B, hydrocortisone combination treatment. *Curr Med Res Opin.*13(3), 182–186 (1993).

29. Drehobl, M. et al. Comparison of efficacy and safety of ciprofloxacin otic solution 0.2% versus polymyxin B-neomycin-hydrocortisone in the treatment of acute diffuse otitis externa. *Curr Med Res Opin.*24(12), 3531–3542 (2008).
30. Psifidis, A., Nikolaidis, P. & Tsona, A. The efficacy and safety of local ciprofloxacin in patients with external otitis: a randomized comparative study. *Mediterr. J. Otol.*1(1), 20–23 (2005).
31. Goldenberg, D., Golz, A., Netzer, A. & Joachims, H. The use of otic powder in the treatment of acute external otitis. *Am J Otolaryngol.*23(3), 142–147 (2002).
32. Marom, T., Yelin, R. & Goldfarb, A. Comparison of safety and efficacy of foam-based versus solution-based ciprofloxacin for acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg.*143(4), 492–499 (2010).
33. Mösges, R., Nematian-Samani, M. & Eichel, A. Treatment of acute otitis externa with ciprofloxacin otic 0.2% antibiotic ear solution. *Ther. Clin. Risk Manag.*7, 325–336 (2011).
34. Chrousos, G. P. & Margioris, A. . Adrenocorticosteroids & Adrenocortical antagonists. *Katzung B.G. Basics Clin. Pharmacol.* 8th Ed., San Fr. McGraw-Hill Co. 660–678 (2001).
35. Salem, M. Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int. Immunopharmacology*5(13-14), 1749–1770 (2005).
36. Halawani, E. Antibacterial acativity of thymoquinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa* L. and their interaction with some antibiotics. *Adv. Biol. Res. (Rennes)*.3(5-6), 148–152 (2009).
37. Yang, J., Kuang, X., Lv, P. & Yan, X. Thymoquinone inhibits proliferation and invasion of human nonsmall-cell lung cancer cells via ERK pathway. *Tumour Biol.*36(1), 259–269 (2015).
38. Sagit, M. et al. The protective role of thymoquinone in the prevention of gentamicin ototoxicity. *Am J Otolaryngol.*35(5), 603–9 (2014).
39. Sagit, M., Korkmaz, F., Akcadag, A. & Somdas, M. Protective effect of thymoquinone against cisplatin-induced ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270(8), 2231–7 (2013).
40. Abdel-Fattah, A., Matsumoto, K. & Watanabe, H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone in mice. *Eur. J. Pharmacol.*400, 89–97 (2000).
41. El-Dakhkhny, M., Madi, N., Lembert, N. & Ammon, H. *Nigella sativa* oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. *J. Ethnopharmacol.*81, 148–152 (2002).

42. Al-Malki, A. & Sayed, A. Thymoquinone attenuates cisplatin-induced hepatotoxicity via nuclear factor kappa- β . *BMC Kompleman Altern Med*14, 282 (2014).
43. Mesut, E., Ramazan, Y., Bulent, Y. & Ibrahim, F. H. Inhibitory Effects of Topical Thymoquinone on Corneal Neovascularization. *Cornea*.Jul;26(6), 715–9 (2007).

8. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi Diyarbakır'da tamamladım. 2002 yılında girdiğim Çukurova Üniversitesi tıp fakültesinden 2008 yılında mezun oldum. Diyarbakır Çınar Karabudak Sağlık Ocağı (2008-2010), Ergani 7 no'lu Aile Sağlığı Merkezi (2010-2011), Yenişehir 8 no'lu Aile Sağlığı Merkezi (2011-2011) merkezlerinde görev yaptım. 18.10.2011 tarihinde Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.