

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO  
BIOMEDICINOS MOKSLŲ INSTITUTO  
FIZIOLOGIJOS, BIOCHEMIJOS, MIKROBIOLOGIJOS IR  
LABORATORINĖS MEDICINOS KATEDRA

**MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS**

**IŠORINIO OTITO SUKĖLĖJŲ EPIDEMIOLOGINĖ ANALIZĖ IR  
MIKROBIOLOGINĖ LABORATORINĖ DIAGNOSTIKA**

Magistrantas: JEVGENIJ KONČEVSKIJ \_\_\_\_\_  
(parašas)

Darbo vadovas: Dr. S. Kiverytė \_\_\_\_\_  
(parašas)

VU MF Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir  
laboratorinės medicinos katedros vedėja

Doc. dr. Dovilė Karčiauskaitė                      leidžiama ginti                      \_\_\_\_\_  
(parašas)

Darbo įteikimo data \_\_\_\_\_

Registracijos Nr. \_\_\_\_\_

2019 m., Vilnius

# TURINYS

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI .....                                  | 4  |
| ĮVADAS .....                                                      | 5  |
| DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI .....                                 | 6  |
| 1. LITERATŪROS APŽVALGA .....                                     | 7  |
| 1.1. Išorinės ausies sandara .....                                | 7  |
| 1.2. Išorinio otito priežastys.....                               | 8  |
| 1.3. Susirgimo mechanizmas.....                                   | 8  |
| 1.4. Sergamumas.....                                              | 9  |
| 1.5. Ligos simptomai .....                                        | 11 |
| 1.6. Išorinio otito klinikinės formos .....                       | 11 |
| 1.6.1. Ūmus išorinis otitas.....                                  | 11 |
| 1.6.2. Nekrozinis išorinis otitas .....                           | 12 |
| 1.6.3. Otomikozė .....                                            | 13 |
| 1.7. Išorinio otito sukėlėjai.....                                | 14 |
| 1.7.1. <i>Staphylococcus aureus</i> .....                         | 14 |
| 1.7.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....                        | 16 |
| 1.7.3. <i>Candida albicans</i> .....                              | 17 |
| 1.7.4. <i>Enterobacterales</i> .....                              | 18 |
| 1.7.5. <i>Aspergillus fumigatus</i> .....                         | 21 |
| 1.7.6. $\beta$ -hemoliziniai streptokokai. ....                   | 22 |
| 1.8. Išorinio otito diagnostika .....                             | 24 |
| 1.9. Išorinio otito laboratorinė diagnostika .....                | 24 |
| 1.10. Išorinio otito gydymas.....                                 | 25 |
| 1.11. Išorinio otito prevencija .....                             | 25 |
| 2. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI .....                               | 27 |
| 2.1. Tyrimo medžiaga.....                                         | 27 |
| 2.2. Tyrimo metu naudojama laboratorinė įranga ir priemonės ..... | 27 |
| 2.3. Ėminio pristatymas į Mikrobiologijos laboratoriją.....       | 31 |

|        |                                                                                                                |    |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.   | Tyrimo metodai.....                                                                                            | 31 |
| 2.4.1. | Mikrobiologinio pasėlio metodas .....                                                                          | 31 |
| 2.4.2. | Augimo pasėlyje įvertinimas .....                                                                              | 32 |
| 2.4.3. | Sukėlėjų identifikavimas MALDI-TOF masių spektrometrijos metodu. ....                                          | 34 |
| 2.4.4. | Jautrumo antimikrobinėms medžiagoms tyrimas diskų difuzijos metodu. ....                                       | 35 |
| 2.5.   | Statistinis duomenų apdorojimas .....                                                                          | 37 |
| 2.6.   | Leidimas atlikti retrospektyvinę duomenų analizę .....                                                         | 37 |
| 3.     | TYRIMO REZULTATAI.....                                                                                         | 38 |
| 3.1.   | Tiriamosios grupės aprašymas.....                                                                              | 38 |
| 3.2.   | Išorinio otito sukėlėjų pasiskirstymas pagal sezoniškumą.....                                                  | 40 |
| 3.3.   | Išskirti išorinio otito sukėlėjai .....                                                                        | 40 |
| 3.4.   | Kliniškai reikšmingų išorinio otito sukėlėjų pasiskirstymo ir jautrumo antimikrobinėms medžiagoms analizė..... | 42 |
| 3.4.1. | <i>Staphylococcus spp.</i> padermių analizė.....                                                               | 42 |
| 3.4.2. | <i>Candida spp.</i> padermių analizė .....                                                                     | 46 |
| 3.4.3. | <i>Pseudomonas spp.</i> padermių analizė.....                                                                  | 50 |
| 3.4.4. | <i>Enterobacterales</i> padermių analizė .....                                                                 | 52 |
| 3.4.5. | <i>Aspergillus spp.</i> padermių analizė.....                                                                  | 59 |
| 3.4.6. | <i>Streptococcus spp.</i> padermių analizė.....                                                                | 63 |
| 4.     | REZULTATŲ APTARIMAS .....                                                                                      | 67 |
| 5.     | IŠVADOS .....                                                                                                  | 72 |
|        | SANTRAUKA .....                                                                                                | 73 |
|        | SUMMARY .....                                                                                                  | 74 |
|        | PADĖKA .....                                                                                                   | 75 |
|        | LITERATŪROS SĄRAŠAS.....                                                                                       | 76 |
|        | PRIEDAI .....                                                                                                  | 86 |

## SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI

Ag – antigenas

AIDS – įgytas imunodeficito sindromas

AMIES CH – transportinė terpė su anglimi, skirta anaerobiniams ir aerobiniams mikroorganizmams

DNR – deoksiribonukleorūgštis

EUCAST – Europos jautrumo antimikrobinėms medžiagoms tyrimų komitetas

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

MALDI-TOF – ant matricos vykstanti, lazerio spinduliuote sužadinta, jonizacija ir lėkio trukmės masių spektrometrija (angl. *Matrix-assisted laser desorption/ionization – time-of-flight Mass spectrometry*)

MRSA – meticilinui atsparus *Staphylococcus aureus* (angl. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)

pH – vandenilio jonų koncentracijos tirpale matas

VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

## IVADAS

Išorinis otitas yra antra dažniausių ausies skausmų priežastis pasaulyje [1]. Tai mikroorganizmų – bakterijų arba grybų sukeltas infekcinis išorinio ausies klausomojo kanalo (landos) uždegimas. Pagal etiologiją galima išskirti keletą otito formų. Jeigu yra pažeistas visas išorinis ausies kanalas – diagnozuojamas ūmus difuzinis išorinis otitas. Dažnai pasitaiko plaukikams ir gali trukti iki šešių savaičių. Yra išskiriamas ūmus lokalizuotas išorinis otitas – kai susidaro furunkulai, plauko maišelio ir aplinkinių audinių uždegimas, kuris taip pat apima ir riebalų liauką bei gali išplisti į paodį. Kai simptomai trunka ilgiau nei 3 mėnesius, galima įtarti lėtinę formą. Nekrozine ligos forma, piktybine, dažniausiai serga žmonės, turintys nusilpusią imuninę sistemą – sergantys ŽIV, vartojantys imunosupresinius vaistus. Liga pažeidžia gilesnius sluoksnius nei ūmus susirgimas [1, 2]. Pastaraisiais dešimtmečiais Vakarų Europoje didėja susirgimų skaičius, kai sukėlėjas yra grybas, toks išorinės ausies uždegimas vadinamas – otomikoze [3].

Literatūros duomenimis, dažniausi išorinio otito sukėlėjai yra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriales*, *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* Svarbu paminėti, kad yra ir daug kitų sukėlėjų rūšių, kurios sukelia ausų uždegimus. Kiekvienas regionas bei klimato zona turi savo dažnesnius sukėlėjus [15-17]. Lietuvoje iki šiol nėra atlikta išorinio otito sukėlėjų tyrimų, nėra statistiškai patikimų duomenų apie ausies išorinį uždegimą sukeliančius sukėlėjus, jų įvairovę, jautrumą antimikrobiniais vaistams. Visame pasaulyje išorinis otitas vis dar dažnai gydomas skiriant empirinę antibakterinių vaistų terapiją, o mikrobiologinis ištyrimas atliekamas tik susidūrus su komplikacijomis [107]. Pastaraisiais dešimtmečiais bakterijos greitai įgyja atsparumą antibakteriniams vaistams, plinta hospitalinės infekcijos, kurių sukėlėjai yra ypatingai atsparūs gydymui. Siekiant valdyti šias grėsmes, antibiotikoterapija turėtų būti tikslinga, nustatčius ligos sukėlėją bei jo jautrumą antibakteriniams vaistams. Išorinio otito sukėlėjų Lietuvos teritorijoje epidemiologinė analizė yra labai svarbus žingsnis siekiant užtikrinti efektyvesnę medicininę pagalbą susirgusiems.

## **DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI**

### **Tyrimo tikslas:**

Atlikti retrospektyvinę išorinio otito sukėlėjų rūšių analizę, išnagrinėti jautrumą antimikrobiniais vaistams ir pateikti išorinio otito antimikrobinio gydymo taktikos rekomendacijas gydantiems gydytojams.

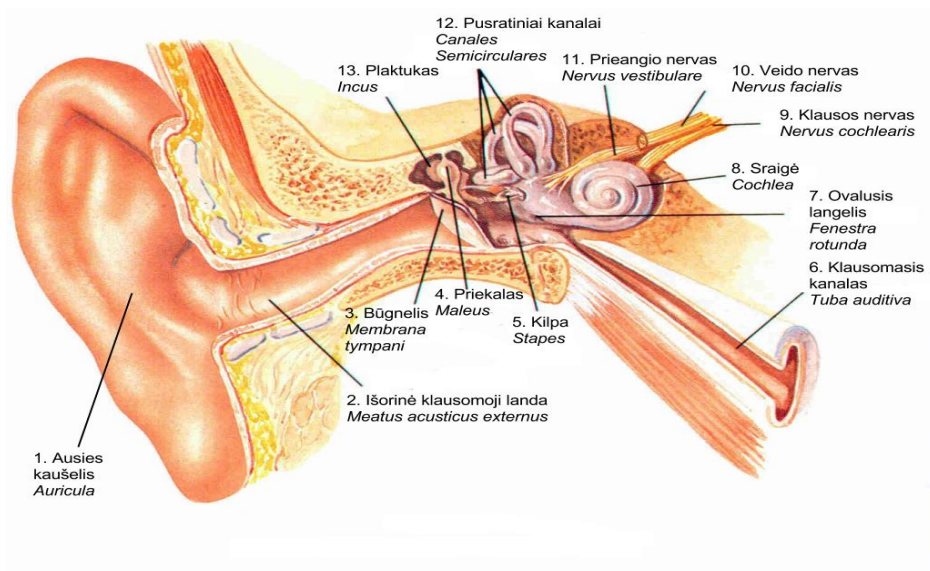
### **Tyrimo uždaviniai:**

1. Atlikti retrospektyvinę 2014–2018 m. VUL SK Mikrobiologijos laboratorijoje išaugintų išorinio otito sukėlėjų analizę pagal rūšių pasiskirstymą, pacientų amžių ir lytį.
2. Išanalizuoti kliniškai reikšmingų otito sukėlėjų jautrumą antimikrobiniais vaistams.
3. Atlikus analizę pateikti išorinio otito antimikrobinio gydymo taktikos rekomendacijas.

# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1. Išorinės ausies sandara

Išorinę ausį sudaro ausies kaušelis ir išorinė klausos landa (1 pav.). Ausies kaušelis yra spiralės formos. Tai vienintelė matoma ausies dalis, kuri pirmoji pagauna oru sklaidančias garso bangas ir veikdama kaip tam tikras piltuvėlis nukreipia jas gilyn į ausį. Kaušelis yra reikalingas dėl didelio slėgio skirtumo ausies viduje ir išorėje. Oro pasipriešinimas ausies viduje žymiai didesnis nei išorėje, nes ausies viduje didėja slėgis ir oras yra suspaudžiamas. Kad oras patektų į ausį pasipriešinimas neturi būti per didelis ir tam reikalingas ausies kaušelis, kuris veikia kaip tarpinė jungtis tarp klausos organo išorės ir vidaus ir leidžia garso bangoms sklandžiai patekti į kitą išorinės ausies dalį – išorinę klausos landą. Tai 2-3 centimetrų S raidės formos kanalas. Jo pagrindinė funkcija filtruoti orą ir perduoti garso bangas iš ausies kaušelio į būgnelį, kuris simbolizuoja išorinės ausies pabaigą. Toliau prasideda vidurinė ausis [4].



1 pav. Ausies sandara [5].

## **1.2. Išorinio otito priežastys**

Kaip vienos svarbiausių ūmaus išorinio otito priežasčių yra įvardijami tokie faktoriai kaip: didelis drėgnumas ir aukšta temperatūra. Ypač pavojinga ilgą laiką naudoti ausines, kurios pilnai apgaubia ausis, nes ausinės jas izoliuoja, ausys įkaista, pakyla jų temperatūra, pradeda veikti reguliaciniai organizmo mechanizmai, susidaro prakaitas, drėgmė – o tai yra puiki terpė bakterinei infekcijai vystytis. Ligą taip pat gali sukelti vietinė ausies trauma. Vienas iš rizikos faktorių – grubus ausų valymas krapštukais. Pavojingas klausos aparatų nešiojimas nesilaikant priežiūros bei valymo rekomendacijų [6]. Vienas pagrindinių faktorių yra ilgas buvimas vandenyje. Liga yra ypač paplitusi tarp banglentininkų, narų, plaukikų, ežerų, baseinų mėgėjų, nes į išorinę ausies landą yra linkęs patekti vanduo, o kartu su juo – mikroorganizmai [7].

## **1.3. Susirgimo mechanizmas**

Išorinė klausomoji landa tai – šilta, tamsi ir linkusi į drėgnumą vieta. Dėka visų šitų savybių tai yra puiki aplinka bakterijų ir grybų augimui. Oda ausyje yra labai plona. Trečdalį organo sudaro kremzlės, o likusią dalį – kaulas. Ausies landa turi apsaugos nuo mikroorganizmų ir svetimkūnių sistemą, tačiau yra labai lengvai traumuojama bei pažeidžiama. Ausų vaškas sukuria rūgštinę (pH 4-5) sluoksnį, kurį sudaro įvairūs lipidai, baltymai, tame tarpe ir lizocimas bei kitos antimikrobinės medžiagos, slopinančios bakterijų ir grybų augimą. Lipidai ausų vašku suteikia hidrofobines savybes ir neleidžia prasiskverbti vandeniui. Per mažas vaško kiekis yra rizikos veiksnys infekcijos procesui prasidėti. Tačiau kai vaško yra labai daug arba jis pernelyg klampus, galima ausies landos obstrukcija, vandens sulaikymas, kas taip pat gali sąlygoti infekcijos išsivystymą [8, 9].

Kai gynybiniai mechanizmai nesuveikia ar yra pažeistas išorinės klausomosios landos epitelis, viena iš galimų pasekmių – išorinis otitas. Vienas pagrindinių veiksnių – per didelė drėgmė. Vandens molekulės nuplauną ausų vašką ir susidaro šarminė aplinka. Kai tik vaškas yra pašalinamas, keratino baltymai sugeria vandenį ir susidaro palanki terpė mikroorganizmams vystytis. Epitelio ląstelės sugeria drėgmę iš aplinkos. Šiltoje ir drėgnoje ausies landoje mikroorganizmai sparčiai dauginasi ir skverbiasi į gilesnius sluoksnius. Prasideda pūlingi

uždegiminiai procesai. Pasiekę gilesnius sluoksnius mikroorganizmai gali sukelti lokalizuotą vaskulitą, trombozę ar audinių nekrozę [10].

1949 metais mokslininkas Fabrikantas (Fabricant) pirmasis pradėjo tirti ir lyginti sveikų bei sergančių išoriniu otitu ausies landos pH. Buvo tiriamas įvairios rasės, amžiaus, lyties žmonių ausies landos vandenilio potencialas. Pastebėta koreliacija tarp klinikinių simptomų stiprumo ir pH nuokrypio nuo normos. Buvo atlikti tyrimai bei lyginami sveikų ir sergančiųjų žmonių pH ir jų pokyčiai, priklausomai nuo temperatūros, drėgmės svyravimų, įvairių simptomų, negalavimų. Sergančių išoriniu otitu ausų pH yra labiau šarminis, tačiau pasveikus – grįžta į normos ribas. Reikšmingų pH pokyčių, priklausomai nuo temperatūros svyravimų, užfiksuota nebuvo [11].

Sergant cukriniu diabetu yra didesnė tikimybė susirgti ir išoriniu otitu. Manoma, kad to priežastys – mikroangiopatijos, smulkiųjų kraujagyslių pažeidimai, hipoperfuzijos (susilpnėjusi kraujo mikrocirkuliacija). Diabetu sergantys žmonės turi sutrikusią imuninę sistemą. Dėl fagocituojančių ląstelių chemotaksio ir fagocitozės sutrikimų uždegiminiai procesai vyksta ilgiau ir nėra tokie efektyvūs, lyginant su sveikaisiais. Taip pat buvo pastebėta, kad diabetu sergančių žmonių ausų vaško pH yra šarmingesnis nei norma. Lizocimo koncentracija taip pat yra mažesnė. Todėl vaško, kaip antimikrobinio agento, veiksmingumas yra sumažėjęs [12].

Išorinės ausies uždegimą taip pat gali sukelti ir kitos ligos, susirgimai, kurių metu pažeidžiamos ausies landos epitelio ląstelės ar mažėja apsauginio vaško kiekis, koncentracija, sudėtis. Dažniausiai tai lėtiniai odos susirgimai. Jie plinta po visą organizmą, sekina epitelines ląsteles, dėl ko nyksta apsauginiai mechanizmai ir patogeninės bakterijos kolonizuoja odą. Tokių susirgimų pavyzdžiai yra egzema, seborėja, žvynelinė, kontaktinis dermatitas [13].

#### **1.4. Sergamumas**

Susirgimas labiausiai paplitęs drėgno ir karšto klimato zonose. Išorinio otito protrūkiai įvyksta vasaros mėnesiais, nes daug žmonių maudosi atvirose vandens telkiniuose, kurie gali būti užteršti mikroorganizmais (bakterijomis ir grybų sporomis). Infekcija gali paveikti įvairaus amžiaus žmones, tačiau labiausiai plinta tarp 7-12 metų vaikų. Atlikus tyrimus Jungtinėje karalystėje nustatyta, kad didelis ligos paplitimas stebimas ir tarp vyresnių nei 65 metai [14]. Kiti autoriai nurodo, kad dažniau serga suaugusieji [1]. Jungtinėje karalystėje kasmet suseraga apie 1%

populiacijos. Ligos įkarštis taip pat stebimas vasaros mėnesiais. Pastebima, jog susirgimas tarp moterų yra šiek tiek dažnesnis nei tarp vyrų. Dažniausi sukėlėjai yra *Pseudomonas aeruginosa* ir *Staphylococcus aureus* [15].

Piktybinis išorinės ausies uždegimas yra labai paplitęs besivystančiose šalyse, kur šiltas drėgnas klimatas suteikia palankią aplinką mikroorganizmams, kurioje jie gali daugintis. Dažniausiai serga vyresni nei 65 metai ir sergantys cukriniu diabetu. Rizikos grupėje taip pat yra pacientai kurie nepakankamai maitinasi ar serga ŽIV. Vyrų serga dažniau nei moterų. Atlikus tyrimus nustatyta, kad dažniausias sukėlėjas yra *Pseudomonas aeruginosa*. Kiek rečiau sutinkamas *Staphylococcus aureus*, ypač MRSA. Darbo autoriai taip pat išskiria tokius kliniškai reikšmingus mikroorganizmus kaip *Proteus mirabilis* ir *Klebsiella oxytoca*, kurie tyrimo metu buvo vieni iš dažniausiai aptinkamų [16].

Tyrimo, atlikto Etiopijos ligoninėje, rezultatai parodė, kad tarp visų bakterijų, išskirtų iš išorinės ausies, dažniausiai aptinkami – *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* [17]. Atlikus tyrimus Turkijoje ir Rumunijoje nustatyta, kad dažniausias ausies uždegimo sukėlėjas yra *Staphylococcus aureus*. Rečiau buvo aptinkamos *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ir *Proteus spp.* bakterijos. Rumunijoje dažnesnis sukėlėjas buvo *P. vulgaris*, o Turkijoje – *P. mirabilis* [18, 19].

Kai kurie autoriai, po atliktų tyrimų dar 20 amžiuje aprašė, jog *Aspergillus niger* buvo nustatytas 71% visų grybelinių infekcijų atveju. (Yehia et al, 1990). Remiantis šių laikų tyrimų rezultatais yra nurodoma, kad apie 90% visų išorinės ausies grybelinių susirgimų sukelia *Aspergillus spp.* Po išorinio otito sukėlėjų nustatymo Izraelyje paskelbta, kad 15% visų ligos atvejų sukelia grybai. Dažniausiai aptinkami – *Aspergillus spp.* ir *Candida spp.* [20]. Walton et al. Ištyrė 32 otomikozijų atvejus ir nustatė, kad *Aspergillus spp.* grybai buvo aptikti 91% (29 atvejai) [21]. Atlikus otomikozijų tyrimą Tunise nustatyta, kad dažniausiai aptinkami ligos sukėlėjai yra – *Candida parapsilosis* (61,5%), *Candida albicans* (30,8%), *Candida kursei* (7,7%). Dažniau sirgo moterų (53,8%). Visi ligoniai (100%) sirgo diabetu [22].

Sergant piktybine liga (ypač ūmine leukemija), ŽIV ar po organų transplantacijos – apie pusę visų ligų atvejų sukelia grybai. Taip pat grybelinės infekcijos yra dažniau aptinkamos cukriniu diabetu sergantiems asmenims. Tačiau, atlikus išsamią retrospektyvinę išorinio otito atvejų analizę daugelyje pasaulio šalių, buvo nustatyta, jog dažniausias, ypatingai ūmaus ir

linkstančio pereiti į piktybinę formą otito sukėlėjas yra – *Pseudomonas aeruginosa*. Priklausomai nuo šalies, paplitimas svyruoja nuo 70% iki 90% [23].

## 1.5. Ligos simptomai

Sergančius dažnai kamuoja otalgija (70%) – ausies skausmas, kuris didėja kramtant. Taip pat pasireiškia niežulys (60%), ausies padidėjimas (22%). Gali pablogėti arba iš viso dingti klausa (32%). Paciento apžiūros metu stebimi uždegimo požymiai – ausies patinimas, paraudimas, pūlingos bei nemalonaus kvapo išskyros [24].

Pagrindinis būdas atskirti išorinį otitą nuo vidurinės ausies uždegimo – jautrus ausies kaušelis, kuris pradeda skaudėti lengvai jį patempus ar net prisilietus [24].

## 1.6. Išorinio otito klinikinės formos

### 1.6.1. Ūmus išorinis otitas

Ūminė išorinio otito forma yra bakterinės kilmės ir kasmet paveikia 4 iš 1000 žmonių Jungtinėse Amerikos Valstijose. Ūminis otitas dažniausiai yra diagnozuojamas 7-12 metų amžiaus asmenims, susirgimų skaičius smarkiai mažėja sulaukus 50 metų ir daugiau [25, 26].

Sergant ūmiu išoriniu otitu jaučiamas diskomfortas ausyje, dažnai atsiranda karščiavimo priepuoliai, didelis ir staigus skausmas išorinės ausies kanale, niežėjimas. Galimas užgulimas, laikinas klausos pablogėjimas, vietos aplink ausį ir klausos landos paraudimas. Stebimos skaidrios spalvos ir labai vandeningos išskyros (2 pav.). Pirmasis ligos atvejis buvo aprašytas ir Toulmosonu (Toulmouch) 1838 metais, o 1844 metais Mejeris (Mayer) klasifikavo ir sistematizavo šį susirgimą [25, 26].

JAV Dažniausiai pasitaikantys sukėlėjai yra *Pseudomonas aeruginosa* (20-60% paplitimas) ir *Staphylococcus aureus* (10-70% paplitimas). Infekcija dažnai yra polimikrobinė. Kiti, ligą sukeliantys sukėlėjai – gramneigiamos bakterijos, tačiau sukelia ne daugiau kaip 2-3% nuo visų užfiksuotų ligos atvejų. Patogeniniai grybai, kaip ūmaus išorinio otitio sukėlėjai praktiškai nesutinkami. Juos galima aptikti sergant lėtine ligos forma arba po gydymo plataus spektro antibakteriniais vaistais [13].

Negydant, ūmus išorinis otitas gali pereiti į nekrozinę formą, kai infekcija išplinta į kaukolės kaulus, išsivysto osteomielitas. Į uždegiminį procesą taip pat gali būti įtraukti ir kaukolės kaulus įnervuojantys nervai.

Lėtinis išorinis otitas nuo ūmaus skiriasi ilgesne trukme. Ligos simptomai nėra nuolatiniai, per tam tikrą laiką įvyksta ligos priepuoliai, jų metu stebima įprasta ūmiam otitui klinika.



**2 pav.** Ūmus kairiosios ausies uždegimas [27].

### **1.6.2. Nekrozinis išorinis otitas**

Nekrozinis (piktybinis) ausies uždegimas arba kaukolės kaulų osteomielitas pirmą kartą aprašytas Chandlerio (James R. Chandler) 1968 metais. Tai yra progresyvi ir greitai plintanti smilkinkaulio infekcija, kuri gali plisti ir į kitas kaukolės zonas bei kaulus. Susirgimą sukelia agresyvūs mikroorganizmai. Dažniausiai sutinkamas infekcijos sukėlėjas yra *Pseudomonas aeruginosa*. Taip pat yra užfiksuoti atvejai, kai išorinį piktybinį otitą sukėlė meticilinui atspari *Staphylococcus aureus* bakterija (MRSA) [28]. Nekrozinis otitas dažniausiai pasitaiko pagyvenusiems, sergantiems cukriniu diabetu. Nepaisant tikslinio gydymo antimikrobiniais vaistais ir chirurginės intervencijos, susirgimas dažnai asocijuojamas su dideliu mirtingumu [29].

Nekrozinį otitą gali sukelti ir grybai, dažniausiai *Aspergillus spp.* ir *Candida spp.* Tačiau, grybelinės infekcijos dažniausiai būna antrinės. Jos prisideda prie bakterinės infekcijos, nesilaikant antibakterinių vaistų vartojimo rekomendacijų. Klinikiniai ligos simptomai yra otalgija (ausies skausmai), kuri išlieka ilgiau nei vieną mėnesį, lėtinė otorėja (įvairių atspalvių išskyros iš ausies). Taip pat dažni galvos skausmai, kurie susieti su kaukolės nervų pažeidimais dėl įtraukimo į uždegimo zoną. Įvykus nekrozei atsiranda nekrozinės masės, kamuoja žandikaulio skausmai [30].

### 1.6.3. Otomikozė

Kai išorinį otitą sukelia grybas, ligos eiga, diagnozavimas, sukėlėjo identifikavimas būna sunkesni, nes grybai yra jautrūs auginimo sąlygoms, reikalauja specifinių auginimo sąlygų ir terpių [21].

Kai kuriais atvejais grybelinės infekcijos išsivysto po gydymo antibakteriniais vaistais, ypač kai gydymas trunka ilgiau nei vieną savaitę (nepriklausomai nuo gydymo efektyvumo). Paciento atsakas į antibakterinį gydymą gali būti teigiamas, tačiau užsitęsęs vaistų vartojimas gali sukelti ligos paūmėjimą, ypač kai susirgimas yra piktybinės formos ir uždegimas bei audinių pažeidimai apima ne tik išorinę ausį, bet ir gilesnius audinius ir kaulus. Įvyksta antrinė infekcija, kuri yra grybelinės kilmės. Grybai yra atsparūs antibakteriniams vaistams ir po patologinių, o dažnai ir įprastos žmogaus mikrofloros bakterijų sunaikinimo, neturi konkurentų dėl maisto medžiagų. [31].

Otomikozė, grybų sukeltas išorinės ausies uždegimas, yra nustatoma maždaug 7% pacientams su klinikiniais išorinio otito simptomais. Pacientams su nusilpusiu imunitetu dažniausiai nustatomas *C. albicans* (52%). Ypač dažnai nuo otomikozės kenčia sergantys diabetu, nekontroliuojantys gliukozės koncentracijos [32, 33]. Kai imuninė sistema nefunkcionuoja pilnavertiškai ir yra nusilpusi – grybelinė infekcija vystosi kaip antrinis susirgimas ar gali pereiti į nekrozinę formą ir sukelti žymiai didesnius pažeidimus [34].

Ligos simptomai yra labai panašūs ir būdingi bet kurios etiologijos otitui – ūmus ausies skausmas, niežėjimas, padidėję ir jautrūs kaušeliai, didelis kiekis pūlingų išskyrų, galimai ir su

grybų hifų dalelėmis – svarbiausias požymis, remiantis kurio galima įtarti grybelinės etiologijos ausies uždegimą (3 pav.).

Vieni pagrindiniai grybinio otito sukėlėjai – *Aspergillus spp.* ir *Candida spp.* Labiausiai paplitusios padermės – *Candida albicans* ir *Aspergillus niger* [36]. Grybų hifai ir sporos gali atrodyti kaip paprastas pelėsis, augantys sugadintame maiste. *Aspergillus niger* sporomis užkrėstas ausies kanalas atrodo tarsi pabarstytas smulkiomis anglies dulkėmis. *C. albicans* infekcijų metu dažnai yra stebimos baltos spalvos, minkštos bei riebios apnašos, kurios gali užpildyti visą išorinės ausies landą [37].



**3 pav.** Kairė ausis. Matomi pilkšvai balti grybų hifai ir baltos apnašos [35].

## **1.7. Išorinio otito sukėlėjai**

### **1.7.1. *Staphylococcus aureus***

*Staphylococcus aureus* viena labiausiai paplitusi patogeninė bakterija pasaulyje. Daugelis autorių nurodo, kad *S. aureus* yra oportunistinis patogenas, kuris kolonizuoja sveiko žmogaus kūno paviršių – odą, šnerves, gerklę, ausis, nesukeliant infekcijų ir šeimininko imuninio atsako. Tačiau, kai žmogus yra nusilpęs ir imuninė sistema išsekvoja savo resursus – gali pasireikšti *S. aureus* piktybinis poveikis. Pradedant santykinai mažomis paviršinėmis odos infekcijomis ir baigiant generalizuota, išplitusia po visą organizmą infekcija [38, 39]. Taip pat *S.*

*aureus* priskiriamas bakterijoms, kurios vienos dažniausių sukelia osteomielitą – kaulų uždegimą [40].

*S. aureus* tai gramteigiamas mikroorganizmas, priklausantis stafilokokų genčiai. Taigi, tai nejudrūs kokai, kurie išauginti grynoje kultūroje, tepinėlyje išsidėsto tipiškais genčiais – vynuogių kekes primenančiais telkiniais. Stafilokokai yra fakultatyviniai anaerobai. Dauguma rūšių kapsulių neformuoja, tačiau kai kurios rūšys, pavyzdžiui, *S. aureus*, gali formuoti kapsulę. Sporų neformuoja. *S. aureus*, augdamas aerobinėmis sąlygomis, standžioje mitybinėje terpėje, dėl ekspresuojamo karotinoidų grupės pigmento yra auksinės spalvos. Patogeniniai stafilokokai nuo nepatogeninių skiriasi gebėjimu anaerobiškai skaldyti gliukozę bei manitą. *S. aureus* taip pat išskiria fermentą koagulazę, dėl kurio žmogaus ar gyvūnų kraujo plazma sukreša [41-45].

Invazinės *S. aureus* bakterijos susiduria su žmogaus organizmo imunine sistema. Šie iššūkiai svarbūs selektyviam bakterijų prisitaikymui prie aplinkos veiksnių pokyčių. *S. aureus* greitai prisitaiko prie aplinkos, pavyzdžiui, išvysto atsparumą antibakteriniams vaistams [10]. MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) meticilinui atsparus *S. aureus*. Tokios *S. aureus* padermės yra atsparios didelei antibakterinių vaistų grupei, turinčiai  $\beta$ -laktaminį žiedą (penicilinai, cefalosporinai). Dažniausiai MRSA padermės sutinkamos ligoninėse, kur sukelia hospitalines infekcijas. Užsikrečia ligoninių pacientai su atviromis žaizdomis, per kateterius, sukėlėjus dažnai perneša personalas. Dėl didelio atsparumo infekcija yra sunkiai gydoma [46, 47]. 2003 metais Airijoje atlikti tyrimai parodė, kad 6,3% pacientų sergančių išoriniu otitu buvo užsikrėtę ligoninėje MRSA [13]. Kiti autoriai taip pat nurodo, kad MRSA gali sukelti piktybinį išorinį otitą, nes bakterijos sunkiai gydomos ir infekcija greitai plinta į gilesnius audinius. Otitas dažnai išsivysto sergantiems cukriniu diabetu, ilgą laiką leidžiantiems ligoninėje. Požymiai – labai aštrus ir didelis skausmas, kuris dar padidėja naktį, gausios puvėsių kvapo išskyros iš ausies, pažeidimai iki ausies (osteomielitas) [48].

Įvairūs virulentiškumo veiksniai lemia *S. aureus* gebėjimą sukelti infekcijas – fermentai, toksinai, adhezijos baltymai, ląstelės paviršiaus baltymai. Svarbiausi toksinai – enterotoksinai, šoko sindromo toksinai, hemolizinai toksinai. Sienelės komponentai – polisacharidai, baltymas A (blokuoja fagocitozę bei C3 komplemento baltymą), mikrokapsulė bei fermentai – koaguliazė (apsaugo nuo fagocitozės), proteazė (padeda greičiau plisti), nukleazė (ardo šeiminingo audinius), stafilokinazė (blokuoja C3 komplemento baltymą) [49, 50].

### 1.7.2. *Pseudomonas aeruginosa*

*Pseudomonas* genties bakterijos yra plačiai paplitusios aplinkoje – dirvožemyje, vandenyje, augaluose. Paprastai sveikiems žmonėms infekcijų jos nesukelia. Infekcijos pasireiškia žmonėms, kurie jau yra hospitalizuoti ar serga kitomis ligomis (kurių imuninė sistema yra nusilpusi) [51]. *Pseudomonas spp.* bakterijos yra paplitusios kaip hospitalinių infekcijų sukėlėjos. Bakterijos gali pažeisti bet kurį žmogaus kūno audinį ar organą – kraują, odą, plaučius, ausis, akis [52, 53]. Iš viso yra aprašyta virš 140 *Pseudomonas* rūšių genčių, tačiau tik keletas iš jų gali sukelti ligas žmogui. Dažniausiai pasitaikanti infekcijas sukelianti rūšis – *Pseudomonas aeruginosa* [51].

*Pseudomonas aeruginosa* yra viena svarbiausių ir dažniausiai pasitaikančių patogeninių bakterijų rūšių, kuri gali gyventi ir daugintis atviruose vandens telkiniuose. Tai taip pat yra ir vienas dažniausių ausų uždegimo sukėlėjas. Nors ši bakterija gali būti ir įprastinė ausies mikroflora, tačiau dažnas baseinų lankymas yra rizikos faktorius susirgti išoriniu otitu, kai sukėlėjas yra būtent *P. aeruginosa* [54].

*Pseudomonas aeruginosa* yra oportunistinis mikroorganizmas. Predisponuojantys infekcijos veiksniai – pažeistas apsauginis epitelio barjeras (galimas ausų traumavimas valymo priemonėmis), nusilpusi imuninė sistema (vėžys, chemoterapija, cukrinis diabetas), svetimkūniai (nepakankama klausos aparatų priežiūra). *P. aeruginosa* yra atsparus daugeliui antibakterinių vaistų [55]. *P. aeruginosa* hospitalinės infekcijos tampa kritinėmis ir mirtinomis problemomis, kurios JAV sveikatos įstaigose per metus vidutiniškai sukelia apie 51 000 infekcijų [56].

*P. aeruginosa* yra gramneigiama lazdelės formos sporogeninė bakterija. Mikroorganizmas turi vieną žiuželį ir yra judrus. Natūralioje aplinkoje *P. aeruginosa* bakterijų kolonijos yra linkusios sudaryti bioplėveles. Tai yra aerobinis organizmas, tačiau aplinkoje be deguonies gali persiorientuoti į anaerobinį kvėpavimą. *P. aeruginosa* skleidžia specifinį jazminų kvapą. Kultivuojama 25 °C – 37 °C temperatūroje, o gebėjimas augti 42 °C temperatūroje yra išskirtinis gentyje ir padeda atskirti nuo daugelio kitų *Pseudomonas* rūšių. Dauguma *P. aeruginosa* padermių gamina vieną ar keletą vandenyje tirpių pigmentų, įskaitant pioconiną (mėlynai žalias), pioverdiną (geltonai žalias fluorescuojantis), piorubiną (raudonai rudas). *P. aeruginosa* padermės savo išorinėje membranoje produkuoja du skirtingus O antigeno tipus (O-Ag): bendrą polisacharidinį antigeną (A juosta), sudarytą iš d-ramnozės homopolimero ir O

antigeną – (B juosta), sudarytą iš trijų ar penkių skirtingų angliavandenių. Tai endotoksinai. Yra nustatyta 20 skirtingų *P. aeruginosa* serotipų [57, 58]. Dar vienas stiprus antigenas – žiuželis. Žiuželio baltymai vaidina svarbų vaidmenį prisitvirtinant prie šeimininko ląstelių, bioplėvelės formavimuisi. Taip pat yra svarbūs egzotoksinas A (ardo šeimininko audinius), lipazės, proteinazės, fosfolipazės (apsaugo nuo imuninio atsako) [59].

### 1.7.3. *Candida albicans*

*Candida albicans* yra mieliagrybis, įprastinė žmogaus žarnyno, gleivinių, odos mikroflora. *C. albicans* yra aptinkamas 54% atvejų 2 – 6 savaičių amžiaus naujagimiams, 46% atvejų 1 metų kūdikiams, 39% atvejų 1-6 metų amžiaus vaikų burnos ertmėje. Literatūroje nurodoma, kad visame pasaulyje 30 – 45% sveikų, suaugusių žmonių burnos ertmėje aptinkami *Candida* genties grybai [60].

*C. albicans* yra labiausiai žmogaus kūne paplitęs mikroorganizmas. Grybas su žmogaus organizmu sudaro simbiozę – padeda naikinti blogai virškinamą maistą. Tačiau tai taip pat yra ir oportunistinis organizmas, kuris nusilpus žmogaus organizmo imunitetui pradeda greitai daugintis, nekontroliuojamai plėstis, infiltruoti audinius ir juos naikinti. Kai kurie pacientai yra labiau linkę susirgti kandidozėmis. Dažniausiai tai ilgą laiką vartojantys plataus spektro antibakterinius vaistus, turintys genetinius defektus (IL17 sutrikęs veikimas), sergantys tokiais ligomis kaip cukrinis diabetas, AIDS, pacientai. Šeimininko imuniteto būklės pokyčiai, stresas, greta esančios mikrobiotos sunaikinimas, odos traumos ir kiti faktoriai lemia parazitinės elgsenos protrūkį [61-63].

*C. albicans* pagrindinis ir kliniškai svarbiausias šios grybų genties atstovas. Tai vienaląstis polimorfinis (gali egzistuoti keliomis formomis) mieliagrybis. Gali būti kiaušinio formos, gali atrodyti kaip pailga elipsoidinė ląstelė su siauromis septomis. Grybas yra baltos spalvos ir nepermatomas. Gamina sporas su labai storu apvalkalu ir sienele. Tai padeda išgyventi nepalankiomis sąlygomis. [64, 65]. Kai žmogaus imunitetas nusilpsta ar *C. albicans* patenka į neįprastą organizmo vietą, pavyzdžiui, maudantis su vandeniu sporos gali patekti į ausį – tampa labai agresyviu patogenu [66].

*C. albicans* pasižymi dideliu virulentiškumo faktorių skaičiumi ir prisitaikymo prie aplinkos savybėmis. Virulentiškumo faktoriais laikomi: morfologiniai formos pokyčiai – gali

atrodyti kaip mielės, elipsoidinės ląstelės su septomis bei hifais. Gerau iširti *C. albicans* adhezinais. Tai agliutinino tipo sekos (ALS) baltymai, kurie sudaro aštuonių narių šeimą (Als1–7 ir Als9) ir lemia grybo prisijungimą prie šeimininko ląstelių. Į ląsteles grybas įsiveržia endocitozės būdu. Mikroorganizmas savo paviršiuje ekspresuoja specifinius baltymus, kurie tarpininkauja jungiantis prie šeimininko ligandų (pvz., E-kadherino epitelinėse ląstelėse ir N-kadherino endotelio ląstelėse). Tokiu būdu įvyksta grybo įsiskverbimas į ląstelę. Grybas pasižymi tigmotropizmu – nevienodu augimu, judėjimu link dirgiklio, maisto medžiagų. *C. albicans* formuoja bioplėveles. Tokie grybų dariniai yra daug atsparesni priešgrybinėms medžiagoms ir šeimininko imuninei sistemai. Stebima įvairių fermentų sekrecija, kuri palengvina įsiskverbimą į svetimas ląsteles, pagerina ekstraląstelių maistinių medžiagų panaudojimą, išgyvenamumą. Kaip pavyzdys – karščio ir streso baltymai (Hsp104, Hsp90, Hsp78, Hsp31, Hsp30), kurie apsaugo nuo aukštos temperatūros, bado ir oksidacinio streso [65].

#### **1.7.4. *Enterobacterales***

*Enterobacterales* bakterijų šeima yra didelė. Jai priklauso virš 55 genčių bei daugiau nei 210 skirtingų, tačiau biochemiškai ir genetiškai tarpusavyje susijusių rūšių. Kliniškai svarbių rūšių yra priskaičiuojama 25 [67, 68]. Enterobakterijos yra lazdelių formos, sporų nesudarančios, fakultatyvių anaerobų bei gramneigiamų bakterijų šeima. Ši mikroorganizmų šeima paprastai yra lengvai kultivuojama, nereikalauja išskirtinių mitybos terpių. Kiekvienas enterobakterijų atstovas savo ląstelės sudėtyje turi antigeną, vadinama bendru, visų enterobakterijų, antigenu. Šios bakterijų šeimos antigenai yra: išorinė membrana, žiuželiai, kapsulė [69].

Enterobakterijos natūraliai yra aptinkamos žmonių žarnyne. Jos kolonizuoja virškinamąjį traktą ir sau įprastoje aplinkoje padeda virškinti maistines medžiagas. Tačiau, jeigu enterobakterijos patenka į ne įprastą sau vietą (kraujotakos, šlapimo sistemą) jos dažniausiai sukelia infekcijas. Tokiu būdu gali būti sukeliama ir išorinė otitis. Enterobakterijos (*E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus*) vienos dažniausiai išorinę otitą sukeliančios bakterijos. Medicininio požiūriu svarbūs *Enterobacterales* nariai yra gana plačiai paplitę aplinkoje ir gali būti aptinkami vandenyje ir dirvožemyje. Taigi, bakterijos gali patekti į ausį plaukiojant vandens telkiniuose ar įnešus sukėlėją su rankomis, valgant neplautą maistą. Taip pat enterobakterijos sparčiai plinta gydymo įstaigose, kolonizuoja hospitalizuotų ligonių gerklę, nosį, ausis. Infekcijos išsivystymui

svarbūs tokie faktoriai kaip – nusilpusi imuninė sistema, ausies pažeidimai – lėtinis dermatitas, ausies kanalo susiaurėjimas, svetimkūniai [70-72].

*E. coli* tai labiausiai paplitęs ir turintis reikšmingiausią klinikinę vertę *Enterobacterales* šeimos atstovas. Bakterija paprastai randama šiltakraujų organizmų žarnyne. Dauguma *E. coli* padermių nėra kenksmingos, tačiau gali sukelti infekciją nusilpus imunitetui ir kai kolonizuojamas ne žarnynas [73]. Pagrindiniai šaltiniai – užterštas vanduo, gyvūnai [74]. Taip pat įtakos turi drėgnas ir šiltas klimatas, dažniausiai sergama vasaros laikotarpiu. Atlikus tyrimus Etiopijoje paaiškėjo, kad *E. coli* ausyse turi 146 (32,7%) pacientų [75]. Mokslininkai iš Irano nurodo, kad tarp visų gramneigiamų bakterijų *E. coli* ir *Proteus mirabilis* yra vieni dažniausiai išskiriami išorinio otito sukėlėjai [76]. Kliniškai svarbios ir pavojingos yra tik kai kurios *E. coli* padermės, gaminančios kenksmingus žmogui toksinus. Tai yra O157:H7, O121, O104:H4 ir O104:H21 [77]. Skirtingų padermių patogenetiniai mechanizmai panašūs – bakterijos savo fimbrijomis bei adhezijos molekulėmis prisitvirtina prie žmogaus epitelinių ląstelių ir pradeda gaminti endotoksinus, citotoksinus. Pačios fimbrijos, adhezijos molekulės, kapsulė ir lipopolisacharidai taip pat yra virulentiškumo faktoriai. Priklausomai nuo padermės galimi molekuliniai antigenų skirtumai [78]. Taip pat pabrėžiama, jog vis didėjanti problema yra atsparių antibakterinėms vaistams *E. coli* padermių atsiradimas. Labiausiai atsparios yra hospitalinės *E. coli* padermės. Reikšmingiausi veiksniai, kurie lemia hospitalinių *E. coli* padermių atsparumą  $\beta$ -laktaminiams antibiotikams yra plazmidinės  $\beta$ -laktamazės bei bakterijų membranos atsparumo antibiotikams padidėjimas. Trečios kartos cefalosporinams bei penicilinų šeimos vaistams – išplėsto spektro  $\beta$ -laktamazės. Taigi, *E. coli* turi fermentus, kurie skaldo  $\beta$ -laktامينius antibiotikus [79-81].

*Proteus spp.* – dar vienas enterobakterijų šeimos atstovas. *Proteus* genties bakterijos yra plačiai paplitusios ir dažnai įvardijamos saprofitais. Žmogaus organizme dažniausiai aptinkami yra *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, ir *P. penneri*. Tai yra oportunistiniai mikroorganizmai. Šios gramneigiamos bakterijos taip pat yra paplitusios ligoninėse kaip hospitalinių infekcijų sukėlėjai, pavojingi pacientams su nusilpusia imunine sistema [82].

*P. mirabilis* gali pats prailginti savo ląstelę – išskiria polisacharidus, kurie padeda prisitvirtinti ir judėti paviršiumi (pvz. medicinos įranga). Mikroorganizmo žiuželiai padeda kolonijoms formuoti bioplėveles bei lemia atsparumą kai kurioms antibakterinėms medžiagoms

[83]. *P. mirabilis* paprastai yra jautrus tetraciklinui ir nitrofurantoinui, bet 10–20% *P. mirabilis* padermių taip pat yra atsparios pirmosios kartos cefalosporinams ir ampicilinui [82]. Kaip ir kitos gramneigiamos bakterijos, *P. mirabilis* turi išorinę citoplazminę membraną, kurią sudaro lipoproteinai, polisacharidai, lipopolisacharidai. Įvairūs membraniniai komponentai sąveikauja su šeimininko imuninės sistemos ląstelėmis. Prisitvirtinti prie šeimininko audinių padeda fimbrijos (blakstienėlės) bakterijų paviršiuje, kurios išskiria polisacharidus, kuriais bakterijos prisitvirtina. Kai *Proteus spp.* prisijungia prie tikslinės vietos, šeimininko ląstelėse vyksta imuninės reakcijos, sekretuojami interleukinai (IL 6 ir IL-8), pagreitėja epitelio ląstelių apoptozė. Vėliau skatinama ir nekrozė [83, 84].

*Enterobacter spp.* yra lazdelės formos gramneigiamos bacilės (maždaug 0,6 -1  $\mu\text{m}$  x 1,2-3,0  $\mu\text{m}$ ), kurios nesudaro sporų. Tai fakultatyviniai anaerobai, kurie juda žiuželiais (išskyrus *Enterobacter asburiae*), gali turėti kapsulę. *Enterobacter spp.* natūraliai gyvena žmogaus žarnyno virškinamajame trakte, dirvožemyje, vandenyje, gyvūnuose, augaluose. Kai kurios padermės yra oportunistiniai patogenai, yra įvairių hospitalinių infekcijų priežastis. Taip pat dažnai išsivysto kaip antrinės infekcijos. Dvi kliniškai svarbios rūšys – *E. aerogenes* ir *E. cloacae* [85]. MacConkey agarė *E. cloacae* ir *E. aerogenes* paprastai atrodo kaip rožinės, laktozę skaldančios, gleivingos kolonijos. Išvaizda panaši į *Klebsiella pneumoniae* ir *Klebsiella oxytoca* [86].

Taigi, *E. cloacae* yra viena iš labiausiai paplitusių *Enterobacter spp.* rūšių, kuri sukelia hospitalines infekcijas. Taip pat ši dešimtmetį buvo paskelbta, kad didėja atsparių antibakterinėms vaistams padermių skaičius. Bakterijos gamina B-laktamazes ir yra atsparios pirmajai cefalosporinų kartai. Gydant trečios kartos cefalosporinu gali įvykti tam tikros chromosominės mutacijos ir mikroorganizmas tampa atsparus visiems  $\beta$ -laktaminiams antibakteriniams vaistams. Panašiai kaip ir *E. aerogenes*, *E. cloacae* taip pat natūraliai atsparūs ampicilinui, amoksicilinui, cefalotinui ir cefoksitinui. Nepaisant fakto, jog *E. cloacae* yra dažnas hospitalinių infekcijų sukėlėjas, visi patogeniai mechanizmai nėra iki galo išsiaiškinti. Nustatyta, jog bakterijos formuoja bioplėveles bei išskiria įvairius citotoksinius, poras membranose formuojančius toksinus, kas padeda patekti į šeimininko organizmą [87].

*Klebsiella spp.* tai nejudrios, gramneigiamos, lazdelės formos bakterijos. *Klebsiella* gentis priklauso *Enterobacteriaceae* šeimai ir yra normali burnos ertmės bei žarnyno mikroflora.

Tačiau, kai *Klebsiella* kolonizuoja kitą organizmo vietą – odą, kvėpavimo takus, ausis – ji tampa patogeniška ir ypač pavojinga kaip hospitalinė infekcija. Dažnai užsikrečia pacientai su sutrūkusia imunine sistema, nes mikroorganizmas gali greitai plisti tarp personalo ir pacientų [88]. *Klebsiella spp.* turi polisacharidų pagrindu gaminamą kapsulę, kuri apgaubia visą ląstelės paviršių, lemia gramteigiamą nusidažymą ir suteikia atsparumą daugeliui šeimininko imuninės apsaugos mechanizmams. *Klebsiella* genties nariai savo ląstelių paviršiuje paprastai turi 2 tipų antigenus. Pirmasis yra lipopolisacharidas (O antigenas). Kitas yra kapsulinis polisacharidas (K antigenas). Abu šie antigenai lemia bakterijos patogeninį poveikį. Egzistuoja apie 77 K antigenų ir 9 O antigenų. Šių antigenų struktūriniai skirtumai yra pagrindinis rodiklis klasifikuojant *Klebsiella spp.* į įvairius serotipus. Visų serotipų virulentiškumas yra panašus. Trys *Klebsiella* genties rūšys yra kliniškai svarbiausios: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ir *Klebsiella granulomatis*. Jos gali sukelti ir išorinę otitą [89]. Anksčiau *Klebsiella spp.* buvo įvardijami kaip išreikšti oportunistai, tačiau *Klebsiella spp.* sukeltų infekcijų skaičius vis didėja, įvyksta protrūkiai ligoninėse, sukėlėjai būna atsparūs daugeliui antibakterinių vaistų. Atsparumas gali pasireikšti imipenemui, meropenemui (58% *K. oxytosa* atsparios, 30% *K. pneumoniae* atsparios). Pastebėtas 72% atvejų *K. oxytosa* atsparumas gentamicinui, amikacinui, ceftazidimui ir ceftriaksonui [90].

#### 1.7.5. *Aspergillus fumigatus*

*Aspergillus spp.* – pelėsinų grybų gentis. Dauginasi sporomis. Ši grybų gentis yra smarkiai paplitusi tiek aplinkoje, tiek ant žmogaus odos ar burnoje. Daugelis genties atstovų yra oportunistiniai organizmai. Ypatingai pavojingi sergantiems AIDS. Auga ant įvairių substratų. Iš pradžių susiformuoja plokščios pūkuotos baltos spalvos kolonijos, o vėliau spalva keičiasi priklausomai nuo rūšies. Iš viso nustatyta apie 200 grybų rūšių. Iš jų tik 16 sukelia ligas žmogui. Patys pavojingiausi – *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* [91, 92].

Plačiai paplitęs gamtoje, saprotrofas *Aspergillus fumigatus*, aptinkamas dirvožemyje ir skylančiose organinėse medžiagose [93]. Šio grybo sporos vadinamos konidijomis ir manoma, kad kasdien žmogus įkvėpia keletą konidijų. Įkvėpus sporas, plaučių imuninės ląstelės

fagocituoja ir sunaikina antigenus. Konidijos taip gali būti aptinkamos ir vandens telkiniuose iš kur gali patekti į ausį ir sukelti infekcijas [94].

Yra žinoma, jog dauguma *Aspergillus* genties atstovų gamina toksinius (aflatoksinus, mikotoksinus 3-nitropropiono rūgštį ir ochratoksiną A), kurie slopina makrofagų ir neutrofilų fagocitozinę poveikį. Svarbiausias antigenas – gliotoksinas, kuris veikia imunosupresyviai (skatina neutrofilų ir monocitų apoptozę) [95].

### **1.7.6. $\beta$ -hemoliziniai streptokokai.**

Kaip nurodoma literatūroje,  $\beta$ -hemoliziniai streptokokai yra dar vieni išorinės ausies uždegimo sukėlėjai [96]. Šios bakterijos ypatingai pavojingos kai žmogus serga cukriniu diabetu arba kai imuninė sistema yra nusilpusi dėl kitų priežasčių. Tuomet ausies uždegimas gali pereiti į nekrozinę formą, išsivystyti osteomielitas [97].

Streptokokai yra gramteigiamos, nejudrios, sporų neformuojančios kokių formos bakterijos. Natyvyiniame ar dažytame preparate išsidėsto grandinėmis. Kraujo agarė išsiskiria šviesiu ratuku aplink koloniją –  $\beta$ -hemolizė [98].

R. Lansfield klasifikavo streptokokus į atskiras grupes (A, B, C, D, E, F, G, H, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V), tačiau kliniškai svarbiausi – A, B, C, D, G grupių streptokokai. Ši klasifikacija pagrįsta vienu iš ląstelių sienelių komponentų – angliavandenių struktūriniais skirtumais. Kiekvieną streptokokų grupę turi specifinį polisacharidų antigeną. Šie antigenai yra aptinkami ir nustatomi imunologiniais metodais. Dėl sudarytos iš hialurono rūgšties kapsulės, streptokokų A grupė yra patogeniškiausia. Ši rūgštis yra ir žmogaus kūno audinių sudėtyje, todėl fagocituojančios ląstelės neatpažįsta šio antigeno kaip svetimo [98, 99].

*S. pyogenes* yra gramteigiamas,  $\beta$ -hemolizinis streptokokas. Remiantis molekuliniiais M baltymo skirtumais yra nustatyta daugiau nei 150 skirtingų padermių. Dauguma jų gamina egzotoksinus [100].

*S. pyogenes* hialurono rūgšties kapsulė yra ne antigeninė, nes ji chemiškai panaši į jungiamąjį audinį. Tokiu būdu *S. pyogenes* kapsulė padeda bakterijai paslėpti savo antigenus. *S. pyogenes* adhezija prie ausies epitelio ląstelių yra pirmasis infekcijos etapas. Tam yra gaminami įvairūs adhezinais: M baltymas yra pagrindinis A grupės  $\beta$ -hemolizinių streptokokų virulentinis faktorius. Jis turi anti-fagocitinių ir anti-komplementinių savybių. Jis yra citotoksinis

neutrofilams. Streptokokų M baltymas imituoja žinduolių raumenų ir jungiamojo audinio baltymus. Antigeninio specifiškumo pagrindu buvo nustatyti daugiau kaip 50 *S. pyogenes* M baltymų tipų. Kiti adhezinais: lipoteicho rūgštys, fibronektiną rišantis baltymas. Jie pasižymi žymiai mažesniu antigeniniu poveikiu. Daugumą A grupės streptokokų padermių gamina du hemolizinius ir citolizinius toksinus – streptoliziną O ir streptoliziną S. Streptolizinas O yra atsakingas už  $\beta$ -hemolizę, stebimą aplink A grupės streptokokų kolonijas kraujo agare. Manoma, kad jis yra toksiškas leukocitams. Streptolizinas O yra stipriai imunogeniškas. Streptolizinas S yra neimunogeninis citolizinas. Tačiau, kaip ir streptolizinas O, streptolizinas S yra hemolizinis ir citotoksinis. A, B ir C tipų *Streptococcus pyogenes* pirogeniniai egzotoksinai. Šie toksinai veikia kaip superantigenai, nes į juos nereaguoja antigenus pateikiančios ląstelės. Jie tiesiogiai veikia pagumburį ir pasižymi pirogeninėmis (karščiavimo) savybėmis. *S. pyogenes* taip pat turi fermentus, kurie padeda įsiskverbti giliau į audinius. Šie fermentai depolimerizuoja esančią abscesą laisvą DNR. Yra keturios antigeniškai skirtingos nukleazės (A, B, C ir D), iš kurių B yra labiausiai antigeninė žmogui [101].

*Streptococcus agalactiae* yra Lancefield B grupės streptokokų rūšis. Šie gramteigiami kokai kraujo agare atrodo kaip 4 mm dydžio pilkai baltos kolonijos su siaura  $\beta$ -hemolizės zona [98]. Dažniausiai *S. agalactiae* yra nepatogeninė, komensalinė bakterija, kuri yra žmogaus mikrobiotos dalis, kolonizuojanti virškinimo traktą bei lytinius takus. Apie 30% sveikų suaugusiųjų yra besimptomiai nešiotojai. Tačiau, patekus į neįprastą organizmo vietą ar nusilpus šeimininko imunitetui gali virsti patogeniniu mikroorganizmu [102]. Kapsulės polisacharidiniai (sudaryti iš sialo rūgšties) antigenai buvo plačiai tiriami ir yra svarbūs antigeniniai žymenys. Nustatyta dešimt antigeniškai skirtingų sienelės polisacharidų tipų, t.y. Ia, Ib, II - IX. Paskirstymas priklauso nuo geografinio regiono ir gyventojų etninės kilmės. Ia, III ir V tipai yra labiausiai paplitę daugelyje pasaulio dalių, išskyrus Japoniją, kur dažnesni VI ir VIII tipai. Be polisacharidų paviršiuje taip pat yra baltyminiai antigenai. Tai yra: C $\alpha$ , C $\beta$ , alp1, alp2, alp3, alp4 ir R4 baltymai. Kai kurie iš šių baltymų turi didelį tandeminių pasikartojimų skaičių. Šių pasikartojimų vidinė delecija trukdo fagocitams žudyti bakterijas ir yra vienas iš būdų pabėgti nuo šeimininko imuninio atsako [103].

## 1.8. Išorinio otito diagnostika

Iš pradžių yra išsiaiškinami visi paciento nusiskundimai, surenkama anamnezė. Įvairūs simptomai gali atsirasti skirtingu laiku ir paprastai išryškėja per 48 valandas. Pasireiškia: ausų skausmas, niežulys, gali pablogėti klausa [107]. Šeimos ar LOR gydytojas naudoja prietaisą - otoskopą, ištiria išorinę ausį (ausies kaušėlį ir ausies kanalą). Ieškomi uždegimo požymiai, paraudimas, patinimas. Landoje stebimos dvokiančios, klampios pūlingos masės. Taip pat yra tikrinama oda aplink ausį, ar ji nėra sausa, pleiskanojanti. Yra apžiūrimas ausies būgnelis dėl galimos perforacijos – būgnelio plyšimo, kai dėl infekcijos atsiranda skylė. Tai parodo, jog uždegimas vystosi už būgnelio (vidurinėje ausyje) ir yra svarbus požymis atskirti išorinį otitą nuo vidinio [108, 109].

Ariel A Waitzman nurodo, jog dauguma pacientų su išoriniu otitu yra gydomi antibakterinius vaistus skiriant empiriniu būdu. Laboratoriniai tyrimai paprastai nėra užsakomi, nebent paciento imuninė sistema yra sutrikusi, skirtas gydymas yra neefektyvus, ar įtariama grybelinė infekcija [14]. Kitame literatūros šaltinyje taip pat nurodoma, kad ausų pasėlis dažniausiai yra užsakomas tuomet, kai pradžioje paskirtas gydymas būna neveiksmingas. Empirinis gydymas yra skiriamas tikintis, jog sukėlėjas yra *Pseudomonas* ir *Staphylococcus* rūšies bakterija. Taip pat pasėlis ar eksudato mikroskopija užsakomi kai įtariama grybelinė infekcija. Kartais ausies kanale galima pastebėti grybų sporas. Juodos spalvos sporų aptikimas nurodo, jog sukėlėjas yra *Aspergillus niger* [107].

## 1.9. Išorinio otito laboratorinė diagnostika

Išorinio otito sukėlėjų laboratorinę diagnostiką apima keli tyrimai. Iš pradžių mikroorganizmai yra išauginami standžioje mitybinėje terpėje. Yra naudojamos keturios pagrindinės maitinamosios terpės – *MacConkey* agaras, Kolumbijos kraujo agaras, *Saburo* bei *S. aureus* atrankūs agarai [105]. Išskirtos grynos kultūros yra identifikuojamos MALDI-TOF prietaisu – (angl. *matrix assisted laser desorption/ionization – time of flight*) ant matricos vykstanti, lazerio spinduliuote sužadinta, desorbcija/jonizacija su lėkio trukmės matavimu. Tai ypač greitas ir patikimas mikroorganizmų, įskaitant bakterijas, grybus, identifikavimo metodas. MALDI-TOF naudojamas apskaičiuoti panašumus tarp nežinomų mikroorganizmų masių

spektrometrijos vaizdų profilio ir etaloninėje bibliotekoje saugomų padermių masių spektrometrijos vaizdų profilio. Tokiu būdu po atliktų tam tikrų mėginio paruošimo procedūrų galima identifikuoti grynų mikroorganizmų kolonijas [104]. Galiausiai, naudojant diskų difuzijos metodą yra nustatomas jautrumas antimikrobinėms medžiagoms. Tam yra naudojamas *Mueller-Hinton* agaras ir skirtingomis antimikrobinių medžiagų koncentracijomis impregnuoti popieriniai diskai [106].

### **1.10. Išorinio otito gydymas**

Pirminis išorinės ausies uždegimo gydymas – skausmo malšinimas. Dažnai naudojami acetaminofenas ir ibuprofenas. Iš išorinės klausomosios landos pašalinami pūliai ir kitos išskyros. Dažniausiai yra naudojami marliniai tamponėliai, kurie yra suvilgyti priešgrybeliniu tepalu arba antibakterinių vaistų suspensija. Taip pat gali būti naudojami ausų lašai, į kurių sudėtį įeina acto rūgštis (keičia ausies kanalo pH), antibakterinės medžiagos (kontroliuoja bakterijų augimą), priešgrybeliniai preparatai [14]. Taigi, šiuo metu dažniausiai yra naudojami vietiniai antimikrobinių medžiagų tirpalai. Pavyzdžiui, antimikrobiniai lašai, kurių sudėtyje yra neomicinas ir polimiksinas, kurie naikina ir gramteigiamas, ir gramneigiamas bakterijas. Taip pat yra naudojami ciprofloksacino ir ofloksacino mišinio pagrindu ruošiami ausų lašai, kurie veiksmingai naikina gramneigiamas ir gramteigiamas bakterijas. Kaip antros eilės vaistas dažnai yra skiriamas klindamicinas, kuris veikia bakteriocidiškai daugelį gramteigiamų bakterijų. Esant pažengusiai ligos stadijai arba įtariant piktybinį išorinį otitą, turi būti skiriamas piperacilinas-tazobaktamas, plataus spektro antibakterinis vaistas, naikinantis ir gramneigiamas, ir gramteigiamas bakterijas. Tai yra empirinio gydymo pavyzdys, taikomas įtariant dažniausiai aptinkamus sukėlėjus – *S. aureus* ir *P. aeruginosa*. Jei yra paimamas pasėlis ir išauginamas *Candida albicans* grybas, vartojami geriamieji priešgrybeliniai preparatai (flukonazolis, itrakonazolis). Jei įtariama *Aspergillus spp.* infekcija, skiriamas itrakonazolis [107, 113].

### **1.11. Išorinio otito prevencija**

Pirminė išorinio otito prevencija – vengti ligos išsivystymo rizikos veiksnių. Antrinė – saugoti natūralų išorinės klausos landos apsaugos mechanizmą. Tai galima pasiekti vengiant

vandens kaupimosi ausies kanale. Veiksniai, galintys sukelti vandens sulaikymą ausyje - išorinio ausies kanalo užsikimšimas vašku ar svetimkūniais, netinkama ar nepakankama klausos aparatų priežiūra, ausinių naudojimas ir plaukiojimas. Plaukikams rekomenduojama dėvėti plaukimo kepurės ar naudoti specialius ausų kištukus. Taip pat po plaukimų rekomenduojama lašinti rūgštinančių ausų lašų [107-109].

Kitos prevencijos priemonės – tokių odos ligų, kaip dermatitas, diabetas kontrolė bei savalaikis gydymas. Nepatartina valyti ausis medvilniniais tamponais, nes tokiu būdu yra sutrikdomas savaiminis valymo mechanizmas ir ausų vaškas gali būti nustumiamas gilyn į ausį. Vaškas iš ausies landos išeina natūraliai, medvilniniai tamponai turi būti naudojami tik nuvalyti ausies kaušelių aplink ausies landą. Be to, tokie veiksmai gali pakenkti ausies kanalo subtiliai odai ir bakterijoms bus lengviau joje įsitvirtinti [107-109].

## **2. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI**

### **2.1. Tyrimo medžiaga**

Tyrimas atliktas VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centro Mikrobiologijos laboratorijoje. Tyrimo metu atlikta išorinio otito sukėlėjų retrospektyvinė analizė. Iš Mikrobiologijos laboratorijos informacinės sistemos buvo renkami 2014-2018 metų duomenys, atlikta jų analizė – įvertinant išorinio otito sukėlėjų rūšių įvairovę, paplitimą tarp skirtingos lyties ir amžiaus pacientų. Taip pat buvo išanalizuotas kliniškai reikšmingų sukėlėjų jautrumas antibakterinėms ir priešgrybinėms medžiagoms. Iš viso buvo išanalizuotos 3220 mikroorganizmų kultūros, išskirtos iš 2406 pacientų.

Pacientų ėminiai buvo surenkami naudojant specialų, sterilų paėmėjo ir gabenimo terpės komplektą. Visi ėminiai buvo pristatomi į VUL Santaros klinikų Mikrobiologijos laboratoriją, kur buvo priimami ir identifikuojami pagal tyrimo užsakymo formą. 2018 metų spalio-gruodžio mėnesiais darbo autorius pats atliko ėminių iš išorinės ausies mikrobiologinį ištyrimą. Mikrobiologinis ėminių iš ausies ištyrimas yra atliekamas keturiais etapais:

- 1) Ėminio išsėjimas į maitinamąją terpę;
- 2) mikroorganizmo išauginimas;
- 3) mikroorganizmo identifikavimas;
- 4) kliniškai reikšmingų mikroorganizmų fenotipinis jautrumo antibakterinėms ir priešgrybinėms medžiagoms ištyrimas.

### **2.2. Tyrimo metu naudojama laboratorinė įranga ir priemonės**

Išorinio otito sukėlėjams išauginti, identifikuoti ir ištirti jautrumą antimikrobinėms medžiagoms reikalingos darbo priemonės bei įranga yra pateikti 1 lentelėje.

**1 lentelė. Darbo priemonės, įranga, reagentai**

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>Priemonės pavadinimas:</b>                                    |
| Vienkartinės pirštinės                                           |
| Dezinfekcinis tirpalas                                           |
| Atliekų konteineris                                              |
| Degiklis                                                         |
| Pincetas                                                         |
| Vienkartinės sterilios 1 µl kilpelės                             |
| Termostatas (36±1) °C, 5% CO <sub>2</sub>                        |
| Biologinės saugos spinta                                         |
| Dozatoriai 1-10 µl tūriams                                       |
| Medicininė lupa                                                  |
| Liniuotė/slankmatis                                              |
| Skrudžių rūgštis                                                 |
| Organinis tirpiklis matrica (α-ciano-4-hidroksicinamono rūgštis) |
| MALDI-TOF masių spektrometras                                    |
| MALDI-TOF masių spektrometro metalinės plokštelės                |
| Fiziologinis NaCl tirpalas (0,9%)                                |
| Mėgintuvėlių maišyklė                                            |

Mikroorganizmų išauginimui reikalingos mitybos terpės bei jų aprašymai yra pateikti 2 lentelėje.

**2 lentelė. Mitybos terpės**

| Mitybos terpė                                                       | Inkubacija        |                       |                      | Išauginami sukėlėjai                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | Temperatūra<br>°C | atmosfera             | Inkubavimo<br>laikas |                                                                                                               |
| <i>MacConkey</i><br>agaras                                          | 35-37             | 5-10% CO <sub>2</sub> | 18-24 val.           | Gramneigiamos<br>lazdelės<br>( <i>Enterobacteriales</i> ,<br><i>Pseudomonas spp.</i> )                        |
| Kolumbijos<br>agaras su 5%<br>defibrinuotu<br>arklio krauju         | 35-37             | 5-10% CO <sub>2</sub> | 18-24 val.           | B-hemoliziniai<br>streptokokai,<br><i>Moraxella spp.</i> ,<br><i>Streptococcus</i><br><i>pneumoniae</i>       |
| <i>Saburo</i><br>dekstrozės<br>agaras                               | 35-37             | 5-10% CO <sub>2</sub> | >40 val.             | Mieliagrybiai ( <i>Candida</i><br><i>spp.</i> ) ir pelėsiniai<br>grybai ( <i>Aspergillus</i><br><i>spp.</i> ) |
| Atrankus<br><i>S. aureus</i><br>chromogeninis<br>agaras             | 35-37             | 5-10% CO <sub>2</sub> | 18-24 val.           | <i>S. aureus</i>                                                                                              |
| Atrankus<br><i>Candida</i><br>chromogeninis<br>agaras               | 35-37             | 5-10% CO <sub>2</sub> | >40 val.             | <i>Candida albicans</i>                                                                                       |
| <i>Mueller-Hinton</i><br>agaras                                     | 35-37             | 5-10% CO <sub>2</sub> | 18-24 val.           | Gramteigiamos,<br>gramneigiamos<br>bakterijos                                                                 |
| <i>Mueller-Hinton</i><br>agaras su<br>gliukoze ir<br>metileno mėliu | 35-37             | 5-10% CO <sub>2</sub> | >40 val.             | Grybai                                                                                                        |

Mikroorganizmų jautrumo antibakterinėms ir priešgrybinėms medžiagoms nustatymui buvo naudojami 6 mm dydžio filtrinio popieriaus diskai, impregnuoti skirtingomis antimikrobinių medžiagų koncentracijomis (3 lentelė).

**3 lentelė.** Antibakterinės/priešgrybinės medžiagos ir jų koncentracijos popieriniame diske

| Antibakterinės/priešgrybinės medžiagos pavadinimas | Koncentracija viename diske | Antibakterinės/priešgrybinės medžiagos pavadinimas | Koncentracija viename diske |
|----------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|
| Chloramferikolis                                   | 30 µg                       | Penicilinas                                        | 10 IU                       |
| Ciprofloksacinas                                   | 5 µg                        | Tetraciklinas                                      | 30 µg                       |
| Doksiciklinas                                      | 30 µg                       | Piperacilinas-tazobaktamas                         | 30µg/6 µg                   |
| Fuzidinas                                          | 10 µg                       | Metronizadolis                                     | 5 µg                        |
| Gentamicinas                                       | 10 µg                       | Cefepimas                                          | 30 µg                       |
| Levofloksacinas                                    | 5 µg                        | Ceftazidimas                                       | 10 µg                       |
| Norfloksacinas                                     | 10 µg                       | Imipenemas                                         | 10 µg                       |
| Polimiksinas                                       | 300 µg                      | Meropenemas                                        | 10 µg                       |
| Tobramicinas                                       | 10 µg                       | Ampicilinas                                        | 10 µg                       |
| Trimetoprimas-sulfametoksazolis                    | 1,25µg/23,75 µg             | Ceftriaksonas                                      | 30 µg                       |
| Amoksiklavas                                       | 20 µg                       | Kolistinas                                         | 10 µg                       |
| Eritromicinas                                      | 15 µg                       | Flukonazolis                                       | 25 µg                       |
| Klindamicinas                                      | 2 µg                        | Klotrimazolis                                      | 10 µg                       |
| Neomicinas                                         | 30 µg                       | Amfotericinas B                                    | 20 µg                       |
| Oksacilinas                                        | 1 µg                        | Itrakonazolis                                      | 10 µg                       |
| Cefazolinas                                        | 30 µg                       | Nistatinas                                         | 100 IU                      |
| Amikacinas                                         | 30 µg                       | Ketokonazolas                                      | 50 µg                       |
| Vankomicinas                                       | 5 µg                        | Mikonazolis                                        | 50 µg                       |

## 2.3. Ėminio pristatymas į Mikrobiologijos laboratoriją

Ėminiai yra surenkami ir pristatomi į laboratoriją naudojant specialų *Amies CH* rinkinį, kuris yra skirtas aerobiniams, anaerobiniams ir lepiems mikroorganizmams. Jį sudaro sterilus tamponėlis su minkštu viskozės antgaliu, kuris netraumuoja ausies ir yra inertiškas, netoksiškas mikroorganizmams. Tamponėlis yra gabenamas specialioje *Amies CH* transportinėje terpėje su geliu, kurį sudaro neorganinis buferis ir medžio anglis. Buferis palaiko mikroorganizmus gyvybingais ir tuo pačiu neleidžia jiems daugintis. Anglis neutralizuoja bakterijų toksinus, prailgina patogeninių mikroorganizmų gyvybingumą.

## 2.4. Tyrimo metodai

### 2.4.1. Mikrobiologinio pasėlio metodas

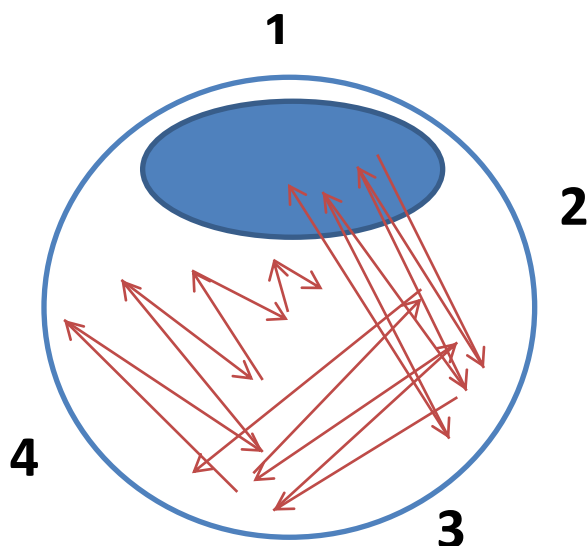
Ėminys yra išsėjamas į maitinamąsias terpes VUL Santaros klinikų Mikrobiologijos laboratorijoje, pirminių pasėlių kabinete, griežtai laikantis aseptikos ir darbų saugos reikalavimų.

Inokuliacija yra vykdoma tam tikra tvarka – nuo mažiausiai selektyvios iki labiausiai selektyvios maitinamosios terpės. Tokiu būdu siekiama išvengti mikroorganizmų augimo slopinimo, pernešant nuo vienos terpės į kitą inhibicijos agentus. Taigi, inokuliacijai yra naudojamos keturios pagrindinės terpės. Pasėlis pradedamas nuo kraujo agarų, toliau užsėjamas *S. aureus* chromogeninis agaras, vėliau *MacConkey* ir *Saburo* maitinamosios terpės.

Pradinis inokuliacijos plotas turėtų padengti apie ketvirtadalį lėkštelės agarų. 1 žingsnis – laikantis aseptikos ant tamponėlio iš transportinės terpės esantis ėminys išsėjamas į kiekvienos lėkštelės agarų pakraštį. Tamponėlis apsukamas iš visų šonų, prispaudžiamas prie terpės, užtikrinant gausų mikroorganizmų paskleidimą. Toliau naudojama sterili plastikinė 1 mikrolitro tūrio kilpelė. 2-4 žingsniai – pasėlis kiekvienoje iš lėkštelių yra paskleidžiamas per keturis ketvirčius. Ketvirtame ketvirtyje brūkšniai turi būti atskirti vienas nuo kito, kad išaugtų atskiros kolonijos, kurias galima identifikuoti (4 pav.).

Po inokuliacijos lėkštelės su kraujo agarais, *S. aureus*, *MacConkey*, ir *Saburo* terpėmis įdedamos į termostatą per 15 minučių (5% CO<sub>2</sub> atmosferoje). Kraujo agaras, *MacConkey*, *S.*

*aureus*, *Saburo* agarai iki pirmojo vertinimo yra inkubuojami termostate apie 18-24 val. 35-37 °C (5% CO<sub>2</sub> atmosferoje).



**4 pav.** Maitinamosios terpės inokuliacijos tvarka, 1-4 žingsniai (Autoriaus pav.).

#### 2.4.2. Augimo pasėlyje įvertinimas

Pirmasis vertinimas atliekamas praėjus 18-24 val. nuo inkubacijos pradžios. Visos maitinamųjų agarų lėkštelės yra išimamos iš termostato ir apžiūrimos. Yra ieškoma tipinių išorinės ausies uždegimus sukeliančių mikroorganizmų kolonijų. Kraujo agare ieškoma  $\beta$ -hemolizinių streptokokų, *S. pneumoniae*, *Moraxella spp.* kolonijų. *S. aureus* chromogeniniame agare yra ieškoma *S. aureus* kolonijų. *MacConkey* agare yra ieškoma gramneigiamų lazdelių (*Pseudomonas spp.*, *Enterobacterales spp.* kolonijų). *Saburo* agaro lėkštelėje yra ieškoma mieliagrybių ir pelėsinių grybų kolonijų. Visų tipinių išorinio otito sukėlėjų morfologinis vaizdas mitybos terpėse yra pateiktas 4 lentelėje.

Neaptikus tipiškų išorinės ausies uždegimą sukeliančių mikroorganizmų kolonijų, maitinamųjų terpių lėkštelės gražinamos į termostatą tolimesnei inkubacijai. Augimas Kraujo agare, *S. aureus* ir *MacConkey* agaruose dar kartą vertinamas po 40-48 val. inkubacijos. Augimas *Saburo* agare dar kartą vertinamas po 40-48 ir 72 val. inkubacijos.

**4 lentelė.** Tipiniai išorinio otito sukėlėjai ir jų kolonijų morfologinis vaizdas

| <b>Terpės pavadinimas</b>                    | <b>Sukėlėjas</b>                    | <b>Morfologinis vaizdas terpėje</b>                                     |
|----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kraujo agaras</b>                         | <i>Streptococcus pyogenes</i>       | Beta hemolizė                                                           |
|                                              | <i>Streptococcus pneumoniae</i>     | Alfa hemolizė                                                           |
|                                              | <i>Enterococcus faecalis</i>        | Beta hemolizė arba be hemolizės                                         |
|                                              | <i>Staphylococcus aureus</i>        | Didelės, pilkos-grietinėlės spalvos kolonijos. Kartais su Beta hemolize |
|                                              | <i>Enterobacterales</i>             | Vidutinio dydžio, pilkšvos spalvos kolonijos. Kartais su hemolize       |
|                                              | <i>Candida spp.</i>                 | Mažos, baltos kolonijos.                                                |
|                                              | <i>Corynebacteria spp.</i>          | Mažos ir didelės, pilko arba geltonos spalvos. Kartais su hemolize      |
| <b><i>S. aureus</i> chromogeninis agaras</b> | <i>Staphylococcus aureus</i>        | Rausvai violetinės kolonijos                                            |
|                                              | <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | Žalios ir mėlynai-žalios kolonijos                                      |
|                                              | <i>Proteus mirabilis</i>            | Dalinis arba visiškas augimo slopinimas                                 |
| <b>MacConkey agaras</b>                      | <i>Escherichia coli</i>             | Rausvos spalvos kolonijos                                               |
|                                              | <i>Proteus spp.</i>                 | Šviesaus smėlio spalvos, arba bespalvės. Ribotas drumstumas             |
|                                              | <i>Enterococcus spp.</i>            | Augimo slopinimas                                                       |
|                                              | <i>Staphylococcus spp.</i>          | Augimo slopinimas                                                       |
|                                              | <i>Klebsiella spp.</i>              | Rausvos spalvos kolonijos, gleivingos                                   |
|                                              | <i>Enterobacter spp.</i>            | Rausvos, gleivingos kolonijos                                           |
|                                              | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | Rausvos arba bespalvės kolonijos                                        |
| <b><i>Saburo</i> agaras</b>                  | <i>Candida albicans</i>             | Grietinėlės pavidalo kolonijos                                          |
|                                              | <i>Aspergillus flavus</i>           | Geltonai žalios spalvos, miltelių pavidalo                              |
|                                              | <i>Aspergillus niger</i>            | Pradinis augimas – baltos kolonijos. Vėliau – juodos spalvos            |
|                                              | <i>Aspergillus fumigatus</i>        | Mėlynai - žalios spalvos, miltelių pavidalo                             |

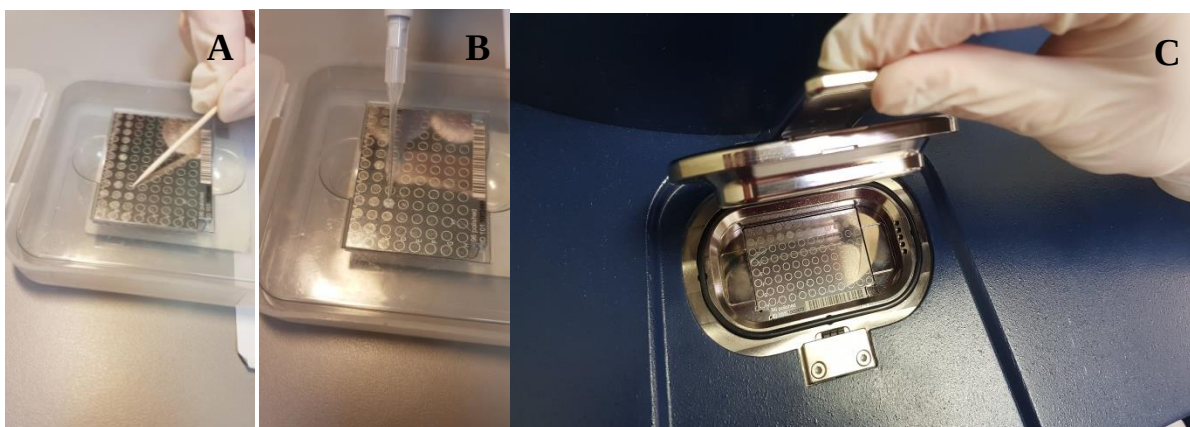
Agarizuotoje mitybinėje terpėje aptikta tipinei išorinės ausies uždegimo sukėlėjo kolonijai yra atliekami identifikavimo testai. VUL Santaros klinikų Mikrobiologijos laboratorijoje atliekamas mikroorganizmų identifikavimas MALDI-TOF masių spektrometrijos metodu.

### **2.4.3. Sukėlėjų identifikavimas MALDI-TOF masių spektrometrijos metodu.**

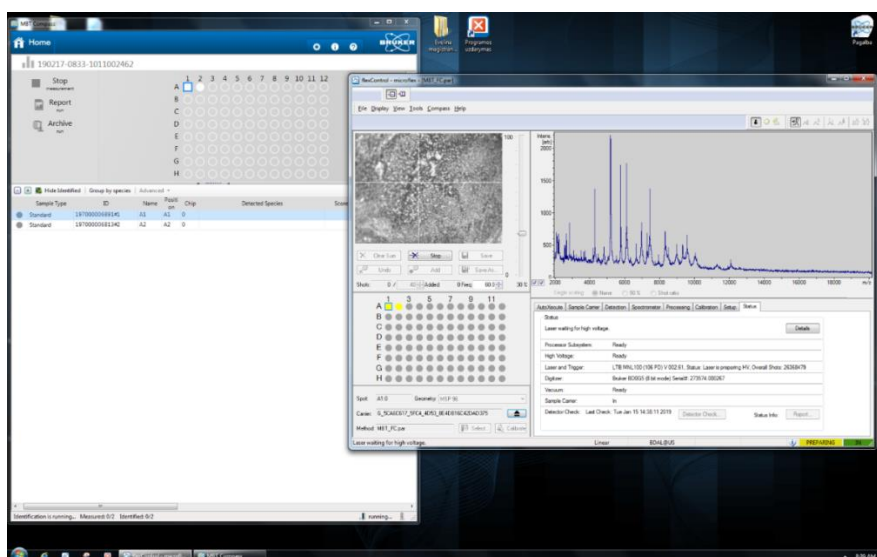
MALDI-TOF analizei yra reikalingas nedidelis mikroorganizmų kiekis, gautas ant terpės užaugintos kultūros atskiros grynios kolonijos. Tipinio išorinį otitą sukeliančio mikroorganizmo kolonija praduriama specialia adata ir perkeliama į tam tikrą MALDI-TOF metalinės plokštelės laukelį. Išdžiovinus ore, ant mėginio užlašinamas 1 µL matricos tirpalo ir vėl laukiama išdžiuvimo. Matricai išdžiuvus plokštelė yra paruošta tyrimui ir dedama į MALDI-TOF (5 pav.). Toliau tyrimas atliekamas *Biotyper RTC* ir *flexAnalysis* programinėmis įrangomis (6 pav.).

Matrica ekstrahuoja mikroorganizmų ribosomų baltymus. MALDI-TOF masių spektrometro lazeriu švitinant matricos ir mėginio mišinį, matrica sparčiai garuoja. Kartu yra išskiriami ir teigiamai įkrauti baltymai. Šie jonai į lėkio vamzdelį patenka nuo savo molekulinės masės priklausančiu greičiu. Skirtingų baltymų molekulinė masė skiriasi, todėl jų jonų lėkio trukmė per jutiklį taip pat skiriasi. Matuojant laiką tarp pagreitinimo ir atitinkamo jutiklio signalo, išmatuojamas dalelės tikrasis greitis, kuris paverčiamas molekuline mase. Daugelio mikroorganizmų baltymų masių spektras priklauso nuo rūšies, todėl jis gali būti naudojamas identifikacijai.

Galiausiai yra apskaičiuojamas biostatistinio vertinimo reitingas, kuris išreiškiamas logaritmu, log (balai). Kai gautas balų skaičius yra nuo 2,2 iki 3 – genties ir rūšies identifikavimas yra labai patikimas. Kai gautas balų skaičius yra nuo 2 iki 2,2 – saugus genties identifikavimas, tikėtinas rūšies identifikavimas. 1,7-1,9 – tikėtinas genties identifikavimas. 0-1,69 – nepatikimas identifikavimas. Jeigu tiesioginio paruošimo metu apskaičiuotas balų skaičius yra <1,69 (nepatikimas identifikavimas), tyrimas kartojamas. Perkėlus sukėlėjo koloniją ant MALDI-TOF plokštelės, papildomai užlašinama skruzdžių rūgštis, kuri palengvina ekstrakcijos procesą.



**5 pav.** Kolonijos perkėlimas ant MALDI-TOF plokštelės (A), matricos užlašinimas (B), plokštelė įdedama į MALDI-TOF prietaisą (C) (autoriaus nuotraukos).



**6 pav.** MALDI-TOF programinės įrangos identifikavimo langas (autoriaus nuotrauka).

## 2.4.4. Jautrumo antimikrobinėms medžiagoms tyrimas diskų difuzijos metodu.

### 2.4.4.1. Inokulianto paruošimas

Suspensija ruošama iš kultūros, kuri per naktį auginama neselektyvioje terpėje. Sterilia kilpele paimama keletas morfologiškai panašių kolonijų ir jos praskiedžiamos NaCl

fiziologiniame tirpale (0,9%). Taikant tiesioginį mikroorganizmų kolonijų praskiedimą yra ruošiama 0,5 *McFarland* standarto drumstumo suspensija. Suspensijos tankis nustatomas naudojant spektrofotometrinį prietaisą ir matuojant 625 nanometrų ilgio bangą. Suspensijos praskiedimas iki *McFarland* 0,5 reguliuojamas atitinkamai pridedant daugiau mikroorganizmų kolonijų arba įpilant daugiau NaCl tirpalo (0,9%) (7 pav.).



**7 pav.** Fiziologinio NaCl tirpalo (0,9%) drumstumas pagal *McFarland* lygus 0 (A), į suspensiją pridedamos mikroorganizmų kolonijos (B), suspensijos praskiedimas lygus 0,5 *McFarland* (C) (autoriaus nuotraukos).

#### **2.4.4.2. Inokulianto išsėjimas ir antibakterinių diskų uždėjimas.**

Paruošta mikroorganizmų suspensija turi būti išsėta per 15 minučių. Išsėjimui naudojamas vienkartinis sterilus tamponėlis. Jis įmerkiamas į paruoštą inokuliatą ir prieš ištraukiant nugręžiamas įspaudus į mėgintuvėlio sienelę. Suspensija tolygiai paskleidžiama *Mueller-Hinton* agaro paviršiuje naudojant automatinį lėkštelių rotatorių. Po inokuliacijos diskai turi būti uždėti per 15 minučių. Uždedami skirtingi antibakteriniai diskai, priklausomai nuo mikroorganizmo genties ir rūšies. Diskai uždedami naudojant skirstytuvus (dispenserius). Į vieną lėkštelę dedama ne daugiau kaip 6 diskai. Po diskų uždėjimo lėkštelės apverčiamos ir per 15 minučių sudedamos inkubacijai. Lėkštelės inkubuojamos 35-37 °C temperatūroje, 5-10% CO<sub>2</sub> atmosferoje.

#### 2.4.4.3. Augimo inhibicijos zonų matavimas. Jautrumo įvertinimas.

Inokuliuotos bakterijų suspensijomis *Mueller-Hinton* terpės lėkštelės su uždėtais antibakterinių medžiagų diskais apžiūrimos po 24 valandų inkubacijos. Inhibicijos zonos matuojamos liniuote, laikant lėkštelę virš tamsaus fono ir po dienos šviesos lempa (8 pav.). Inhibicijos zonų skersmens vertės įvertinamos pagal EUCAST zonų ribinių reikšmių lenteles. Galimas įvertinimas – jautru, vidutiniškai jautru, atsparu.



8 pav. Inhibicijos zonos matavimas (autoriaus nuotrauka).

### 2.5. Statistinis duomenų apdorojimas

Statistinių duomenų analizė atlikta naudojant IBM SPSS 23.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) ir *Microsoft Office Excel* 2010 programas. Statistiniam kategorinių duomenų skirtumo reikšmingumui bei duomenų patikimumui įvertinti taikytas neparametrinis  $\chi^2$  (Chi-kvadrato) bei tikslusis *Fisher'io* kriterijai. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais kai  $p < 0,05$ .

### 2.6. Leidimas atlikti retrospektyvinę duomenų analizę

Tyrimas atliktas vadovaujantis VUL Santaros klinikų Biomedicininio tyrimų centro leidimu Nr. GR-693 (1 priedas).

### 3. TYRIMO REZULTATAI

#### 3.1. Tiriamosios grupės aprašymas

Tyrimo metu buvo retrospektyviai išanalizuoti VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Mikrobiologijos laboratorijos 2014-2018 metų duomenys apie aptiktus bei ištirtus išorinės ausies uždegimo sukėlėjus. Buvo išnagrinėti tokie duomenys kaip: amžius, lytis, sukėlėjo rūšinis pasiskirstymas, jautrumas antimikrobinėms medžiagoms.

Daugiausiai ėminių buvo atsiųsta iš VšĮ Centro poliklinikos ir jos filialų (44,8%), perpus mažiau iš UAB Medicina practica (22,9%) bei VUL Santaros klinikų (20,6%). Iš VUL Santaros klinikų mokamų tyrimų kabineto buvo gauta 7,8% ėminių. Kiek mažiau buvo atsiųsta iš UAB SK Impeks medicinos diagnostikos centro (7,4%). Mažiausia dalis ėminių buvo gauta iš Nacionalinio vėžio instituto (0,1%). Didžiąją pacientų dalį sudarė moterys. Buvo išanalizuoti 1422 moterų (59,1%) ir 984 vyrų (40,9%) mikrobiologinio pasėlio tyrimų rezultatai. Skirtumas tarp lyčių yra statistiškai reikšmingas ( $p=0,001$ ) (5 lentelė).

**5 lentelė.** Pacientų pasiskirstymas pagal siuntimo įstaigą ir lytį. Skirtumas tarp lyčių yra statistiškai reikšmingas ( $p=0,001$ )

| Lytis   |          | Įstaiga               |                       |                                     |                |                   |                    | Iš viso |
|---------|----------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|--------------------|---------|
|         |          | VUL Santaros klinikos | Nac. Vėžio institutas | SK Impeks med. Diagnostikos centras | Mokami tyrimai | Medicina practica | Centro poliklinika |         |
| Vyrų    | Abs. sk. | 205                   | 0                     | 87                                  | 79             | 257               | 357                | 985     |
|         | Proc.    | 20,8%                 | 0%                    | 8,8%                                | 8%             | 26,1%             | 36,2%              | 40,9%   |
| Moterys | Abs. sk. | 292                   | 2                     | 90                                  | 108            | 293               | 627                | 1422    |
|         | Proc.    | 20,5%                 | 0,1%                  | 6,3%                                | 7,6%           | 20,6%             | 44,8%              | 59,1%   |
| Iš viso | Abs. sk. | 497                   | 2                     | 177                                 | 187            | 550               | 994                | 2407    |
|         | Proc.    | 20,6%                 | 0,1%                  | 7,4%                                | 7,8%           | 22,9%             | 41,3%              | 100%    |

Jauniausio paciento amžius – 1 metai. Vyriausio – 104 metai. Visų pacientų amžiaus vidurkis siekė 44,5 metų, moterų buvo kiek didesnis nei vyrų (mot. – 45,7; vyr. – 42,8). Apibendrintai pacientų amžiaus charakteristikos pateiktos 6 lentelėje.

**6 lentelė.** Pacientų amžiaus charakteristikos

| <b>Lytis</b>   | <b>Minimalus</b> | <b>Maksimalus</b> | <b>Vidurkis</b> | <b>Mediana</b> | <b>Standartinis nuokrypis</b> |
|----------------|------------------|-------------------|-----------------|----------------|-------------------------------|
| <b>Vyrai</b>   | 1                | 104               | 42,8            | 42             | 18,9                          |
| <b>Moterys</b> | 1                | 93                | 45,7            | 45             | 19,5                          |
| <b>Iš viso</b> | 1                | 104               | 44,5            | 44             | 19,3                          |

Pacientai buvo suskirstyti į 5 amžiaus grupes, pagal žmogaus amžiaus ir gyvenimo tarpsnius, kurie išskiriami pagal biologinius kriterijus – iki 12 metų (ankstyvoji ir antroji vaikystė), nuo 13 iki 20 metų (paauglystė ir vėlyvoji paauglystė), nuo 21 iki 49 metų (suaugusio žmogaus tarpsnis), nuo 50 iki 64 metų (pagyvenusio žmogaus amžius) ir daugiau nei 65 metai (senatvė). Didžiausią pacientų dalį sudarė 21-49 metų (49,1%) ir 50-64 (24,3%) metų amžiaus grupės. Vyresni nei 65 metai sudarė 16,6%. Mažiausią dalį sudarė nuo 13 iki 20 (4,5%) ir iki 12 (5,5%) metų pacientai (7 lentelė).

**7 lentelė.** Pacientų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes.

| <b>Amžius</b>   | <b>Iki 12 metų</b> | <b>13-20 metų</b> | <b>21-49 metų</b> | <b>50-64 metų</b> | <b>Daugiau nei 65 metų</b> |
|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|
| <b>Abs. sk.</b> | 132                | 109               | 1181              | 586               | 399                        |
| <b>Proc.</b>    | 5,5%               | 4,5%              | 49,1%             | 24,3%             | 16,6%                      |

Iš Lietuvos statistikos departamento internetinio puslapio buvo išanalizuotas 2018 metų nuolatinių Lietuvos gyventojų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes (8 lentelė). Iš žemiau pateiktų duomenų matyti, kad darbo autoriaus sudarytos amžiaus grupės atitinka ir atspindi Lietuvos gyventojų populiacijos struktūrą pagal nagrinėjamas amžiaus grupes – didžiausią dalį sudaro 21-49 metų (37,4%), 50-64 metų (21,7%), vyresni nei 65 metai (19,65%) amžiaus žmonės, o jaunimo ir vaikų yra mažuma – iki 12 metų (13,2%), 13-20 metų (8,1%).

**8 lentelė.** Lietuvos gyventojų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes.

Šaltinis: Statistikos departamento duomenys <https://osp.stat.gov.lt/gyventojai1>

| <b>Amžius</b>   | <b>Iki 12 metų</b> | <b>13-20 metų</b> | <b>21-49 metų</b> | <b>50-64 metų</b> | <b>Daugiau nei 65 metų</b> |
|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|
| <b>Abs. sk.</b> | 370095             | 226327            | 1051027           | 609655            | 551797                     |
| <b>Proc.</b>    | 13,2%              | 8,1%              | 37,4%             | 21,7%             | 19,65                      |

### 3.2. Išorinio otito sukėlėjų pasiskirstymas pagal sezoniškumą

Analizuojant išorinio otito sezoniškumo dinamiką nustatyta, kad žiemą (24,3%), pavasarį (22,6%), vasarą (23,9%) atliktų tyrimų skaičius yra panašus. Didžiausias atliktų tyrimų skaičius yra užfiksuotas rudenį (29,2%) (9 lentelė).

**9 lentelė.** Tyrimų skaičiaus pasiskirstymas pagal metų laikus.

| <b>Metų laikas</b> | <b>Žiema</b> | <b>Pavasaris</b> | <b>Vasara</b> | <b>Ruduo</b> | <b>Iš viso</b> |
|--------------------|--------------|------------------|---------------|--------------|----------------|
| <b>Abs. sk.</b>    | 584          | 544              | 575           | 704          | 2407           |
| <b>Proc.</b>       | 24,3%        | 22,6%            | 23,9%         | 29,2%        | 100%           |

### 3.3. Išskirti išorinio otito sukėlėjai

Iš viso VUL Santaros klinikų Mikrobiologijos laboratorijoje 2014-2018 metais iš 2406 pacientų išorinės ausies išskyrų buvo aptiktos bei identifikuotos 3220 mikroorganizmų kultūros. Vyrams iš viso buvo aptikta 1336 sukėlėjų, o moterims 1884. Didžiausią aptiktų mikroorganizmų dalį sudarė gramteigiamos bakterijos – 39,5% (n=1273). Gramneigiamų bakterijų skaičius buvo kiek mažesnis ir siekė 35,9% (n=1155). Mažiausią dalį sudarė grybai – 24,6% (n=792). Aptiktų mikroorganizmų skaičius, procentinė išraiška, rūšinė įvairovė, yra pateikti 10 lentelėje. Toliau vertinome ir analizavome tik kliniškai svarbiausių ir gausiausiai aptiktų mikroorganizmų paplitimą tarp vyrų ir moterų, skirtingų amžiaus grupių pacientų. Taip pat buvo išanalizuoti jautrumo antimikrobiniais vaistams profiliai.

10 lentelė. Aptiktų mikroorganizmų sąrašas.

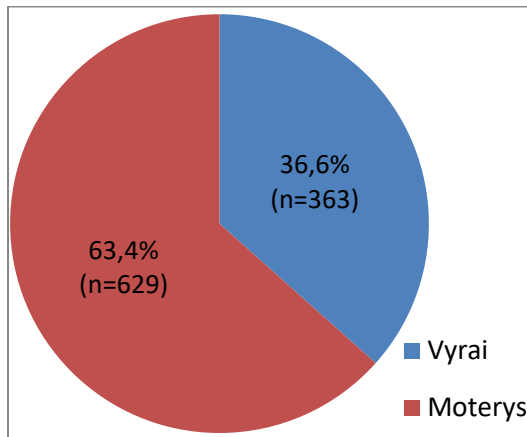
| Mikroorganizmo rūšies/ grupės pavadinimas | Aptiktų kultūrų skaičius |              | Mikroorganizmo rūšies/ grupės pavadinimas | Aptiktų kultūrų skaičius |              |
|-------------------------------------------|--------------------------|--------------|-------------------------------------------|--------------------------|--------------|
| Gramteigiamos bakterijos:                 | 1273                     | 39,5%        | <i>Citrobacter spp.</i>                   | 65                       | 2,0%         |
| <b><i>Staphylococcus spp.:</i></b>        | <b>1076</b>              | <b>33,4%</b> | <i>Serratia marcescens</i>                | 24                       | 0,7%         |
| <i>Staphylococcus aureus</i>              | 992                      | 30,8%        | <b><i>Moraxella spp.:</i></b>             | <b>4</b>                 | <b>0,1%</b>  |
| Plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai    | 84                       | 2,6%         | <i>Moraxella catarrhalis</i>              | 2                        | 0,1%         |
| <b><i>Streptococcus spp.:</i></b>         | <b>86</b>                | <b>2,7%</b>  | <i>Moraxella osloensis</i>                | 2                        | 0,1%         |
| A grupės streptokokai                     | 27                       | 0,8%         | <b><i>moraxellaceae :</i></b>             | <b>60</b>                | <b>1,9%</b>  |
| B grupės streptokokai                     | 31                       | 1,0%         | <i>Acinetobacter baumannii</i>            | 15                       | 0,5%         |
| C grupės streptokokai                     | 13                       | 0,4%         | <i>Acinetobacter spp.</i>                 | 45                       | 1,4%         |
| Alfa hemoliziniai streptokokai            | 3                        | 0,1%         | <b>Kitos gramneigiamos bakterijos:</b>    |                          |              |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>           | 12                       | 0,4%         | <i>Fusobacterium necrophorum</i>          | 1                        | 0,03%        |
| <b><i>Corynebacteriaceae:</i></b>         | <b>34</b>                | <b>1,1%</b>  | <i>Haemophilus influenzae</i>             | 15                       | 0,5%         |
| <i>Corynebacterium spp.</i>               | 7                        | 0,2%         | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>       | 25                       | 0,8%         |
| <i>Corynebacterium amycolatum</i>         | 26                       | 0,8%         | <i>Flavobacterium spp.</i>                | 1                        | 0,03%        |
| <i>Corynebacterium jeikeium</i>           | 1                        | 0,03%        | <b>Grybai:</b>                            | <b>792</b>               | <b>24,6%</b> |
| <b>Kitos gramteigiamos bakterijos:</b>    |                          |              | <b><i>Candida spp.:</i></b>               | <b>600</b>               | <b>18,6%</b> |
| <i>Turicella otitidis</i>                 | 41                       | 1,3%         | <i>Candida albicans</i>                   | 183                      | 5,7%         |
| <i>Enterococcus faecalis</i>              | 35                       | 1,1%         | <i>Candida parapsilosis</i>               | 338                      | 10,5%        |
| <i>Actinomyces turicensis</i>             | 1                        | 0,03%        | Kiti <i>Candida</i> grybai                | 79                       | 2,5%         |
| Gramneigiamos bakterijos:                 | 1155                     | 35,9%        | <b><i>Aspergillus spp.:</i></b>           | <b>189</b>               | <b>5,9%</b>  |
| <b><i>Pseudomonas spp.:</i></b>           | <b>585</b>               | <b>18,2%</b> | <i>Aspergillus flavus</i>                 | 61                       | 1,9%         |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>             | 552                      | 17,1%        | <i>Aspergillus niger</i>                  | 70                       | 2,2%         |
| <i>Pseudomonas putida</i>                 | 4                        | 0,1%         | <i>Aspergillus fumigatus</i>              | 58                       | 1,8%         |
| <i>Pseudomonas otitidis</i>               | 4                        | 0,1%         | <b>Kiti grybai:</b>                       |                          |              |
| <i>Pseudomonas stutzeri</i>               | 23                       | 0,7%         | <i>Scopulariopsis spp.</i>                | 1                        | 0,03%        |
| <i>Pseudomonas monteilii</i>              | 2                        | 0,1%         | <i>Mucor spp.</i>                         | 2                        | 0,1%         |
| <b><i>Enterobacteriaceae:</i></b>         | <b>464</b>               | <b>14,4%</b> |                                           |                          |              |
| <i>Escherichia coli</i>                   | 90                       | 2,8%         |                                           |                          |              |
| <i>Proteus spp.</i>                       | 87                       | 2,7%         |                                           |                          |              |
| <i>Klebsiella spp.</i>                    | 110                      | 3,4%         |                                           |                          |              |
| <i>Enterobacter spp.</i>                  | 88                       | 2,7%         |                                           |                          |              |
| <b>Iš viso sukėlėjų</b>                   |                          |              | <b>3220</b>                               |                          |              |

### 3.4. Kliniškai reikšmingų išorinio otito sukėlėjų pasiskirstymo ir jautrumo antimikrobinėms medžiagoms analizė

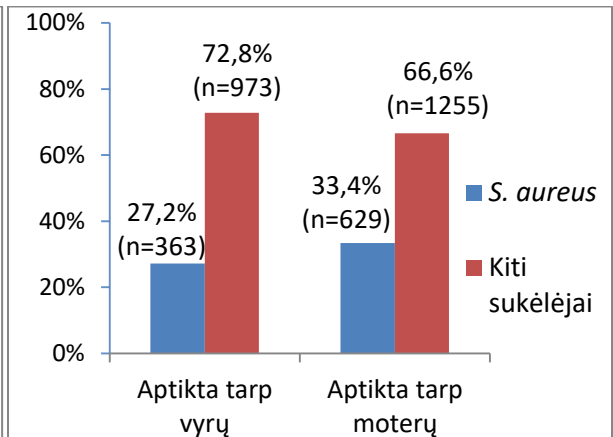
#### 3.4.1. *Staphylococcus spp.* padermių analizė

Tyrimo rezultatai atskleidžia, kad tarp visų aptiktų mikroorganizmų didžiausią dalį sudarė *Staphylococcus* genties atstovai – 33,4% (n=1076). *Staphylococcus aureus* buvo dažniausiai aptinkamas išorinio otito sukėlėjas – 30,8% (n=992) tarp visų mikroorganizmų. Kiti identifikuoti *Staphylococcus* genties atstovai (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus pasteurii*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus caprae*) buvo apjungti į vieną bendrą, plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų grupę ir tarp visų mikroorganizmų sudarė 2,6% (n=84) (10 lentelė).

*S. aureus* paplitimo pagal lytį analizė rodo, kad sukėlėjas buvo statistiškai reikšmingai dažniau išskiriamas tarp moterų (63,4%) nei tarp vyrų (36,6%), p reikšmė lygi 0,001 (9 pav.). Tarp visų vyrams ir moterims aptiktų sukėlėjų, *S. aureus* buvo nustatytas atitinkamai 27,2% ir 33,4% atvejais (10 pav.).



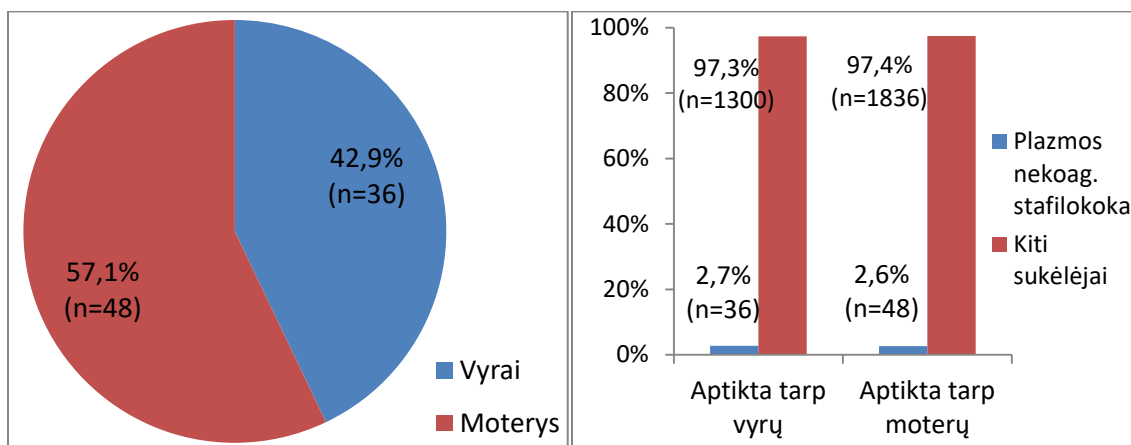
9 pav. *S. aureus* pasiskirstymas pagal lytį (p=0,001).



10 pav. *S. aureus* ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų (p=0,001).

Iš pateiktų duomenų matyti, kad plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai buvo dažniau aptinkami tarp moterų (57,1%) nei vyrų (42,9%) (11 pav.). Tarp visų vyrams ir moterims aptiktų

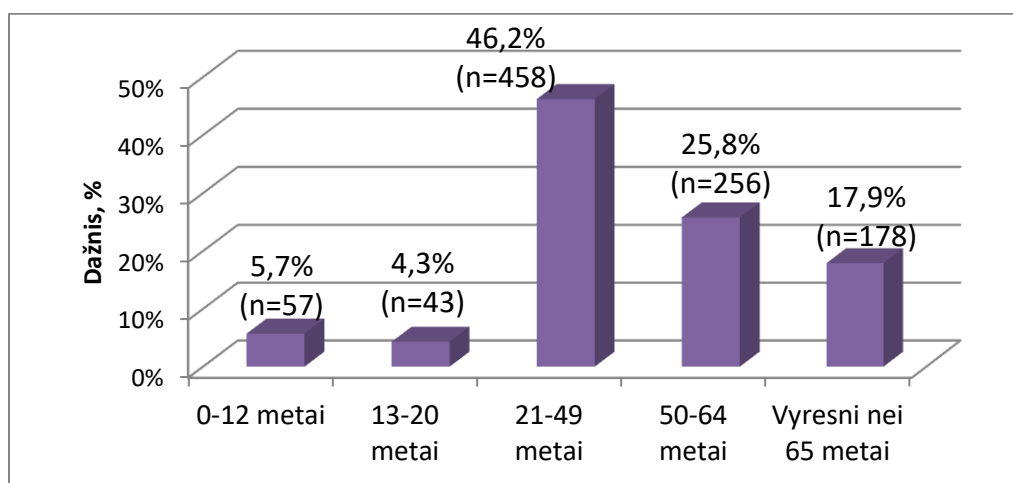
sukėlėjų sudarė atitinkamai 2,7% ir 2,6%. (12 pav.), tačiau skirtumas nėra statistiškai reikšmingas ( $p=0,71$ ).



**11 pav.** Plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,71$ ).

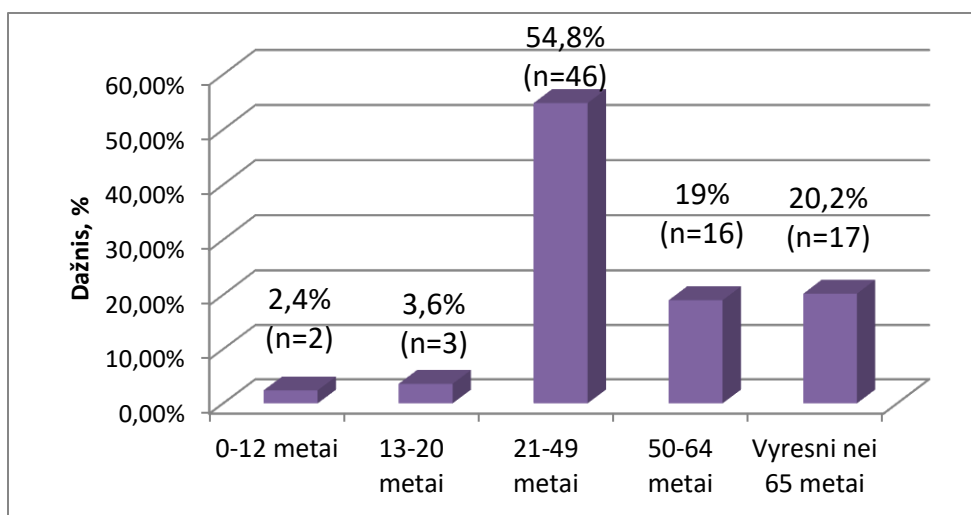
**12 pav.** Plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,71$ ).

Atkreipus dėmesį į amžiaus grupes, *S. aureus* dažniausiai buvo nustatomas 21-49 ir 50-64 (46,2% ir 25,8%) amžiaus grupėse, o rečiausiai – 13-20 (4,3%) ir 0-12 (5,7%) amžiaus grupėse. Tačiau, skirtumas tarp *S. aureus* pasiskirstymo skirtingose amžiaus grupėse buvo statistiškai nereikšmingas ( $p=0,158$ ) (13 pav.).



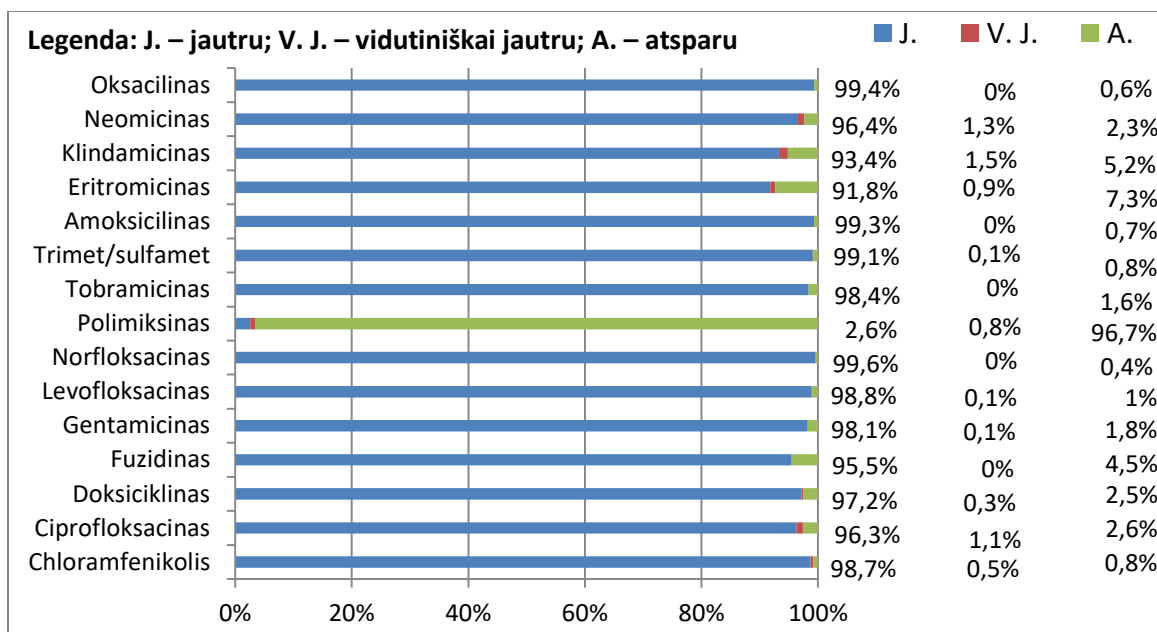
**13 pav.** *S. aureus* pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,158$ ).

Iš pateiktų 14 paveiksle duomenų matyti, kad statistiškai reikšmingo skirtumo tarp plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų pasiskirstymo skirtingose amžiaus grupėse aptikta nebuvo ( $p=0,408$ ), tačiau sukėlėjo paplitimas 21-49 metų grupėje siekė 54,8%. Tarp 50-64 amžiaus ir vyresnių nei 65 užfiksuotas panašus paplitimas (atitinkamai 19% ir 20,2%), o mažiausias 0-12 amžiaus grupėje (2,4%).



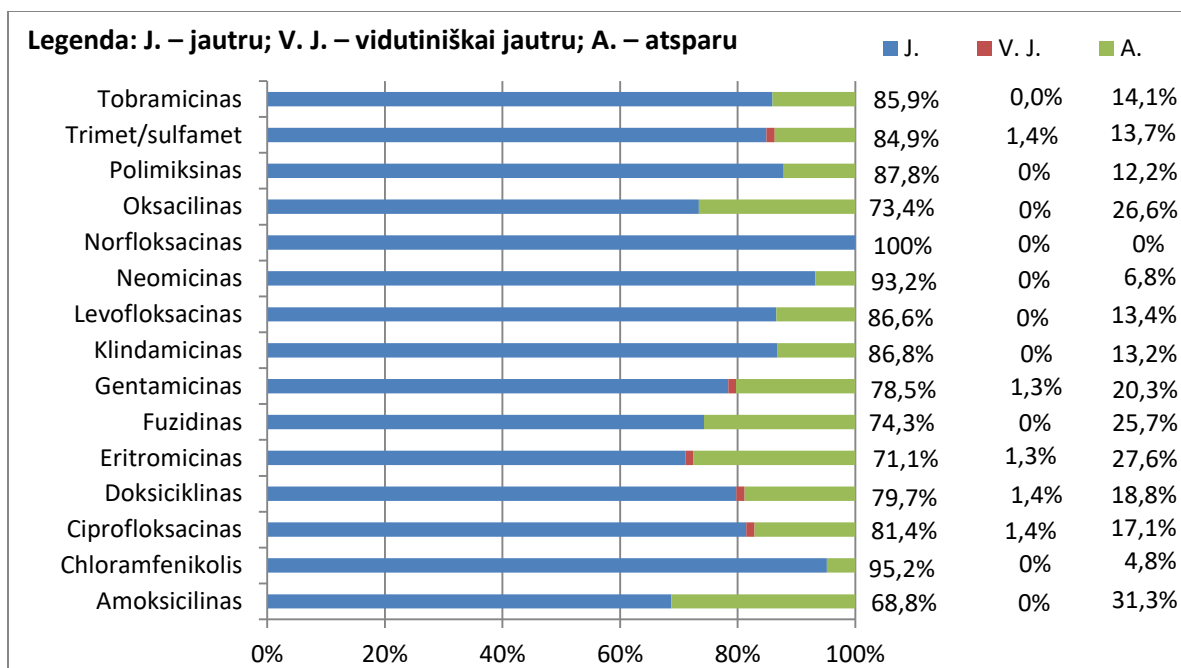
**14 pav.** Plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,408$ ).

Vertinant *S. aureus* padermių jautrumą antibakterinėms medžiagoms, nustatyta, kad sukėlėjo padermės buvo atsparios polimiksinui (96,7%). Išskirtos *S. aureus* padermės buvo jautrios chinolonams (98,2%) – jautrumas ciprofloksacinui siekė 96,3%, levofloksacinui 98,8%, norfloksacinui 99,6%. Nustatyta, kad vyrauja jautrios aminoglikozidams padermės (97,6%) – 98,1% padermių jautrios gentamicinui, 96,4% neomicinui, 98,4% tobramicinui. Nustatyta, kad *S. aureus* padermės pasižymi dideliu jautrumu penicilinams (99,35%) – jautrumas amoksicilinui/klavulaninei rūgščiai siekė 99,3%, oksacilinui 99,4%. Tyrimo metu nustatyta, kad išskirtų *S. aureus* padermių jautrumas chloramfenikoliui siekė 98,7%, doksiciklinui 97,2%, fuzidinui 95,5%, trimetoprimui-sulfametoksazoliui 99,1%, eritromicinui 91,8%, klindamicinui 99,3%. (15 pav.).



**15 pav.** *S. aureus* jautrumas antibakterinėms medžiagoms.

Vertinant plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų padermių jautrumą chinolonams, nustatyta, kad 81,4% padermių buvo jautrios ciprofloksacinui, 86,6% levofloksacinui, 100% norfloksacinui. Jautrumas oksacilinui siekė 73,4%. Išskirtos plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų padermės pasižymi jautrumu aminoglikozidams (85,9%) – 78,5% padermių buvo jautrios gentamicinui, 93,2% neomicinui, 85,9% tobramicinui. Ištirtų plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų padermių jautrumas chloramfenikoliui siekė 95,2%, doksiciklinui 79,7%, eritromicinui 71,7%, fuzidinui 74,3%, klindamicinui 86,8% polimiksinui 87,8%, trimetoprimui-sulfametoksazoliui 84,9% (16 pav.).

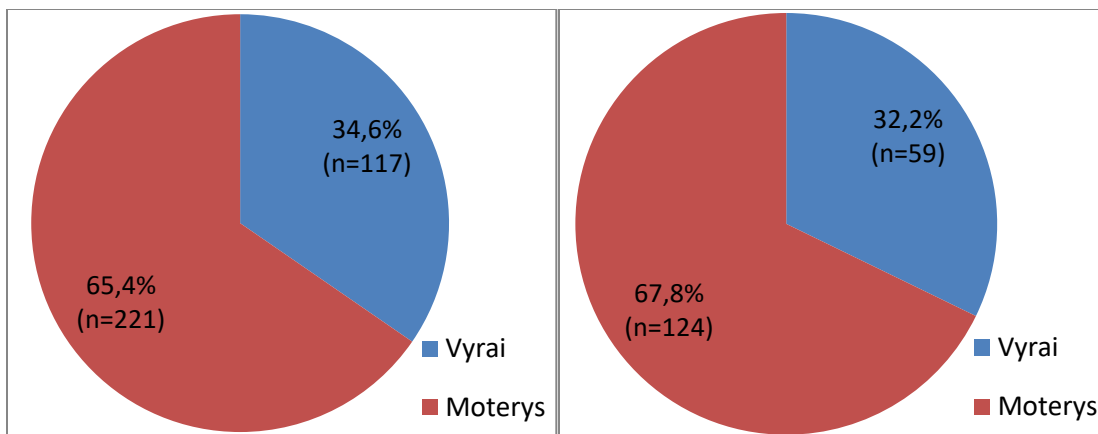


**16 pav.** Plazmos nekoaguliuojančių stafilokokų jautrumas antibakterinėms medžiagoms.

### 3.4.2. *Candida* spp. padermių analizė

Tyrimo rezultatai rodo, kad antra dažniausiai pasitaikanti išskirtų sukėlėjų gentis – *Candida*. Tarp visų mikroorganizmų buvo aptikta 18,6% mieliagrybių (n=600). Gausiausia išskirta rūšys buvo *Candida parapsilosis* – 10,5% (n=338). *Candida albicans* tarp visų išskirtų mikroorganizmų sudarė 5,7% (n=183). *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida famata*, *Candida metapsilosis*, *Candida kefyr* buvo apjungti į vieną grupę – ne *Candida albicans* grybai (angl. *non-albicans group*). Iš viso šios grupės atstovų buvo aptikta 2,5% (n=79) (10 lentelė).

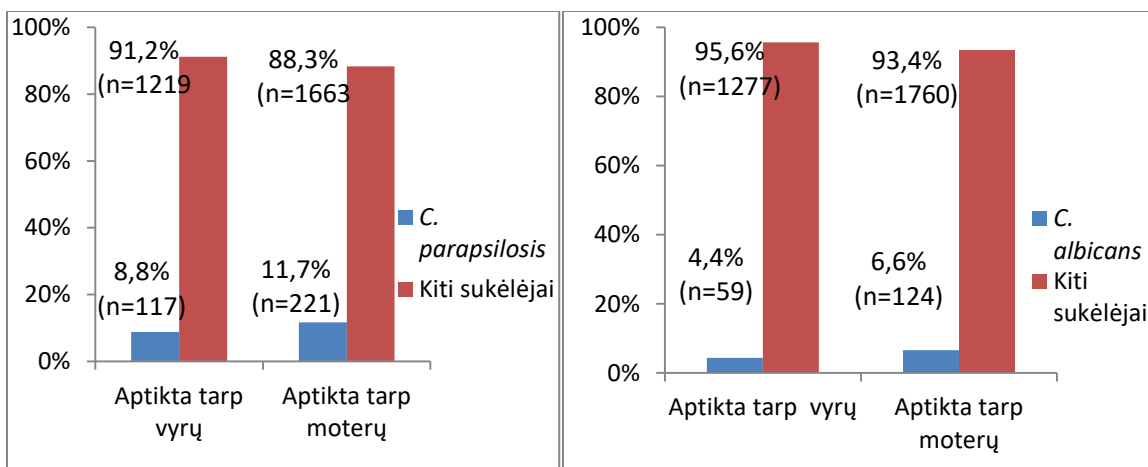
Įvertinus mieliagrybių pasiskirstymą pagal lytį, nustatyta, kad *Candida parapsilosis* (mot. – 65,4%; vyr. – 34,6%) (17 pav.) ir *Candida albicans* (mot. – 67,8%; vyr. – 32,2%) (18 pav.) buvo statistiškai reikšmingai labiau paplitę tarp moterų nei tarp vyrų (p=0,011 ir p=0,013).



**17 pav.** *C. parapsilosis* pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,011$ ).

**18 pav.** *C. albicans* pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,013$ ).

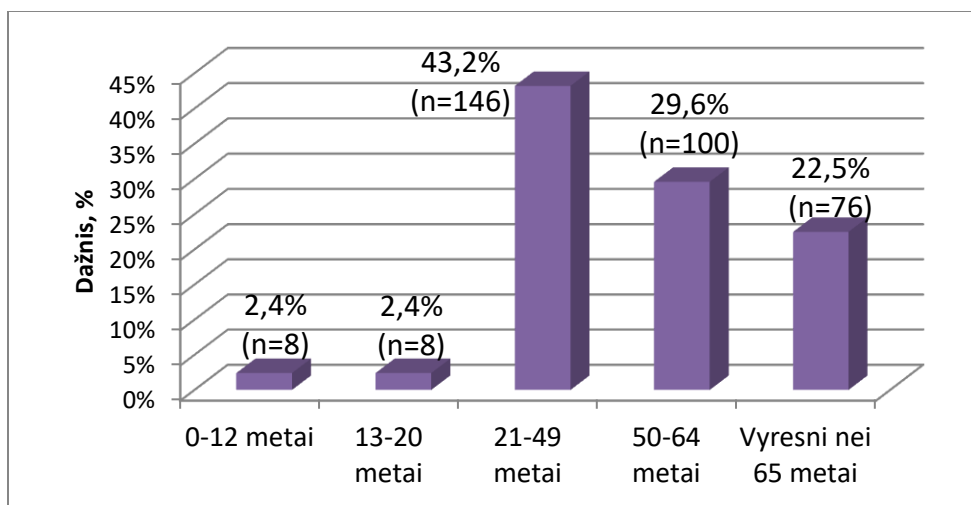
Tyrimo rezultatai rodo, kad tarp visų aptiktų sukėlėjų, *C. parapsilosis* buvo nustatytas 8,8% vyrų ir 11,7% moterų (19 pav.). *C. albicans* – 4,4% vyrų ir 6,6% moterų (20 pav.).



**19 pav.** *C. parapsilosis* ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,011$ ).

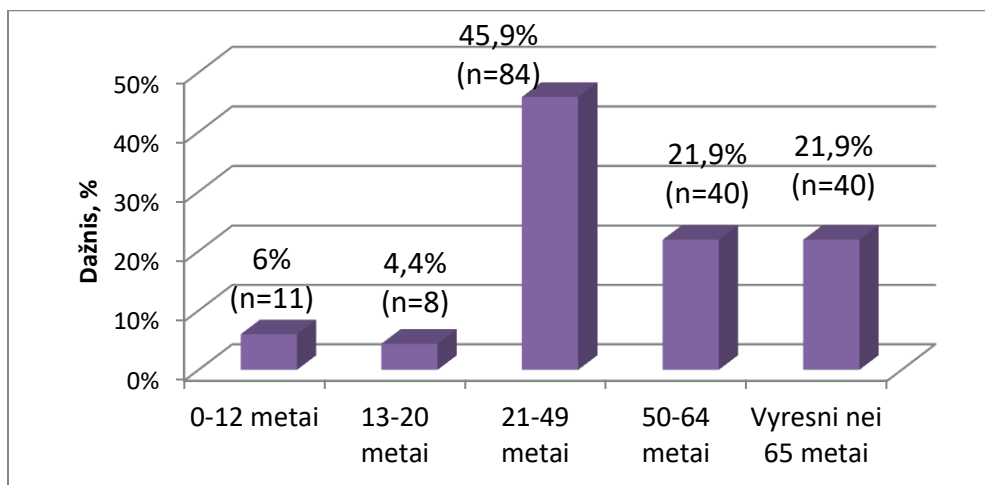
**20 pav.** *C. albicans* ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,013$ ).

Iš pateiktų 21 paveiksle duomenų matyti, kad *C. parapsilosis* paplitimas statistiškai reikšmingai priklausė nuo amžiaus grupės ( $p=0,001$ ), dažniausiai sukėlėjas buvo nustatomas 21-49 (43,2%) amžiaus grupėje, rečiau 50-64 (29,6%) amžiaus grupėje ir beveik neaptinkamas 0-12 ir 13-20 pacientų amžiaus grupėse (po 2,4%).



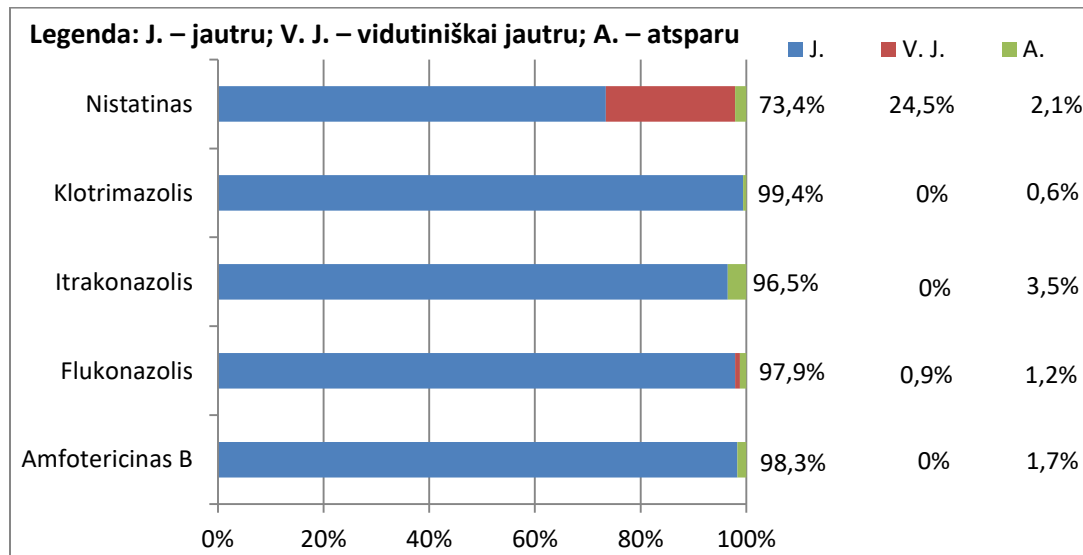
**21 pav.** *C. parapsilos* pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,001$ ).

Tyrimo metu buvo nustatyta, kad skirtumas tarp *C. albicans* išskyrimo skirtingose amžiaus grupėse buvo statistiškai nereikšmingas ( $p=0,361$ ), tačiau didžiausias grybo paplitimas buvo nustatytas 21-49 amžiaus pacientų grupėje (45,9%). 50-64 ir vyresnių nei 65 metų amžiaus grupėse paplitimas siekė po 21,9%. Mažiausias paplitimas buvo nustatytas 0-12 (6%) ir 13-20 (4,4%) amžiaus grupėse (22 pav.).



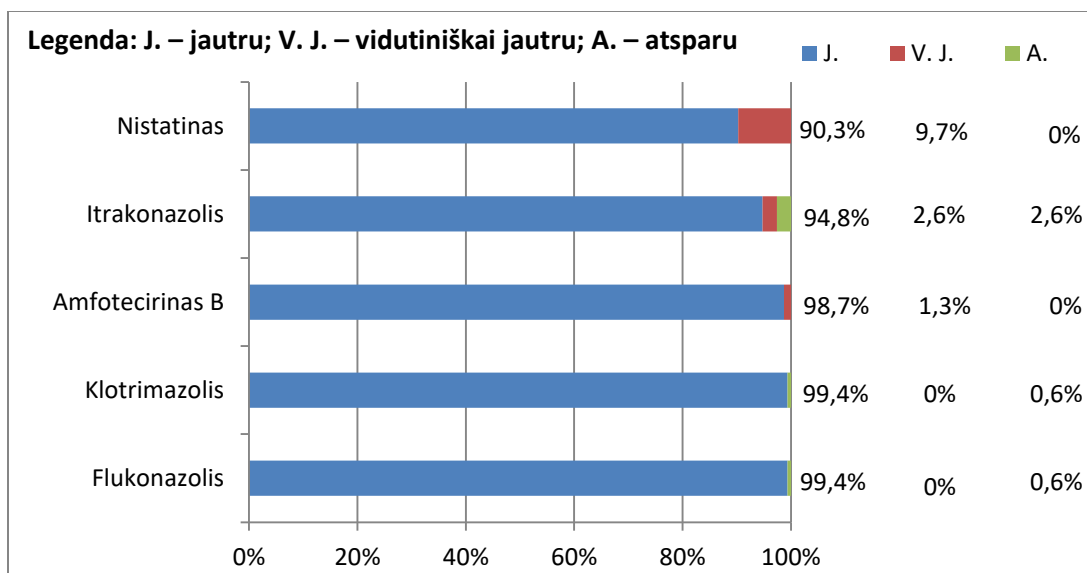
**22 pav.** *C. albicans* pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,361$ ).

Vertinant *C. parapsilosis* padermių jautrumą priešgrybinėms medžiagoms, nustatyta, kad vyrauja jautrios padermės. Jautrumas amfotericinui B siekė 98,3%, flukonazoliui 97,9%, itrakonazoliui 96,5%, klotrimazoliui 99,4%, nistatinui 73,4% (23 pav.).



**23 pav.** *C. parapsilosis* jautrumas priešgrybinėms medžiagoms.

Vertinant *C. albicans* padermių jautrumą priešgrybinėms medžiagoms, nustatyta, kad jautrumas flukonazoliui siekė 99,4%, klotrimazoliui 99,4%, amfotericinui B 98,7%, itrakonazoliui 94,8%, nistatinui 90,3% (24 pav.).

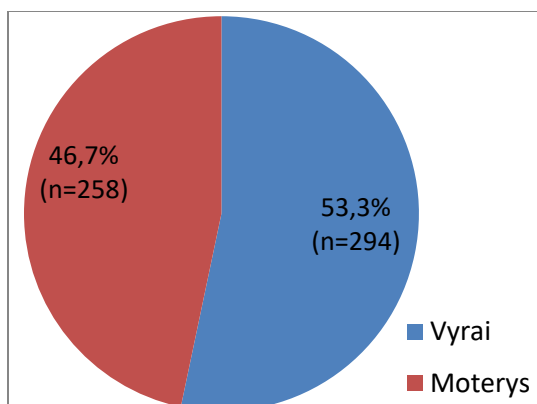


**24 pav.** *C. albicans* jautrumas priešgrybinėms medžiagoms.

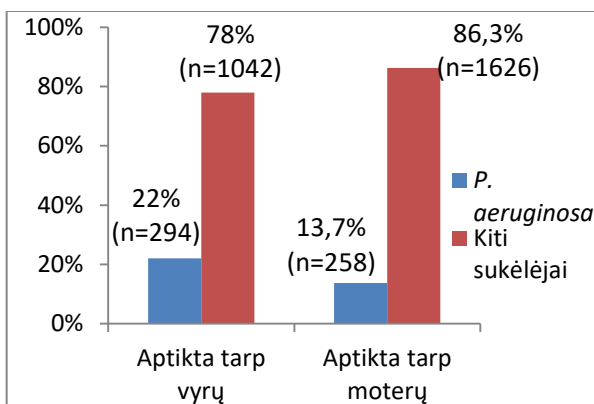
### **3.4.3. *Pseudomonas spp.* padermių analizė**

Tyrimo rezultatai atskleidžia, kad *Pseudomonas* buvo trečia dažniausiai išskiriama mikroorganizmų gentis – 18,2% (n=585). Kliniškai reikšmingiausias genties atstovas *Pseudomonas aeruginosa* – 17,1% (n=552) (10 lentelė).

Įvertinus *P. aeruginosa* pasiskirstymą pagal lytį, nustatyta, kad paplitimas statistiškai reikšmingai priklausė nuo lyties (p=0,001). Sukėlėjas dažniau buvo aptinkamas tarp vyrų nei moterų (vyr. –53,3%; mot. – 46,7%) (25 pav.). Tarp visų sukėlėjų, vyrams ir moterims aptikta atitinkamai 22% ir 13,7% (26 pav.).

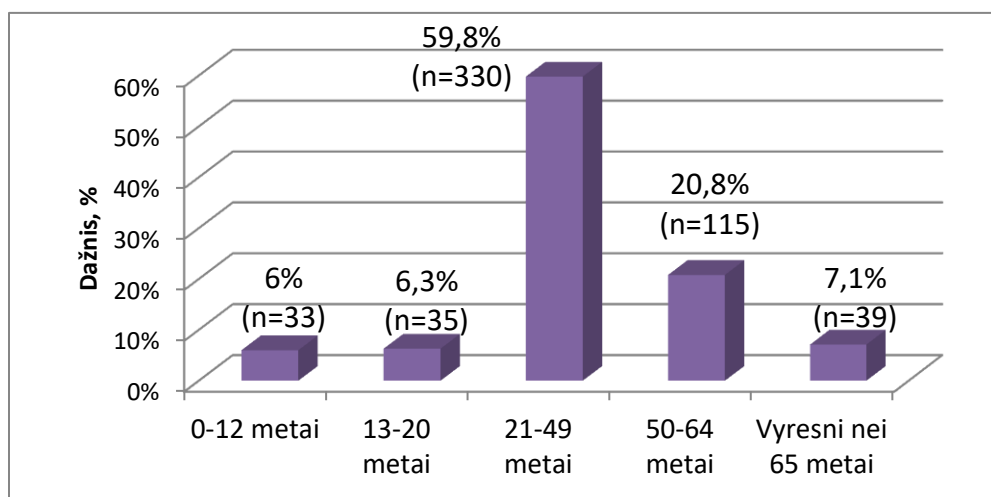


**25 pav.** *P. aeruginosa* pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,001$ ).



**26 pav.** *P. aeruginosa* ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,001$ ).

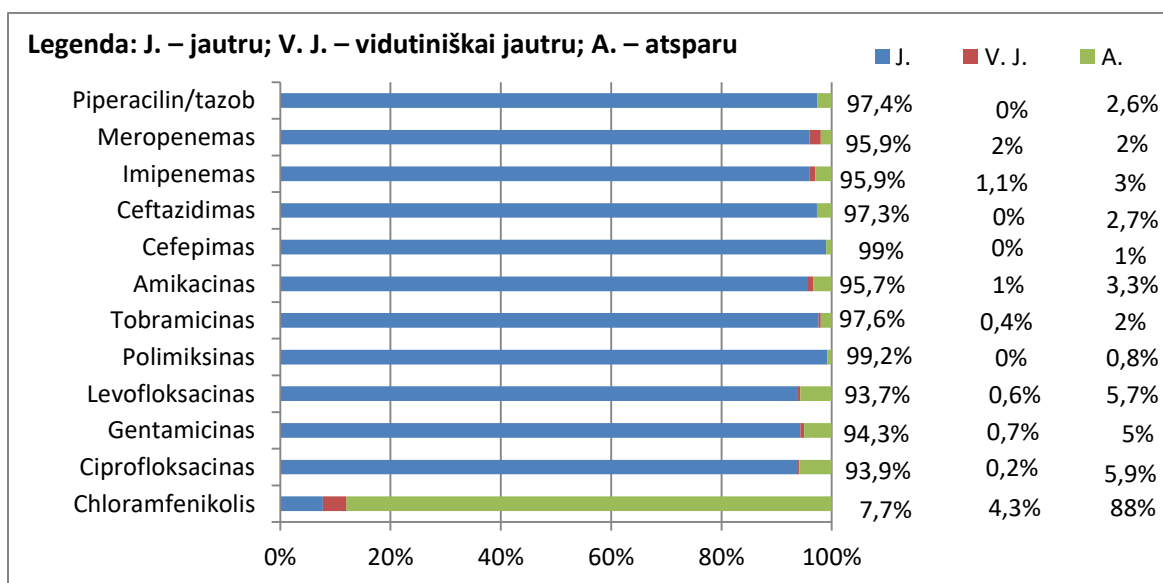
Tyrimo rezultatai rodo, kad *P. aeruginosa* dažniausiai buvo aptinkamas 21-49 pacientų amžiaus grupėje (59,8%), daug rečiau 50-64 amžiaus grupėje (20,8%), rečiausiai 0-12 amžiaus grupėje (6%). Skirtumas tarp sukėlėjo pasiskirstymo skirtingose amžiaus grupėse buvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,001$ ) (27 pav.).



**27 pav.** *P. aeruginosa* pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,001$ ).

Vertinant išskirtų *P. aeruginosa* padermių jautrumą antibakterinėms medžiagoms, nustatyta, kad vyrauja atsparios chloramfenikoliui (88%), tačiau jautrios polimiksinui (99,2%) padermės. Didžioji *P. aeruginosa* padermių dalis buvo jautri antipseudomoniniams  $\beta$ -laktaminiais antibiotikams (96,9%) – jautrumas cefepimui siekė 99%, ceftazidimui 97,3%,

imipenemui ir meropenemui po 95,9%, piperacilinui-tazobaktamui 97,4%. Tyrimo metu buvo nustatytas didelis išskirtų padermių jautrumas aminoglikozidams (95,9%) – jautrumas gentamicinui siekė 94,3%, tobramicinui 97,6%, amikacinui 95,7%. Kiek mažesnis jautrumas buvo nustatytas chinolonams (93,5%) – jautrumas ciprofloksacinui siekė 93,9%, levofloksacinui 93,7%. (28 pav.).

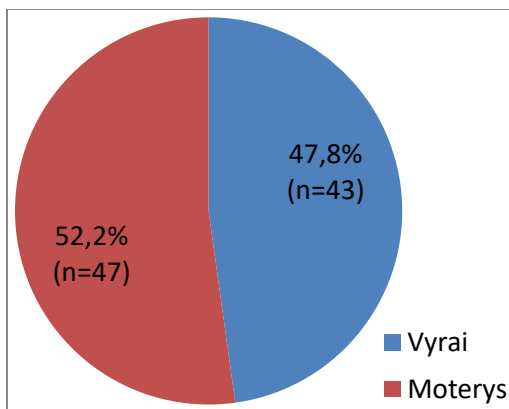


**28 pav.** *P. aeruginosa* jautrumas antibakterinėms medžiagoms.

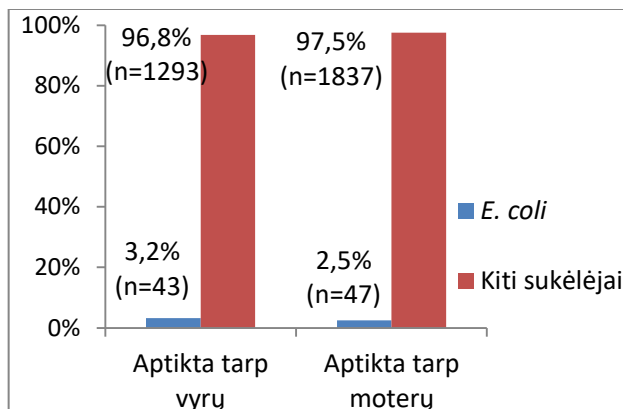
### 3.4.4. *Enterobacterales* padermių analizė

Tyrimo rezultatai parodė, kad antra pagal gausumą gramneigiamų bakterijų grupė – *Enterobacterales* šeimos atstovai (14,4%; n=464). *Escherichia coli* rūšies paplitimas tarp visų mikroorganizmų sudarė 2,8% (n=90). *Proteus spp.* paplitimas siekė 2,7% (n=87), o *Klebsiella spp.* – 3,4% (n=110). *Enterobacter spp.* sudarė 2,7% (n=88). *Citrobacter spp.* 2% (N=65) ir *Serratia marcescens* (0,7%; n=24) buvo aptinkami rečiau (10 lentelė).

Įvertinus *E. coli* pasiskirstymą pagal lytį, nustatyta, kad sukėlėjas buvo aptinkamas nežymiai dažniau tarp moterų (52,2%) nei tarp vyrų (47,8%), tačiau skirtumas statistiškai nereikšmingas ( $p=0,176$ ) (29 pav.). Tarp visų vyrams aptiktų sukėlėjų *E. coli* sudarė 3,2%, moterims – 2,5% (30 pav.).

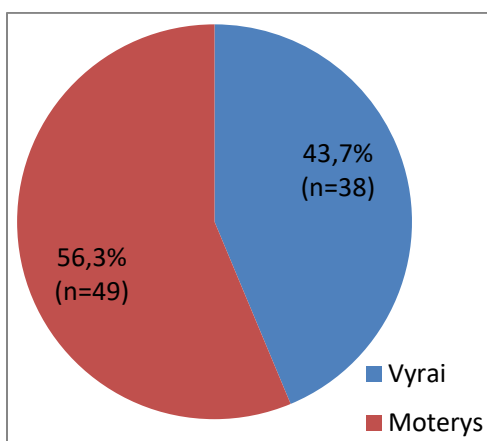


**29 pav.** *E. coli* pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,176$ ).

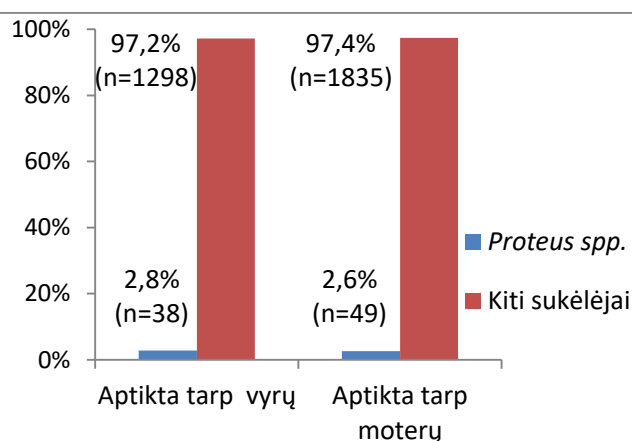


**30 pav.** *E. coli* ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,176$ ).

Tyrimo rezultatai parodė, kad *Proteus spp.* buvo dažniau aptinkamas tarp moterų nei vyrų (mot. – 56,3%; vyr. – 43,7%), tačiau skirtumas statistiškai nereikšmingas ( $p=0,591$ ) (31 pav.). *Proteus spp.* tarp visų sukėlėjų vyrams buvo aptiktas 2,8% atvejais, moterims – 2,6% (32 pav.).

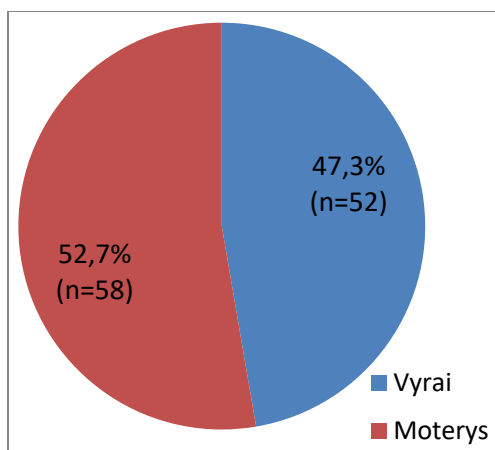


**31 pav.** *Proteus spp.* pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,591$ ).

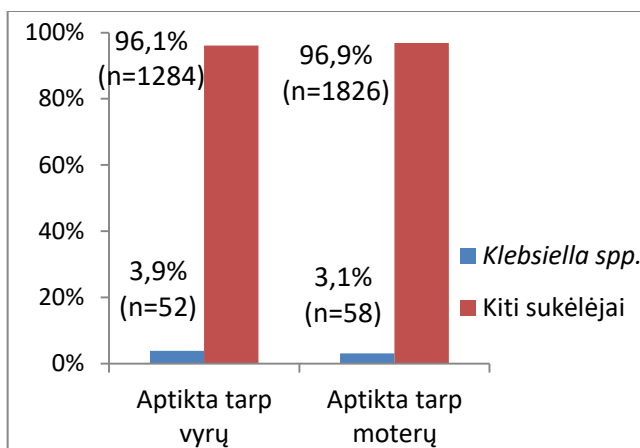


**32 pav.** *Proteus spp.* ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,591$ ).

Tyrimo metu nustatyta, kad *Klebsiella spp.* buvo dažniau aptinkama tarp moterų, tačiau skirtumas statistiškai nereikšmingas (mot. – 52,7%; vyr. – 47,3%;  $p=0,164$ ) (33 pav.). *Klebsiella spp.* tarp visų sukėlėjų vyrams buvo aptikta 3,9%, moterims – 3,1% atvejais (34 pav.).

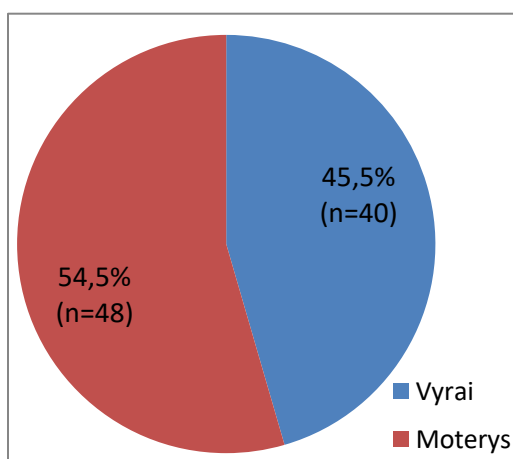


**33 pav.** *Klebsiella spp.* pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,164$ ).

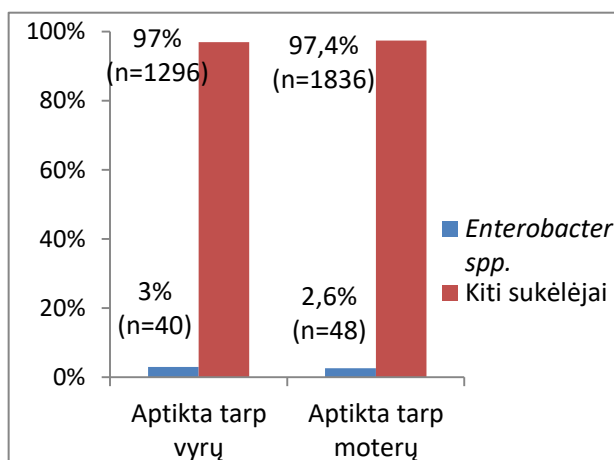


**34 pav.** *Klebsiella spp.* ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,164$ ).

Iš pateiktų duomenų matyti, kad *Enterobacter spp.* buvo dažniau aptinkamas tarp moterų, tačiau paplitimas nuo lyties nepriklauso (mot. – 54,5%; vyr. – 45,5%;  $p=0,376$ ) (35 pav.). Tarp visų aptiktų sukėlėjų, vyrams buvo nustatytas 3% atvejų, moterims 2,6% (36 pav.).



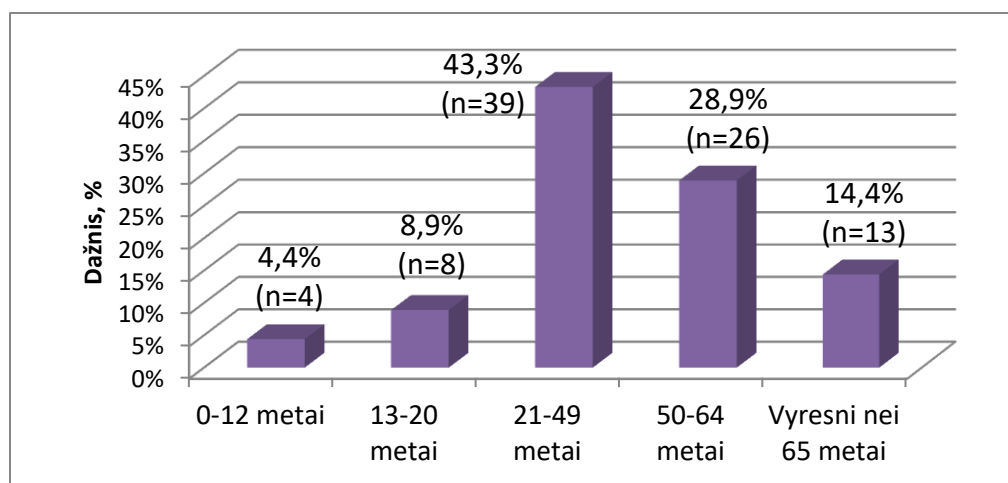
**35 pav.** *Enterobacter spp.* pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,376$ ).



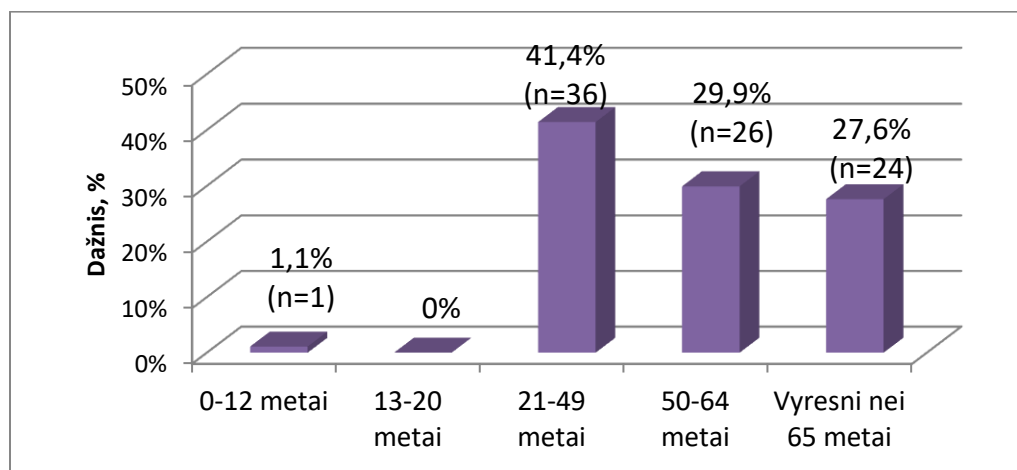
**36 pav.** *Enterobacter spp.* ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,376$ ).

Tyrimo rezultatai rodo, kad *E. coli* dažniausiai sukelia ausies uždegimą 21-49 amžiaus žmonėms (43,3%), sukėlėjas taip pat dažnai aptinkamas 50-64 amžiaus grupėje (28,9%), rečiausiai aptinkamas vaikų (0-12) tarpe (4,4%). Skirtumas tarp sukėlėjo pasiskirstymo skirtingose amžiaus grupėse buvo statistiškai nereikšmingas ( $p=0,216$ ) (37 pav.). Tyrimo metu

buvo nustatyta, kad *Proteus spp.* praktiškai neaptinkamas vaikams (0-12; 1,1%) ir paaugliams (13-20; 0%). Sukėlėjas dažniausiai buvo aptinkamas 21-49 metų grupėje (41,4%), paplitimas 50-64 ir vyresnių nei 65 metų amžiaus grupėse yra panašus (29,9%; 27,6%). Skirtumas tarp sukėlėjo pasiskirstymo skirtingose amžiaus grupėse buvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,003$ ) (38 pav.).



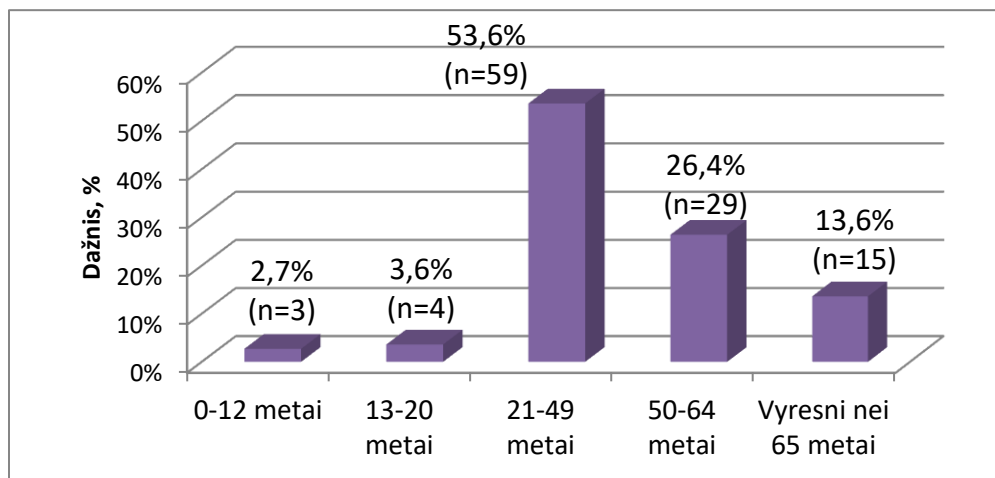
**37 pav.** *E. coli* pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,216$ ).



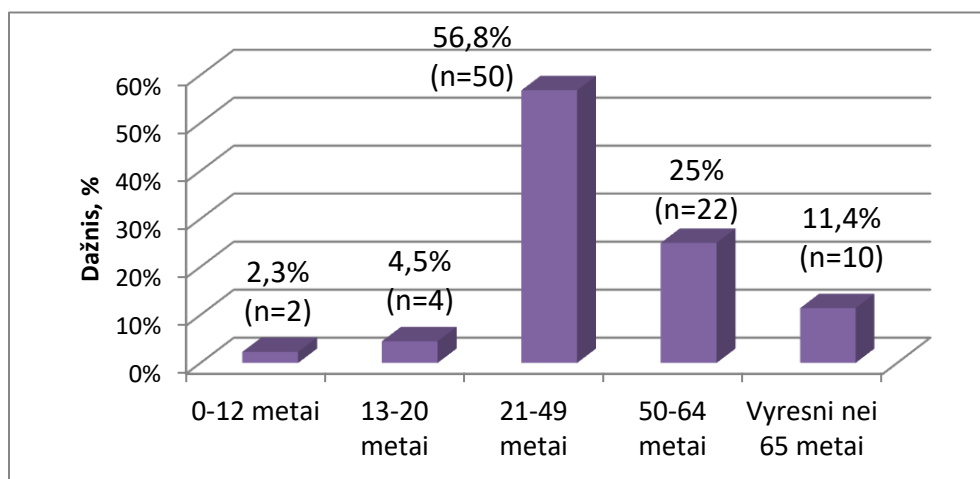
**38 pav.** *Proteus spp.* pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,003$ ).

Iš pateiktų duomenų matyti, kad didžiausias *Klebsiella spp.* paplitimas buvo užfiksuotas 21-49 metų amžiaus grupėje (53,6%). 50-64 metų pacientų grupėje paplitimas siekė 26,4%, o vyresnių

nei 65 metai buvo dvigubai mažesnis (13,6%). Tuo tarpu 0-12 (2,7%) ir 13-20 (3,6%) amžiaus grupėse sukėlėjas beveik nebuvo aptinkamas, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp sukėlėjo pasiskirstymo skirtingose amžiaus grupėse aptikta nebuvo ( $p=0,544$ ) (39 pav.). *Enterobacter spp.* paplitimas 21-49 pacientų amžiaus tarpe siekė 56,8%, mažiausias paplitimas buvo stebimas 0-12 amžiaus grupėje ir siekė 4,6%. Skirtumas tarp sukėlėjo pasiskirstymo skirtingose amžiaus grupėse buvo statistiškai nereikšmingas ( $p=0,361$ ) (40 pav.).

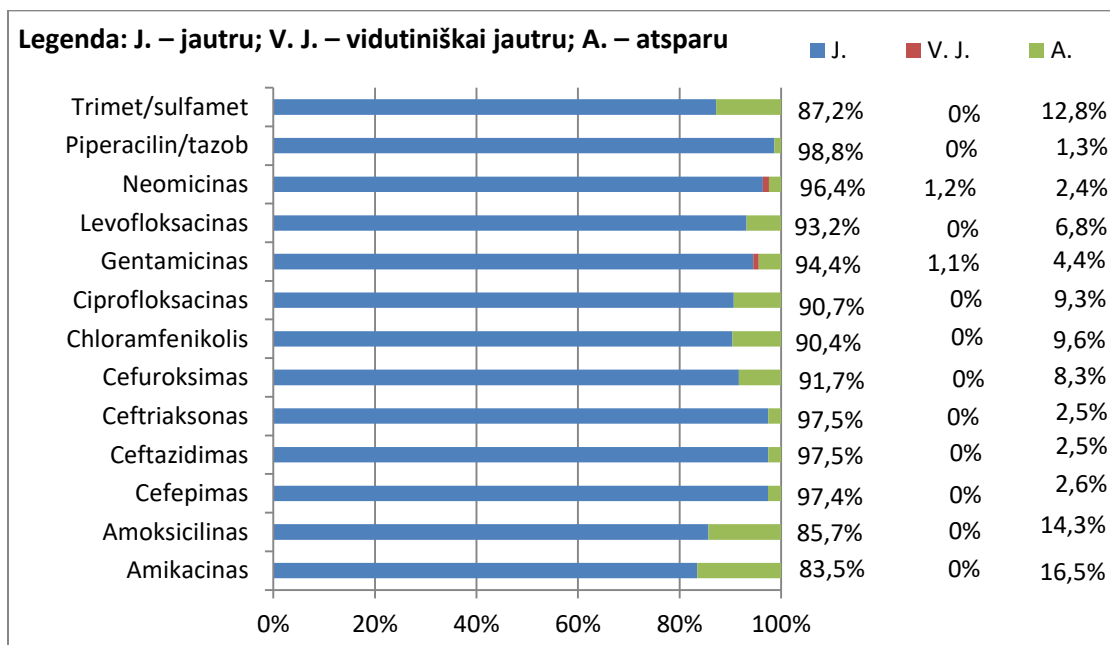


**39 pav** *Klebsiella spp.* pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,544$ ).



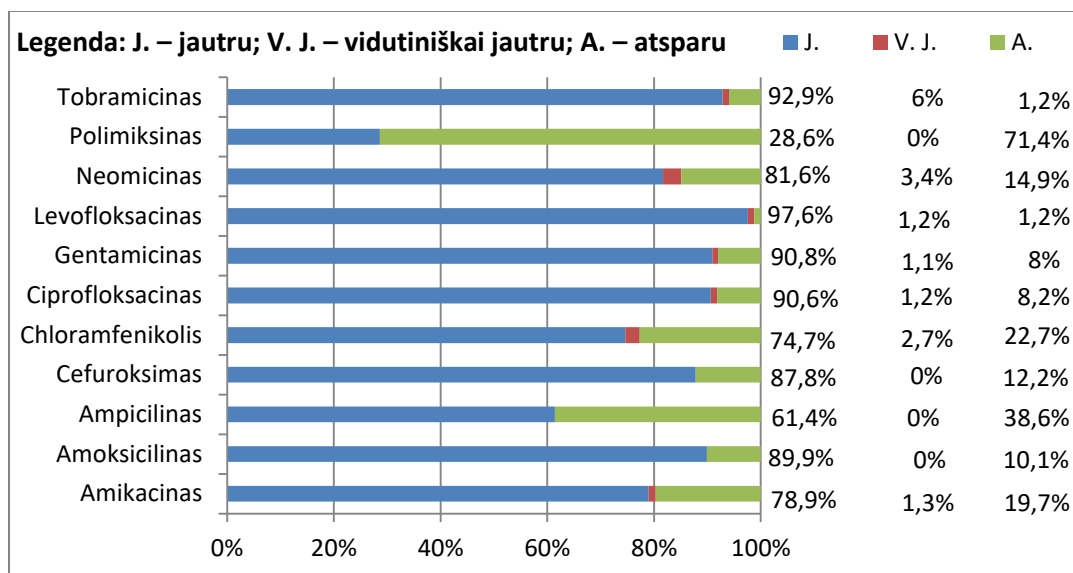
**40 pav** *Enterobacter spp.* pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,361$ ).

Ištirtos *E.coli* padermės buvo jautrios daugeliui  $\beta$ -laktminiamų antibiotikų – penicilinams ir cefalosporinams (jautrumas amoksicilinui/klavulaninei rūgščiai siekė 85,7%, cefepimui 97,4%, ceftazidimui ir ceftriaksonui po 97,5%, cefuroksimui 91,7%, piperacilinui-tazobaktamui 98,8%). Tyrimo metu buvo nustatyta, kad išskirtos *E. coli* padermės jautrios aminoglikozidams (92,2%) – jautrumas amikacinui siekė 83,5%, gentamicinui 94,4%, tobramicinui 98,7%. Kiek mažesnis buvo nustatytas *E. coli* padermių jautrumas chinolonams (91,9%) – jautrumas ciprofloksacinui siekia 90,7%, levofloksacinui 93,2% (41 pav.).



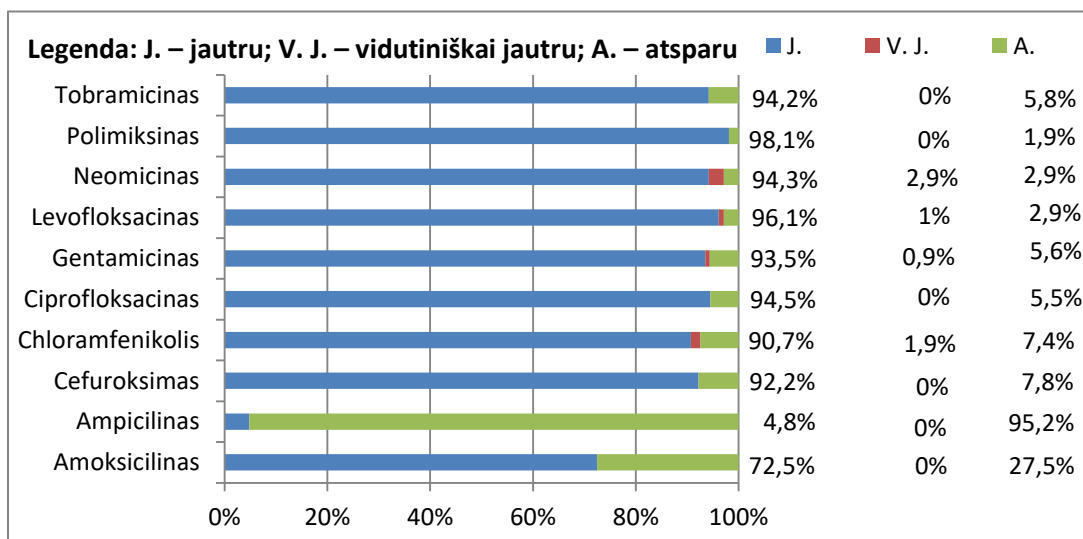
**41 pav.** *E.Coli* jautrumas antibakterinėms medžiagoms.

Vertinant *Proteus sp.* padermių jautrumą antibakterinėms vaistams, nustatyta, kad 71,4% išskirtų padermių buvo atsparios polimiksinui. Tuo tarpu dauguma padermių buvo jautrios  $\beta$ -laktaminiams antibakteriniams vaistams (79,7%) – jautrumas amoksicilinui/klavulaninei rūgščiai siekė 89,9%, cefuroksimui 87,8%, tačiau jautriu ampicilinui padermių buvo nustatyta tik 61,4%. Ištirtos padermės pasižymėjo jautrumu aminoglikozidams (85,8%) – jautrumas amikacinui siekė 78%, neomicinui 81,6%, o gentamicinui 90,8%, tobramicinui 92,9%. Tyrimo metu buvo nustatyta, kad didžioji dalis *Proteus spp.* padermių pasižymi dideliu jautrumu chinolonams (94,1%) – jautrumas ciprofloksacinui siekė 90,6%, levofloksacinui 97,6% (42 pav.).



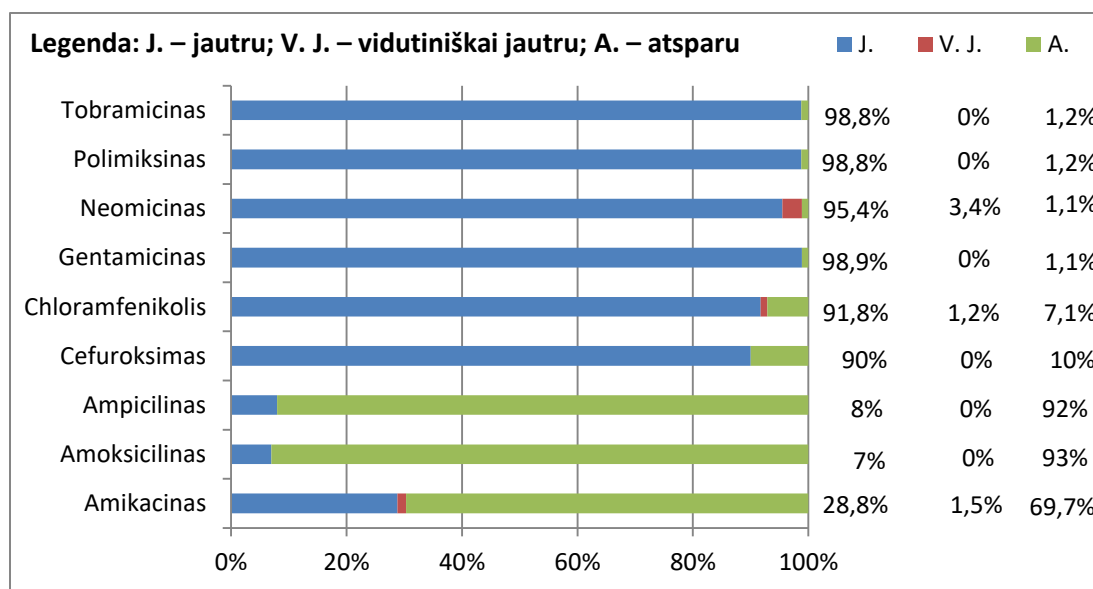
**42 pav.** *Proteus spp.* jautrumas antibakterinėms medžiagoms.

Tyrimo metu buvo nustatyta, kad išskirtos *Klebsiella spp.* padermės atsparios ampicilinui (95,2%), tačiau jautrios kitiems  $\beta$ -laktaminiams antibakteriniams vaistams (jautrumas amoksicilinui siekė 72,5%, o cefuroksimui 92,2%). Buvo nustatytas didelis ištirtų padermių jautrumas aminoglikozidams (94%) – jautrumas gentamicinui siekė 93,5%, neomicinui 94,3%, tobramicinui 94,2%. *Klebsiella spp.* padermių jautrumas chilononams buvo kiek mažesnis (95,3%) – jautrumas ciprofloksacinui siekė 94,5%, levofloksacinui 96,1% (43 pav.).



**43 pav.** *Klebsiella spp.* jautrumas antibakterinėms medžiagoms.

Vertinant *Enterobacter spp.* padermių jautrumą antibakterinėms medžiagoms, nustatyta, kad vyrauja atsparios penicilinams padermės (92,5%) (atsparumas amoksicilinui/klavulaninei rūgščiai siekė 93%, ampicilinui 92%). Tarp išskirtų *Enterobacter spp.* padermių 69,7% buvo atsparios amikacinui. Tuo tarpu jautrumas cefuroksimui siekė 90%, gentamicinui 98,9%, neomicinui 95,4%, tobramicinui 98,8%, jautrumas polimiksinui siekė 98,8% (44 pav.).

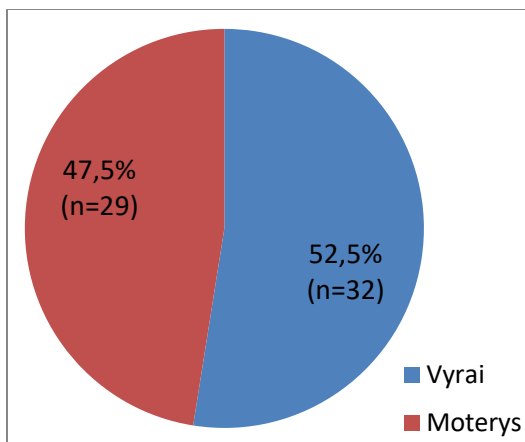


**44 pav.** *Enterobacter spp.* jautrumas antibakterinėms medžiagoms.

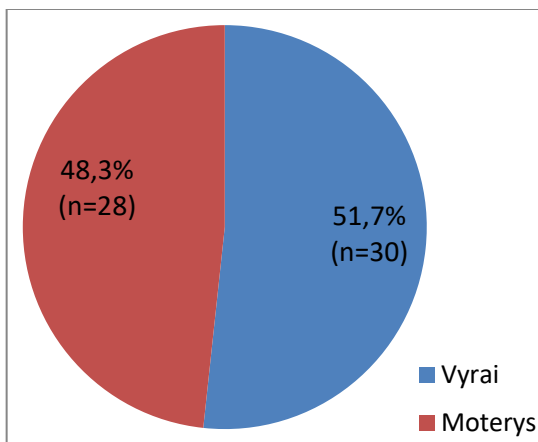
### 3.4.5. *Aspergillus spp.* padermių analizė

Tyrimo metu nustatyta, kad antra pagal išskirtų sukėlėjų skaičių grybų gentis – *Aspergillus*. Tarp visų aptiktų mikroorganizmų šios genties atstovų yra 5,9% (n=189). Didžiąją genties mikroorganizmų dalį sudarė *Aspergillus niger* – 2,2% (n=70) tarp visų aptiktų mikroorganizmų. *Aspergillus flavus* paplitimas siekė 1,9% (n=61), o *Aspergillus fumigatus* kiek mažiau – 1,8% (n=58) (10 lentelė).

*A. flavus* (vyr. – 52,5%; mot. – 47,5%) ir *A. fumigatus* (vyr. – 51,7%; mot. – 48,3%) buvo nežymiai dažniau aptinkami tarp vyrų nei moterų (45, 46 pav.), tačiau, skirtumas statistiškai nereikšmingas (atitinkamai  $p=0,063$  ir  $p=0,9$ ).

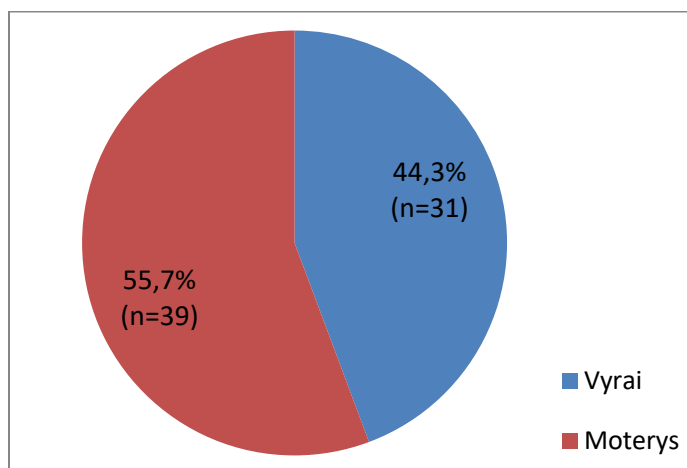


**45 pav.** *A. flavus* pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,063$ ).



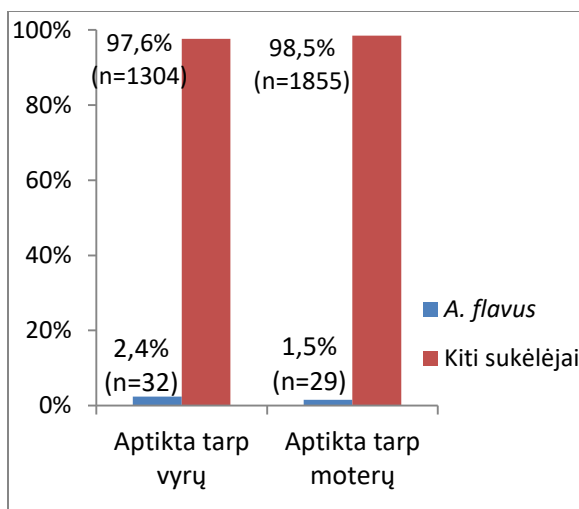
**46 pav.** *A. fumigatus* pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,9$ ).

Iš pateiktų duomenų matyti, kad *A. niger* dažniau išskiriamas tarp moterų nei vyrų (mot. – 55,7%; vyr. – 44,3%), bet skirtumas nėra statistiškai reikšmingas ( $p=0,558$ ) (47 pav.).

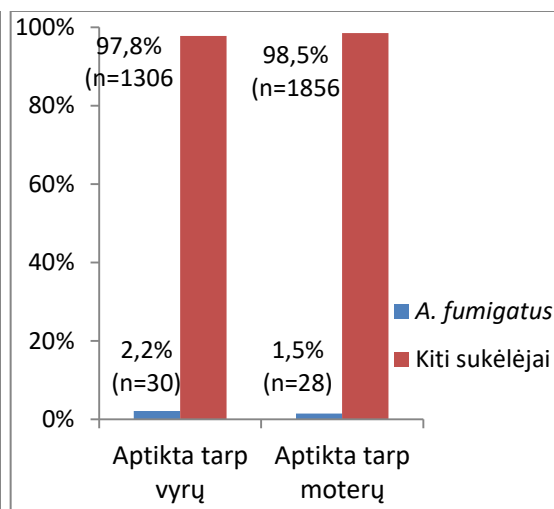


**47 pav.** *A. niger* pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,558$ ).

Tyrimo rezultatai rodo, kad *A. flavus* tarp visų sukėlėjų vyrams buvo aptiktas 2,4% atvejais, moterims – 1,5% (48 pav.). *A. fumigatus* tarp visų sukėlėjų vyrams buvo aptiktas 2,2% atvejais, moterims – 1,5% (49 pav.)

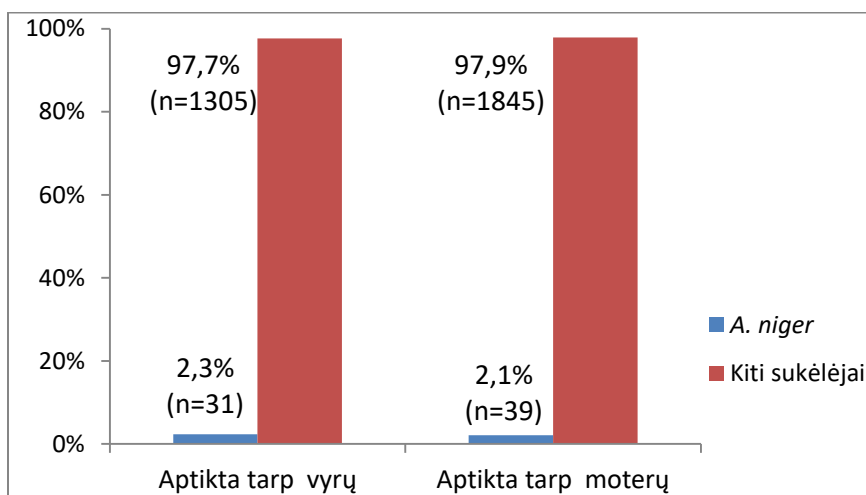


**48 pav.** *A. flavus* ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,063$ ).



**49 pav.** *A. fumigatus* ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,9$ ).

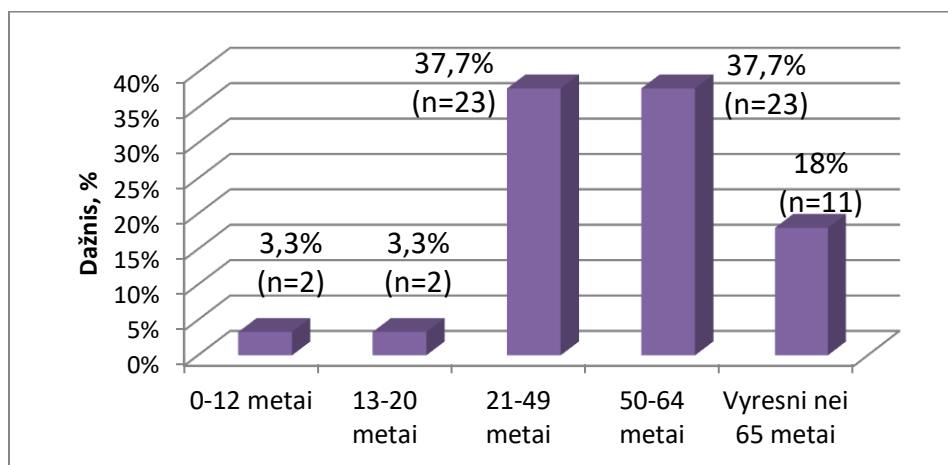
Tyrimo metu nustatyta, kad *A. niger* tarp visų sukėlėjų vyrams buvo aptiktas 2,3% atvejais, moterims – 2,1% (50 pav.).



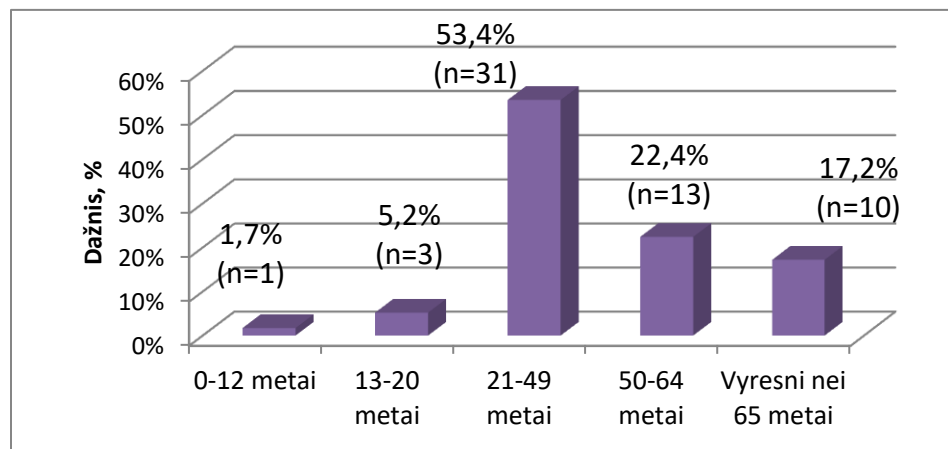
**50 pav.** *A. niger* ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,558$ ).

Tyrimo rezultatai rodo, kad *A. flavus* paplitimas tarp 21-49 ir 50-64 amžiaus žmonių buvo lygus ir siekė po 37,7%. Dvigubai mažesnis paplitimas tarp vyresnių nei 65 metai (18%), o mažiausias (3%) 0-12 ir 13-20 metų pacientų grupėse. Skirtumas tarp sukėlėjo pasiskirstymo skirtingose amžiaus grupėse buvo statistiškai nereikšmingas ( $p=0,131$ ) (51 pav.). *A. fumigatus*

paplitimas – 53,4% suaugusiųjų (21-49), 22,4% pagyvenusių (50-64), 17,2% vyresnių nei 65 metai bei 1,7% vaikų (1-12) grupėse. Skirtumas tarp sukėlėjo pasiskirstymo skirtingose amžiaus grupėse buvo statistiškai nereikšmingas ( $p=0,749$ ) (52 pav.).

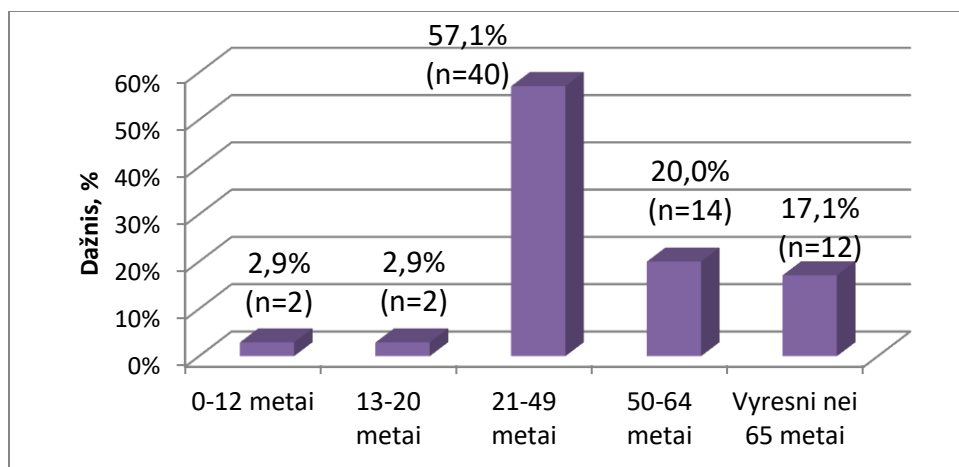


**51 pav.** *A. flavus* pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,131$ ).



**52 pav.** *A. fumigatus* pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,749$ ).

Tyrimo metu nustatyta, kad didžiausias *A. niger* paplitimas buvo 21-49 amžiaus grupėje (57,1%). Paplitimas 50-64 ir vyresnių nei 65 metai amžiaus grupėse nustatytas, atitinkamai – 20% ir 17,1%. Vaikų ir paauglių grupėse paplitimas buvo mažiausias (2,9%). Skirtumas tarp sukėlėjo pasiskirstymo skirtingose amžiaus grupėse buvo statistiškai nereikšmingas ( $p=0,577$ ) (53 pav.).

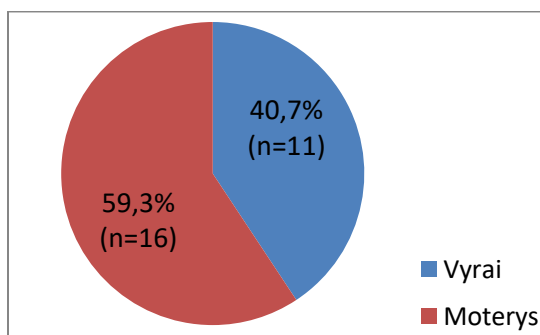


**53 pav.** *A. niger* pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,577$ ).

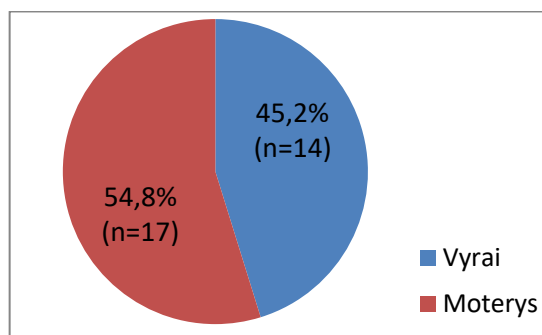
### 3.4.6. *Streptococcus spp.* padermių analizė

Tyrimo rezultatai rodo, kad antra pagal gausumą gramteigiamų bakterijų gentis – *Streptococcus*. Iš viso grupės atstovai tarp visų mikroorganizmų sudarė – 2,7% ( $n=86$ ). *Streptococcus pneumoniae* bakterijų buvo aptikta 0,4% ( $n=12$ ),  $\alpha$ -hemolizinių streptokokų – 0,1%, ( $n=3$ ). Tačiau, tiriant išorinį otitą, kliniškai reikšmingi yra  $\beta$ -hemoliziniai streptokokai. Tai yra – A grupės streptokokai – 0,8% ( $n=27$ ), B grupės streptokokai – 1% ( $n=31$ ), C grupės streptokokai – 0,4% ( $n=13$ ) (10 lentelė).

Iš pateiktų duomenų matyti, kad A (mot. – 59,3%; vyr. – 40,7%) ir B (mot. – 54,8%. vyr. – 45,2%) grupių streptokokai labiau paplitę tarp moterų nei vyrų, tačiau skirtumas statistiškai nereikšmingas (atitinkamai  $p=0,987$  ir  $p=0,627$ ) (54, 55 pav.).

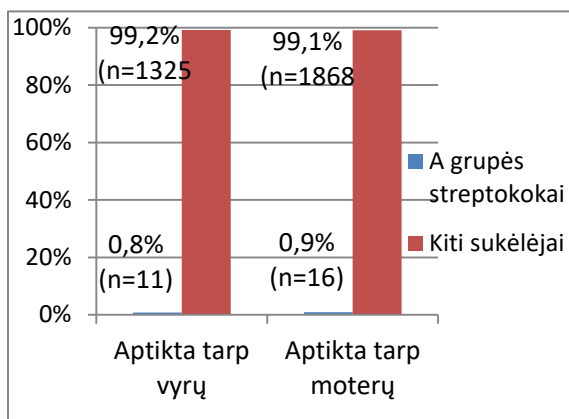


**54 pav.** A grupės streptokokų pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,987$ ).

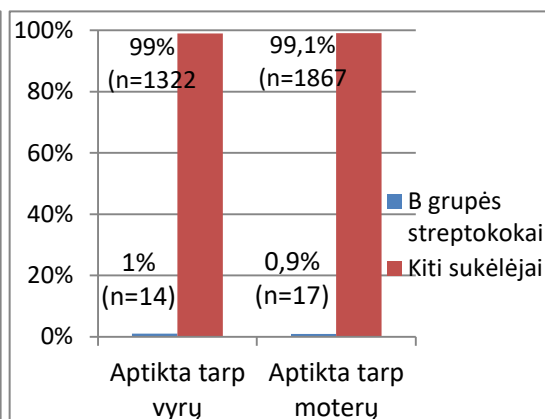


**55 pav.** B grupės streptokokų pasiskirstymas pagal lytį ( $p=0,627$ ).

Tyrimo metu nustatyta, kad A grupės streptokokai aptikti tarp 0,8% vyrų, 0,9% moterų, o B grupės – 1% vyrų, 0,9% moterų (56, 57 pav.).

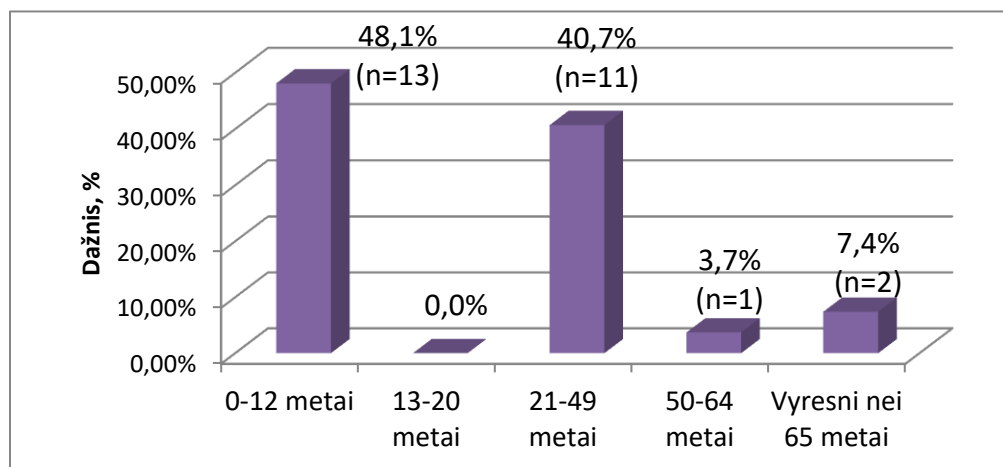


**56 pav.** A grupės streptokokų ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,987$ )



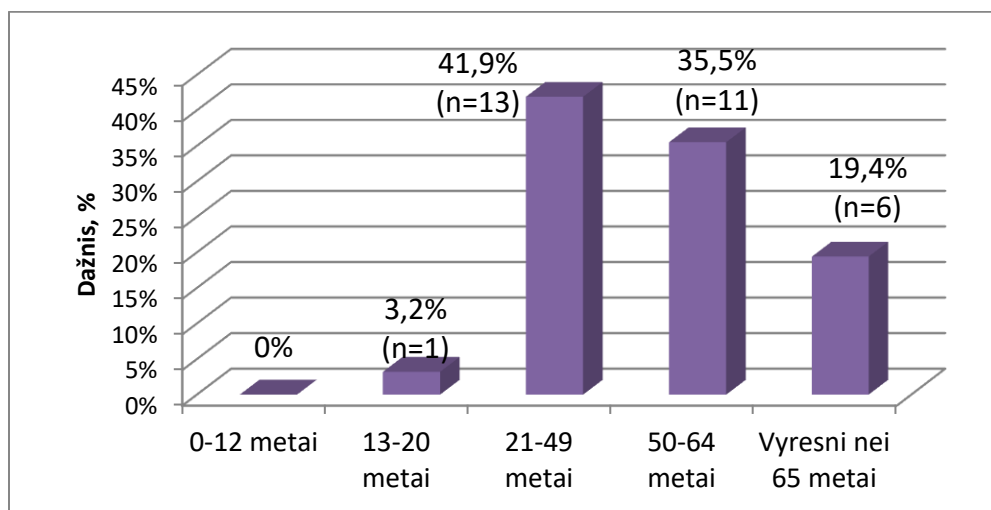
**57 pav.** B grupės streptokokų ir kitų sukėlėjų pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų ( $p=0,627$ )

Tyrimo rezultatai rodo, kad A grupės streptokokai labiausiai paplitę 0-12 amžiaus pacientų grupėje (48,1%), kiek mažesnis paplitimas buvo stebimas 21-49 amžiaus grupėje (40,7%), tuo tarpu 13-20 amžiaus grupėje, sukėlėjas nebuvo aptiktas nei vieno karto. Skirtumas tarp A grupės streptokokų pasiskirstymo skirtingose amžiaus grupėse buvo statistiškai reikšmingas ( $p=0,001$ ) (58 pav.).



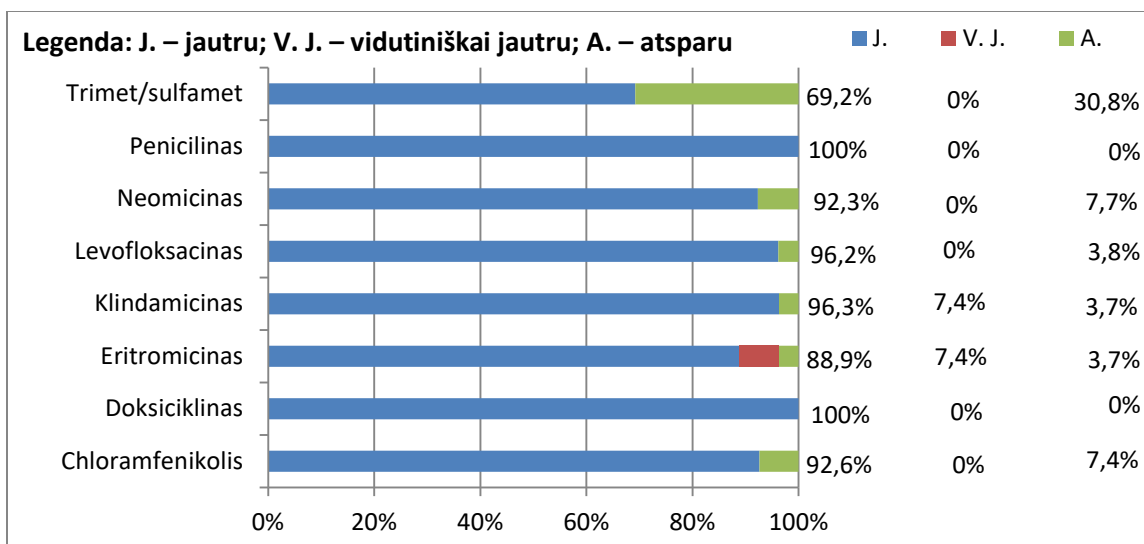
**58 pav.** A grupės streptokokų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,001$ ).

B grupės streptokokai labiausiai paplitę tarp 21-49 (41,9%) ir 50-64 (35,5%) amžiaus grupių pacientų, o 0-12 (0%) ir 13-20 (3,2%) beveik neišskiriami. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp B grupės streptokokų pasiskirstymo skirtingose amžiaus grupėse nebuvo aptikta ( $p=0,418$ ) (59 pav.).



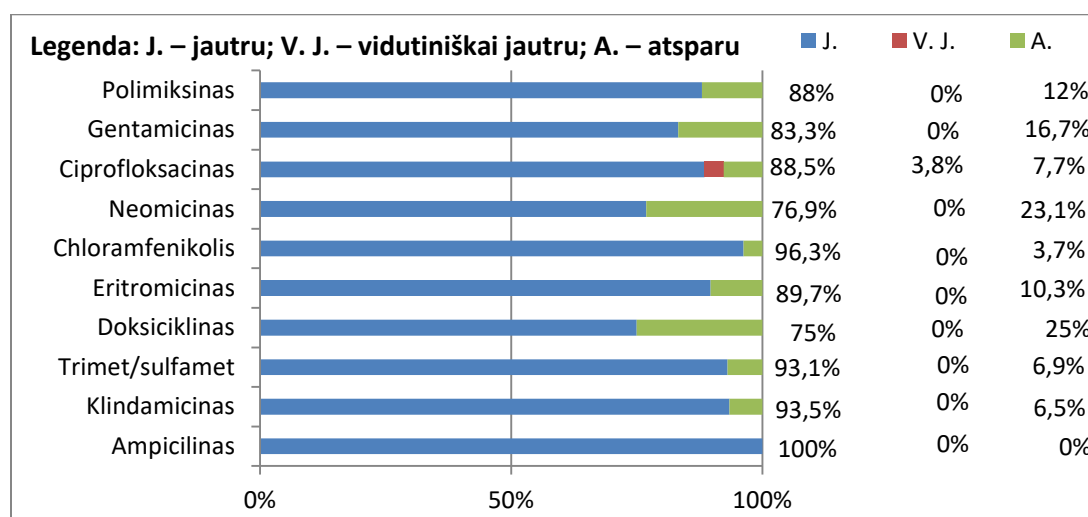
**59 pav.** B grupės streptokokų pasiskirstymas pagal amžiaus grupes ( $p=0,418$ )

Vertinant A grupės streptokokų jautrumą antibakterinėms medžiagoms, nustatyta, kad visos išskirtos padermės jautrios penicilinui (100%) ir doksiciklinui (100%). Išskirtų A grupės streptokokų padermių jautrumas chloramfenikoliui siekė 92,6%, eritromicinui 88,9%, klindamicinui 96,3%, levofloksacinui 96,2%, neomicinui 92,3%. Jautrių trimetoprimui-sulfametoksazoliui padermių buvo nustatyta 69,2% (60 pav.).



**60 pav.** A grupės streptokokų jautrumas antibakterinėms medžiagoms.

Tyrimo metu nustatyta, kad visos išskirtos B grupės streptokokų padermės jautrios ampicilinui (100%). Jautrumas kitoms antibakterinėms medžiagoms buvo kiek mažesnis ir siekė 93,5% klindamicinui, 89,7% eritromicinui, 96,3% chloramfenikoliui, 88,5% ciprofloksacinui, 88% polimiksinui. Ištirtų B grupės streptokokų padermių jautrumas aminoglikozidams siekė 78,4% – jautrumas neomicinui siekė 76,9%, gentamicinui 83,3%, doksiciklinui (75%) (61 pav.).



**61 pav.** B grupės streptokokų jautrumas antibakterinėms medžiagoms.

## 4. REZULTATŲ APTARIMAS

Pastaruoju metu išorinės ausies uždegimai sulaukia vis daug dėmesio, nes manoma, kad pasaulyje vienu metu išoriniu otitu serga apie 10% populiacijos. Apie 5-20% besikreipiantiems į otorinologijos kliniką, nustatomas išorinis otitas. Susirgimas yra labiau paplitęs šiltame ir drėgname klimate, todėl skirtingose geografinėse zonose ligos sukėlėjų paplitimas bei rūšių įvairovė skiriasi. Nepriklausomai nuo geografinės padėties riziką susirgti turi abiejų lyčių atstovai, įvairių rasių ar amžiaus, socialinės padėties žmonės [1, 110]. Tuo tarpu Lietuvoje iki šiol nebuvo atlikta tyrimų siekiant nustatyti ligos sukėlėjų paplitimą tarp skirtingų lyčių, amžiaus grupių. Nėra žinoma kokie išorinį otitą sukeliantys mikroorganizmai dominuoja. Skirtingos mikroorganizmų grupės reikalauja specifinių gydymo taktikų, kurios turi priklausyti nuo sukėlėjo rūšies bei jautrumo tyrimo antibakteriniams vaistams rezultatų. Taigi, kliniškai reikšmingų išorinį ausies uždegimą sukeliančių mikroorganizmų paplitimo Lietuvos teritorijoje nustatymas yra labai svarbus.

Mūsų tyrime analizuotų išorinį otitą sukeliančių mikroorganizmų paplitimas atitiko Richard M. Rosenfeld ir kitų bendraautorių tyrime suformuluotą išvadą, kad visame pasaulyje dominuoja *Pseudomonas aeruginosa* (paplitimas svyruoja nuo 20% iki 60%) ir *Staphylococcus aureus* (paplitimas svyruoja nuo 10% iki 70%) [13]. Retrospektyvinis tyrimas Rumunijoje parodė, jog dažniausi išorinio otito sukėlėjai yra *Staphylococcus aureus* (57%), *Pseudomonas aeruginosa* (22%), *E.coli* (7%), *Proteus spp.* (6%). n=59 [18]. Atlikus retrospektyvinę analizę Turkijoje nustatyta, kad dažniausiai aptinkamas sukėlėjas yra *Staphylococcus aureus* (24,34%). Net 30% visų aptiktų sukėlėjų sudarė grybai, iš kurių dažniausiai – *Candida spp.* (12,36%), *Aspergillus flavus* (4,87%). *Pseudomonas aeruginosa* sudarė 11.99% (n=267) [19]. A. Villedieu ir kitų bendraautorių yra atliktas išsamus išorinio otito tyrimas Jungtinėje Karalystėje. Buvo išanalizuoti 7770 sergančių ausies uždegimu duomenys. Nustatyta, kad labiausiai paplitęs sukėlėjas yra *Pseudomonas aeruginosa* (36%). Antras pagal paplitimo dažnį yra *S. aureus* (24%). Taip pat dažnai aptinkami grybai – *Aspergillus spp.* ir *Candida spp.* (18%), tuo tarpu *Enterobacterales* sudarė 17% [111]. Tunise buvo atliktas *Candida spp.* sukulto išorinio otito tyrimas. Nustatyta, kad labiausiai paplitę genties atstovai yra *C. parapsilosis* (61,5%) ir *C. albicans* (30,8%) [22]. Mūsų tyrimo metu buvo nustatyta, jog Lietuvos teritorijoje dažniausi išorinio otito sukėlėjai kaip ir visame pasaulyje yra – *S. aureus* (33,4%), *Pseudomonas*

*aeruginosa* (18,2%). *Enterobacterales* sudarė 14,4%. Grybai aptikti 24,6% atvejų, *Candida parapsilosis* paplitimas sudaro 10,5%, *Candida albicans* 5,7%. *Aspergillus* genties dažniausiai aptinkamas atstovas yra *A. niger* (2,2%). Vienose šalyse dažniausiai aptinkamas mikroorganizmas yra *S. aureus*, kitose *P. aeruginosa*. Mūsų tyrimo metu nustatyta, kad Lietuvos teritorijoje išorinį otitą dažniausiai sukelia *S. aureus*. Tokį tyrimo rezultatą gali lemti tai, jog Lietuvoje nemaža populiacijos dalis yra *S. aureus* nešiotojai. Lietuvoje atlikto tyrimo rezultatų duomenimis, 50,8% (n=273) suaugusių vilniečių yra *S. aureus* nešiotojai [112].

Daugelyje literatūros šaltinių nurodoma, kad didžiausias išorinio otito sergamumas yra fiksuojamas karštuoju metu laiku. Jau minėto A. Villedieu tyrimo metu nustatyta, kad *P. aeruginosa* sukeltas išorinio otito susirgimų pikas yra rugpjūčio-lapkričio mėnesiais [111]. Mūsų tyrime nebuvo analizuojamas konkrečių rūšių aptikimas skirtingais metų laikais, tačiau buvo apskaičiuotas visų išorinio otito atvejų pasiskirstymas pagal sezoniškumą. Rezultatai atitinka ką tik minėto tyrimo radinius. Didžiausias susirgimų dažnis yra užfiksuotas rudenį (29,2%). Kitais metų laikais susirgimų skaičius yra mažesnis ir svyruoja nuo 22,6% iki 24,3%. Toks didelis susirgimų skaičius rudenį galimas dėl to, jog didėja lietingų dienų skaičius, didėja aplinkos drėgmė. Palanki aplinkos temperatūra taip pat skatina spartesnę mikroorganizmų augimą ir didesnę patogeniškumą.

Mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad išorinio otito sukėlėjai buvo dažniau aptinkami tarp moterų (59,1%). Panašus pasiskirstymas stebimas ir Jungtinėje karalystėje [15]. Tokius rezultatus galima paaiškinti tuo, jog moterys dažniau atlieka higienines procedūras. Maudymasis duše, netaisyklingas ausų valymas, plaukų lako naudojimas – tai yra vieni iš ligos išsivystymo rizikos veiksnių. Prasanna Kumar savo apžvalginiame straipsnyje nurodo, kad besivystančiose šalyse išorinio otito paplitimas yra didesnis tarp vyrų. Įdomu tai, jog pats dažniausias besivystančiose šalyse išorinio otito sukėlėjas yra *Pseudomonas aeruginosa*, o mūsų tyrime šis mikroorganizmas taip pat buvo dažniau aptinkamas tarp vyrų (53,3%) [16]. Tuo tarpu *Candida parapsilosis* (65,4%) buvo dažniau aptinkami tarp moterų, kas atitiko M. Gargouri ir kitų bendraautorių tyrimo rezultatus, jog *Candida Albicans* ir *Candida parapsilosis* dažniau aptinkami tarp moterų (53,8%) [22].

Mūsų tyrimo pacientų amžiaus vidurkis siekia 44,5 metų. Didžiausias išorinio otito sukėlėjų paplitimas ir yra suaugusiųjų (21-49 metų) grupėje (49,1%). Daug mažesnis paplitimas

užfiksuotas 50-64 (24,3%) ir vyresnių nei 65 metai grupėse (16,6%). Mažiausias paplitimas stebimas tarp 13-20 amžiaus pacientų (4,5%) ir jaunesnių nei 12 metų (5,5%). Apžvalginio straipsnio apie piktybinio išorinio otito paplitimą besivystančiose šalyse autoriai pastebi, kad susirgimas labiausiai paplitęs tarp vyresnių nei 60 metai, ypač su nusilpusiu imunitetu. Antra dažniausiai ligos paveikiama grupė – kūdikiai [16]. Atliekant tyrimus Etiopijoje nustatyta, jog didžiausias sukėlėjų paplitimas yra tarp vaikų iki 5 metų [17]. Mūsų tyrimo metu išorinis otitas, tyrimą atlikti siuntusių gydytojų, nebuvo išskirtas į skirtingas formas. Taip pat nebuvo žinoma ar pacientai serga gretutinėmis ligomis, ypač diabetu ar ŽIV. Todėl galima daryti tik prielaidas, kodėl mūsų tyrimo ir kitose šalyse atliktų tyrimų rezultatai skiriasi. Kaip yra žinoma, karštas klimatas yra vienas pagrindinių išorinio otito išsivystymo rizikos veiksnių, ypač besivystančiose šalyse. Nuo didelių temperatūrų ir drėgmės kenčia visi gyventojai, tačiau vaikų klausomoji landa yra siauresnė nei suaugusiųjų, o imunitetas dar nepakankamai išsivystęs. Todėl vaikai serga dažniau. Lietuva yra išsidėsčiusi vidutinio klimato zonoje, taigi pagrindiniai išorinio otito išsivystymo rizikos veiksniai yra plaukimas atvirose telkiniuose, baseinuose, ausinių nešiojimas, ausų trauma. Galima daryti prielaidą, jog jauni žmonės ir suaugusieji dažniau nei vaikai lanko baseinus, nešioja ausines, valo ausis (dažnai netaisyklingai) ir todėl didesnis paplitimas užfiksuotas būtent 21-49 metų grupėje. Minėto A. Villedieu tyrimo metu nustatyta, kad *P. aeruginosa* didžiausias paplitimas užfiksuotas 45-65 metų pacientų grupėje ir siekia 25%. Toliau rikiuojasi vyresnių nei 65 metai grupė (19%) [111]. Mūsų tyrimo metu *P. aeruginosa* bakterija dažniausiai aptinkama 21-49 (59,8%) ir 50-64 (20,8%) amžiaus grupėse. Galima daryti prielaidą, kad amžius gali būti vienu iš rizikos veiksnių – vaikai turi nepilnai susiformavusį imunitetą, o vyresnio amžiaus žmonės dažnai serga įvairiomis gretutinėmis ligomis, kurios sekina, slopina imunitetą. Tačiau, šio rizikos faktoriaus reikšmingumas priklauso nuo geografinio regiono, bendro medicinos lygio šalyje. Taip pat svarbu paminėti tai, jog Europos šalyse išorinio otito paplitimo tarp skirtingų amžiaus grupių tyrimai praktiškai neatliekami, yra sukaupta mažai duomenų, kas apsunkina rezultatų palyginimą.

Etiopijoje buvo atliktas tyrimas kuriame buvo analizuojamas bakterijų jautrumas antibakteriniams vaistams. *E. coli* 71,4% atvejų buvo atsparios penicilinams – ampicilinui ir amoksicilinui/klavulaninei rūgščiai, o *Klebsiella spp.* 83,3% atvejų buvo atsparios ampicilinui. Mūsų tyrimo metu atsparių ampicilinui *E. coli* bakterijų skaičius siekia 31%, o atsparių

amoksisicilinui/klavulaninei rūgščiai tik 14,3%. *Klebsiella spp.* atsparumas ampicilinui siekia 95,2% [17]. E. Heward et al. atliko studijas Jungtinėje karalystėje. Mokslininkų komanda nustatė, jog *P. aeruginosa* 78,4% atvejų jautrios gentamicinui ir 97,7% ciprofloksacinui. *S. aureus* 100% jautrios gentamicinui. A grupės streptokokai 100% jautrūs penicilinui. Mūsų tyrimo metu nustatyta, jog *P. aeruginosa* 94,3% jautrios gentamicinui, 93,9% ciprofloksacinui. *S. aureus* jautrios gentamicinui 98,1%. A grupės streptokokai taip pat 100% jautrūs penicilinui. Galima daryti prielaidą, kad besivystančiose šalyse mikroorganizmai yra atsparesni vaistams, nei išsivysčiusiose šalyse. Tokius rezultatus galima paaiškinti bendru medicinos lygiu šalyse – kai yra vadovaujamosi racionalios antibakterinių vaistų vartojimo principais, vaistai yra efektyvesni ir atsparių sukėlėjų paplitimas visuomenėje yra mažesnis [114].

Gydomųjų lašų, naudojamų gydant išorinį otitą, sudėtyje dažnai yra neomicinas [107]. Analizuojant mūsų tyrimo rezultatus ir įvertinant kliniškai reikšmingų mikroorganizmų jautrumus dažnai skiriamams antibakteriniams vaistams stebima, jog *S. aureus* ir *E. coli* jautrumas aminoglikozidų atstovui neomicinui siekia 96,4%, *Proteus spp.* 81,6%, *Klebsiella spp.* 94,3%, A grupės streptokokų 92,3%. Dažnai vartojamų gydomųjų lašų sudėtyje kartu su neomicinu gali būti ir kitas antibakterinis vaistas – polimiksinas, kuris baktericidiškai veikia gramneigiamas bakterijas, ypač *P. aeruginosa*. Šių bakterijų jautrumas šiam vaistui siekia 99,2%, kai tuo tarpu *S. aureus* 96,7% atvejais atsparios polimiksinui. *Klebsiella spp.* jautrumas polimiksinui siekia 98,1%, o *Enterobacter* 98,8%. Taigi, šių antibakterinių vaistų pagrindu paruošti lašai yra veiksmingi, naikinant kliniškai reikšmingiausias bakterijas. Dar vienas populiarus plataus spektro antibakterinis vaistas – ciprofloksacinas [113]. *S. aureus* jautrumas ciprofloksacinui siekia 96,3%, *P. aeruginosa* 93,9%, *E. coli* 90,7%, *Proteus spp.* 90,6%, *Klebsiella spp.* 94,5%.

Antibakterinių vaistų atsparumo vystymosi prasme geriausiai yra skirti kuo siauresnio spektro vaistą, tačiau tai gali būti padaryta tik nustatius ligos sukėlėjo rūšį. Taigi, atsižvelgiant į tai, jog išorinį otitą sukeliančių mikroorganizmų rūšių įvairovė yra labai didelė, būtina ėminį ištirti mikrobiologiškai. Norint pradėti empirinį gydymą, turi būti skiriamas plataus veikimo antimikrobinis vaistas/vaistai. Gali būti naudojami neomicinas ir polimiksinas arba vienas labai plataus spektro vaistas – ciprofloksacinas. Identifikavus sukėlėjo rūšį ir ištyrus jautrumą antimikrobiniam vaistams, gydymo taktika turi būti koreguojama, parenkant siauresnio spektro

antimikrobinį vaistą. Kai sukėlėjas yra gramteigiama bakterija, vienas iš pasirinkimų gali būti makrolidai (eritromicinas) arba fuzidinas, klindamicinas, kai sukėlėjas yra gramneigiama bakterija – cefalosporinai (cefuroksimas, ceftazidimas, cefepimas) arba aminoglikozidai (neomicinas, tobramicinas). Mieliagrybių infekcijai gydyti dažnai naudojami flukonazolis ir itrakonazolis [107,113]. *Candida albicans* jautrumas flukanazoliui siekia 99,4%, o itrakonazoliui 94,8%. *Candida parapsilosis* jautrumas siekia 97,9%, o itrakonazoliui 96,5%.

## 5. IŠVADOS

1. Atlikus retrospektyvinę 2014-2018 metų duomenų analizę nustatyta, jog išorinis otitas dažniausiai diagnozuojamas suaugusiems, o iš jų dažniau moterims. Dažniausi sukėlėjai yra: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Candida spp.*, *Enterobacterales* padermės,  $\beta$ -hemoliziniai streptokokai.
2. Išorinio otito sukėlėjai jautrūs daugeliui antimikrobinių vaistų. *S. aureus* padermės jautrios penicilinams (99,4%), chinolonams (98,2%), aminoglikozidams (97,6%), tetraciklinams (97,2%), sulfanilamidams (99,1%), makrolidams (91,8%), linkozamidams (99,3%), tačiau atsparios polimiksinams (96,7%). *P. aeruginosa* padermės jautrios antipseudomoniniams  $\beta$ -laktaminiams antibiotikams (96,9%), chinolonams (93,8%), aminoglikozidams (95,9%), polimiksinams (99,2%). *Enterobacterales* padermės yra jautrios  $\beta$ -laktaminiams antibiotikams (84,4%), aminoglikozidams (90,6%), chinolonams (93,7%).
3. Rekomenduojama atlikti mikrobiologinį ištyrimą kiekvienam pacientui. Prieš pradedant empirinį gydymą, iš pradžių turi būti paimamas ėminys ir po to skiriamas plataus spektro antibakterinis vaistas, kuris veiktų gramteigiamas ir gramneigiamas bakterijas (pvz. neomicinas, polimiksinas arba ciprofloksacinas). Identifikavus sukėlėjo rūšį ir ištyrus jautrumą antimikrobiniams vaistams, gydymas turi būti koreguojamas, parenkant siauresnio spektro antimikrobinį vaistą.

# SANTRAUKA

## Išorinio otito sukėlėjų epidemiologinė analizė ir mikrobiologinė laboratorinė diagnostika

Šio **darbo tikslas** buvo atlikti retrospektyvinę išorinio otito sukėlėjų rūšių analizę, išnagrinėti jautrumą antimikrobiniais vaistams ir pateikti išorinio otito antimikrobinio gydymo taktikos rekomendacijas gydantiems gydytojams.

**Tyrimas atliktas** VšĮ VUL Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centre Mikrobiologijos laboratorijoje. Tyrimo metų buvo atlikta 3220 išorinio otito sukėlėjų, išskirtų iš 2406 pacientų retrospektyvinė analizė, nustatytos labiausiai paplitusios rūšys tarp skirtingos lyties ir amžiaus pacientų. Ėminys buvo išsėjamas į standžias mitybos terpes. Užaugintos grynos kolonijos buvo identifikuojamos MALDI-TOF masių spektrometrijos metodu. Galiausiai diskų difuzijos metodu buvo nustatytas išorinio otito sukėlėjų jautrumas antimikrobiniais vaistams.

Atlikus retrospektyvinę analizę **nustatyta**, kad išorinis otitas dažniausiai nustatomas suaugusiems (21-49 metų; 49,1%) ir moterims (59,1%). Dažniausiai nustatomi kliniškai reikšmingi išorinio otito sukėlėjai buvo: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Candida spp.*, *Enterobacterales* padermės,  $\beta$ -hemoliziniai streptokokai.

Išorinio otito sukėlėjai jautrūs daugeliui antimikrobinių vaistų. *S. aureus* padermės jautrios penicilinams (99,4%), chinolonams (98,2%), aminoglikozidams (97,6%), tetraciklinams (97,2%), sulfanilamidams (99,1%), makrolidams (91,8%), linkozamidams (99,3%), tačiau atsparios polimiksinams (96,7%). *P. aeruginosa* padermės jautrios  $\beta$ -laktaminiais antibiotikais (96,9%), chinolonams (93,8%), aminoglikozidams (95,9%), polimiksinams (99,2%). *Enterobacterales* padermės yra jautrios  $\beta$ -laktaminėms antibakterinėms medžiagoms (84,4%), aminoglikozidams (90,6%), chinolonams (93,7%).

**Rekomenduojama** atlikti mikrobiologinį ištyrimą kiekvienam pacientui: nustatyti sukėlėją ir jo jautrumą antimikrobiniais vaistams. Norint pradėti empirinį gydymą, iš pradžių turi būti paimamas ėminys ir tik tuomet skiriamas plataus spektro antibakterinis vaistas, kuris veiktų gramteigiamas ir gramneigiamas bakterijas. Gavus pasėlio ir antibiogramos rezultatus – gydymas turi būti koreguojamas.

**Raktažodžiai:** Išorinis otitas, išorinio otito sukėlėjai, išorinio otito sukėlėjų jautrumas antimikrobiniais vaistams.

## SUMMARY

### **Epidemiological analysis of otitis externa pathogens and microbiological laboratory diagnostics**

**The aim** of this study was to perform retrospective otitis externa pathogens analysis, to evaluate the prevalence of clinically relevant pathogens, species diversity, and to investigate their susceptibility to antibacterial drugs, to give recommendations to physicians on how to prescribe the medicine.

**The study was conducted** at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos Centre of Laboratory Medicine Microbiology Laboratory. A retrospective analysis of 3220 external otitis pathogens isolated from 2406 patients indicates the most common types among patients of different sex and age. The sample was inoculated into solid culture medium. Grown pure colonies were identified by MALDI-TOF mass spectrometry. Finally, the disk diffusion test was used to determine the antimicrobial susceptibility of otitis externa pathogens.

**The results** of this research showed that the otitis externa is most often found in adults (21-49 years; 49.1%) and women (59.1%). The most frequently identified clinically relevant otitis externa pathogens were: *S. aureus*,  $\beta$ -hemolytic *Streptococcus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacterales*, *Candida spp.*

Otitis externa pathogens are susceptible to wide range of antimicrobial drugs. *S. aureus* strains are sensitive to penicillins (99,4%), quinolones (98,2%), aminoglycosides (97,6%), tetracyclines (97,2%), sulfanilamides (99,1%), macrolides (91,8%), lincosamides (99,3%) but resistant to polymyxins (96,7%). *P. aeruginosa* strains are sensitive to  $\beta$ -lactam antibiotics (96,9%), quinolones (93,8%), aminoglycosides (95,9%), polymyxins (99,2%). *Enterobacterales* are sensitive to  $\beta$ -lactam antibiotics (84,4%), aminoglycosides (90,6%), quinolones (93,7%).

**It is recommended** to conduct microbiological testing in all cases: to identify the pathogen, to investigate susceptibility to antimicrobial drugs. In order to start an empirical treatment, the first step is to take a sample and then prescribe a wide range of antibacterial drugs that affect Gram-positive and Gram-negative bacteria. Treatment results should be adjusted after cell culture and antibacterial drugs susceptibility test results are obtained.

**Key words:** otitis externa, otitis externa pathogens, otitis externa pathogens susceptibility to antimicrobials.

## **PADĖKA**

Noriu padėkoti visiems kas prisidėjo ir padėjo ruošti šį magistrinį darbą. Nuoširdžiai dėkoju darbo vadovei dr. Silvijai Kiverytei už pagalbą, pastabas, patarimus bei suteiktas žinias. Dėkoju konsultantei laboratorinės medicinos gydytojai Rūtai Ambrazaitienei už pagalbą atliekant išorinio otito sukėlėjų tyrimus. Taip pat dėkoju visam Laboratorinės medicinos centro Mikrobiologijos laboratorijos kolektyvui už nuostabią darbo aplinką, pagalbą įsisavinant tyrimo metodiką ir kantrybę.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Hajioff D, Mackeith S. Otitis externa. BMJ Clinical evidence. 2015; vol. 510.
2. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision. Chapter VII; diseases of the ear and mastoid process; 2016.
3. Westby D, Fenton JE. A review of the treatment for otomycosis. Mesentery and Peritoneum. 2018.
4. The outer ear. Hearing loss. Hear- it. Prieiga per internetą <https://www.hear-it.org/The-outer-ear> žiūrėta 2018-10-09
5. Nuotrauka. Ausies sandara. Paimta iš <https://lt.wikipedia.org/wiki/Ausis> žiūrėta 2018-10-09
6. Osguthorpe JD, Nielsen R. Otitis externa: Review and clinical update. American academy of family physicians. 2006; vol. 74:1510-6.
7. Trojanowska A, Drop A, Trojanowski P, Rosinska-Bogusiewicz K, Klatka J, Bobek-Billewicz B. External and middle ear diseases: radiological diagnosis based on clinical signs and symptoms. 2012.
8. Mohs KE. The external auditory canal. Anatomy and physiology. Otolaryngol ClinNorth Am. 1996; 29:725-39
9. Nichols AW. Nonorthopaedic problems in the aquatic athlete. Clin Sports med. 1999; 18:395-411
10. Murtaza M, Patawari P, Sien M, Zinatara P. Acute otitis externa: pathophysiology, clinical presentation and treatment. IOSR Journal of dental and medical sciences. 2015; vol. 14: 2279-0861.
11. Aayush M, Sunil K. Role of pH of external auditory canal in acute otitis externa. Otolaryngol head and neck Surg. 2014; 66(1): 86-91.
12. Kumar P, Singh U. Malignant otitis externa a review. Sri Ramachandra medical college and research institute, India. 2015.

13. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, Roland PS, Simon GR, Kumar KA, *et al.* Clinical practise quideline: acute otytis externa. Otolaryngol head anr neck Surg.
14. Waitzman A. Otitis externa. Medscape. Drugs and diseases – Pediatrics surgery. 2019.
15. Murray H, Sahota B. Otitis externa. Teach me pediatrics. 2018.
16. Kumar SP, Ravikumar A, Somu L. Malignant otytis externa: an emerging scourge. Journal of clinical gerontology and geriatrics. 2013; 4:128-131.
17. Muluye D, Wondimeneh Y, Ferede G, Moges F, Nega T. Bacterial isolates and drug susceptibility patterns of ear discharge from patients with ear infection of Gondar. BMS ear, nose and throat disorders. 2013.
18. Cirpaci D, Goanta CM, Tusaliu M, Curuciu C, Budu VA. Microbial etiology of acute otitis externa – a one year study. Romanian Biotechnological letters. 2017; vol. 22.
19. Enoz M, Sevinc I, Lapena JF. Bacterial and fungal organisms in otitia externa patients without fungal infection risk factors in Erzurum, Turkey. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2009; 75(5).
20. Hamzany Y, Soudry E, Preis M. Fungal malignant external otitis. J Infect. 2011; 62(3):226-31
21. Walton J, Coulson C. Fungal malignant otitis externa with facial nerve palsy: tissue biopsy aids diagnosis. Case rep otolaryngol. 2014; 19238
22. Gargouri M, Koubaa T, Jmeaa TB, Marsit H, smaoui F, Marrakchi C, *et al.* Malignant otitis externa caused by *Candida*. 2014.
23. Durand ML. Malignant otitis externa. Infections of the ears, nose, throat and sinuses. 2018. pp. 115-131.

24. Hui CP. Acute otitis externa. Paediatr child health. 2013; 18(2): 96-101.
25. Waitzman A, Elluru R. Otitis externa. Pediatrics: surgery. 2018.
26. Ghanpur AD, Nayak DR, Chawla K, Shashidhar V, Singht R. Journal of clinical and diagnostic research. Comparison of microbiological flora in the external auditory canal of normale ar and an ear with Otitis externa. 2017; vol. 11(9).
27. Nuotrauka paimta iš Enthso.com Acute otitis externa. Prieiga per internetą <https://entsho.com/acute-otitis-externa/> Žiūrėta 2018-10-09.
28. Hatch JL, bauschard MJ, Nguyen SA, Lambert PER, Meyer TA, McRackan TR. Malignant otitis externa outcomes: a study of the Univesity Health System Consortium database. Annals of otology, rhinology and laryngology. 2018; vol.127(8): 514-520.
29. Rani AE, Haim G, Kleid S. Ephraim E. The significance of tissue biopsy for fungi in necrotizing otitis externa. Springer Nature. 2018.
30. Kaya I, Sezgin B, Sevinc E, Kerem O, Secan G, Cem B, *et al.* Malignant otitis externa: A retrospective analysis and treatment outcomes. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2018; vol. 56(2): 106-10.
31. Bhat V, Aziz A, Bhandary SK, Aroor R, Saldanha PM. Malignant otitis externa – a retrospective study of 15 patients treated in a Tertiary Healthcare centre. 2015.
32. Anwar K, Gohar MS. Otomycosis: clinical features, predisposing factors and treatment implications. Pak J Med Sci. 2014; vol. 30(3): 564-7
33. Jung J, Kim I, Moon S, Kim Y. otomycosis in immunocompetent patients: clinical and mycological features. 2017.
34. Prasad SC, Kotigadde S, Shekhar M. Primary otomycosis in the Indian subcontinent: predisponding factors, microbiology. Int J Microbiol. 2014; 1-9.

35. Nuotrauka. Otomycosis involving the left ear canal.  
<https://medtube.net/otorhinolaryngology/medical-videos/2835-otomycosis-involving-the-left-ear-canal>. Žiūrėta 2018-10-24.
36. Gharaghani M, Seifi Z, Mahmoudabadi Z. Otomycosis in Iran: a review. 2015; 179(5-6): 415-24.
37. Mohammad T, Abeer A, Mazen I. Otomycosis in Damascus, Syria: Etiology and clinical features. 2017; 3(3): 27-30.
38. Schweizer M, Herwaldt L. Gram positive bacteria – *Staphylococcus aureus*. Infectious Disease Advisor. 2017.
39. Herchline T. *Staphylococcal* infections. Medscape. Infectious diseases. 2018.
40. Baorto E. *Staphylococcus aureus* infection. Medscape. Pediatrics: general medicine. 2017.
41. Bush L, Perez M. *Staphylococcal* infections. MSD manual. Professional infectious diseases Gram-positive Cocci. 2017.
42. Aryal S. Biochemical test and identification of *Staphylococcus aureus*. Microbiologyinfo.com. 2015.
43. Karmakar A, Dua P, Ghosh C. Biochemical and molecular analysis of *Staphylococcus aureus* clinical isolates from hospitalized patients. Canadian Journal of infectious diseases and medical microbiology. 2016.
44. Bergeys manual of systematic bacteriology. The firmicutes. 2009; vol.3.
45. *Staphylococcus*. Bacteria genus. Encyclopaedia Britannica. 2017.
46. Giulieri S, Baines S, Guerillot R, Seemann T, Silva A, Massey R, et al. Genomic exploration of sequential clinical isolates reveals a distinctive molecular signature of persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia. Genome medicine. 2018.
47. Nichols H. All you need to know about MRSA. Medical news today 2017.

48. Kavanagh K, Lindsay E, Abusalem S. The incidence of MRSA infections in the United States: is a more comprehensive tracking system needed? Antimicrobial resistance and infection control. 2017.
49. Stark L. *Staphylococcus aureus* – aspects of pathogenesis and molecular epidemiology. Linköping University medical dissertation No. 1371. 2013.
50. Tong S, Joshua T, Eichenberg E, Holland T, Fowler V. *Staphylococcus aureus* infection: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and management. Journals ASM.org 2015; vol. 28.
51. Cafasso J. *Pseudomonas* infections. Health line. 2016.
52. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/pseudomonas.html> *Pseudomonas aeruginosa* in healthcare settings. (2014, May 7) žiūrėta 2018-12-05
53. Palleroni J. *Pseudomonas*. *Bergey Manual trust*. 2015.
54. Hajjartabar M. *Pseudomonas aeruginosa* isolated from otitis externa associated with recreational waters in some public swimming pools in Tehran. Iranian Journal of clinical infectious diseases. 2010; 5(3):142-151.
55. Hauser AR, Ozer E. *Pseudomona aeruginosa*. Nature reviews, 2011; vol. 9.
56. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. Drugs in context. 2018; 7.
57. Wu, W, Jin S. *Pseudomonas aeruginosa*. Molecular medical microbiology. 2015.
58. Planet P. In principles and practise of pediatric infectious disease. 2018.
59. Alhazmi A. *Pseudomonas aeruginosa* – Pathogenesis and pathogenic mechanisms. International journal of of biology. 2015; vol. 7.
60. Shankargouda P, Roopsa R, Barnali M, Sukumaran A. Clinical appearance of oral *Candida* infection and therapeutic strategies. 2015; vol. 6: 1391.

61. Magnuson JG. Potential role of RTA3 and GNP3 transport genes in the quorum sensing response of *Candida albicans*. Digital commons. 2015; 5.
62. Nobile CJ, Johnson AD. *Candida albicans* biofilms and human disease. Annual review of microbiology. 2015; vol. 69: 71-92
63. Saunte DM, Mrowietz I, Zachariae C. *Candida* infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin -17 inhibitors and their practical management. Hay. Br J Dermatol. 2017; 177:10-11.
64. Richards L. What is *Candida Albicans* ? The *Candida* diet. 2018.
65. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. Virulence. 2013; 4(2):119-28.
66. Jabra-Rizk MA, Kong E, Tsui C, Nguyern H, et al. *Candida albicans* pathogenesis: Fitting within the host-microbe damage response framework. Infection and Immunity. 2016; vol. 84:10.
67. Hobden C, Miller S, Melnick J and Adelbergs Medical microbiology 27<sup>th</sup> ed. Chapter 15. *Enterobacteriaceae*.
68. Lupo A, Papp-Wallace KM, Sendi P, et al. Non-phenotypic tests to detect and characterize antibiotic resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae*. Diagn. Microbial. Infec. Dis. 2013; 77(3): 179-194.
69. Donnenberg M. Mendell, Douglas and Bennets Principles and practice of infectious diseases. 2015. P. 2503.
70. Antimicrobial resistance global report on surveillance. Geneva: World Health organization. 2014.
71. Jenkins C, Brisse S. Infectious disease. Section 1. Introduce to infectious disease. 2017

72. Pang F, Jia X, Zhao Q, Zhang Y. Factors associated to prevalence and treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a seven years retrospective study in three tertiary care hospitals. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2018; 17:13.
73. Nordqvist C. *E. coli* infection: symptoms, causes and treatment. *Medical news today*. 2017. Prieiga per internetą <https://www.medicalnewstoday.com/articles/68511.php> Žiūrėta 2019-01-21.
74. Can you go to Urgent care for an *E. coli* infection ? Prieiga per internetą <https://www.solvehealth.com/blog/can-you-go-to-urgent-care-for-an-e-coli-infection> Žiūrėta 2019-01-21.
75. Kibret M. Antimicrobial susceptibility patterns of *E. coli* from clinical sources in northeast Ethiopia. *African Health sciences*. 2011; 11(S1): S40-S45.
76. Kiakojuri K, Omran S, Jalili B, Hajiahmadi M. Bacterial otitis externa in patients attending an ENT clinic in Babol, North of Iran. *Jundishapur J microbiol*. 2016; 9(2): e23093.
77. Melton-Celsa A. Shiga toxin (Stx) classification, structure, and function. *Microbiol. Spectr*. 2014; 2(2).
78. *E. coli* pathogenesis. Prieiga per internetą. <http://www.ecl-lab.ca/en/ecoli/pathogenesis.asp> Žiūrėta 2019-01-22.
79. Calderwood SB. Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects. 2016; topic No. 479.
80. Schmiedel J, Falganhauer L, Domann E, et al. Multiresistant extended-spectrum  $\beta$ lactamaseproducing *Enterobacteriaceae* from humans, companion animals and horses in central Hesse, germany. *BMS microbiology*. 2014; 14:187.
81. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of ESBL – producing *Enterobacteriaceae* in blood cultures, *emerging infections diseases*. 2015; 21(3).

82. Gonzales G. *Proteus* infections. Medscape. 2018.
83. Foris LA, Snowden J. *Proteus mirabilis* infections. St. Georges University StatPearls publishing. 2018.
84. Trivedi MK, Branton A, Trivedi D, Nayak G, Mondal SC. Phenotyping and genotyping characterization of *Proteus vulgaris* after biofield treatment. International journal of genetics and genomics. 2015; 3(6): 66-73.
85. Kus JV. Infections due to *Citrobacter* and *Enterobacter*. Reference module in Biomedical science. 2014.
86. Cunningham DJ, Leber A. Principles and practise of pediatric infectious diseases. 2018. *Enterobacter*, *Cronobacter* and *Pantoea* species. Pp. 824-827.
87. Davin-Regli A, Pages J. *Enterobacter arogenes* and *Enterobacter cloacae*; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. Frontiers in Microbiology. 2015; Article No. 392; vol 6.
88. Calfee DP. Recent advances in the understanding and management of *Klebsiella pneumoniae*. F1000 Research, 2017; 6:1760.
89. Qureshi S. *Klebsiella* infections. Medscape. 2018.
90. Singh CL, Cariappa C, Mandreep K. *Klebsiella oxytoca*: an emerging pathogen ? medical journal MedForceIndia. 2016; s59-s61.
91. Aspergiliozės prevencijos metodinės rekomendacijos. Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras. 2014.
92. Veerdonk F, Gresnigt M, Romani L, Netea M, Latge J. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. Nature reviews Microbiology. 2017; vol.15: 661-674.
93. Fang. W, Latge JP. Microbe profile: *Aspergillus fumigatus*: saprotrophic and opportunistic gungal pathogen. Microbiology. 2018; 164: 1009-1011.

94. Sabino R, Simoes H, Verissimo C. Detection of deep fungal infections: a polyphasic approach. J. Med. Microbiol. 2018.
95. Bandres MV, Sharma S. *Aspergillus fumigatus*. Baptist regional medical centre. 2018.
96. Ninkovic G, Dullo N, Sanders C. Microbiology of otitis externa in the secondary care in United Kingdom and antimicrobial sensitivity. 2008; vol.35: 480-484.
97. Morris G. Foodborne infections and intoxications. 2013. Pp. 223-227.
98. Haslam D, Gemell J. Principles and practise of pediatric infectious diseases. 2018. Pp. 712-738.
99. Gaurab Karki. Classification of streptococcus. 2017. <http://www.onlinebiologynotes.com/classification-of-streptococcus/> žiūrėta 2019-01-25
100. Bryant A, Stevens D. Principles and practise of infectious diseases. 2015; vol.2 pp. 2285-2299.
101. Tankeshwar Acharya. Virulence factors of streptococcus pyogenes and their roles. 2016. <https://microbeonline.com/virulence-factors-streptococcus-pyogenes-roles/>. žiūrėta 2019.01-28
102. Doerr S. Group B streptococcus infection. MedicineNet.com 2016.
103. Chukwu M, Mavengwa R, Monyama C, Bolukaoto J, Lebelo S, et al. Atnigenic distribution of Streptococcus agalactiae isolates from pregnant women at Garankuwa hospital. Germs. 2015; 5(4): 125-133.
104. Nomura F. Proteome-based bacterial identification using matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (Maldi-TOF MS): A revolutionary shift in clinical diagnostic microbiology. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – proteins and proteomics. 2015; vol. 1854; pp. 528-537.
105. UK standards for microbiology investigations. Investigation of ear infections and associated specimens. 2014

106. Jautrumo antimikrobinėms medžiagoms tyrimai. EUCAST ekspertų antimikrobinio jautrumo tyrimų taisyklės. 2012.
107. American academy of otolaryngology – head and neck surgery foundation. Clinical practise quideline: acute otitis externa. 2014.
108. Health service executive. Ear infection, outer. Prieiga per internetą: <https://www.hse.ie/eng/health/az/e/ear-infection,-outer/diagnosing-otitis-externa.html> Žiūrėta 2019-01-28.
109. Bradley W, Kesser MD. External otitis (swimmers ear). Department of otolaryngology – head and neck surgery, University of Virginia School of medicine. 2018.
110. Adegbiyi WA, Aremu SK, Olatoke F. Epidemiology of otitis externa in developing country. International journal of recent scientific research. 2017; Vol. 8; pp. 18023-18027.
111. Villedieu A, Papesh E, Weinberg E, Teare L, Radhakrishnan J, Elamin F. Seasonal variation of *Pseudomonas aeruginosa* in culture positive otitis externa in South East England. 2018; vol.146; pp. 1811-1812.
112. Kirkliauskienė A, Ambrozaitis A, Skov RL, Frimodt-Moller N. The prevalence of *Staphylococcus aureus* nose and throat carriage by healthy adults. Visuomenės sveikata. 2010.
113. Ear nose and throat infections antibiotic guidelines. Antibiotic steering committee additional author: DCSS and Tertiary medicine. Expiry date: 2021.
114. Heward E, Cullen M, Hobson J. Microbiology and antimicrobial susceptibility of otitis externa: a changing pattern of antimicrobial resistance. The journal of laryngology and otology. 2018; vol. 132; pp. 314-317.

# PRIEDAI

## Priedas 1. Leidimas atlikti tyrimą.



VIEŠOJI ĮSTAIGA  
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ  
SANTAROS KLINIKOS

DUOMENYS NEBUS SIUNČIAMAS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Dekanui prof. A. Utkui  
[mf@mf.vu.lt](mailto:mf@mf.vu.lt)

2019-01-14 Nr. 3R-595  
Į 2019-02-01 Nr. GR-693

[j.koncevskij@gmail.com](mailto:j.koncevskij@gmail.com)

### DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Medicinos biologijos II kurso studentas **Jevgenij Končevskij** rengdamas mokslinį darbą „Išorinio otito mikrobiologinės diagnostikos metodų taikymas“ atliktų nuasmenintų duomenų analizę, retrospektyviai surinktų iš medicinos dokumentų, esančių įstaigoje. Už studentui teikiamų duomenų nuasmeninimą, apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė S. Kiverytė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas. Tyrimo rezultatai skelbiami tik apibendrinti.

Jungtinių kompetencijų ir biomedicininų  
tyrimų centro vadovė

Elena Jurevičienė

G. Burneikaitė [greta.burneikaite@santa.lt](mailto:greta.burneikaite@santa.lt)