

GUİNEA PİGLERDE OTOTOPİKAL VE PARENTERAL KULLANILAN KLORAMFENİKOLÜN OTOTOKSİK ETKİSİ

OTOTOXIC EFFECT OF CHLORAMPHENICOL ADMINISTERED OTOTOPICAL AND PARENTERAL IN GUINEA PIGS

**Dr. Enver ALTAŞ {*}, Dr.Yavuz SÜTBEYAZ (*), Dr. Bülent AKTAN (*)
Dr. R. Murat KARAŞEN (*), Dr. Cemal GÜNDOĞDU (*), Zekai ERMAN (**)**

ÖZET: Kloramfenikol sodyum süksinat (KSS) değişik gruplardaki hayvanlara ototopikal ve parenteral (sistemik) olarak verildi. Bu uygulamalardan sonra hayvanların kokleaları çıkarıldı. KSS'in kokleadaki toksik etkilerini saptamak için, çıkarılan koklealar ışık mikroskopik çalışmayla değerlendirildi. Ototopikal olarak KSS verilen hayvanların tümünde; stria vaskulariste ödem ve korti organında vakooler dejenerasyon gözlemlendi. Diğer taraftan, parenteral olarak yalnızca yüksek doz KSS verilen grupta stria vaskulariste ödem, korti organında hidropik dejenerasyon gözlenirken normal doz KSS verilen grup ve kontrol gruplarında bu dejeneratif değişiklikler gözlenmedi.

Anahtar Sözcükler: Kloramfenikol sodyum süksinat, ototopikal ototoksosite, sistemik ototoksosite, histopatoloji, guinea pig

SUMMARY: Chloramphenicol sodium succinate (CSS) was administered ototopically and systemically to the various groups of animals. After the end the administration, their cochleas were removed and evaluated by light microscopic study to determine the toxic effects of CSS in the cochlea.

Edema in the stria vascularis and vacuolar degeneration in the organ of corti were observed in all of the animals of the ototopically CSS administered group. On the other hand, edema in the stria vascularis and vacuolar degeneration in the organ of corti were observed in only parenterally administered group with high dose CSS but not in parenterally administered with low dose CSS and control groups.

Key Words: Chloramphenicol sodium succinate, ototopical ototoxicity, systemic ototoxicity, histopathology, guinea pig

GİRİŞ

Kloramfenikol gibi birçok geniş spektrumlu antibiyotik sistemik (parenteral) veya ototopikal olarak genellikle tedaviye dirençli kronik otitis media, kronik otitis eksterna ve timpanomastoid operasyonlardan sonra ortaya çıkan kronik enfeksiyonlar gibi oto-lojik hastalıklarda kullanılmaktadırlar. Bu ilaçlar, yüksek dozda ve uzun süreli kullanıldıklarında ototoksik etkiler gösterirler (8, 9).

Ototopikal olarak kullanıldığında ototoksik etkilerinin varlığı iyi bilinen kloramfenikolün parenteral olarak kullanıldığında ototoksik etkileri hakkında çok az dokümantasyon vardır. Kloramfenikolün parenteral kullanımında, ilacın aşırı verilmesine (over dozaj/uzamış tedavi) veya yetersiz atılımına (hepatorenal yetersizlik), bağlı olarak vücutta birikimi kümülatif bir etkiye yol açabilmektedir (6). Bu çalışmamızda, kloramfenikol sodyum süksinatın ototopikal ve sistemik kullanımlarındaki ototoksik etkilerini araştırmayı ve literatürle tartışmayı amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma, etik kurulun izni alınarak, ağırlıklı olarak 450-570 gr. arasına değişen, cinsiyet farkı gözetilmeyen, otomikroskopik muayenede dış kulak yolu ve kulak zarları sağlam, 30 albino guinea pigde yapıldı. Guinea pigler 3 gruba ayrıldı; I. grup: Ototopikal grup, II. grup: Parenteral grup, III. grup: Kontrol grubu. Ototopikal ve parenteral olarak kullanılan Kloramfenikol sodyum süksinat %0.9'luk salin çözeltisi ile sulandırıldı.

I. grup: 5 guinea pig katıldı. 50 mg/kg Ketamin Hidroklorid (Ketalar^R Padeako) ve 0.5 mg/kg Diazepam (Diazem^R Deva) intraperitoneal olarak verilerek solunum problemi olmaksızın anestezi sağlandı. Her iki kulak timpanik membranları ön-üst kadrandan 27 numara iğne ile orta kulaklarına 0.1 ml kloramfenikol sodyum süksinat solüsyonunu operasyon mikroskobu altında enfüze edildi. Bu işlemi 5 gün süre ile günde 2 defa tekrarlandı.

II. grup; toplam 15 guinea pig katıldı. Her biri 5 guinea pig olmak üzere 3 alt gruba ayırdık. Her bir alt gruba sırasıyla intraperitoneal olarak 25 ml/kg, 100 mg/kg ve 200 mg/kg kloramfenikol sodyum süksinatı günde 2 eşit doza bölünmüş halde ve 5 gün süre ile intra peritoneal olarak enjekte ettik.

(*) Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı,

(**) Patoloji Anabilim Dalı, ERZURUM

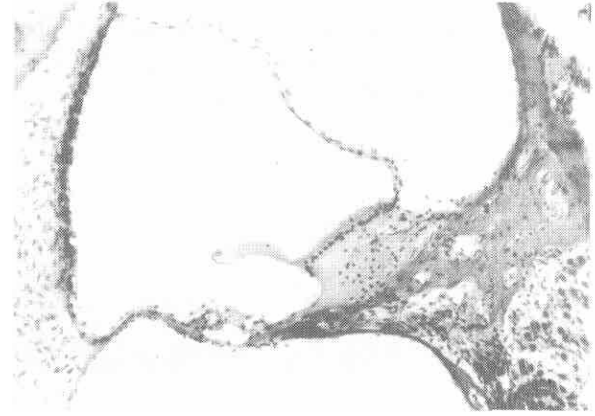
III. grup; toplam 10 guinea pig katıldı. Herbiri 5 guinea pig olmak üzere ototopikal ve parenteral kontrol grupları olarak 2 alt gruba ayırdık. Ototopikal kontrol grubunun her iki orta kulağına 0.1 ml salin, günde 2 defa, 5 gün süre ile enfüze edildi. Parenteral kontrol grubuna ise 0.6 cc salin, günde 2 defa, 5 gün süre ile enjekte edildi.

5. günün sonu olan kloramfenikol uygulama işlemi tamamlandıktan sonra 6 saat süre ile beslenmesi esilen tüm hayvanlara 100 mg/kg ketamin hidroklorid ve 3 mg/kg diazepam intraperitoneal enjeksiyonu ile anestezi sağlayıp %3'lük gluteraldehit solüsyonunun intrakardiyal uygulayarak hayvanları dekapite ettik. Temporal kemikleri hiç beklemeden diseke edip bullalarını ayırdık. Yuvarlak pencereden %3'lük gluteraldehit, %2 paraformaldehit'i n pH: 7.3, 0.2 M kakodilat buffe [$\text{Na}(\text{CH}_3)_2 \text{AsO}_3\text{H}_3\text{OJ}$] tamponlu solüsyonları perilenfatik olarak enjekte ederek fikzasyonu sağladık (14). Temporal kemikleri aynı solüsyonda +4 C'de bir gece beklettik. Fikzasyon sonrası temporal kemikleri dekalsifikasyon için %10'luk EDTA [Etilen diamine tetraasetikasit sodyum tuzu (Atabay)] solüsyonunda 2 hafta beklettik. Bu süre sonunda dekalsifiye olarak iyice yumuşayan bullardan kokleaları ayırıp modiolustan başlayan midmodiolar kesi yaptık. Böylece her bir guinea pigden 4'er adet olmak üzere toplam 120 adet yanın koklea elde etmiş olduk. Koklea spesmenleri 15'er dakika 3'er defa olmak üzere kakodilat buffer ile yıkanıp grade etha nolde dehidrate edildiler. Dehidrate koklealar parafin bloklara gömüldüler. Parafin bloklama işlemi takiben histopatolojik inceleme için 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hematosilen - Eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendiler. Buğular için; stria vasküleriste ödem, korti organında ve ganlion spiralede hidropik dejenerasyon veya vakuoler dejenerasyon varlığı göz önünde bulunduruldu. Gruplar kendi içlerinde varyasyon göstermedikleri için istatistiksel analiz yapılmadı.

BULGULAR

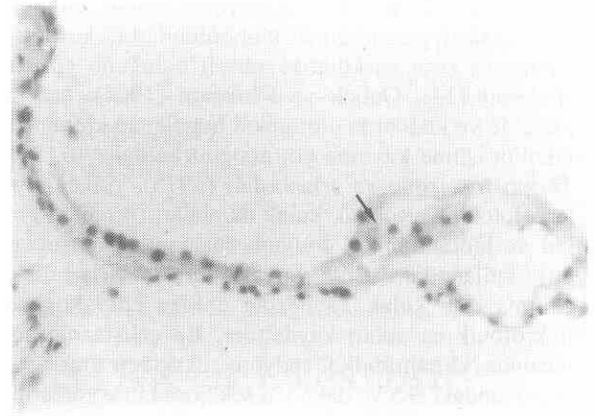
Çalışmamızda kullandığımız guinea piglerin koklealarından elde edilen histopatolojik kesitlerin ışık mikroskopik incelenmesinde:

II. grubun 25 mg/kg kloramfenikol solüsyonu uygulanan 1. alt grubundaki kokleaların ve kontrol grubunda salin uygulanan kokleaları tümünün kesitlerinin histopatolojik incelemeleri normal olarak değerlendirildi (Şekil 1).



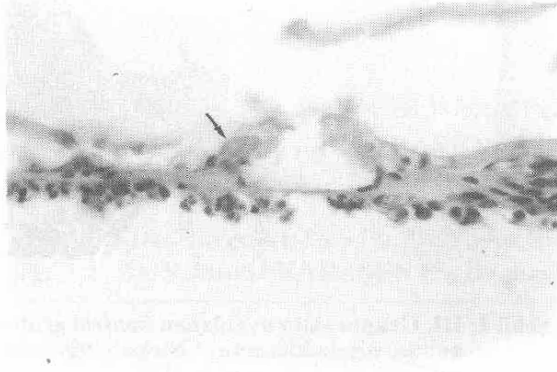
Şekil 1: III. Grupta salin uygulanan kontrol grubu guinea pig kokleasının histopatolojik olarak normal görünümü (x 100).

II. gruptaki (parenteral grup) koklealardan 100 mg/kg ve 200 mg/kg kloramfenikol solüsyonu uygulanan 2. ve 3. alt gruptaki kokleaların tümünde stria vasküleriste ödem görüldü. 200 mg/kg kloramfenikol solüsyonu uygulanan 3. alt gruptaki kokleaların tümünde korti organında hidropik dejenerasyon görüldü (Şekil 2).



Şekil 2: II. Grupta 200 mg/kg/gün intraperitoneal kloramfenikol uygulanan guinea pig kokleasının korti organında histopatolojik olarak hidropik dejenerasyon görünümü (x 400).

I. gruptaki (ototopikal grup) kokleaların tümünde stria vaskülariste ödem ve korti organında vakuoler dejenerasyon görüldü. (Şekil 3).



Şekil 3: I. Grupta ototopikal kloramfenikol uygulanan guinea pig kokleasının korti organında histopatolojik olarak vakuoler dejenerasyon görünümü (x400).

Gruplar kendi içlerinde varyasyon göstermedikleri için istatistiksel analiz yapılmadı.

TARTIŞMA

D'angelo ve arkadaşları (1967), kloramfenikolün kokleaya ototopikal olarak toksik etkili olduğunu rapor ettiler (2). Proud ve arkadaşları (1968), ototopikal olarak uygulandığında kloramfenikolün korti organına ve stria vaskülarise zararlı olduğunu göstermişlerdir (12). Gulick ve Patterson (1964), guinea piglerde ve kedilerde ototopikal uygulanan kloramfenikolün işitme kaybına yol açtığını buldular (6, 11). Tetsuo Morizono ve arkadaşları (1975), guinea piglerde ototopikal olarak kulak damlaları (propilen glikol ve kloramfenikol sodyum süksinatın oluşuyordu) kullandılar. Bu kimyasal maddelerin dilüe edilmiş orta kulak kavitesine enfüze edip koklear mikrofonik cevapları kaydettiler. Bu çalışmanın sonucunda, kloramfenikol sodyum süksinatın ringer solüsyonundaki %5 ve daha yüksek konsantrasyonlarında ototoksiste gösterdiğini buldular (10). Harry Mittelman (1972), kloramfenikol süksinat ve sülfaz tozların yüksek konsantrasyonlarda kullanılan pür tozlar arasında yer aldığını ve tedaviye dirençli otitis mediada ya da timpanomasloid cerrahi sırasında mastoid kavite içine püskürtüldüğünü ve bu püskürtme sonrasında ototopikal ototoksiste oluşarak yüksek frekanslarda ve yavaş ilerleyen işitme kaybına yol açtığını gösterdi (9). Koide ve arkadaşları (1966), kloramfenikolün guinea piglerin korti organında hasar

oluşturduğunu buldular (7). Çalışmamızda; kloramfenikolün ototopikal ototoksitesini görmek için koklear kesitleri ışık mikroskopik olarak inceledik. Stria vaskülaris ve korti organında bulduğumuz hasarın literatür karşılaştırmasında çalışmamızla paralellik gösterdiği anlaşıldı.

Kloramfenikol sistemik olarak kullanıldığında da, ototoksik etkileri literatürde yayımlanmıştır. Iqbal'in çalışmasında (1984), tifoid ateş tedavisinde, kloramfenikolün kümülatif etki ile kan-beyin bariyerini aştığı ve evvelce ilaca maruz kalmaya bağlı olarak idiosenkratik bir cevap oluşturduğu görülüyor (6). Goodman ve Gilman (1975), tifoid ateşle 4 gr/ün ve 4 hafta süreyle uyguladıkları kloramfenikol tedavisi sonrasında hepatorenal hasar bulgusu bulamadılar. Burdan da, Iqbal'in vakasındaki ototoksitenin ilacın kümülatif etkisine bağlı olmadığı şeklinde değişik bir sonuca vardılar (4). Bull ve arkadaşları (1978), tek dozda kloramfenikolün ototoksik etkisi olduğunu rapor ettiler (1). Gargye ve Dutta (1959), kloramfenikolün ağır dozajını takiben bilateral sinirsel sağırılık olarak rapor ettikleri bir çocukta ani başlayan ve iyileşmeyen tipte işitme kaybının olduğunu kaydettiler (3). Svenungson ve arkadaşları (1976), kloramfenikol tedavisini takiben tek taraflı işitme kaybı olan 8 vaka tanımladılar (13). Çalışmamızdaki bulgular literatürdeki kümülatif teori ile uyumludur. Parenteral uygulamamızdaki 100 mg/kg/gün ve 200 mg/kg/günlük yüksek dozdaki kloramfenikolün 5 gün süre ile verilmesi ile kokleada histopatolojik bulguların ortaya çıkması bu düşüncemizi doğruluyor.

Sonuç olarak; normal konsantrasyonda ototopikal olarak kullanılan kloramfenikol sodyum süksinatın (KSS) stria vaskülariste ödeme ve korti organında vakuoler dejenerasyona, 100 mg/kg/gün ve 200 mg/kg/gün yüksek dozlarda parenteral olarak kullanılan KSS'in stria vaskülariste ödem ve korti organında hidropik dejenerasyon gibi ototoksik etkileri yol açtığı saptandı. Parenteral ve ototopikal kloramfenikol sodyum süksinat uygulamasının tek çalışmada kullanıldığı bu çalışmayı literatürle karşılaştırdığımızda, ototoksiste patogenezinin daha da aydınlandığını gördük.

Yazışma Adresi: Dr. Enver ALTAŞ
Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Yakutiye Araştırma Has.
Kulak Burun Boğaz Kliniği
ERZURUM

KAYNAKLAR

1. BUL TR, RANSOME J, HOLDEN HB: Recent advances in otolaryngology. Churchill Livingstone, New York, 1978:224.
2. D'ANGELO EP, PATTERSON WC, MORROW RC. Chloramphenicol. Topical application in the middle ear. Arch Otolaryngol 85: 682-684, 1967.
3. GARGYE AK, DUTTA DV. Nerve deafness following chloromycetin therapy. Indian J Pediatr 26: 265-266, 1959.
4. GOODMAN LS, GILMAN A: Pharmacological basis of therapeutics. Fifth Edition, Mac Millan PublishingCo. Inc., New York, 1975: 1198.
5. GULICK WL, PATTERSON WC. The effect of chloramphenicol upon the electrical activity of the ear: Long term data. Ann Otol Rhinol Laryngol. 73: 204-209J964.
6. IQBAL SMD, SRIVATSAV CBP. Chloramphenicol ototoxicity. J Laryn otol: 98:523-525, 1984.
7. KOIDE Y, HATA A, HANDO R, Vulnerability of the organ of corti in poisoning. Aęla Otolaryngol 64; 332-344, 1966.
8. LYNFIELD YL. Allergic contact sensitization to gentamicin. NY State J Med 70:2235-2236, 1970.
9. MITTELMAN H. Ototoxicity of ototopical antibiotics: Past, present, and future. Tr Am Acad Ophth & Otol 76: 143-1443, 1972.
10. MORIZONO TM, JOHNSTON B. Ototoxicity of chloramphenicol ear drops with propylene glycol as solvent. Med J Aust 2: 634-638, 1975.
11. PATTERSON WC, GULICK WL. The effect of Chloramphenicol upon the electrical activity of the ear. Ann Otol Rhinol Laryngol 72: 50-55, 1963.
12. PROUD GO, MITTELMAN H, SEIDEN GD. Ototoxicity of topically applied Chloramphenicol. Arch Otolaryngol 87: 580-587, 1968.
13. SVENUNGSSON B, BENGISSON E, SILBORN J. Hearing loss as a sequel to Chloramphenicol and ampicillin treatment of Haemophilus influenza menengitis. Scan J Infectious Diseases. 8: 175-180, 1976.
14. SÜTBEYAZ Y, YAKAN B, DÖNER F. Cisplatin ototoxicity. Light microscopic study. Tur J Med Sci 23:37-41, 1995.