

OTOTOPIKAL SİPROFLOKSASİNİN KOKLEAR ETKİLERİNİN TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOPİSİ İLE GÖSTERİLMESİ (DeneySEL çalışma)

DEMONSTRATION OF THE EFFECTS OF OTOTOPIKAL CİPROFLOKACİN ON COCHLEA WITH SCANNING ELETRON MİKROSKOPY
(Experimentally study)

Dr. Ethem POYRAZOĞLU (*), Dr. Atilla GÜNGÖR (*),
Dr. Gökhan UĞUR (*), Dr. İmer OKAR (**), Dr. Hasan CANDAN (*)

ÖZET: Siprofloksasinin ototoksik etkisini araştırmak amacıyla, serum fizyolojik içinde hazırlanan 250 µg/ml (%0.25) konsantrasyondaki ototopikal siprafloksasin solüsyonu sonrasında meydana gelebilecek koklear morfolojik değişiklikler, taramalı (scanning) elektron mikroskopisinde 8 kobayın 16 kokleası üzerinde araştırıldı. Sonuçlar serum fizyolojik uygulanan kontrol grubundaki 5 kobayın 16 kokleası ile karşılaştırıldı. Sonuç olarak, ototopikal siprofloksasin solüsyonunun koklea üzerindeki taksit etkisinin serum fizyolojiktan farklı olmadığı ($p>0.05$) ve insanlarda kronik otitis media tedavisinde güvenle kullanılabileceği tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Siprofloksasin, Ototoksosite, Elektron mikroskopisi.

SUMMARY: Palatal myln order to reveal the ototoxic effect of ciprofloxacin, 0.25 % concentration (250 mg/ml) of ciprofloxacin in saline solution was applied ototopically on 16 cochleas of 8 guinea pigs. Cochlear morphological changes were evaluated with scanning electron microscopy. The results were compared with the result of 10 cochleas of 5 guinea pigs which were applied physiological saline only. It is concluded that toxic effect of ototopical ciprofloxacin solution on cochlea is not different than physiological saline ($p>0.05$) and it can be use safety in the treatment of chronic otitis media in humans.

Key Words: Ciprofloxacin, Ototoxicity, Scanning electron microscopy.

GİRİŞ

Medikal tedavilerin bir yan etkisi olan ototoksosite, spesifik olarak iç kulak dokularına bağlanarak, fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere sebep olan bileşiklere duyarlılıktır (22). Koklea, vestibül ya da her ikisi birden etkilenebilir (23).

Ototoksositeyi kolaylaştıran faktörlerin çokluğu primer korunmayı güçleştirmekte, oluşan dejenerasyonun bazen irreversibl olabilmesi olayın ciddiyetini artırmaktadır. Bu durumda koklear harabiyetin erken tanınması ve bunu tespit edebilecek spesifik ve sensitif metodların kullanılması önem kazanmaktadır (19).

Kronik süperatif otitis media (KSOM) hastalarda meydana gelen nörosensoryal işitme kaybını (NSİK) ilk olarak Hulka (1941) rapor etmiş. Goycoolea ve Paparella, bu işitme kaybına hastalığın ya da ototopikal tedavide kullanılan ajanların neden olabileceğini düşünmüşlerdir (18).

Propilen glikol ve alkol gibi çözücüler; benzalkonyum klorid, iodoklorhidrosikinolon, povidon iyot ve klorheksidin gibi antiseptikler; hidrokortizon, deksametazon ve desonid gibi anti-inflamatuarlar; nistatin, amfoterisin B, griseofulvin, asetik asit, borik asit, sıvı mertiyolat, povidon iyot ve jansiyen viyole gibi anti-fungaller; neomisin, gentamisin, tobramisin, kloramfenikol, polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) gibi antibiotikler; ototoksik etkili ototopikal preparatlar olup, geliştirilen yeni ve etkili terapötik ajanlarla birlikte bu liste kabarmaktadır (23).

Topikal otik preparatlar, yarı geçirgen (18) yuvarlak pencere membranı yoluyla (8,16,18,20,26) kortilenf ve perilenf arasındaki kanaliküller veya bazal membrana komşu karpiller ağ sayesinde (4) skala timpani perilenfine ulaşırlar ve oradan da endolenfe (membranöz labirent) geçerler. Ototoksik olan ajanlar böylece NSİK'na neden olurlar.

Siprofloksasin hidroklorid yakın zamanda bulunmuş, flor bağlanmış 4 kinolon grubuna sahip sentetik bir antibiyotiktir (22,21). Yapısal olarak nalidiksik asite benzerlik gösteren bu antibiyotik

(*) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, KBB Kliniği,
(**) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji ABD. - İSTANBUL

Pseudomonas Aeruginosa, metisiline dirençli *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Enterobacteriaceae*, *Hemophilus Influenzae*, *Moroxella* (*Branhamella*) *Catarrhalis* ve *Neisseria* gibi Erkan ve arkadaşlarının da (9) KSOM'da yüksek oranda tespit ettiği bakterilere karşı belirgin etki gösterir (6).

Siprofloksasin bakteriyel DNA-Jiraz enzimini inhibe eder. Bu durumda genlerdeki bilgiler okunamayacağından mikroorganizmanın protein sentezi bloke edilmiş olur ve üreme durur (15). Siprofloksasinin, KSOM'daki aerobik bakteriyolojik spektruma spesifik olması nedeniyle ototopikal antibiyoterapide faydalı olacağı düşünülmekle birlikte (8) ototoksitesite yönünden güvenilirliğiyle ilgili araştırmalar halen devam etmektedir.

Çalışmamızda, yakın zamanda bulunan geniş spektrumlu ve etkin bir antibiyotik olan siprofloksasinin, henüz rutin olarak kullanılmayan ototopikal uygulaması sonrasında meydana gelebilecek koklea harabiyetini, taramalı (Scanning) eletron mikroskopisi (SEM) ile araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇ

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi D.E.T.A.M.'den temin edilen sağlıklı, erişkin 13 kobayın 26 kulağında, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D. Hayvan Bakım ve Üretim Laboratuvarında gerçekleştirildi. Kobaylar 440-690 gr. (ortalama 550 gr.) ağırlığında olup, pınna (Preyer) refleksinin her iki kulakta normal olmasına dikkat edildi.

Kobaylar kontrol ve çalışma grubu olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki 5 kobayın 10 orta kulağına serum fizyolojik ve çalışma grubundaki 8 kobayın 16 orta kulağına serum fizyolojik içinde hazırladığımız 250 µg./ml. (% 0.25) konsantrasyondaki siprofloksasin solüsyonunun ototopikal uygulanmasını planladık.

IM. ketamin hidroklorür (75 mg./ kg)+atropin sülfat (0.1 mg/kg.) anestezi sonrası postaurikular jetonkin (40 mg/ml. lidokain HCl + 0.0125 mg/ml. adrenalin) infiltrasyonu ile lokal anestezi uygulandı. Tüm kobaylarda postaurikular insizyonu takiben gözlenen bullanın posterolateral duvarına pik yardımıyla yaklaşık 2 mm. çapında (ilaç uygulaması sırasında bulladan hava çıkışını sağlayarak basınç artışına neden olmayacak büyüklükte) delik açıldı.

Önceden hazırlanmış olan topikal preparatlar (serum fizyolojik ve % 0.25'lik siprofloksasin), her iki gruptaki kobayların bullalarındaki deliklerden orta kulaklarına dental enjektörlerle günde iki defa 0.1 ml. dozda, 14 gün boyunca aralıksız olarak enjekte edildi. Uygulamanın 7. gününde anestezi uygulanarak (işlem sırasında orta kulakta basıncın artmasına neden olması için) postaurikular insizyon ve bulla üzerinde oluşan granülasyon dokuları temizlendi. 14 gün sonunda intrakardiyak % 0.9'luk NaCl ile tamponlanmış. % 10'luk formaldehit perfüzyonu ile öldürülen kobayların kokleaları Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.B.D. Elektron Mikroskopi Ünitesinde SEM ile incelendi. Taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ile korti organının incelenmesinde Tablo 1'deki parametreler kullanıldı.

| PARAMETRELER | BULGULAR | DEJENERASYON DERECELERİ | P |
|--|--|-----------------------------|---|
| Genel hücre morfoloji (yüzey, yan Bağlantılar) | Normal hücre görünümü. Kollaps, yan bağlantılarda düzenli ayrılma Kollaps, yan bağlantılarda düzensiz ayrılma Nekroz | Normal | 0 |
| | | Hafif derecede dejenerasyon | 1 |
| | | Orta derecede dejenerasyon | 2 |
| | | İleri derecede dejenerasyon | 3 |
| | | | |
| Dış saçlı hücreler (DSH) | Normal sterosilya görünümü Sterosilyalarda düzensizlik Sterosilyalarda yapışıklık ve parsiyel kayıp Sterosilyalarda komple kayıp | Normal | 0 |
| | | Hafif derecede dejenerasyon | 1 |
| | | Orta derecede dejenerasyon | 2 |
| | | İleri derecede dejenerasyon | 3 |
| | | | |
| İç saçlı hücreler (İSH) | Normal sterosilya görünümü Sterosilyalarda düzensizlik Sterosilyalarda yapışıklık ve parsiyel kayıp Sterosilyalarda komple kayıp | Normal | 0 |
| | | Hafif derecede dejenerasyon | 1 |
| | | Orta derecede dejenerasyon | 2 |
| | | İleri derecede dejenerasyon | 3 |
| | | | |
| Destek hücreler (Dieter, Pillar Hücreler) | Normal hücre görünümü Kollaps, ayrılmalar Dizilişte düzensizlikler Nekroz | Normal | 0 |
| | | Hafif derecede dejenerasyon | 1 |
| | | Orta derecede dejenerasyon | 2 |
| | | İleri derecede dejenerasyon | 3 |
| | | | |
| Dejenerasyon yeri | Dejenerasyon yom Koklea 1/3'ünde saçlı hücre dejenerasyonu Koklea 2/3'ünde saçlı hücre dejenerasyonu Tüm kokleada saçlı hücre dejenerasyonu | Normal | 0 |
| | | Hafif derecede dejenerasyon | 1 |
| | | Orta derecede dejenerasyon | 2 |
| | | İleri derecede dejenerasyon | 3 |
| | | | |
| İnflamasyon ve granülasyon dokusu | Normal görünüm İnflamatuvar hücreler İnflamasyon Granülasyon dokusu | Yok | 0 |
| | | Hafif derecede | 1 |
| | | Orta derecede | 2 |
| | | İleri derecede | 3 |
| | | | |

BULGULAR

Çalışma sırasında kontrol ve çalışma grubundan birer kobayın anestezi nedeniyle ototopikal damla uygulaması döneminde ölmesi, çalışma grubundaki kobayların bir tanesinin de hamile olması nedeni ile bu hayvanlar çalışma dışı bırakılarak, kontrol grubundaki 4 kobayın 8 ve çalışma grubunda 6 kobayın 12 kulağıyla araştırmaya devam edildi.

Kontrol grubunda serum fizyolojik damlatılan 8 kulaktan 5 tanesinde steril çalışmasına rağmen orta kulak enfeksiyonu gelişerek bunların 2 tanesinde kulak zarı perforasyonu meydana geldi. Çalışma grubundaki kulaklarda enfeksiyon gözlenmedi. Çalışma grubundan bir kulakla damla uygulaması sırasındaki basınç artması sonucu kulak zarı perforasyonu meydana geldi.

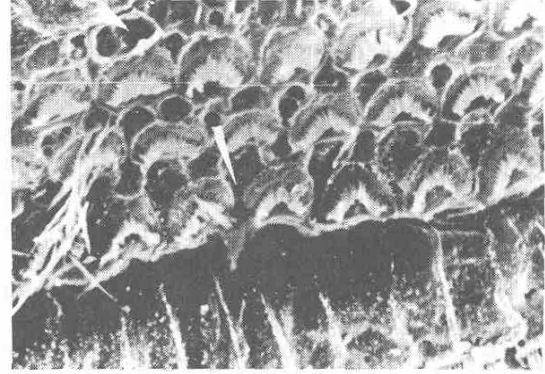
Kontrol grubundaki serum fizyolojik uygulanan enfekte 5 kulağın 3'ünde bulla içinde infektif granülasyon dokusu tespit edildi. Siprofloksasin uygulanan grupta ise 12 kulağın 5'inde (% 41) bulla içinde non-efektif granülasyon dokusu tespit edildi. Kontrol grubunda bir, çalışma grubunda iki kulakta korti organlarının SEM incelemede görülememesi nedeniyle, değerlendirme kontrol grubunda 7, çalışma grubunda 10 kulakta yapıldı.

Kontrol grubunda bir koklea değerlendirildi. Kalan 7 kokleanın üçünde tüm koklea boyunca hücreler normal olarak değerlendirildi. Bunların birinde inflamatuvar hücreler bulundu. Kalan dört kokleada hücrelerde kollaps, yan bağlantılarda düzenli ayrılmalar bulundu, bunlarında ikisinde inflamatuvar hücreler, birinde inflamasyon vardı. Puanlamada iki koklea 0, iki koklea 1, iki koklea 2 ve bir koklea 3 puan ile (ortalama 1.3) değerlendirildi.

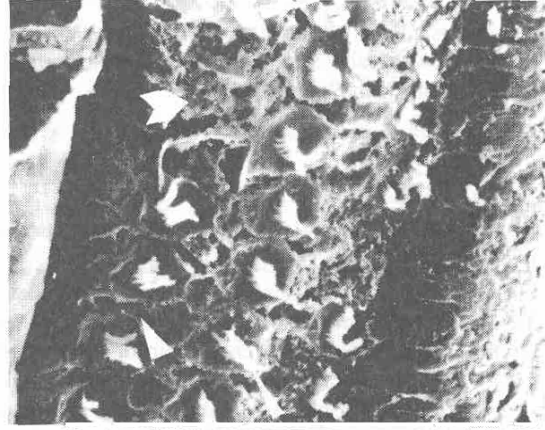
Çalışma grubunda iki koklea değerlendirilemedi. Kalan 10 kokleanın üçünde hücreler, ikisinde inflamasyon tespit edildi. Diğer 7 kokleadaki ise hücrelerde kollaps, yan bağlantılarda düzensiz ayrılmalar tespit edildi. Bunların üçünde inflamatuvar hücreler, üçünde inflamasyon, ikisinde kokleanın 1/3'ünde, birinde kokleanın 2/3'ünde saçlı hücrelerde dejenerasyon tespit edildi. İki kokleada bazalde DSH stereosilyalarında düzensizlik, kümeleşme, yapışıklık ve kısmi kayıp, birinde sadece DSH'lerde düzensizlik, bir kokleada ise İSH'lerde de düzensizlik ve destek hücrelerde dejenerasyon bulundu.

Böylece iki koklea 2, dört koklea 3, bir koklea 4, bir koklea 5, bir koklea 7, bir koklea 10 puan ile (ortalama 4.2) değerlendirildi.

Resim 1'de kontrol grubundan, Resim 2'de çalışma grubundan birer kulağın korti organı yüzey anatomisini gösteren SEM fotoğrafı görülmektedir.



Resim1: Kontrol grubundan bir kobayın korti organı yüzey anatomisinin SEM görüntüsü. Hücrelerde kollaps (**kalin ok**), yan bağlantılarda düzenli ayrılmalar (**ince uzun ok**) ve inflamatuvar hücreler görülmektedir.



Resim 2: Çalışma grubundan bir kobayın korti organı yüzey anatomisinin SEM görüntüsü.

Olgu ototoksitenin en fazla gözlendiği kokleadır. Hücrelerde kollaps (**kalin ok**), yan bağlantılarda düzensiz ayrılmalar (üçgen), bazalde ve ortada DSH stereosilyalarında düzensizlik, kümeleşme, yapışıklık ve kısmi kayıp (**ince uzun oklar**), İSH'lerde düzensizlik, destek hücrelerde hafif derecede dejenerasyon ve inflamasyon görülmektedir.

Hiçbir olguda hücrelerde nekroz (ileri derecede dejenerasyon), dış saçlı ve iç saçlı hücre stereosilyalarında komple kayıp (ileri derecede dejenerasyon), iç saçlı hücre stereosilyalarında yapışıklık ve parsiyel kayıp (orta derecede dejenerasyon), destek hücrelerinin dizilişinde düzensizlik (orta derecede) ve nekroz (ileri derecede dejenerasyon), tüm saçlı hücrelerde dejenerasyon (ileri derecede dejenerasyon) ve granülasyon (ileri derecede dejenerasyon) tespit edilmedi.

Parametreler ve toplam puanlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, kontrol ve çalışma grubu arasında farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Ototopikal uygulamalarda önce koklea bazal kıvrımının etkilenmesi nedeniyle, ilk ototoksik etki yüksek frekanslarda işitme kaybı olarak ortaya çıkar (4,5). Timpanumlarına gentamisin, neomisin ve kanamisin enjekte edilen koyalarda toksik etkinin koklea bazal kıvrımında başladığı, dış saçlı hücrelerin bu etkiye daha duyarlı olduğu, bunu iç saçlı hücre ve destek hücre dejenerasyonunun takip etliği tespit edilmiştir (Ylikoski, 1974) (28). İç saçlı hücreler toksik etkiye dış saçlı hücrelerden daha dirençli olup, dış saçlı hücrelerin tamamı tahrip olsa bile intakt bulunabilirler (13,25). Dış saçlı hücrelerdeki dejenerasyon birinci sırada başlar, bunu ikinci ve üçüncü sıralar izler (1,13,25). Destek hücrelerdeki dejenerasyon, saçlı hücrelerdeki bozulmadan hemen sonra başlar (13,14). İç saçlı hücre dejenerasyonu, Pıllar ve Dieter hücrelerinin dejenerasyonu ile birlikte seyredebilir (1). Koklea saçlı hücrelerindeki dejenerasyon genellikle irreversibldir. Bu nedenle ototoksik ajanlardan korunmak ve koklea dejenerasyonunun, spesifik ve sensitif metodlarla erken tanınması önemlidir (19).

Esposito ve arkadaşları (1990), kronik süpüratif otitis medialı (KSOM) 20 başlaya 10 gün süre ile günde iki kez üçer damla serum fizyolojik içinde 250 µgr./ml. konsantrasyonda ototopikal siprofloksasin uyguladıklarında %100 oranında klinik cevap ve %95 oranında bakteriyel eradikasyon buldular. Ototopikal siprofloksasin uygulamasının KSOM tedavisinde etkili olduğunu (10), bir başka çalışmalarında ise ototopikal siprofloksasinin intramuskular gentamisinden etkili olduğunu bildirdiler (11). Bu sonuçlar nedeniyle, çalışmamızda aynı konsantrasyonda siprofloksasinin ototoksik etkinliği araştırılmıştır.

Sjöback ve arkadaşları (1989), günde bir defa 25,50,100 ve 150 mg./kg. dozda siprofloksasini koyalara peritonu içine enjekte ederek 14 gün sonra SEM ile koklea ve vestibül morfolojisini değerlendirdiler. Yüksek doz uygulanan hayvanların koklealarında yuvarlak pencere membranına 9-10 mm. uzaklıktaki dış saçlı hücrelerin 3. sırasında hafif derecede sterosilya düzensizlikleri dışında bir patoloji bulamadıklarını ve siprofloksasinin ototoksik olmadığını bildirdiler (22). Sjöback (1992), siprofloksasinin İsveç'te 1989 yılından beri klinik kullanımının olduğunu, işitme ve denge fonksiyonu ile ilgili bir yan etkiye karşılaşmadığını bildirdi (21).

Ototopikal siprofloksasinin ototoksik güvenilirliğiyle ilgili ilk çalışmayı yapan Van de Heyning ve arkadaşları (1989), koyalara yuvarlak pencere membranlarına 6 gün süreyle siprofloksasin damlatılması sonrasında kokleaları fonksiyonel (BERA) ve morfolojik olarak değerlendirdiklerini ve toksik etki tespit etmediklerini bildirdiler (24).

Lutz (1990), 14 gün süre ile 0.31 mg. aktif madde içeren siprofloksasin solüsyonu uygulanan koyalara koklealarını yumuşak yüzey tekniğiyle morfolojik olarak değerlendirdiğinde; %1.2 oranında tüm koklea boyunca eşit dağılım gösteren dış saçlı hücre kaybı tespit etti. Dış saçlı hücre sıralarının eşit oranda etkilendiğini bildirdi ve siprofloksasini, kuvvetli antibakteriyel etkinliği ve ototoksik potansiyelinin olmaması nedeniyle KSOM tedavisinde ideal bir ilaç olarak nitelendirdi (15). Çalışmamızda hafif ve orta derecede dejenerasyon tespit ettiğimiz dış saçlı hücrelerin birinci, ikinci ve üçüncü sıralarındaki dejenerasyonlar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bulgumuz Lutz'un bulgusuyla uyumlu bulundu.

Hoffmann ve arkadaşları (1991), kobay yuvarlak pencere membranlarına transbullar yaklaşımla implante ettikleri kanül vasıtasıyla 14 gün süreyle uyguladıkları 0.01 ml. % 0.2 ve % 0.5'lik siprofloksasinin morfolojik değişikliklere yol açmadığını tespit ettiler (12).

Brownlee ve arkadaşları (1992) da aynı yöntemle ama 7 gün (günde iki kez) süre ile 0.1 ml. % 0.75lik siprofloksasinin oftalmik solüsyonunu, ototopikal olarak kullanarak, ototoksik etkisini ışık mikroskopisiyle gözlediler. Sonuçlarını serum fizyolojik uygulanan grupla karşılaştırdılar. Siprofloksasin grubunda % 1.07 ile % 1.55, serum fizyolojik grubunda ise % 0.7 ile % 2.1 oranında saçlı hücre kaybı saptadılar (6). Altschuler ve arkadaşları (1994) ise 30 gün süreyle uygulanan 0.01 ml. % 0.2'lik siprofloksasin ve serum fizyolojinin koklear saçlı hücre kaybına yol açmadığını saptadılar (2).

Barlow ve arkadaşları (1995) ise koyalarda 7 gün süre ile siprofloksasin gibi bir kinolon türevi olan ofloksasin solüsyonunu (% 1) ototopikal olarak kullanarak koklear toksisiteyi, serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu ile karşılaştırdılar. 14. günde koyalara inceleyerek her iki grupta da % 1 oranında koklear saçlı hücre kaybı buldular (3).

Toplam puanlara göre kullanılan preparatların ototoksikite derecesini değerlendirdiğimizde; siprofloksasinin 10 kulakla (%84), serum fizyolojik uygulanan kulaklardaki (n:8) kadar (% 100) ototoksik olduğu (sınıflandırmamıza göre ototoksik olmadıkları ya da hafif derecede ototoksik oldukları), 2 kulakta (% 16) ise orta derecede ototoksik olduğu, ancak istatistiksel incelemede, kontrol ve çalışma grubu arasında farklılık olmadığı görüldü (p>0.05). Bu sonuç, ototopikal siprofloksasin ototoksitesinin serum fizyolojik uygulamasına eşit olduğunu göstermektedir.

Hayvan çalışmalarında, ototopikal preparatların meydana getirdiği önemli derecedeki koklear harabiyete aynı ilaçların klinik kullanımında rastlanmamaktadır (4,7). Bunun birçok nedeni vardır. Birçok insan

ve kobay yuvarlak pencere membranının anatomik farklılıklarıdır. Kobayda yuvarlak pencere membranı orta kulak boşluğuna açık olup, preparatların membran yüzeyiyle teması daha kolaydır. İnsanda ise yuvarlak pencere nişi nedeniyle membran derinde gömülmüştür (7,17,27). Ayrıca birçok insanda membran yuvarlak pencere nişi üzerindeki epitelyal psödo-membranla kapatılmıştır. Enfekte kulaklardaki püy ve hücre debrisleri de benzer şekilde yuvarlak pencere membranını kapatarak ototoksik preparatlarla teması engellerler (7). İnsan yuvarlak pencere membranının kalınlığı yaklaşık 60-65 µm. iken, kobayınki 13-15 µm. dir. Bu nedenle insanda membrandan geçiş hayvandanakine göre daha zordur (16,27). İkincisi, insan östaki tüpü fonksiyonu ve orta kulak mukozasının mukosilyar aktivitesi hayvandanakinden farklı olduğu için topikal uygulanan preparatların orta kulakta kalma süreleri farklıdır. (26). Üçüncü sebep, ototoksisitenin insanda yeteri kadar araştırılmamasıdır (4,7). KSOM' lı hastalarda ototopikal damla kullanılıyor olsa bile, NSİK'a öncelikle hastalığın yol açtığı kabul edilerek, damlaların meydana getirebileceği kayıp ihmal edilmektedir (4). Bir diğer sebep ise ototopikal preparatların toksik etkilerini öncelikle koklea bazal kıvrımında göstererek, yüksek frekanslarda işitme kaybı meydana getirmeleri ve (5,25) bunun da erken dönemde tespit edilememesidir.

Çalışmamızda, otoroksisitenin kokleanın bazal kıvrımında başladığı, apikale doğru ilerlediği, toksik etkiden ilk ve en çok etkilenen hücrelerin dış saçlı hücreler olduğu tespit edildi. Dış saçlı hücrelerin dejenerasyonunun takiben, iç saçlı hücre ve destek hücre dejenerasyonunun birlikte seyrettiği görüldü. Bulgularımız literatürle uyumlu bulundu. İnsan ve kobay orta kulaklarındaki anatomik ve fizyolojik farklar nedeniyle insanların ototopikal ajanların toksik etkilerine daha dirençli olduğu göz önüne alındığında, kobaylarda toksik etkisini saptamadığımız ototopikal siprofloksasinin insanlarda daha da güvenle kullanılabilmesi söylenebilir.

Yazışma Adresi: Dr. Atila GÜNGÖR,
GATA Haydarpaşa
Eğitim Hastanesi,
KBB Kliniği,
Kadıköy/İSTANBUL

KAYNAKLAR

1. ALLES, R.M. PYE, A: Cochlear damage in guinea pigs following contralateral sound stimulation with and without gentamicin. British J, of Audiology, 27:183-193, 1993.
2. ALTSCHULLER, R.A., MILLER J. M., DOLAN, D.F., RAPHAEL, Y., PRIESKORN, D., WANG, Y., ET AL.: Subacute (30 day) ototoxicity study with locally applied 0.2 % ciprofloxacin in the guinea pig. Kresge İşitme Araştırma Enstitüsü: Rapor No. OTL 494, 1994.
3. BARLOW, D.W., DUCKERT, L.G. KREIG, C.S., GATES, G.A.: Ototoxicity of topica] otomicrobial agents. Aça Otolaryngol. (Stockh), 115 (2): 231-235, 1995.
4. BEDER.E.GERÇEKER. M. YORULMAZ İ, DEMİRELLER, A-, AKBAY, C., SAYIN, N.: Topikal gentamisin ototoksisitesi: kobaylarda koklear ultrastruktür değişiklikleri. Türk ORL Arşivi, 29: 154-157, 1991.
5. BLACK, F.O., PESZNECKER. S.C.: Vestibular ototoxicity. The Otolaryngologic Clinics of North America, 26(5): 713-736, 1993.
6. BROWNLEE, R.E., HULKA, G.F., PRAZMA, J., PILLSBURY, H.C.: Ciprofloxacin. Use as a topical otic preparation. Arch. Otolaryngol. Head and Neck Surg., 118:392-396, 1992.
7. BRUMMET, R.E., LINDGREN, J.A.: Detection of ototoxicity from drugs applied topically to the middle ear space, Laryngoscope, 86: 1177-1187, 1976.
8. CLAES, J., GOVAERTS, P.H., VAN DE HEYNING, P.H., PEETERS, S.: Lack of ciprofloxacin ototoxicity after repeated ototopical application. Antimicrobial agents and chemotherapy, 35: 1014-1016, 1991.
9. ERKAN, M., ASLAN, T., SEVÜK, E., GÜNEY, E.: Bacteriology of chronic suppurative otitis media. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol, 103: 771-774, 1994.
10. ESPOSITO, S., D'ERRICO, G., MONTANARO, C.: Topical and oral treatment of chronic otitis media with ciprofloxacin. Arc. Otolaryngol. Head and Neck Surg., 116:557-559, 1990.
11. ESPOSITO, S., NOVIELLO. S., D'ERRICO, G., MONTANARO, C.: Topical ciprofloxacin vs. intramuscular gentamycin for chronic otitis media. Arch. Otolaryngol. Head and Neck Surg., 118: 842-844, 1992.
12. HOFFMANN, F., STRUTZ, J., MEID, D.: Ototoxicity of ciprofloxacin by chronic intratympanic application. Seventeenth International Congress of Chemotherapy, Abstract No. 150, Berlin, Germany, 1991.

13. HUIZING, E.H., GROOT, M.J.: Human cochlear pathology in aminoglycoside ototoxicity - a review. *Acta otolaryngol. (Stockh), Suppl. 436: 117-125, 1987.*
14. JOHANSSON, L.G., HAWKINS, J.E. JR., KING-SLEY, TH. C., BLACK, F.O. MATZ, G.J.: Aminoglycoside-induced cochlear pathology in man. *Acta Otolaryngol. (Stockh), Suppl. 383: 1-19, 1981.*
15. LUTZ, H-, LENARZ, T., GÖTZ, R.: Ototoxicity of gyrase antagonist ciprofloxacin? *Adv. Otolaryngol. Basel, Karger, 45: 175-180, 1990.*
16. MEYERHOFF, W.L., MORIZONO, T., WRIGHT, C.G., SHADDOCK, L.C., SHEA, D.A. SIKORA, M.A.: Tympanostomy tubes and otic drops. *Laryngoscope, 93: 1022-1027, 1983.*
17. MORIZONO. T.: Ototoxic agents: ototoxicity in animal studies. *Ann, Otology Rhinology Laryngology, 97(suppl. 131): 28-30, 1988.*
18. PODOSHIN, L., FRADIS, M., DAVID, J.B.: Ototoxicity of ear drops in patients suffering from chronic otitis media. *The J. of Laryngology and Otology, 103:46-50, 1989.*
19. PROBST, R., HARRIS. F.P., HAUSER, R.: Clinical monitoring using otoacoustic emissions. *British Journal of Audiology, 27: 85-90, 1993.*
20. ROHN, G.N., MEYERHOFF, W.L. WRIGHT, C.G.: Ototoxicity of topical agents. *The Otolaryngologic Clinics of North America, 26(5): 747-758, 1993.*
21. SJOBACK, D.B. LUNDMAN, L., EHLE, I.N.: Ciprofloxacin and the inner ear - A morphological and round window membrane permeability study. *ORL, 54:5-9, 1992.*
22. SJOBACK, D.B. SPANBERK, M.L.: Does ciprofloxacin affect the inner ear? A preliminary report. *Scand. J. Infect, Dis. Suppl. 60: 28-34, 1989.*
23. STRINGER, S.P. MEYERHOFF, W.L. WRIGHT, C.G.: Ototoxicity. *Otolaryngology, Head and Neck, (Eds) Paparella, M.M., Shumrick, D.A., Gluckman, J.L., Meyerhoff, W.L. 3rd Edition Vol. II. Philadelphia, London. Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W. B. Saunders Co, 1991, 1653-1669.*
24. VAN DE HEYNING, P.H., GROVAERTS. P., CLAES, J., PEETERS, S., CREU, V.: Lack of ototoxicity of ototopically applied ciprofloxacin. *Conference on Eustachian tube and middle ear diseases, Abstract, p54, Geneva, Switzerland, 1989.*
25. WASTERSTRÖM, S.A., BREDBERG, G., LINQUIST, N.G., LYTTKENNS, L., RASK-ANDERSEN, H.: Ototoxicity of kanamycin in albino and pigmented guinea pigs I. *The Am. J. of Otology, 7(1): 11-18, 1986.*
26. WRIGHT, C.G., HALAMA, A.R., MEYERHOFF, W.L.: Ototoxicity of an ototopical preparation in a primate. *The Am. J. of Otology, 8(1) 56-60, 1987.*
27. WRIGHT, C.G., MEYERHOFF, W.L.: Ototoxic agents: Efficacy or toxicity in humans. *Ann. Otology Rhinology Laryngology, 97 (suppl. 131): 30-32, 1988.*
28. YLIKOSKI, J.: Guinea pig hair cell pathology from ototoxic antibiotics. *Acta Otolaryngol., Suppl. 326; 5-59, 1974.*