



Antiseptics Used in Ear, Nose and Throat in Veterinary Medicine

Hür Can Tümay^{1,a,*}, Ayhan Filazi^{1,b}

¹Pharmacology, Toxicology Department, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, 06110 Ankara, Turkey

*Corresponding author

ARTICLE INFO

Research Article

Received : 25/12/2019
Accepted : 09/03/2020

Keywords:
Antiseptic
Ear
Nose
Throat
Veterinary
Diseases

ABSTRACT

Although the studies on ear, nose and throat (ENT) diseases and treatment methods are high in human medicine, they are rarely performed and neglected in veterinary medicine. Antibiotics are generally preferred for ENT diseases in animals. However, there is an increase in infections from microorganisms that develop multiple antibiotic resistance due to overuse and misuse of antibiotics. Another group of drugs used in ENT diseases are antiseptics. Bacterial resistance to agents used as antiseptics is more limited than antibiotics. Studies on the use of substances with antiseptic properties in the treatment of ENT disorders in animals have been limited. Even though these substances are used empirically in the field, there are no studies in the literature examining the effects of these substances on ENT. In this review, the properties of antiseptic substances recommended for use in the field and in the literature for ENT diseases of animals are discussed.

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 8(5): 1083-1089, 2020

Veteriner Hekimlikte Kulak, Burun, Boğaz Alanında Kullanılan Antiseptikler

MAKALE BİLGİSİ

Araştırma Makalesi

Geliş : 25/12/2019
Kabul : 09/03/2020

Anahtar Kelimeler:
Antiseptik
Boğaz
Burun
Kulak
Veteriner
Hastalıklar

ÖZ

Kulak, burun ve boğaz (KBB) hastalıkları ve tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalar beşeri hekimlikte çok olmasına rağmen veteriner hekimlikte oldukça az yapılmakta ve ihmal edilebilmektedir. Hayvanlarda KBB hastalıklarında genellikle antibiyotikler tercih edilmektedir. Ancak, antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımından dolayı çoklu antibiyotik direnci geliştiren mikroorganizmalardan ileri gelen enfeksiyonlarda artış görülmektedir. KBB hastalıklarında kullanılan diğer ilaç grubu antiseptiklerdir. Antiseptik olarak kullanılan maddelere karşı gelişen bakteriyel direnç antibiyotiklere göre daha kısıtlıdır. Hayvanlarda KBB rahatsızlıklarının tedavisinde antiseptik özellikleri bulunan maddelerin kullanımı üzerine çalışmalar oldukça sınırlı kalmıştır. Hatta sahada bu maddelerin ampirik olarak kullanılmasına rağmen literatürde bu maddelerin KBB üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalar bulunmamaktadır. Bu derlemede hayvanların KBB hastalıkları için hem sahada hem de literatürde kullanılması önerilen antiseptik maddelerin özelliklerinden bahsedilmiştir.

^a hurcantumay@hotmail.com

^b <https://orcid.org/0000-0002-7408-5305>

^c afilazi@gmail.com

^d <https://orcid.org/0000-0002-2800-6215>



Giriş

Kulak, burun ve boğaz (KBB) hastalıkları ve tedavi yöntemleri ile ilgili gelişmeler, beşeri hekimlikte oldukça hızlı seyretmesine rağmen, veteriner hekimlikte hastanın şikâyetini dile getirememesi veya diğer çeşitli nedenlerle oldukça yavaş seyretmekte ve ihmal edilebilmektedir. Genel muayenede hastanın şikâyeti ne olursa olsun veteriner hekim her iki kulağı, burunu, ağız boşluğunu, genizi, gırtlığı ve boyunu mutlaka muayene etmelidir. Bu bölgedeki hastalıklar genellikle yangısal nitelikte olduğundan tedavi sırasında antimikrobiyel maddelerin kullanılması zorunlu hale gelmektedir (Durani ve Leaper, 2008). Antimikrobiyaller içerisinde antibiyotikler, antifungaller, antiseptikler gibi ilaçlar bulunur. Ancak günümüzde antibiyotik ve antifungallerin kullanımı, bu ilaçlara yönelik direnç olgularının yaygınlığı ve topikal etkinliklerinin az olmasından dolayı etkili bir sağaltım sağlayamamaktadır (Abed ve Hussein, 2016). Bunun yerine antiseptiklerin kullanımı tercih edilmektedir. Ancak hayvanların oldukça farklı tür ve ırkının bulunması, ayrıca polimorfizm göstermeleri nedeniyle, bir hayvanda kullanılan antiseptik diğerinde olumsuz etkilere yol açabilmektedir. Kulak gibi hassas organlarda kullanılan antiseptik maddelerin bu organlara zararlı etkileri de olabilmektedir (Graf, 2001). Bu derleme, klinik araştırmaların yetersizliği nedeniyle ampirik uygulamaların önem kazanması ve konuyla ilgili derli toplu bilgiye gereksinim duyulması nedeniyle, hayvanların KBB bölgesindeki hastalıkların tedavisi veya önlenmesinde kullanılan veya kullanılma potansiyeli olan antiseptik maddeler hakkında bir değerlendirme yapılması amacıyla hazırlanmıştır.

Antiseptik Nedir?

Antiseptik terimi, genellikle mikroorganizmaları öldürmeyen ve canlı dokulara uygulanarak, oradaki mikroorganizmaların üreme veya gelişme hızını yavaşlatan ya da engelleyen maddeleri ifade etmek için kullanılır (Mark, 2015). Canlı dokulara uygulanan antiseptiklerin istenmeyen etkilerinin görülmemesi için formülasyondaki antiseptik madde yoğunluğu düşük tutulmaktadır. Yoğunluğun artırılması, mikroorganizmalara etki şiddetini artırabileceği gibi uygulandıkları dokuda da hasara yol açabilmektedir (Kaya, 2007). Dezenfektan terimi ise genellikle cansız cisimler üzerine uygulanan ve mikroorganizmaları öldürerek etkili olan maddeleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Dezenfektan madde, formülasyondaki konsantrasyonuna bağlı olarak, maruziyet süresi ve organizmanın durumuna göre antiseptik madde özelliği gösterebilmektedir. Bu maddelerden maksimum verim elde edebilmek için amacına uygun olarak doğru konsantrasyonda kullanmak esastır (Abed ve Hussein, 2016) Konsantrasyondaki madde miktarını iki katına çıkarmanın mikroorganizmalara yönelik etkiyi iki katına çıkarmadığı, aksine toksik etki ortaya çıkarma olasılığını artıracak şekilde tutulmalıdır.

Antiseptik ve dezenfektan maddeler çeşitli etki mekanizmalarına sahiptirler. Örneğin fenoller, iyot, alkoller, aldehitler gibi çoğu madde mikroorganizmaların hücre proteinlerinin yapısını bozarak etki göstermesine rağmen bazı boyalar, bakterinin veya mikroorganizmanın yüzeyine tutunarak kalın bir tabaka oluştururlar ve dolayısıyla hücredeki fizyolojik ve biyokimyasal olayları bozarlar (Kaya, 2007).

Tarihçe

Antisepsi çalışmalarının oldukça eskilere dayandığı bildirilmiştir. Bunun için bilinen en eski yöntemin gıdalara uygulanan "kurutma" yöntemi olduğu sanılmaktadır. Eski Mısır'da bulunan kazılardan, mezarlarda kurutulmuş saman ve meyvelerin yanı sıra, etlerin ve balıkların daha uzun süreyle korunması için mumyalama işlemlerinin gerçekleştirildiği ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca yine osmotik basıncın kullanımının gelişmesiyle değişik kurutma şekillerinin ortaya çıktığı ve bunun yanında et ve balığın turşu haline getirilmesi veya tuzlanması ile meyvelerin bal ve şekerle karıştırılarak konserve edilmesi bilinen en eski antisepsi yöntemleri olarak görülmektedir (Kayıprıtım, 2016).

Apsenin tedavisinde 7.yy'da Paul d'Égine "ısı"yı önerirken, 10.yy'da Albucasis dağlama yöntemini uygulamayı tercih etmiştir. O dönem insanlarda kuduzun standart tedavisinin, diş izlerinin kızgın demir ile dağlanması olduğu ifade edilmiştir. 18.yy'da ilk defa İtalyan papaz Spallanzani ısının bakterileri öldürdüğünü göstermiştir. 19.yy'ın başlarında Appert tarafından yazılan "Hayvansal ve Bitkisel Maddeleri Koruma Sanatı" isimli monografide malzemeleri şişeye koyup, sıkıca şişeyi kapattıktan sonra kaynar suya maruz bırakma yöntemi yer almıştır. Bunun hemen ardından Danson ve Symington hasta insanlar tarafından giyilmiş elbiselerin 200-250 °F (veya 93-121°C)'deki ısıya maruz bırakılmadan bir daha kullanılmamasını önermişlerdir (Dunker, 1938).

Geçmişte katran, reçine, zambak ve benzeri kimyasalların genellikle karıştırılarak koruyucu amaçla kullanıldıkları belirtilmektedir. Katran, zift, reçine, aromatik yağlar, güherçile (potasyum nitrat) ve sedir yağının eski Mısır'da ayrıca mumyalama amacıyla kullanıldığı ortaya çıkarılmıştır. Aromatik bileşiklerin gıdaların bozulmasını önlemek amacıyla da kullanıldığı bildirilmiştir (Dunker, 1938).

Antik çağlardaki bilim insanlarının da parfüm ve kokulu maddeleri düzenli olarak enfeksiyona ve bulaşıcı hastalıklara karşı koruyucu olarak kullandıkları belirtilmiştir. Homeros ve Hipokrat'ın kükürt ve katranı yakarak veba gibi salgın hastalıkları uzaklaştırmak için kullandığı ortaya çıkarılmıştır. Hipokrat ayrıca yara yüzeyini ilk önce kurutup daha sonra soğutulmuş bitki karışımları, un macunu lapasını veya keten tohumu yakısını bandajlayarak uygulamış, ayrıca bu bandajların sık sık yenilenmesi gerektiği ifade etmiştir. Hipokrat ayrıca asfalt veya reçinenin, uygulanan yakının yapışması ve çürümmesini engellemek için kullanılmasını da önermiştir (Fronimopoulos ve Lambrou, 1984). Hipokrattan sonra, Celsus'a (M.S 1. yy) kadar uzun bir süre antiseptiklerle ilgili herhangi bir çalışma olduğu belirtilmemiştir. Celsus'a göre kuru keten bez, sirkeli merhem ile nemlendirilir ve yaraya sıkıca sarılır. Bazı durumlarda ise yara yüzeyini kızgın demir ile dağlamayı önermiştir. Dioscorides (MS. 40-90), yeni oluşmuş yaralarda deniz tuzunun toz veya çözültü şeklinde kullanımının antiseptik etkisine dikkat çekmiştir. 3.yy'da Oribasus bakır tuzunu, nemli yüzeyleri korumak amacıyla kullanmış ve böylece bakır asetat, nemli yüzeyleri kuru ve temiz tutmak için sıklıkla kullanılmıştır. 13.yy'da ise Rogerius, doğal iyileşme sürecini olumsuz etkilediğinden sargı bezi kullanımını reddetmiş ve yara yüzeyine sadece bal ve şarap kullanılması gerektiğini ileri sürmüştür.

15.yy'da yeteri kadar değer görmeyen antiseptiklerin 16.yy'da yeniden önem kazanmaya başladığı ve 17.yy'da Leewenhoek tarafından mikroskopun geliştirilmesi ve 1675'te mikroorganizmaların ilk defa görülmeye başlamasıyla modern çağın başladığı ifade edilmiştir. 1698 yılında Sir John Colbatch kötü huylu humma ile savaşmak için seyreltilmiş sülfirik asit çözeltisini önermiştir ve bu yaraları kapatmak için kendi geliştirdiği tozları kullanmışsa da bunların formülünü hiç bir zaman açıklamadığı belirtilmiştir (Dunker, 1938).

18.yy da antiseptik olarak çok fazla bir yenilik ortaya konmamışsa da bu dönemde Sir John Pringle çeşitli tuzların ve ilaçların bakteriyostatik aktivitelerini karşılaştırarak ciddi bir atılım yapmıştır. Yara yüzeyinin çürümmesini ve yaranın kokuşmasını engellemek için kullanılan antiseptik maddelerin deniz tuzu, kaya tuzu, potasyum sülfat, amonyum asetat, potasyum asetat, amonyum klorür, pelin otu tuzu, potasyum nitrat, amonyum karbonat, borik asit, amber tuzu ve alüminyum sülfat ile bitkilerden mür, aloe, çadırüşağı otu (Şeytan tersi), terra japonica, doğal sakız reçinesi, afyon ve naftalin hep Sir John Pringle'in çalışmalarından elde edilen bilgilerden derlenmiştir (Dunker, 1938).

Günümüzde enfeksiyona neden olan organizmaların hem çok fazla hem de çeşitli oldukları bilinmektedir. Bununla beraber M.Ö 5.yy'da Empedocles enfeksiyöz etkenlerin atmosferde bulunduğunu ileri sürmüştür. Bu düşünce Hipokrat tarafından da destek görmüş ve hekimlerin bu dönemde yara tedavilerini bu düşünceye göre yaptıkları görülmektedir. Bu benzer düşünce, zaman içinde aktarılacak M.S 1.yy'da Celsus, 2.yy'da Galen, 16.yy'da Ambrose Pare, 17.yy'da Magatus ve 18.yy'da Pibrae, J.J. Petit ve A.Monro son olarak da 19.yy'da Delpech ve Lister'inde dâhil olduğu birçok insan tarafından bu fikir savunulmuştur. Lister, ilk çalışmaları zamanında yaraların atmosferden enfeksiyon kapmasından korktuğundan, yaraların enfeksiyon kapmasına karşı önlem almak için antiseptik odaları oluşturmuş ve bu odalar için asit spreylere geliştirmiştir. Böyle odaları hazırlamak için de karbolik asit kullandığı bildirilmiştir (Lister, 1867). Daha sonra 1836 yılında Caignard de la Tour, ilk defa mikrop teorisini ortaya koymuştur. Bu teoriye göre ölü hücrelerde fermentasyon olamayacağı gösterilmiştir. Yine 1836 yılında Schulze, çürümenin oksijene bağlı olmadığını kanıtlamıştır. Bu gözlemler 1840 yılında Schwann ve 1843'te Helmholtz tarafından da desteklenmiştir. 1836'da Donne genel olarak yangırlardaki mikroorganizmaları, 1837'de Beuperthius ve Adet de Roseville frengili dokulardaki organizmaları inceleyerek bunların enfeksiyona sebep olduğunu açıklamışlardır. Schwann'ın birçok başarılı deneyi sayesinde çürümenin mikroorganizmalar tarafından olduğu kanıtlanmıştır. Aynı şekilde 1850'de Davainne ve Rayer şarbondan ölen hayvanların kanlarında çomak şekilli hücreler oluştuğunu ve bunların da mikroorganizmalardan kaynaklandığını göstermişlerdir. 1854'te Schroeder ve Dusch havayı pamuk yün ile filtrelediğinde sterilize edilmiş sıvı besi yerinin fermente olmadığını göstermiştir ve böylece fermentasyonda mikroorganizmaların önemini kanıtlamıştır (Schröder ve von Dusch, 1854). Mikroorganizmaların hastalıklarla ilişkisi, ayrıca Pasteur tarafından bulunan maya mantarının alkolik fermentasyonu ile kanıtlanmıştır. Pasteur'un

mikroorganizmaların hastalıklarla arasındaki ilişkisini kurarken yaptığı ilk deney ipek böceklerinin ölüm sebebini araştırmak olmuştur. Bundan sonra bakteriyoloji alanındaki gelişmeler, günümüzde genel olarak bilinen bilgiler olarak ortaya çıkmıştır (Chung ve Ferris, 2016).

Kulak, Burun ve Boğaz Bölgesinde Kullanılan Antiseptikler

KBB bölgesi hassas olduğu için bu bölgede antiseptiklerin kullanımının yan etkileri görülebilir. (Davis, 2016). Antiseptikler, bakteri veya mantarların daha zor direnç geliştirmesi, spektrumunun geniş, etkisinin güçlü ve ucuz olması gibi avantajlara sahiptir (Lee and Van Bever, 2014). Yapılan bazı çalışmalara göre toksisite, maliyet ve dirençten kaçınmada kulak hastalıklarının tedavisininin başlangıcında topikal antibiyotik yerine alüminyum asetat gibi topikal bir antiseptik kullanmanın daha doğru olacağı sonucuna varılmıştır (Head ve ark., 2018). Son zamanlarda yaygın olarak kullanılan antiseptiklerin listesi ve gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı *in vitro* etki spektrumları Çizelge 1'de verilmiştir (Lachapelle, 2012).

Antibiyotiklere karşı gelişen direnç veya etki ettiği mikroorganizmaların sınırlı olması antibiyotiklerin kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu yüzden bu bölgelere topikal etkili antiseptik maddelerin uygulamasının daha iyi olabileceği düşünülmektedir (Al-abbasi, 2006). Günümüzde özellikle insanlarda kulak bölgesindeki hastalıklarda topikal olarak (ototopik) kullanılacak birçok müstahzar olduğu bilinmektedir. Bunlar genellikle antibiyotikler ve antiseptikler veya yardımcı maddeler ile karışım halindedir. Boğaz için çeşitli gargaralar veya ağız yıkama solüsyonları mevcuttur. Genel olarak bu ürünler antiseptikler veya lokal anesteziplerdir. Diğer ürünler ise florid veya timol içerir (Jordaan, 2013).

Çizelge 1. Yaygın kullanılan antiseptikler ve gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı *in vitro* etki spektrumları.

Table 1. Commonly used antiseptics and *in vitro* effect spectra against gram positive and gram negative bacteria.

| Antiseptikler | Bakteri | |
|-------------------------------|---------|-----|
| | G+ | G- |
| Etanol | XX | XX |
| Povidon-iyot (PVP-I) | XXX | XXX |
| Hidrojen peroksit | X | X |
| Klorinler (Dakin gibi) | XXX | XX |
| Klorheksidin | XXX | XX |
| Kuarterner amonyum bileşikler | XX | X |
| Heksamidin | X | X/0 |
| Heksatidin | X | X/0 |
| Gümüş tuzları | X | X |
| Fenoller (triklosan gibi) | XX | XX |

XXX: çok güçlü; XX: Güçlü; X: zayıf; 0: etki yok

XXX: very strong; XX: Strong; X: weak; 0: no effect

Benzalkonyum Klorür

Kuarterner amonyum bileşiklerinden katyonik bir deterjan olan benzalkonyum klorür, gram pozitif ve gram negatif bakterin çoğu üzerine öldürücü etkiye sahiptir (Sadakane ve Ichinose, 2015). Veteriner hekimlikte dâhil

olmak üzere kullanılan bileşiklerinin başlıcaları: benzalkonium (zefiran), benzetonium (femerol), stilpridinium (cepacol), stiltrimetilamonium (stevlon), kuatresin, domifen (bromide) ve metilbenzetonium (diaparen) olarak bildirilmiştir (Kaya, 2007).

Benzalkonyum klorür bakteriyel kontaminasyonu engellemek amacıyla topikal sulu sprey veya damla şeklinde yaygın şekilde kullanılır (Graf, 2001). Bununla beraber deriye yönelik iritan etkisi olduğu gösterilmiştir (Lachapelle, 2012). Ayrıca, benzalkonyum klorür göz losyonu veya deri spreyi olarak da kullanılabilir. Veteriner hekimlik alanında ayrıca ahırların dezenfeksiyonu ve temizliği ile hayvanların nakli sırasında nakil araçlarının dezenfeksiyonu amacıyla %0,04 konsantrasyonda etkili olduğu bildirilmiştir. Benzalkonyum klorürün hayvanlarda topikal solüsyonlarının oftalmik mukozitis ve temas dermatitisine neden olabileceği, ama nazal sprey şeklinde kullanıldığında herhangi bir biyolojik yan etkisi gözlenmediği gösterilmiştir (Ainge ve ark., 1994). Bununla beraber insanlarda üzerinde yapılan çalışmalarda benzalkonyum klorürün burun mukozasına zarar verebileceği fade edilmiştir (Graf, 2001).

Klorhekzidin

Klorhekzidin katyonik bis-biguanid yapısında bir antiseptik ve dezenfektandır. Gram negatif ve gram pozitif bakteriler, fakültatif anaeroblar, aeroblar ve mayalar üzerine etkisini gösterir. (Rafferty ve ark., 2019). Fizyolojik pH'da klorhekzidin tuzları çözünür ve pozitif yüklü klorhekzidin anyonları ortama salınır. Bu katyonik moleküller negatif yüklü olan bakterilerin hücre duvarına bağlanarak bakterisidal etki meydana getirirler (Cheung ve ark., 2012).

Formülasyonlarında genellikle glukonat tuzu halinde bulunur (Balagopal ve Arjunkumar, 2013). Katyonik özelliğinden dolayı klorhekzidin güçlü bir şekilde deri ve mukozaya bağlanır. Bu yüzden oral veya topikal uygulamadan sonra emilim çok az meydana gelir. Klorhekzidin preparatlarının çoğu topikal kullanım amaçlı üretilmiştir ve %4'e kadar klorhekzidin glukonat içermektedir. İnsanlarda bir ağızdan verilen boğaz pastili 5 mg klorhekzidin hidroklorid içerir. Dental jel olarak kullanılan bir diğer uygulamasında 10 mg klorhekzidin glukonat bulunmaktadır. Yan etki sıklığı oldukça düşüktür. Bu yan etkiler genellikle deri, göz ve mukozal iritasyonu şeklinde görülmektedir. Bazende duyarlılık artışı görülebileceği bildirilmiştir (EMA, 1996).

Hayvanlarda klorhekzidin kulak temizliğinde antiseptik olarak kullanılabilir. Kulak zarı hasarı varlığında klorhekzidin kullanılırsa sağlığa neden olabilmektedir. Köpeklerde deri infeksiyonlarını kontrol etmek ve dış antisepsisi için de kullanılmaktadır (McDonnell, 2015). Topikal antiseptik ürünler kanin otitis tedavisi için kullanılabilir. Kulak temizliği için kullanılan preparatlar (örneğin Otodine) klorhekzidin ve etilen diamin tetra asetik asit-treomethimin (Tris-EDTA) gibi farklı antimikrobiyal aktiviteye sahip moleküller içerebilir. Klorhekzidin özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı çok güçlü etki göstermektedir. Yine veteriner hekimlik alanında *S. pseudintermedius* enfeksiyonlarında başarılı şekilde kullanılmaktadır. Tris-EDTA ise Ca ve Mg iyonlarını ortamdaki kaldırarak gram negatif bakterilerde dış

membranın geçirgenliğini etkileyen şelatör bir maddedir. Bu iki maddenin beraber kullanılmasında sinerjik etki meydana geldiği görülmüştür (Guardabassi ve ark., 2009).

Kuvarterner amonyum bileşiklerinden olan setrimid kulağa uygulandığında herhangi bir ototoksik etki meydana getirmediği, ama benzalkonyum klorürün ototoksik etki yaptığı birçok çalışmada belirtilmektedir. Klorhekzidin glukonat (%1,5) -setrimid (%15) kombinasyonu (Savlon) kulağın topikal dezenfeksiyonunda kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda bu karışımın ciddi duyma kaybına neden olduğu gözlenmiştir (Galle ve Vanker-van Haagen, 1986).

Boğaz için gargara veya ağız yıkama solüsyonu olarak birçok preparat geliştirilmiştir. Bunlar daha çok florür, timol, klorhekzidin veya setilpiridinium esasına dayanmakta ve ayrıca yerel anestetikler de içerebilmektedir. Benzidamin HCl gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar içeren diğer ağız yıkama solüsyonları da yangılı ağız ve boğaz tedavisinde etkin şekilde kullanılmaktadır. Ancak, hayvanların gargara veya ağız yıkama solüsyonlarını kullanamaması ve veteriner hekim tarafından boğaza topikal olarak uygulanmasının zor olmasından dolayı bu maddeler genellikle ağız antiseptiği olarak kullanılmaktadırlar (Jordaan, 2013).

Boğaz spreyleri ise benzokain gibi yerel anestetik maddelerle birlikte hazırlanan klorhekzidin glukonat ve fenol gibi maddelerin esasına dayanmaktadır. Pastiller benzidamin HCl ve benzokain gibi analjezik veya anestetik maddeler ve/veya setipiridinium klorür, amilmetakresol, fenol ve diklorobenzil alkol içermekte ve boğazın tedavisinde kullanılabilirler. Fenol, gram pozitif ve negatif bakterilere etkilidir. Setipiridinium klorür gram pozitif ve bazı gram negatif bakterilere karşı etkilidir (Farrer, 2011).

Asetik Asit

Akut otitis eksternada %2 asetik asit (Vosol) kulakta timpanik membran hasarının olmadığı durumlarda günlük 4 ile 6 kez kullanılabilir. Ancak kullanımı ağrı ve iritasyona neden olabilmektedir. Bir haftadan fazla kullanılması durumunda diğer antimikrobiyal ilaçlardan daha az etki gösterdiği bildirilmiştir. Bunun için genellikle koruyucu olarak kullanıldığı görülmektedir (Schaefer, 2012). Asetik asitin tek başına kullanımının yanı sıra antibakteriyel bir ilaç veya diğer antiseptik maddelerle beraber kullanıldığı da bildirilmiştir. Örneğin bakteriyel otitis eksterna olgularında %2 asetik asit (VoSol) hidrokortizon (VoSol HV Otic) ve alüminyum asetat (Otic Domeboro) ile birlikte kullanılmaktadır. Asetik asitin ürünlerinin ucuz ve birçok enfeksiyona karşı etkili olması kulak enfeksiyonlarında kullanılmasının avantajları olarak sayılabilir. Ancak yangılı dış kulak kanalını irrite edebileceği gösterilmiştir (Sander, 2001).

Fungal eksternal otitis durumunda kulak kanalı temizlenir ve nistatin, klortrimazole, kretilat asetat, gentian violet gibi ilaçların yanı sıra asetik asit ve izopropil alkol kullanılabilir. Ancak, bu solüsyonlar timpanik membranın delinmesi durumunda kullanılmamalıdır. Kullanılması ciddi acı ve iç kulakta hasara neden olabilir (Kesser, 2014). Eksternal otitis durumunda kullanılan ilaçlar arasında kretilat (m-cresyl asetat; alkol) (kulak için) ve gentian violet (kulak derisi için) de bulunur. Etken maddesi m-cresyl asetat olan Cresylate drops bakteriyel ve fungal

infeksiyonlarda dış kulağın tedavisinde kullanılabilir. Alerjik durumlarda ve kulak zarının hasarlı olması durumunda ise kullanılmamalıdır. Asetik asit, Krezil asetat, gentian violet iç kulak fonksiyonlarına zarar verebilir.

Köpeklerin kulak ve derisinin temizlenmesinde sulu asit çözeltisi halindeki %2 asetik asit ve %2 borik asit'in (malacetic otic, Eurovet, Heusden-zolder, Belçika) ticari preparatlarının bulunduğu görülmektedir. Kaynaklara göre gül-başlı cennet papağanının *Corynebacterium kroppenstedtii* bakterisi ile enfeksiyonu sonucu gelişen otitis eksternanın tedavisinde bu çözeltilerin başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir. Bu iki çözelti 14 gün topikal olarak uygulanmasından sonra hastalığın en belirgin belirtisi olan pullanmanın iyileştiği ve kulak bölgesinden *C. kroppenstedtii*'nin tekrar izole edilemediği gösterilmiştir (Martel ve ark., 2009).

Burow Çözeltisi

Burow çözeltisi, fizikçi Karl August Burow tarafından geliştirilen ve ana içeriğinde %13 oranında alüminyum asetat bulunan, renksiz ve asidik kokulu bir üründür. Burrow solüsyonu dış kulak kanalının ve orta kulak boşluğunun zorlu deşarjının kontrol edilmesinde geniş kullanım alanı bulmaktadır (Sugamura ve ark., 2012). Japonya'da yapılan çalışmalarda, dış kulak kanalının ve orta kulağın zorlu kronik kötüleşen hastalıkları üzerine iyi yönde etkileri olduğu gözlenmiştir (Terayama ve ark., 2003; Terayama ve ark., 2010). Bu solüsyonun iyi derecede antibakteriyel ve antifungal etkilerinin olduğu görülmüştür. *Staphylococcus aureus* ve diğer antibiyotik dirençli bakteriler ve mantarlara karşı etkilerinin olması klinisyenler için büyük bir avantaj olmasına neden olmaktadır. Kobaylar üzerine yapılan ototoksiste çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir (Sugamura ve ark., 2012). Masaaki ve ark. (2004) insanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada kronik kulak enfeksiyonlarında burow solüsyonunun kullanılabilirliği ve herhangi bir yan etkisinin gözlenmediğini bildirmişlerdir.

Borik Asit

Borik asit, boraks çözeltisine klorür ya da sülfirik asit ilavesiyle elde edilen ve kulak için kullanılan preparatlardan bir tanesidir. Çözelti, genellikle su veya alkolle hazırlanarak dış ve orta kulak enfeksiyonlarında kullanılır. Kobaylar üzerinde yapılan bir çalışmada %4 borik asidin distile su veya alkol (%70) ile hazırlanan solüsyonlarının ototoksik etkisi karşılaştırılmış ve distile su ile hazırlanan borik asidin herhangi bir ototoksik etkisine rastlanmadığı, böylece alkol ile hazırlanana göre daha güvenli olduğu gösterilmiştir (Öztürkcan ve ark., 2009).

Ototopikal antiseptiklerden asetik asit, borik asit ve burow solüsyonunun (%13 alüminyum asetat) bakteriyostatik ve antifungal etkilerini asidik pH'ya sahip oldukları için gösterdikleri bildirilmiştir. Bu maddeler *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Proteus* spp. ve *Candida*'ya etkilidir (Rafferty ve ark., 2019). Ancak, topikal antiseptik maddelerin verilmesi ağrıya neden olabilmekte ve özellikle şişkin mukozaya uygulandığında daha da sancılı olabilmektedir. Soğuk veya alkol içeren topikal maddelerin kullanımı ile de ağrı meydana gelebilmektedir (Seedat, 2004).

İyot

İyot, uzun zamandır antiseptik olarak kullanılmaktadır. Gram pozitif ve negatif bakterilerle, mikobakteri, treponema, mantar, virüsler ve protozoa üzerine etkilidir. En iyi özelliği de bu mikroorganizmaların iyota karşı direnç geliştirememesidir (Bigliardi ve ark., 2017). Kronik ilerleyici otitis media ve akut otitis externa durumlarında povidon iyotun etkili olduğu gözlenmiştir (Al abbasi, 2006; Patel ve Dehadaray, 2018) ve herhangi bir ototoksik etkisine rastlanmadığı (Perez ve ark., 2000; Al-abbasi, 2006; Roland, 2003) bildirilmiştir.

Povidon iyot (Isodine solution %10 meiji seika, japon) kulağın cerrahi operasyonlarında dezenfektan olan kullanılmaktadır. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada, kobaylar infant, genç ve olgun olmak üzere üç gruba ayrılmışlar ve ototoksiste yönünden incelenmişlerdir. Çalışma sonuçları infant hayvanlarda povidon iyot kullanılırken dikkat edilmesi ve povidon fırçasının kulak cerrahisinde kullanılmaması gerektiğini göstermiştir (Ichibangase ve ark., 2011).

Köpeklerde mikotik rinitis vakalarında Povidon iyot kullanılmaktadır. Yine aynı şekilde lugol solüsyonu da kullanılabilir (Moore, 2003). İnsanlarda, povidon iyot buruna cerrahi operasyon öncesinde uygulandığında burun deliklerinin ön kısmındaki bakterilerin sayısını yüksek oranda azalttığı görülmüştür. Uzun süre kullanımında bile klinik olarak herhangi bir irritasyonun meydana gelmediği ve burun deliklerinde çok iyi tolere edildiği gözlenmiştir (Anderson ve ark., 2015; CLOROX, 2016; 3M, 2016). Liposomal povidon iyot, sprey şeklinde burun antiseptiği olarak geliştirilmiştir. İlk yapılan çalışmalarda bu ürün herhangi bir görülür nasal fonksiyonda azalma meydana getirmemekle beraber burun epitelinde de herhangi bir zarar oluşturmamıştır. Çalışmalar bu preparatın insanlar ve hayvanlarda güvenle kullanılabilirliğini göstermiştir (Gluck ve ark., 2007).

Betadin solüsyonu (Purdue Products) %5 povidon iyot içerir. Bu preparat köpek, kedi, atlar ve ineklerde ameliyat öncesi derinin hazırlanmasında ve deri enfeksiyonu meydana getiren bakterilerin sayısının azaltılmasında kullanılmaktadır (Biermann ve ark., 2017). Ayrıca, Betadin boğaz ve ağız antiseptisinde topikal olarak insanlarda ve hayvanlarda kullanılabilir (Burks,1998; Koujan ve ark., 1996).

Alkoller

Ticari olarak bulunan Nozin nasal sanitizer antiseptik %70 etanol ile doğal yağ ve koruyucu benzalkonyum klorür içerir. Yapılan çalışmada, Nozin'in insanın burnunda *S. aureus* ve toplam bakteri yükünü önemli miktarda azalttığı gözlenmiştir. Çalışma sonuçları, Nozin'in güvenli, etkili ve antibiyotik uygulamasına alternatif olarak kullanılabilirliği göstermiştir (Steed ve ark., 2014).

Amilmetakresol ve 2,4-diklorobenzil alkol (AMC/DCBA) içeren boğaz pastili (Strepsils) üst solunum yolu enfeksiyonunun belirtisi olan akut boğaz ağrısını azaltmada kullanılan bir preparattır. Bu preparat analjezik etkisini 2 saatten sonra göstererek bir rahatlama meydana getirmektedir. Antiseptik ve analjezik etkisi ile bu ürün boğazda meydana gelen enfeksiyonlar için kullanılabilir (McNally ve ark., 2010).

Gentian Violet

İnsanlarda granüler myringitisin tedavisinde gümüş nitrat, trikloroasetik asit, gentian violet veya steroid preparatlar kullanılabilir (Scroeder ve Darrow, 2004). Fungal eksternal otitis durumunda da gentian violet kulak kanalı temizlendikten sonra kullanılabilir. Ancak, timpanik membranın delindiği durumda ciddi ağrı ve iç kulakta hasara yol açmasından dolayı kullanılması önerilmemektedir (Kesser, 2014). Ayrıca, eksternal otitis vakalarında kullanılması önerilmektedir. Ancak, bazı araştırmalar gentian violet kullanımının iç kulak fonksiyonlarına zarar verebileceğini göstermiştir (Vennwald ve Klemm, 2010).

Kloramin

Kloramin T (%0,5) ve izotonik olması için gerekli tuz ile hazırlanan antiseptik solüsyonunun nazal sekresyonda topikal uygulanmasıyla, burun bölgesinde bakterilerin sayısında önemli ölçüde düşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Bu solüsyonun buharını inhale etmenin herhangi bir irritasyona neden olmadığı, ancak, nasal sekresyonu artırdığı gösterilmiştir. Aynı araştırmacılar dikloramin ve parafini karıştırarak hazırlanan antiseptiğin sulu çözeltiye göre buruna daha iyi nüfuz ettiğini bulmuşlardır (Dunham ve Dakin, 1917).

Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit klor kaynaklı beyazlatıcılara güvenli bir alternatif olarak görülmektedir. Çeşitli yüzeylere dezenfeksiyon için kullanılabilir ve genellikle güvenli bir antimikrobiyal ajan olarak tanımlanır. Ucuz olması ve diğer antiseptikler ile karışım halinde kullanılabilmesi yararların dezenfeksiyonunda yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır. Yaralarda yenice oluşan deri hücrelerini parçaladığı için iyileşmeyi yavaşlattığı ve eskar dokusu meydana getirdiği düşünülmektedir (Wilgus ve ark., 2005). Ancak, çok düşük miktardaki hidrojen peroksitin yara iyileşmesini hızlandırdığı gözlenmiştir (Loo ve ark., 2012). Perez ve ark. (2003) tarafından sıçanlarda yapılmış başka bir çalışmada, hidrojen peroksitin kulağa topikal uygulanması hem kohlear hemde vestibular fonksiyonlarda yan etki meydana getirdiği gözlenmiştir. Ancak hidrojen peroksit dış kulak yolu temizliği için kullanılmaktadır. Ticari olarak hidrojen peroksit ve borik asit karışımı preparatlar (Oksibor) mevcuttur. Bunlar pet hayvanların dış kulak yolu temizliğinde veteriner hekimin gözetiminde kullanılabilir (Oksibor, 2016).

Bitkisel Antiseptikler ve Kullanılan Diğer Maddeler

KBB bölgesinde bazı bitkilerin çeşitli bölgelerinden elde edilen infüzyon, dekoksiyon ve kendi öz suyunun uygulanması ile antiseptik etki sağlanabilmektedir. Genellikle bu geleneksel hazırlanan ilaçlar bölgeden bölgeye değişmektedir. *Crinum jagus* (Nehir zambağı), *Euphorbia hirta* L.(Sütleğen), *Ocimum basilicum* L. (Fesleğen) ve *Euadenia trifoliolata* (Kebereotu)'nın yaprakları hazırlanan ilaçlar kulak ağrılarında kullanılır. *Spilanthes filicaulis* 'çiçeklerinden, *Pandanus candelabrum* (Pandanotu) ve *Citrus aurantifolia* Swingle (Misket limonu) yapraklarından ve *Phoenix dactylifera* L. (Hurma) meyvelerinden hazırlanan ilaç halk arasında boğaz ağrılarında kullanılır. *Cocos nucifera* L. (Hindistan cevizi) kökünün infüzyonu boğaza gargara şeklinde

uygulanır (Idu ve ark., 2008). Pakistan'da halk arasında *Descurainia sophia* L. (Hardal) boğaz ağrısında, *Olea ferruginea* (yabani zeytin) yaprakları antiseptik olarak boğaz ve dişlerin antiseptisinde ve *Plantago lanceolata* L. yaprakları antiseptik olarak çeşitli mukoza hastalıklarında kullanılmaktadır (Haq, 2012).

Asplenium trichomanes subsp. *Quadrivalens* (saçak otu) bitkisinden hazırlanan dekoksiyonlar gargara şeklinde kullanıldığında öksürük kesici etki meydana getirir. *Matricaria chamomilla* L. (papatya) ve *Glechoma hederacea* L. (yer sarmaşığı) bitkilerinden hazırlanan ilaçlar ağız, boğaz ve kulak infeksiyonlarında antiseptik olarak kullanılabilir. *Lonicera periclymenum* L.(orman hanımelisi), *Prunella vulgaris* L. (Yara otu), *Tymus pulegioides* L. (kekik), *Althea rosea* L. (gülbatımı), *Plantago coronopus* L. ve *Pinus sylvestris* L. (sarı çam) bitkilerinden hazırlanan ilaçlar ağız ve boğaz antiseptiği olarak kullanılabilir (Manuel Neves ve ark., 2009).

Türkiye'de *Hyoscyamus niger* L. (çanak çömlek otu) burun ve kulak infeksiyonlarında kullanılmaktadır. *Amni visnaga* L. (kürdan otu, diş otu) kulak infeksiyonlarında kullanılmaktadır. *Thymus longicaulis* subsp. *cahaubardii* var. *Antalyanus*, (Dağ kekiği) *Rhus coriaria* L. (sumak) *Capsella bursa-pastoris* L. (kuş otu), *Origanum minutiflorum* (yayla kekiği), *Origanum onites* L. (İzmir kekiği), *Salvia sclarea* L. (Misk adaçayı), *Sideritis perfoliata* L. (dağ çayı), *Thymbra spicata* L. (Zahter), *Thymus revolutus* (kum kekiği), *Teucrium polium* L. (tüylü kısamahmut) ve *Morus nigra* L. (kara dut) boğaz infeksiyonlarında kullanılmaktadır (Fakir ve ark., 2009).

İnsanlarda akut otitis eksterna hastalığının tedavisinde kullanılan diğer madde olan n-klorotaurin'in topikal olarak uygulandığında çok iyi tolere edildiği ve Otitis eksternada kullanılan antibiyotiklerden daha etkili olduğu gösterilmiştir (Neher ve ark., 2004). Ayrıca, sinüzitiste ve o bölgede yapılacak cerrahi operasyon öncesi ve sırasında n-klorotaurin ile yıkamanın iyi tolere edilebildiği ve antibiyotiklere dirençli bakterilere karşı da etkili olduğu bildirilmiştir (Gstöttner ve ark., 2003).

Akut eksternal otitis hastalığında uygulanan diğer madde olan %5 trikloroasetik asitin oldukça etkili olduğu ve toksik etkisinin gözlenmediği, ayrıca, ağrı kesici ve nüklere karşı koruyucu etkili olduğu kaydedilmiştir (Kantas ve ark., 2007). Rivanol tampon akut diffuz otitis eksterna tedavisinde kullanılmaktadır (Kedel ve ark., 2009).

Akut diffuz Otitis externa %0,1 oranında rivanol kullanılması önerilmektedir (Kılıç, 2012). Köpeklerde kulak kanalı temizliğinde %0,1 rivanol veya 1/3 oranında sirke-su karışımı kullanılabilir (Turan ve ark., 1997). Ayrıca, tıp doktorlarının majistral olarak hazırlattıkları %4 borik asit, %3 hidrojen peroksit, %2 rivanol ve saf su karışımı kulak enfeksiyonlarında iyi sonuçlar vermektedir. Bunun dışında kulak zarı zarar görmüş *Pseudomonas* kulak infeksiyonu bulunan hastaya aslında asetik asit olan doğal sirke ile tedavi uygulandığında 3 hafta sonunda enfeksiyonun tamamen temizlendiği bildirilmiştir (Khan ve ark., 2015).

Sonuç ve Öneriler

Veteriner hekimlikte KBB bölgesinin enfeksiyonlarında yaygın bir şekilde antibiyotik kullanıldığı görülmektedir. Ancak, bu bölgeleri enfekte eden mikroorganizmaların

antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi, etki spektrumunun dar olması, topikal kullanımda antibiyotiklerin etkisinin zayıflaması ve sistemik kullanılan antibiyotiklerin bu bölgelere sınırlı etkisi ve yan etkilerinden dolayı antiseptik maddelerin kullanımı da tercih edilmektedir. Antiseptik maddelerin özellikle antibiyotiklere dirençli bakteriler ile oluşan enfeksiyonda kullanılması yerinde olmaktadır. Ancak, antiseptik maddelerin kulak gibi hassas organlarda kullanımına dikkat edilmesi gerekir. Bazı antiseptik maddelerin bu bölgelere uygulandığında irritasyona, fonksiyon bozukluğuna, alerji gibi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Veteriner preparatı bulunmayan birçok beşeri antiseptik preparat hayvanlarda kullanılmaktadır. Ayrıca, veteriner hekimler özellikle pet alanında kendi hazırladıkları antiseptik solüsyonları, ağız, boğaz, kulak ve deri hastalıklarında veya operasyon öncesi aletlerin ve derinin dezenfeksiyonunda kullanılmaktadırlar. Türkiye’de hayvanlara özel hatta hayvan ırklarına özel kulak, burun ve boğaz antiseptiği çok sınırlı sayıda vardır. Veteriner ilaç firmalarının bu konuda çalışma yapmaları gerekmektedir.

Bilgilendirme

Bu derleme “Veteriner Hekimlikte Kulak, Burun, Boğaz Alanında Kullanılan Antiseptikler” başlıklı Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Doktora seminerinden özetlenmiştir.

Kaynaklar

- 3M. 2016. The Evidence is Mounting for 3M™ Skin and Nasal Antiseptic (Povidone-Iodine Solution 5% w/w [0.5% available iodine] USP) Preoperative Skin Preparation. Erişim adresi: [http://news.3m.com/press-release/evidence-mounting-3m-skin-and-nasal-antiseptic-povidone-iodine-solution-5-ww-05-availa]. Erişim tarihi:12.08.2016.
- Abdou HM, Hussien HM, Yousef MI. 2012. Deleterious effects of cypermethrin on rat liver and kidney: protective role of sesame oil. J. Environ. Sci. Health C., 47: 306-314. DOI: 10.1080/03601234.2012.640913
- Abed AR, Hussein IM. 2017. In vitro study of antibacterial and antifungal activity of some common antiseptics and disinfectants agents. Kufa j. vet. Sci., 7: 148-160
- Ainge G, Bowles JAK, McCormick SG, Richards DH, Scales MDC. 1994. Lack of deleterious effects of corticosteroid sprays containing benzalkonium chloride on nasal ciliated epithelium: in vivo results in laboratory animals. Drug Invest., 8:127-133. DOI.org/10.1007/BF03259428
- Al-Abbasi, AM 2006. Efficacy of povidone iodine in treatment of active chronic suppurative otitis media. JIMA., 38: 118- DOI: 10.5915/38-3-5986
- Anderson MJ, David ML, Scholz M, Bull SJ, Morse D, Hulse-Stevens M, Peterson ML.2015.Efficacy of Skin and Nasal Povidone-Iodine Preparation against Mupirocin-Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and *S. aureus* within the Anterior Nares. Antimicrob. Agents Chemother., 59:2765-2773. DOI: 10.1128/AAC.04624-14
- Balagopal D, Arjunkumar R. 2013. Chlorhexidine: The Gold Standard Antiplatelet Agent. J. Pharm. Sci. & Res.,5: 270 – 274. DOI: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00105.x
- Bigliardi PL, Alsagoff SAL, El-Kafrawi HY, Pyon JK, Wa CTC, Villa MA. 2017. Povidone iodine in wound healing: A review of current concepts and practices. Int J Surg., 44: 260-268. DOI: 10.1016/j.ijso.2017.06.073
- Burks RI. 1998. Povidone-iodine solution in wound treatment. Phys Ther., 78:212-8.
- Cheung HY, Wong MMK, Cheung SH, Liang LY, Lam YW, Chiu SK. 2012. Differential Actions of chlorhexidine on the cell Wall of bacillus subtilis and escherichia coli. PLOS ONE., DOI: 10.1371/journal.pone.0036659
- Chung KT, Ferris DH. 2016. The true master of microbiology. Erişim adresi: [http://highered.mheducation.com/sites/dl/free/0072320419/20534/pasteur.html]. Erişim tarihi: 12.10.2016.
- Clorox 2016. Clorox healthcare nasal antiseptic swabs. Erişim adresi: [https://www.cloroxprofessional.com/products/clorox-healthcare-nasal-antiseptic-swabs/efficacy/]. Erişim tarihi: 04.08.2016.
- Davis S. 2016. Sprays and gargles for a sore throat: ear, nose & throat. SA Pharmacist's Assistant., 16: 16-17.
- Dunham EK, Dakin HD.1917. Observations on chloramines as nasal antiseptics. BMJ 1.,2948: 865–867. PMID: 20768634
- Dunker MFW. 1938. A history of early antiseptics. J. Chem. Educ., 15: 58- DOI: 10.1021/ed015p58
- Durani P, Leaper D. 2008. Povidone–iodine: use in hand disinfection, skin preparation and antiseptic irrigation. Int Wound J., 5:376-387. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2007.00405.x
- EMA, 1996. Committee for veterinary medicinal products, Chlorhexidine. EMA/MRL/107/96-Final.
- Fakir H, Korkmaz M, Güller B. 2009. Medicinal plant diversity of western mediterranean region in Turkey. JABS., 3:30-40.
- Farrer F. 2011. Sprays and lozenges for sore throats. S Afr Pharm J.,78:26-31.DOI:/10.1080/20786204.2012.10874190
- Fronimopoulos J, Lambrou N. 1984. The Intellectual Lide of adreas anagnostakis. Hist. Ophthal intern. 3:107-118.
- Galle HG, Venker-Van Haagen AJ. 1986. Ototoxicity of the antiseptic combination chlorhexidine/cetrimide (Savlon): effects on equilibrium and hearing. Vet Q., 8: 56-60. DOI: 10.1080/01652176.1986.9694018
- Gluck U, Martin U, Bosse B, Reimer K, Mueller S. 2007. A clinical study on the tolerability of a liposomal povidone-iodine nasal spray: implication for further development. ORL., 68:92-99. DOI: 10.1159/000097758
- Graf P. 2001. Benzalkonium chloride as a preservative in nasal solutions: re-examinig the data. Respir. Med., 95:728-733. DOI: 10.1053/rmed.2001.1127
- Gstöttner M, Nagl M, Pototschnig C, Neher A. 2003. Refractory Rhinosinusitis Complicating Immunosuppression: Application of N-Chlorotaurine, a Novel Endogenous Antiseptic Agent., 65: DOI:10.1159/000075231
- Guardabassi L, Ghibaud G, Damborg P. 2009. In vitro antimicrobial activity of a commercial ear antiseptic containing chlorhexidine and Tris–EDTA. Vet. Dermatol.,21:282-286. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00812.x
- Haq F. 2012. The Ethno Botanical Uses of Medicinal Plants of Allai Valley, Western Himalaya Pakistan. Int.. 2:31-34. DOI: 10.5923/j.plant.20120201.04
- Head K, Chong LY, Bhutta MF, Morris PS, Vijayasekaran S, Burton MJ, Schilder AGM, Brennan-Jones CG. 2018. Topical antiseptics for chronic suppurative otitis media. Cochrane Database of Systematic Reviews 6. Art. No.: CD013055. DOI: 10.1002/14651858.CD013055.
- Ichibengase T, Yamano T, Miyagi M, Nakagawa T, Morizono T. 2011. Ototoxicity of Povidone-Iodine applied to the middle ear cavity of guinea pigs. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.,75:1078-1081. DOI: 10.1016/j.ijporl.2011.05.013
- Idu M, Obaruyi GO, Erhabor JO. 2008. Ethnobotanical Uses of Plants Among the Binis in the Treatment of Ophthalmic and ENT (Ear, Nose and Throat) Ailments. Ethnobot Leaflets., 13:480.
- Jordaan K. 2013. Sore throats: a review of gargles and lozenges. South african pharmacist's assistant., 13:12-14.
- Kanta SI, Dimitrios GB, Vafiadis M, Apostolidou MT, Pournaras A, Danielidis V. 2007. The use of trichloroacetic acid in the treatment of acute external otitis. Eur Arch Oto Rhino Laryngol., 264:9-14. DOI: 10.1007/s00405-006-0145-4

- Kaya S. 2007. Antiseptik ve dezenfektanlar. Veteriner farmakoloji Cilt 2 baskı 4. Medisan yayınevi, Ankara. s.: 670-697.
- Kayıpıhtım, 2016. Eski mısır tarihi. Erişim adresi: [http://www.kayıpıhtım.org/forum/eski-mysyr-tarihi-t515.0.html;wap2=]. Erişim tarihi: 12.10.2016.
- Kedel IWM, Rianto ESBUD. 2015. The effectiveness of rivanol tampon" compared with burowi tampon in acute diffuse otitis externa (ADOE) patients. Journal of the Medical Sciences (Berkala ilmu Kedokteran), 41: 157-163
- Kesser BW. 2014. External Otitis (Acute). Erişim adresi: [http://www.merckmanuals.com/professional/ear,-nose,-and-throat-disorders/external-ear-disorders/external-otitis-acute]. Erişim tarihi: 02.08.2016.
- Khan MA, Khan N. 2015. Can vinegar be used in treating Pseudomonas ear infections in a patient with a perforated eardrum? Ear Nose Throat J., 94:E52-4. PMID: 26322459
- Kılıç T. 2012. KBB acilleri. Erişim adresi: [http://acil.tip.akdeniz.edu.tr/_dinamik/132/428.pdf]. Erişim tarihi: 27.11.2016.
- Koujan A, Eissa HM, Hussein MA, Ayoub MM, Afiefy MM. 1996. Therapeutic efficacy of povidone-iodine (Betadine) and dichloroxylenol (Septocid) in Holstein cows affected with endometritis and/or cervicitis. Acta vet Hung., 44: 111-9 PMID: 8826706
- Lachapelle JM. 2012. Antiseptics and disinfectants. Kanerva's Occupational Dermatology. Ed.: T. Rustemeyer, P. Elsner, S.M. John & H.I. Maibach. Springer-Verlag Berlin Heidelberg., p 386-395.
- Lee M, Van Bever H. 2014. The role of antiseptic agents in atopic dermatitis. Asia Pac Allergy., 4: 230-240 Doi: 10.5415/apallergy.2014.4.4.230
- Lister J. 1867. Antiseptic Principle of the Practice of Surgery. Erişim adresi: [http://sourcebooks.fordham.edu/mod/1867lister.asp]. Erişim tarihi: 25.12.2019
- Loo AEK, Wong YTHOR, Wasser M, DU T, NG WT, Halliwell B, Sastre J. 2012. Effects of Hydrogen Peroxide on Wound Healing in Mice in Relation to Oxidative Damage. PLoS ONE., 7: e49215. DOI:10.1371/journal.pone.0049215
- Manuel Neves J, Matos C, Mountincho C, Queriroz G, Rebelo Gomes L. 2009. Ethnopharmacological notes about ancient uses of medicinal plants in Trás-os-Montes (northern of Portugal). J. Ethnopharmacol., 124:270-283. PMID: 19409473
- Martel A, Haesebrouck F, Hellebuyck T, Pasmans F. 2009. Treatment of Otitis Externa Associated with corynebacterium kroopenstedtii in a Peach-faced lovebird (Agapornis roseicollis) with an acetic and boric acid commercial solution. J AVIAN MED SURG. 23:141-144. PMID: 19673461
- Masaaki K, Eiji C, Michiya M, Yuuji N, Noriyuki S, Yoshihiko T, Satoshi F. 2004. The efficacy of Burow's solution as an ear preparation for the treatment of chronic ear infections. Otol. Neurotol., 25:9-13. DOI: 10.1097/00129492-200401000-00002
- Mcdonnell J. 2015. Deafness (Hearing Loss) in Cats. Erişim adresi: [http://www.petplace.com/article/cats/diseases-conditions-of-cats/symptoms/deafness-in-cats]. Erişim tarihi: 03.08.2016
- Mcnally D, Simpson M, Morris C, Shephard A, Goulder M. 2010. Rapid relief of acute sore throat with AMC/DCBA throat lozenges: randomised controlled trial. Int J Clin Pract., 64: 194-207. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02230.x
- Moore AH. 2003. Use of topical povidone-iodine dressings in the management of mycotic rhinitis in three dogs. J Small Anim Pract., 44: 326-329. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2003.tb00163.x
- Neher A, Magl M, Appenroth E, Gstöttner M, Wischatta M, Reislgl F, Schinder M, Ulmer H, Stephan K. 2004. Acute Otitis Externa: Efficacy and Tolerability of N-Chlorotaurine, a Novel Endogenous Antiseptic Agent. Laryngoscope., 114:850-854. DOI: 10.1097/00005537-200405000-00011
- OKSIBOR. 2016. Oksiboor dış kulak temizleme çözümü. Erişim adresi: [http://www.dermokozmetik.com/oksiboor-dis-kulak-yolu-temizleme-solusyonu.html]. Erişim tarihi: 17.08.2016.
- Ozturkcan S, Dunder R, Katılmış H, İlknur AE, Aktas S, Hacıomeroglu S. 2009. The ototoxic effect of boric acid solutions applied into the middle ear of guinea pigs. EurArch Otorhinolaryngol., 266:663-667. DOI: 10.1007/s00405-008-0806-6
- Patel M, Dehadaray A. 2018. Povidone-iodine and glycerine for treatment of acute otitis externa. Saudi J Health Sci., 7: 178-182. DOI: 10.4103/sjhs.sjhs_68_18
- Perez R, Freeman S, Cohen D, Sichel JY, Sohmer H. 2003. The effect of hydrogen peroxide applied to the middle ear on inner ear function. Laryngoscope., 113:2042-2046. DOI: 10.1097/00005537-200311000-00035
- Perez R, Freeman S, Sohmer H, Sichel JY. 2000. Vestibular and cochlear ototoxicity of topical antiseptics assessed by evoked potentials. Laryngoscope., 110:1522-7. DOI: 10.1097/00005537-200009000-00021
- Rafferty R, Robinson VH, Harris J, Argyle SA, Nuttall T.J. 2019. A pilot study of the in vitro antimicrobial activity and in vivo residual activity of chlorhexidine and acetic acid/boric acid impregnated cleansing wipes. BMC Vet Res., 15: 1-7. DOI: 10.1186/s12917-019-2098-z.
- Roland PS. 2003. Characteristics of systemic and topical agents implicated in toxicity of the middle and inner ear. Ear Nose Throat J., 82: 3-8. PMID: 12610886
- Sadakane K, Ichinose T. 2015. Effect of the hand antiseptic agents benzalkonium chloride, povidone-iodine, ethanol, and chlorhexidine gluconate on atopic dermatitis in naive mice. Int. J. Med. Sci., 12: 116-125. PMID: 25589887
- Sander R. 2001. Otitis externa: a practical guide to treatment and prevention. American Family Physician., 63 : 927-936. PMID: 11261868
- Schaefer P. 2012. Acute otitis externa: An update. Am Fam Physician., 86:1055-1061. PMID: 23198673
- Schroder H, Con Dusch T. 1854. On filtration of the air in relation to putrefaction and fermentation. Justus Leibigs Ann Chem Phar. 89:232-243.
- Schroeder A, Darrow DH. 2004. Management of the Draining ear in children. Pediatr Ann., 33(12): 843-853. PMID: 15615311
- Seedat RY. 2004. The discharging ear: a practical approach. CME., 22: 246-249.
- Steed LL, Costello J, Lohia S, Jones T, Spannake EW, Nguyen S. 2014. Reduction of nasal Staphylococcus aureus carriage in health care professionals by treatment with a nonantibiotic, alcohol-based nasal antiseptic. Am J Infect Control. 42:841-6. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.04.008
- Sugamura M, Yamano T, Higuchi H, Takase H, Yoshimura H, Nakagawa T, Morizono T. 2012. Ototoxicity of Burow solution on the guinea pig cochlea. Am J Otolaryngol., 33: 595-599 DOI: 10.1016/j.amjoto.2012.03.007
- Terayama Y, Sakata A, Murata Y, Harada K, Ohashi M. 2010. Burow's solution treatment for external auditory canal and mastoid cavity cholesteatoma. J Otolaryngol Jpn 113:549-55. DOI: 10.3950/jibiinkoka.113.549
- Terayama Y, Takizawa M, Gotouda H, Sutou S, Kashiwamura M. 2003. Effects of Burow's solution as an ear drop on intractable chronic suppurative diseases of the external ear canal and middle ear. J Otolaryngol Jpn; 106:28-33. DOI: 10.3950/jibiinkoka.106.28
- Turan N, Bilal T, Arıkan N, Uysal AK, Yılmaz H. 1997. Köpeklerde Malassezia pachydermatis infeksiyonları. İstanbul Univ. Vet. Fak. Derg. 23:119-130.
- Vennewald I, Klemm E. 2010. Otomycosis: Diagnosis and treatment. Clin Dermatol., 28: 202-211. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2009.12.003.
- Wilgus TA, Bergdall VK, Dipietro LA, Oberszyn TM; Bergdall; Dipietro; Oberszyn. 2005. Hydrogen peroxide disrupts scarless fetal wound repair. Wound Repair Regen. 13: 513-9. DOI: 10.1111/j.1067-1927.2005.00072.x,