

54669

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİPROFLOKSASİN: TOPIKAL KULLANIMDA
OTOTOKSİSİTESİNİN KOBAYDA
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ahmet Ömer İKİZ

KULAK-BURUN-BOĞAZ ANABİLİM DALI

ODYOLOJİ

YÜKSEK LİSANS

Prof.Dr. Kerim CERYAN

İZMİR - 1996

Siprofloksasin: Topikal Kullanımda Ototoksitesinin Kobayda Araştırılması isimli
bu tez 25.06.1996 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.



Jüri Başkanı
Prof. Dr. Kerim CERYAN



Jüri Üyesi
Doç. Dr. M. Ufuk GÜNBAY



Jüri Üyesi
Öğr. Gör. Uzm. Dr. Bülent ŞERBETÇİOĞLU

İÇİNDEKİLER

1.ÖZET	1
2.SUMMARY	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
5.GEREÇ VE YÖNTEM	13
5.1. Denek Seçim Kriterleri.....	13
5.2. Preoperatif BİUP.....	14
5.2.1.Uyaran Parametreleri.....	15
5.2.2. Kayıt Parametreleri.....	15
5.3. Cerrahi Yöntem.....	22
5.4. Postoperatif BİUP.....	24
5.5. Topikal İlaç Verilmesi.....	24
5.5.1. Gentamisin Grubu.....	25
5.5.2. Siprofloksasin Grubu.....	25
5.6. Topikal İlaç Verilmesi Sonrası BİUP Kaydı.....	25
5.7. Labirentektomi Sonrası BİUP Kaydı.....	26
5.8. İstatistiksel Analiz.....	27
6. BULGULAR	28
7. TARTIŞMA	40
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
9. KAYNAKÇA	52

TABLO LİSTESİ**TABLO I31**

Preoperatif ve Postoperatif Klik, 4000 ve 8000 Hz İçin dB p.e. SPL Cinsinden İşitme Eşikleri

TABLO II32

Serum Fizyolojik Verilmesi Öncesi ve Sonrası Klik, 4000 ve 8000 Hz İçin dB p.e. SPL Cinsinden İşitme Eşikleri

TABLO III35

Gentamisin Verilmesi Öncesi ve Sonrası Klik, 4000 ve 8000 Hz İçin dB p.e. SPL Cinsinden İşitme Eşikleri

TABLO IV.....38

Siprofloksasin Verilmesi Öncesi ve Sonrası Klik, 4000 ve 8000 Hz İçin dB p.e. SPL Cinsinden İşitme Eşikleri

TABLO V39

Klik, 4000 ve 8000 Hz'de Gruplara Göre Elde Edilen İşitme Eşiklerinin Ortalaması, Standart Sapması, Minimum ve Maksimum Değerleri

ŞEKİL LİSTESİ

- ŞEKİL 1.....18**
Klik Uyarın ile Elde Edilen İşitme Eşiği Tarama Traseleri
- ŞEKİL 2.....19**
4000 Hz Logon Uyarın ile Elde Edilen İşitme Eşiği Tarama Traseleri
- ŞEKİL 3.....20**
8000 Hz Logon Uyarın ile Elde Edilen İşitme Eşiği Tarama Traseleri
- ŞEKİL 4.....21**
Klik Uyarın ile Elde Edilen I ve II. Dalgaların Simetrik Amplitüde Sahip Olduğu İkiz Tepeli Dalga Traseleri Görülmektedir
- ŞEKİL 5.....31**
Klik, 4000 ve 8000 Hz Uyarınlar İçin Preoperatif ve Postoperatif Eşiğ Değerlerinin Ortalaması
- ŞEKİL 6.....32**
Klik, 4000 ve 8000 Hz Uyarınlar İçin Serum Fizyolojik Verilmesi Öncesi ve Sonrası Eşiğ Değerlerinin Ortalaması
- ŞEKİL 7.....33**
Örta Kulakta Efüzyon Varlığında 4000 Hz Logon Uyarın ile İşitme Eşiğinde Yükselme
- ŞEKİL 8.....34**
Bir Önceki Şekilde 4000 Hz Logon Uyarın ile Saptanan Eşiğin Efüzyonun Östaki Tüpü ile Atılması Sonrası Tedavi Öncesi Değere Dönmesi
- ŞEKİL 9.....35**
Şağ Kulağa Gentamisin Uygulaması Sonrası Klik Uyarın ile Karşı Kulağa Maske Verilmeden Yapılan İşitme Eşiği Taramasında Oluşan Karşı Kulak Yanıtı
- ŞEKİL 10.....36**
Bir Önceki Şekilde İşitme Eşiği Elde Edilen Kobayda Karşı Kulağa Artan Şiddette Maske Sesi Verilmesi Sonucu 80 dB SPL ve Üzerindeki Şiddette Maske Seslerinde 130 dB p.e. SPL Şiddette Klik Uyarına Yanıtın Kaybolması.
- ŞEKİL 11.....37**
Şekil 10 ve 11 de İşitme Eşiği Taraması Yapılan Kobayın İşiten Kulağına Labirentektomi Yapılmasını Takiben 130 dB p.e. SPL Şiddette Uyarın ile Yanıt Alınamaması.

SEKİL 12.....38
Ėlik, 4000 ve 8000 Hz Uyarılar İçin Serum Fizyolojik Verilmesi
Öncesi ve Sonrası Eşik Değerlerinin Ortalaması



RESİM LİSTESİ:

RESİM 1.....17

BIUP Kaydı Esnasında Kullanılan Düzenek

RESİM 2.....23

Retroauriküler İnsizyon ve Bullaya Açılan Delik

RESİM 3.....24

Topikal İlaç Verilmesi İçin Hazırlanan Silikon Tüp

RESİM 4.....26

Labirentektomi Öncesi Kobay Kokleası



KISALTMALAR**BIUP**.....Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri**dB**.....Desibel**dB p.e. SPL**.....Desibel peak equivalent sound pressure level**Genta**.....Gentamisin**SPL**.....Sound Pressure Level

1. ÖZET:

SİPROFLOKSASİN: TOPIKAL KULLANIMDA OTOTOKSİSİTESİNİN KOBAYDA ARAŞTIRILMASI

Dr. Ahmet Ömer İkiz

Kronik otitlerin akut alevlenmeleri ve ventilasyon tüpü tatbiki sonrası görülebilen kulak akıntılarında kullanılan kulak damlalarının çoğunda potansiyel olarak ototoksik özelliği bulunan aminoglikozid türü bir antibiotik yer almaktadır. Bu kulak akıntılarında gözlenen patojen mikroorganizmalara karşı etkili olan ve şu ana kadar ototoksik özelliği gösterilmemiş olan bir antibiotik de kinolon türevi olan siprofloksasindir.

Siprofloksasinin topikal kullanımında ototoksitesini değerlendirmek amacı ile on bir kobay opere edilmiş ve her iki kulaklarına retroauriküler yolla yirmi iki silikon tüp transbullar olarak yerleştirilmiştir. Operasyon sonrası bir hayvanın iki kulağında enfeksiyon ve zar perforasyonu, bir diğer hayvanın da tek kulağında dış kulak yolu stenozu görülmesi üzerine çalışma on hayvanın on dokuz kulağında tamamlanmıştır. Operasyondan sonra kobaylar üçer dişi ikişer erkekten oluşan iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki kobaylara yedi gün boyunca sol kulağa 0.2 ml/gün serum fizyolojik, sağ kulağa ise 0.2 ml 40 mg/ml konsantrasyonda gentamisin

verilmiştir. İkinci gruptaki kobaylara ise yedi gün boyunca sol kulağa 0.2 ml/gün serum fizyolojik, sağ kulağa 0.2ml 2 mg/ml konsantrasyonda siprofloksasin verilmiştir. Hayvanların işitme eşikleri klik, 4000 ve 8000 Hz Logon uyaran verilerek yapılan beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri ile saptanmıştır. Operasyon öncesi, operasyon sonrası ve topikal ilaç kullanımı sonrası işitme eşikleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Operasyon öncesi ve sonrası, serum fizyolojik uygulaması öncesi ve sonrası, siprofloksasin uygulaması öncesi ve sonrası işitme eşikleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmazken, gentamisin uygulanan kulaklarda total işitme kaybı saptanmıştır. Sonuç olarak ototoksisiteye insandan daha duyarlı olan kobaylarda siprofloksasinin topikal kullanımda ototoksisitesinin bu araştırmada saptanmamış olması, kulak damlası olarak kullanımında aminoglikozidlere göre daha güvenli bir alternatif teşkil edebileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Siprofloksasin, Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri, Ototoksisite, Topikal Uygulama, Kobay.

2. SUMMARY

CIPROFLOXACIN: INVESTIGATION OF ITS TOPICAL OTOTOXICITY IN GUINEA PIGS.

Ahmet Ömer İkiz, M.D.

Ear drops that are used for otorrheas in acute exacerbations of chronic otitis media and after ventilation tube placement mostly contain potentially ototoxic aminoglycosides. Ciprofloxacin is a quinolone derivative antibiotic which is effective for pathogen microorganisms detected in purulent chronic otitis media and no ototoxic reactions with its use have been observed to date.

Eleven guinea pigs have been operated and both ears were placed with a total of twenty-two transbullae silicone drug delivery tubes to investigate the topical ototoxicity of ciprofloxacin. Since after the operation both ears of a guinea pig had infection and tympanic membrane perforation and one ear of a guinea pig suffered stenosis of the external ear canal the investigation could be completed in nineteen ears of ten guinea pigs. After the operation guinea pigs were divided into two groups consisting of three females and two males in each group. Guinea pigs in the first group received 0.2 ml/day of physiologic saline to the left ear while the right ear received 0.2 ml of 40 mg/ml gentamicin for seven consecutive days. Guinea pigs in the second group received 0.2 ml/day of physiologic saline to the left ear while the right ear

received 0.2 ml of 2 mg/ml ciprofloxacin for seven consecutive days. Hearing thresholds were determined with auditory brainstem responses to click, 4000 and 8000 Hz Logon stimuli. Hearing thresholds were investigated before the operation, after the operation and after topical drug application. Results from corresponding groups were statistically compared using Wilcoxon Matched Pairs Signed-Ranks Test. Comparison of the thresholds before and after the operation, physiological saline application, as well as ciprofloxacin application yielded no statistically significant differences (i.e. no shift in thresholds), whereas application of gentamicin resulted in total hearing loss. As a result of this investigation no ototoxicity has been observed with topical application of ciprofloxacin in guinea pigs, which are known with their greater susceptibility to ototoxicity than mankind. It was concluded that as an ear drop ciprofloxacin could prove to be a safer alternative than aminoglycosides.

Key Words: Ciprofloxacin, Auditory Brainstem Response, Topical Application, Guinea Pigs.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik otitlerin akut alevlenmelerinde gelişen kulak akıntıları ve efüzyonlu otitis media nedeni ile ventilasyon tüpü takılan kişilerde orta kulakta gelişen infeksiyonlar sonucu olan kulak akıntıları KBB hekimlerinin sık karşılaştığı sorunlardır. Bu tip kulak akıntılarının kontrol altına alınmasında topikal ve/veya sistemik antibiotikler kullanılmaktadır.

Kronik süperatif otitis mediada ajan patojenler olarak en sık *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella* ve *Bacteroides spp* ile karşılaşılmaktadır (1,2,3).

Özellikle uzun süreli hikayesi olan kronik süperatif otitis medialis hastalarda orta kulakta subepitelial bağ dokusunun artması ve vaskülarizasyonda azalma gözlenmektedir. Her iki durum da sistemik antibiotiklerin mukozal konsantrasyonlarının düşük kalmasına neden olmaktadır (4,5). Bu durum kronik otitis mediada KBB hekimlerinin önemli bir bölümünün antibiotik içeren topikal preparatları kullanmalarına neden olmaktadır. Bugün için KBB pratiğinde kullanılan topikal antibiotikli damlalarda en sık gentamisin olmak üzere sıklıkla bir aminoglikozid türü antibiotik ve çeşitli solventler yer almaktadır.

Aminoglikozidlerin ototoksik etkileri gerek sistemik kullanımlarında klinik olarak gerekse topikal kullanımlarında hayvan çalışmalarında ve klinikte izole vaka takdimleri tarzında bilinmektedir (6,7,8,9,10,11). Bu nedenle aminoglikozidlere alternatif olabilecek ve ototoksisite riski daha az olan bir antibiotik klinikte daha güvenilir bir kullanım ortamı bulabilecektir. Bu arayışta söz konusu edilebilecek ve kronik otite bağlı kulak akıntılarında gözlenen ajan patojenlere etkili bir antibiyotik de kinolon türevi olan siprofloksasindir.

Siprofloksasinin şu ana kadar sistemik kullanım ve daha sınırlı deneyimde de topikal kullanımda belirgin ototoksik etkisi gözlenmemiştir (12,13,14). İnsana göre ototoksisiteye daha duyarlı olan kobayda bir preparatın ototoksik olmadığı saptandığı takdirde insanda da ototoksisite riskinin çok düşük olacağı hipotezinden yola çıkılarak araştırmamızda siprofloksasinin ototoksisitesi kobaylarda, objektif bir yöntem olan beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BIUP) kullanılarak incelenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER:

Ototoksisite ilaç ve diğer kimyasal maddelere bağlı iç kulak yapılarında oluşan toksisite veya hasarlanma olarak tanımlanabilir. Bu tip bir toksisite koklea veya vestibülü tek tek veya birlikte etkileyebilir (16).

Ototoksisitesi en fazla araştırılmış antibiotik grubu aminoglikozid türevi antibiotiklerdir. Aminoglikozidler bakterisid etkilerini 30 S ribozomal subünite ile etkileşim sonucu protein sentezini inhibe ederek gösterirler (16). Bu antibiotiklerin memelilerin iç kulak tüy hücrelerinde de protein sentezini inhibe ettiklerine dair bulgular vardır. Bu bulgular aminoglikozidler tarafından ribozomal sentezin bozulduğuna yönelik ultrastrüktürel bulgulara dayanmaktadır (17).

Sistemik aminoglikozid kullanımı üzerine yapılan deneysel çalışmalar sonucu kokleanın dış tüy hücrelerinde fosfatidil inositol 4,5,-bifosfat isimli bir fosfolipidin varlığı ve gentamisin bu fosfolipide karşı selektif olarak yüksek afinitesinin bulunduğu gösterilmiştir (18). Takada ve Schacht (19) lokal kalsiyum perfüzyonu ile gentamisin tarafından oluşturulan kokleer mikrofonic kaybının antagonize edilebildiğini göstermişlerdir.

Schacht (20) aminoglikozidler tarafından oluşturulan işitme kaybı için çeşitli basamaklardan oluşan bir moleküler mekanizma üzerinde durmuştur:

1) Aminoglikozidin plazma membranına reversibl olarak bağlanması: Bu safha kalsiyum ile antagonize edilebilmektedir.

2) Aminoglikozidin enerji bağımlı olarak hücre içine alınması

3) Fosfatidil inositol 4,5,-bifosfata irreversible bağlanma safhası

Bu basamaklar izole dış tüy hücrelerinde de doğrulanmıştır (21).

Huang ve Schacht (22) kobay deneylerinde sistemik kullanımda aminoglikozidlerin toksik bir metabolitinin dış tüy hücrelerinin ölümünden sorumlu olduğunu, metabolize olmamış aminoglikozidlerin ise hücre canlılığını etkilemediğini göstermişlerdir. Bu bazı aminoglikozidlerde gözlenen gecikmiş ototoksisiteyi açıklayabilir.

Aminoglikozidlerin sistemik kullanımda karşılaştırmalı ototoksisitelerine ait çeşitli çalışmalar vardır (23,24). Lerner ve arkadaşlarının (24) 1984 yılında yaptığı çalışmaya göre gentamisin, tobramisin ve netilmisine göre belirgin olarak daha vestibüler ve kokleotoksik bulunmuştur.

Aminoglikozid ototoksisitesi en belirgin olarak kokleanın bazal kıvrımındaki dış tüy hücrelerinde görülür. İlaç dozu ve süresi arttırıldıkça hasar apekte doğru ilerler. Dış tüy hücrelerin ilk sırası en duyarlı olan bölümdür, bunu sırası ile orta sıra ve en dış sıra

izler. İç tüy hücrelerde etkilenme ancak dış tüy hücrelerinin çoğunda hasar oluştuktan sonra görülür (25).

Aminoglikozid içeren topikal preparatların deney hayvanlarında ototoksik olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (10,26,27). Ancak insanlarda topikal aminoglikozid kullanımında ototoksisite daha nadir olarak bildirilmiştir. LeLiever (6) topikal gentamisin uygulamasına bağlı bir pozisyonel vertigo olgusu bildirmiştir. Ayrıca Lind (28) ve Murphy (29) topikal neomisin kullanımı sonucu işitme kaybı vakaları bildirmişlerdir. Baker ve Chole (30) ise 102 ventilasyon tüplü hastada topikal gentamisin kullanımı sonucu ototoksisite bulgusu gözlememişlerdir. Merifield ve arkadaşları da (31) gentamisin, neomisin, kolistin ve polimiksin içeren topikal damlaları ventilasyon tüpü tatbiki sonrası süpüre otitis mediası olan 44 hastanın 70 kulağına uygulamışlar ve tedavi öncesi ile sonrası kemik yolu eşiklerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır.

Bu değişik sonuçlar değişik ülkelerde topikal antibiotik içeren damlaların kullanımında farklı eğilimleri de beraberinde getirmektedir. Lundy ve Graham (32) 2235 Amerikalı KBB hekimi ile yazışmak suretiyle yaptıkları bir araştırmada drenajı olan zar perforasyonlarında %84 ünün, akıntılı timpanomastoid kavitelere %92.8 sinin, ventilasyon tüpünden drenaj gözlendiği durumlarda %93.7 sinin topikal preparatları kullandıklarını saptamışlardır. Araştırmaya katılan hekimlerin %80 i otitis mediaya bağlı sensörinöral işitme kaybı oluşma riskinin topikal ajan kullanımına

bağlı riskten daha fazla olduğunu düşündüklerini bildirmişlerdir. Buna karşın İngiltere’de aile hekimleri arasında yapılan bir çalışmada çalışmaya katılan hekimlerin 2/3 ü timpan zar perforasyonu ile birlikte olan kulak akıntısında topikal preparat kullandıklarını ve yalnız %14 ü akıntısı olan ventilasyon tüplerinde topikal preparatları tercih ettiklerini bildirmiş geri kalan bölümü ise ototoksisiteden çekindikleri için topikal preparat kullanımından kaçındıklarını ifade etmişlerdir (33).

Dış kulak yoluna damlatılan topikal bir preparat timpan zar perforasyonu varlığında orta kulağa geçebilmekte ve buradan da yuvarlak pencere membranı yoluyla makromoleküllerin pinositik difüzyonu ile iç kulağa ulaşabilmektedir (34,35). Bunun sonucu olarak da topikal ototoksisitede kokleanın bazal kıvrımındaki tüy hücreleri ilk olarak etkilenmektedirler.

Kobay çalışmalarında yüksek oranda topikal ototoksisite gözlenmesine karşılık insanda ototoksisiteye bu sıklıkta rastlanmamasının nedeni olarak şunlar sayılabilir:

1) Ototoksisite çalışmalarının büyük bölümünün yapıldığı deney hayvanlarından olan kobaylarda yuvarlak pencerenin insandaki gibi derin bir nişte yer almaması nedeni ile orta kulaktan gelebilecek toksik ajanlara karşı daha korunmasız ve açıkta olması,

2) İnsan yuvarlak pencere membranının kobay yuvarlak pencere membranına göre daha kalın olması ve intermedier

tabakasında bulunan yüksek kollagen dansitesi nedeni ile daha efektif bir bariyer teşkil etmesi,

3) İnsanlarda topikal preparatların kullanılmasını gerektiren durumlarda orta kulakta efüzyon varlığı ve orta kulak mukozasında var olan enflamatuvar değişiklikler nedeni ile yuvarlak pencere permeabilitesinin daha da azalması,

4) Ototoksisitenin öncelikle tiz frekansları tutması ve rutin odyometride 8000 Hz üzeri frekansların eşiklerinin ölçülmemesi,

5) Ototoksisite subjektif olarak işitme kaybı yakınmasının ortaya çıkmasına göre değerlendirildiğinde kişinin 3000-4000 Hz de 30 dB HL ve üzeri kaybı ancak fark edebilmesinin mümkün olması, oysa kayıp bu frekanslara ulaşmadan çok önce kişide tiz frekanslarda ototoksisitenin başlamasının mümkün olması sayılabilir (11,15,36).

İnsanlarda yapılan pür ton odyometriye dayalı ototoksisite çalışmalarında akıllarda soru yaratan bir başka konu da subjektif olan bu yöntemde ototoksisitenin fonksiyonel tanımı ve olası yalancı pozitif sonuçlardır. Brummett ve Morrison (37) klinik çalışmalarda ototoksisitenin odyolojik olarak tanımının doğruluğunu tartışmışlardır. Çeşitli araştırmalarda odyometrik ototoksisite kriteri olarak iki veya daha fazla frekansta 15 dB HL ve üzeri kaybın; bir veya daha fazla frekansta 20 dB HL ve üzeri kaybın veya herhangi bir frekansta 15 dB HL ve üzeri kaybın sınır olarak alınabildiğini

belirtmişlerdir. Ototoksik ilaç kullanmayan 20 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada iki değişik odyometri ölçümü esnasında bu popülasyonda yukardaki kriterlere uyan "kayıpları" %20-33 oranında bulmuşlardır. Bundan yola çıkarak ototoksisite çalışmalarında saptanan kayıpların bir bölümünün test değişkenliğinden kaynaklanabileceğini vurgulamışlardır.

Bu tip tartışmaların erken dönemde yanıtının verilebilmesi mümkün görülmesi de karşılaştığımız bir gerçek kronik otitis medialı hastalarda sensörinöral işitme kaybının normal popülasyona göre daha sık görülmesidir. Bunun etyolojisinde bakterilerin, bakteriyel toksinlerin, inflamatuvar mediatörlerin veya bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların ne oranda rol aldığı tartışmalıdır (38,39). İnsanda her ne kadar topikal ototoksisite kobaylardaki kadar sık görülmesi de subjektif testlere göre test değişkenliği daha az olan beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BİUP) kullanılarak, ototoksisite riski şu anda kullanımda olan preparatlara göre daha az olan veya şu ana dek ototoksisitesi gözlenmeyen bir ajanın kobay kulağında araştırılması insanda da daha güvenle kullanılacak preparatların bulunabilmesi açısından yararlı olacaktır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Ana Bilim Dalı İşitme-Konuşma-Denge Ünitesi ve Deney Hayvanları Laboratuvarında, Tıp Fakültesi Etik Kurulundan izin alınarak yapılmıştır. Araştırma ağırlıkları 560-920 gram arası değişen altı dişi dört erkek toplam on kobay üzerinde tamamlanmıştır.

Araştırmamızda deney hayvanı olarak kobay seçilmesinin nedeni pekçok ototoksiste çalışmasının bu hayvanlarda yapılmış olması nedeniyle karşılaştırma olanağı bulunması ve insanlara göre ototoksiste daha duyarlı olan bu hayvan grubunda bir preparatın ototoksik olmadığını göstermek mümkün olduğu takdirde bu preparatın insan için de ototoksik olmasının uzak bir olasılık olmasıdır.

5.1. Denek Seçim Kriterleri

Deneklerin seçiminde aşağıdaki kriterler esas alınmıştır:

1) Mikrootoskopide x16 büyütmede dış kulak yolu ve timpan zarında patoloji olmaması

2) Preoperatif beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyel (BİUP) kaydında klik uyarı , 4000 ve 8000 Hz Logon uyarı ile 50 dB p.e. SPL ve daha iyi eşiklerin saptanması.

5.2. Preoperatif BİUP

Preoperatif BİUP kayıtları DEÜTF KBB Ana Bilim Dalı İşitme-Konuşma-Denge Ünitesinde Amplaid MK 15 elektrodiagnostik sistemi ile yapılmıştır. 100 mg/kg intraperitoneal Ketamin (Ketalar 50 mg/ml) verilmesini takiben kobayın yalnız vertex ve iki göz ortası bölgesine 5 dizyem %2 lik prilocaine (Citanest %2) subkutan olarak enjekte edilmiştir. Takiben kobay stropora tespit edilmiştir. Kayıt elektrodu olarak 8 mm.lik standart gümüş BİUP disk elektrodlarına 22 G iğnenin lehimlenmesi suretiyle hazırlanmış olan subkutan elektrodlar kullanılmıştır. Elektrodları yerleştirmede her iki retroauriküler bölgeye yerleştirilen elektrodlar negatif, her iki kulağı birleştiren çizgide orta hat vertekse yerleştirilen elektrod pozitif ve iki göz arası orta hatta yerleştirilen elektrod topraklama elektrodu olarak kullanılmıştır. Her bir kulak spekulumuna fikse edilen birer adet serum lastiği vasıtası ile toplam uzunluğu 24.5 cm olan iki adet elastik ses iletim sistemi hazırlanmıştır. Testi yaptığımız ortalama sıcaklık olan 25 derece santigradta ses hızının 346.575 metre/saniye olduğu düşünüldüğünde bu sistemin 0.707 msn latans gecikmesine neden olduğu hesaplanmıştır. Kulak spekulumları TDH 39 kulaklığına fikse edilip serum setlerinin ucu kobay kulağına oturtulmuş ve etraflarına konan silikon kulak tıkacı ile dış kulak yoluna tam adapte olmaları sağlanmıştır (**Resim 1**). Preoperatif BİUP'de on bir kobayın yirmi iki kulağına ayrı ayrı klik, 4000 ve 8000 Hz Logon uyaran verilmiş ve her kulak için her uyaran parametresinde ikişer dalga kaydı yapılmıştır. Dalga kaydı esnasında rejeksiyon oranında artma olduğu veya kobayda uyanma eğilimi gözleendiği takdirde ilk

anestezi dozunun yarısı kadar bir doz gereğince tekrarlanmıştır. Elde olunan sonuçlar, daha sonra değerlendirilmek üzere 5.25 inçlik disketlere kayıt edilmiştir. Daha sonra cerrahi yöntem bölümünde değinilecek komplikasyonlar nedeni ile çalışmayı on hayvanın on dokuz kulağında tamamlamak mümkün olmuştur. Eşik tespitinde stimulus şiddeti eşik üstü değerden başlanıp 10 ar dB azaltılmış, eşik yakınında ise azaltmalar 5 er dB olarak yapılmıştır. Her iki kulak arası 30 dB'i aşan eşik farklılıklarında karşı kulağa artan şiddette geniş bant gürültü sesi maske olarak verilmiş ve maske sesi test kulağı eşiğinin 20 dB altındaki şiddete kadar arttırılmıştır. Eşik saptanmasında kullanılan uyaran parametreleri ve kayıt parametreleri aşağıda belirtilmiştir:

5.2.1. Uyaran Parametreleri

Polarite:	Alterne
Analiz süresi:	15 msn
Uyaran şekli:	Klik , 4000 ve 8000 Hz Logon
Uyaran sıklık oranı:	31/sn
Uyaran yönü:	Monoaural
Uyaran şiddeti referans değeri:	dB peak equivalent SPL

5.2.2. Kayıt Parametreleri

Kayıt filtresinin alt frekans sınırı:	50 Hz
Kayıt filtresinin üst frekans sınırı:	1500 Hz
Analiz süresi:	15 msn.

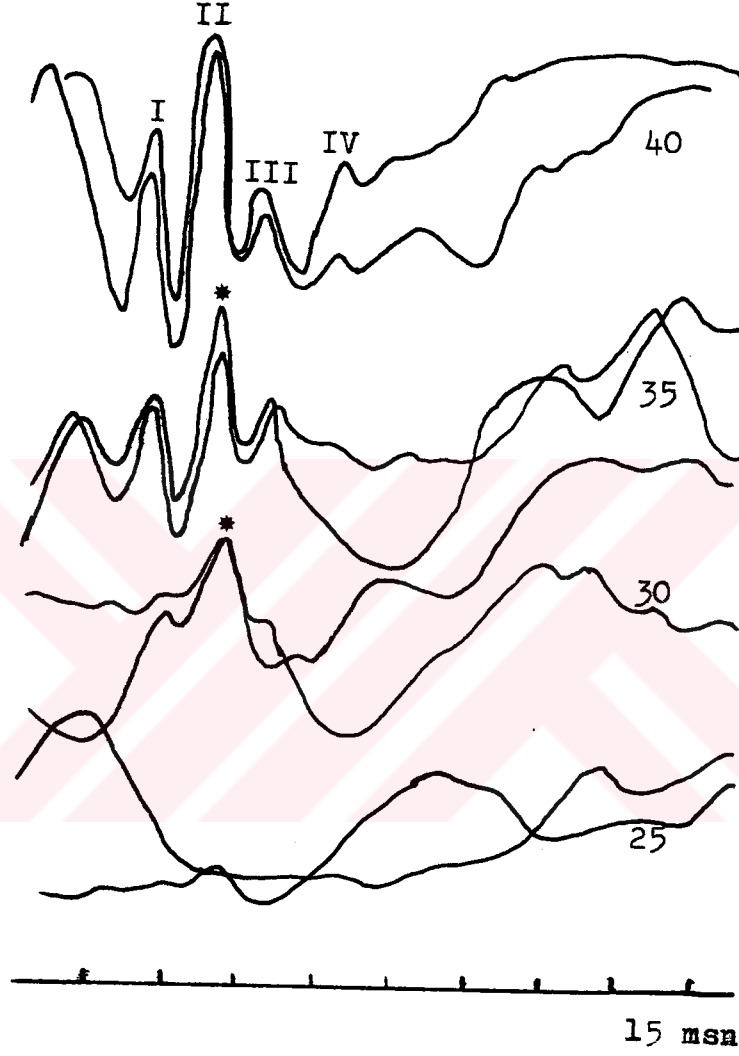
Averajlanan yanıt sayısı: Her uyaran şekli için her bir kulakta 2x500 yanıt

Bu kriterlere göre elde edilen klik uyaran trasesi Şekil 1'de, 4000 Hz trasesi Şekil 2'de, 8000 Hz trasesi Şekil 3'te, I ve II. dalgaların simetrik amplitüde sahip olduğu ikiz tepeli dalga örneği de Şekil 4'te görülmektedir.

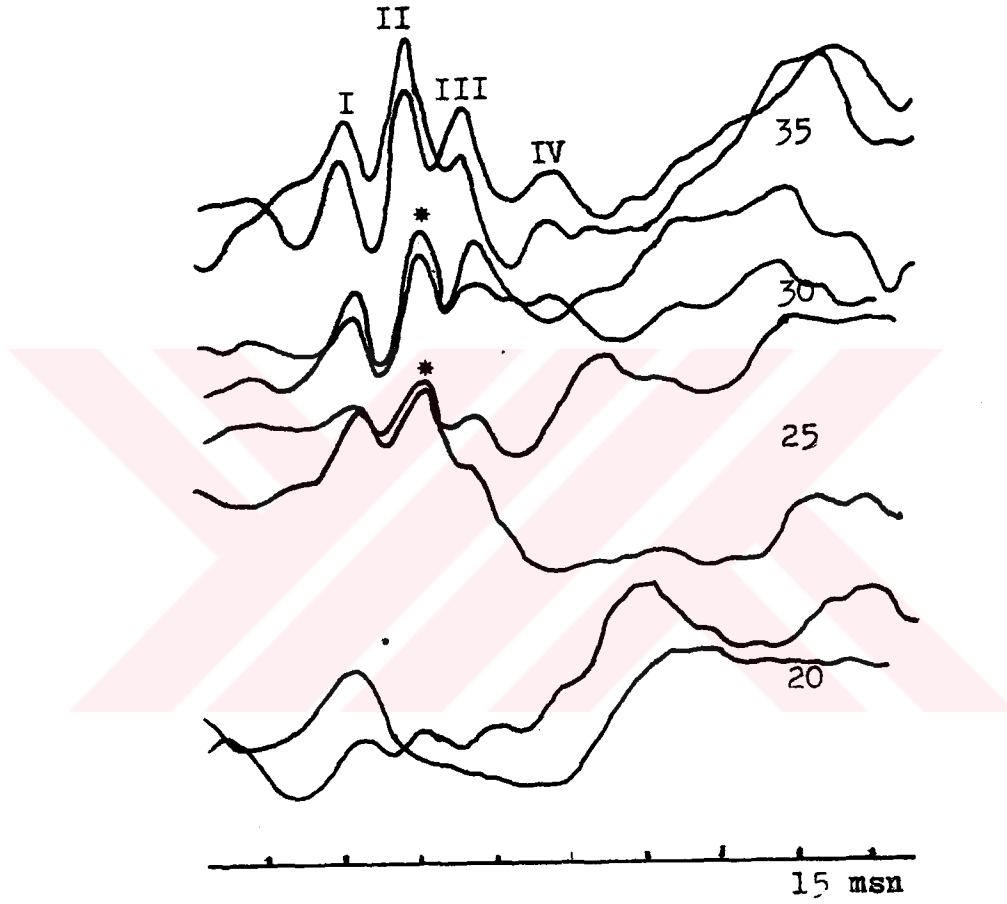




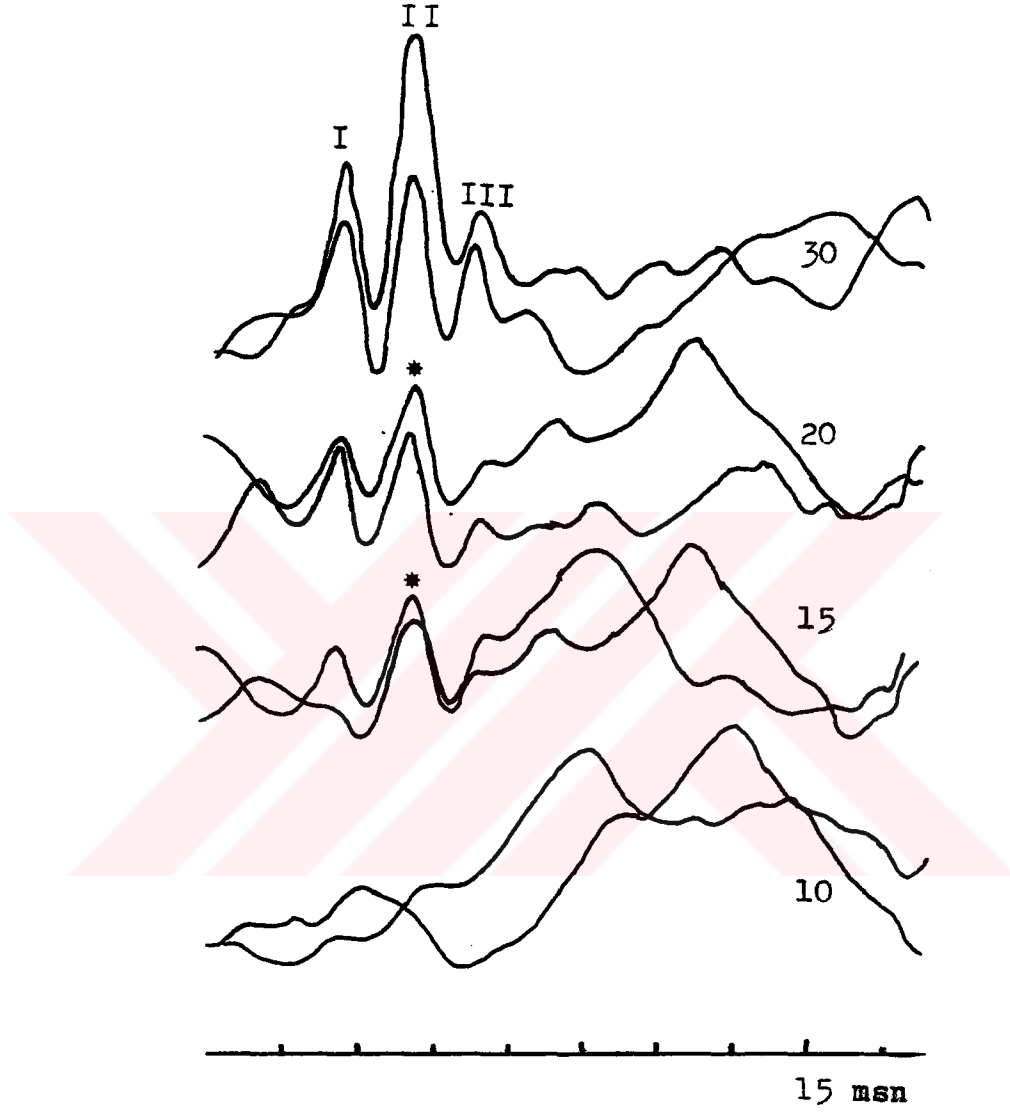
RESİM 1 : BİUP kaydı esnasında kullanılan düzenek



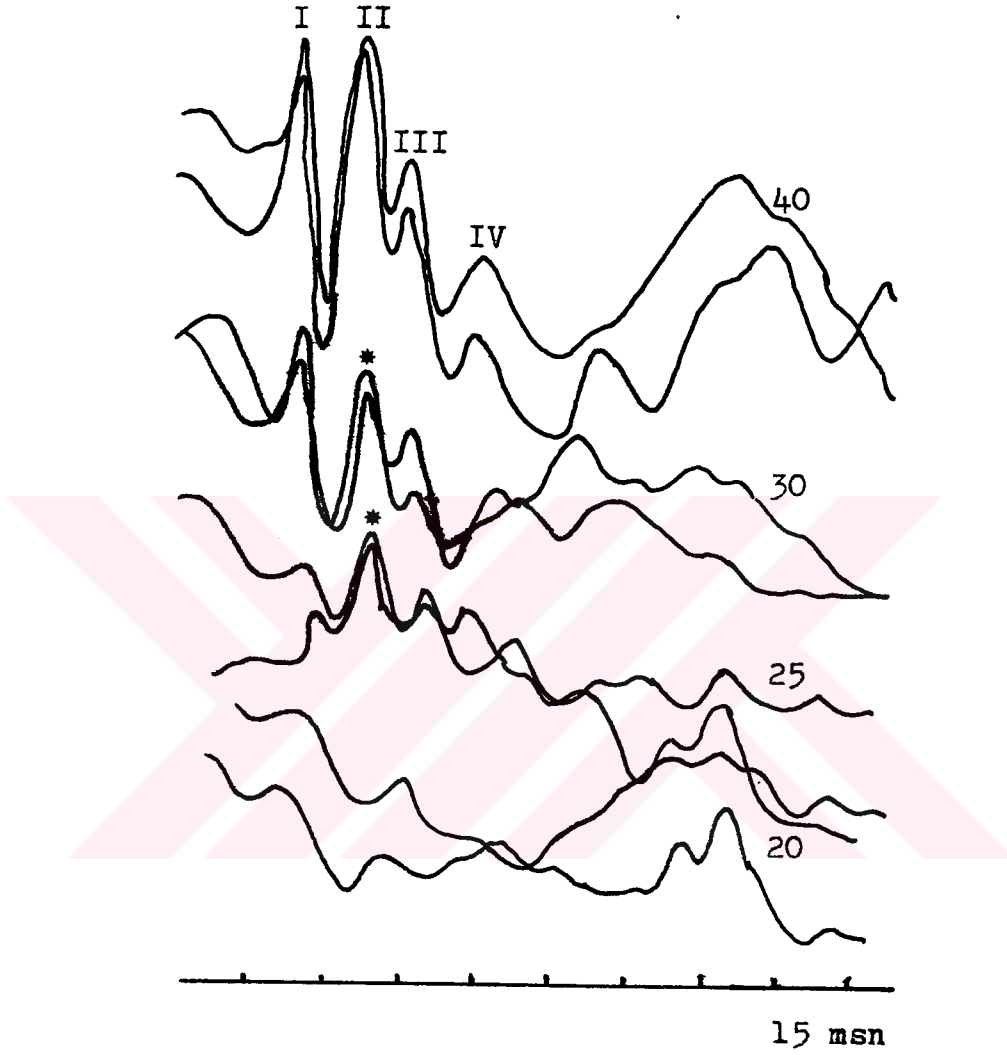
SEKİL 1: Klik Uyaran ile Elde Edilen İŖitme EŖiĐi Tarama Traseleri (Uyaran Ŗiddeti dalgaların Ŗstünde dB p.e.ŠPL olarak belirtilmiŖtir).



SEKİL 2: 4000 Hz Logon Uyararı ile Elde Edilen İşitme Eşiği Tarama Traseleleri (Uyararı şiddeti dalgaların üstünde dB p.e.SPL olarak belirtilmiştir).



SEKİL 3: 8000 Hz Logon Uyaran ile Elde Edilen İşitme Eşiği Tarama Traseleri (Uyaran şiddeti dalgaların üstünde dB p.e.SPL olarak belirtilmiştir).



ŞEKİL 4: Klik Uyaran ile Elde Edilen I ve II. Dalgaların Şimetrik Amplitüde Sahip Olduğu İkiz Tepeli Dalga Traseleri Görülmektedir (Uyaran şiddeti dalgaların üstünde dB p.e.SPL olarak belirtilmiştir).

5.3. Cerrahi Yöntem

Önce ketamin anestezisi altında OPMI 99 mikroskopu ile x16 büyütmede beş sıçanın on kulağında ventral yaklaşımla bulla identifikasyonu çalışılmıştır. Daha sonra üç kobayın altı kulağında retroauriküler insizyonla posterior yoldan bulla identifikasyonu çalışılarak dış kulak yolu, timpan membran, annulus ve orta kulak kemikçikleri ve kokleanın lokalizasyonu hakkında bilgi sahibi olunmuştur. Böylece çalışma esnasında oluşabilecek komplikasyonların minimale indirilmesi sağlanmıştır.

Çalışmanın başlangıcında denek seçim kriterlerine uyan beş erkek altı dişi toplam on bir hayvana cerrahi uygulanmıştır. 100 mg/kg intraperitoneal Ketamin (Ketalar 50 mg/ml) verilip yeterli sedasyon sağlandıktan sonra kobayın retroauriküler bölge ve baş bölgesindeki kıllar tıraş edilmiştir. Takiben her iki retroauriküler bölgeye 1 er cc %2 lik prilocaine (Citanest %2) ile lokal anestezi yapılmıştır. Hayvanın stropora tespitini takiben cerrahi saha usulüne uygun şekilde polyvinylpyrolidone iyot ile boyanarak hayvan örtülmüştür. Retroauriküler ortalama 2-2.5 cm.lik bir cilt insizyonu ile girilerek mikroskop ile x16 büyütmede bullaya kadar diseksiyon yapılarak bulla identifiye edilmiş ve hemostaz kontrolundan sonra bullanın posterior bölümüne tur ile ortalama 1.5 mm.lik bir delik açılmıştır (Resim 2). Bunu takiben bullaya daha önceden hazırlanmış 4x45 mm boyutlarında haç tarzındaki lakrimal silikon tüp yerleştirilmiş (Resim 3) ve hazırlanan lastik fiksatorü ile bulla içine

daha fazla girmesi önlenecek şekilde fikse edilmiştir. Tüpün ucu retroariküler insizyonun medialinde ciltten 14 G branül kılavuzluğunda dışarı alınmış ve insizyon yeri 3/0 atravmatik ipek ile kontinü olarak suture edilmiştir. İşlem her iki kulağa da ayrı ayrı yapılmıştır. Operasyon esnasında gereğine göre ketamin ilk dozun 1/2-1/3 ü oranında tekrarlanmıştır. Çalışmanın devamında bir kobayın her iki kulağında enfeksiyon ve zar perforasyonu diğer bir kobayın da bir kulağında stenoz gözlenmesi üzerine çalışma on hayvanın on dokuz kulağında tamamlanabilmektedir.



RESİM 2: Retroauriküler insizyon ve bullaya açılan delik



RESİM 3: Topikal ilaç verilmesi için hazırlanan silikon tüp

5.4. Postoperatif BİUP

Postoperatif 5.gün eşik kayıtları, preoperatif BİUP ile aynı koşullarda yapılmıştır. Gentamisin grubunda total işitme kaybı saptanan kobaylarda karşı kulağa maske sesi verilerek gerçek eşikler saptanmıştır.

5.5. Topikal İlaç Verilmesi

Postoperatif BİUP yapılmasını takip eden gün başlanmak üzere kobaylar rastgele her grupta üçer dişi ikişer erkek olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır.

5.5.1. Gentamisin Grubu

Üç dişi iki erkek kobay bulunan bu gruba postoperatif BİUP yapılmasını takip eden günden itibaren daha önce yerleştirilen silikon tüp vasıtası ile sol kulaklarına 0.2 ml serum fizyolojik, sağ kulaklarına ise 0.2 ml gentamisin (40 mg/ml) 7 gün boyunca her gün saat 19:30 da verilmiştir.

5.5.2. Siprofloksasin Grubu

Üç dişi iki erkek kobay bulunan bu gruba postoperatif BİUP yapılmasını takip eden günden itibaren daha önce yerleştirilen silikon tüp vasıtası ile sol kulaklarına 0.2 ml serum fizyolojik, sağ kulaklarına ise 0.2 ml siprofloksasin (2 mg/ml) 7 gün boyunca her gün saat 19:30 da verilmiştir.

5.6. Topikal İlaç Verilmesi Sonrası BİUP Kaydı

Topikal ilaç verilmesini takip eden 3. günden sonra 3 gün boyunca silikon tüpten her gün hava verilmiş ve böylece ilaç verilmesinin bitimini takip eden 7. gün BİUP yapıldığında hayvanların kulağında efüzyon kalmaması sağlanmıştır. Bunun sağlanıp sağlanmadığı otomikroskopik bakıda kontrol edilmiştir. Bu basamağa topikal ilaç uygulaması sonrası BİUP yapılan ilk kobaylarda her iki kulakta 25-30 dB eşik yükselmesi saptandıktan sonra otomikroskopide efüzyon görülmesi üzerine gereksinim duyulmuştur. Hava verilerek efüzyonun östaki tüpü ile atılmasını takiben eşikler, topikal ilaç kullanımı öncesi değerlere dönmüştür.

5.7. Labirentektomi Sonrası BİUP Kaydı:

Gentamisin uygulanan hayvanların gentamisin verilen kulaklarında total kayıp gözleendiği, artan şiddette kontrlateral maske sesi verilip kontrlateral koklea kökenli yanıt devre dışı bırakılmak suretiyle gösterilmiştir. Bunu doğrulamak için bu gruptaki hayvanlardan bir tanesinde ketamin anestezisi altında karşı kulak kokleası turlanarak labirentektomi yapılmış ve ardından BİUP tekrarlanmıştır (Resim 4).



RESİM 4: Labirentektomi öncesi kobay kokleası

5.8. İstatistiksel Analiz

Grup verileri aynı hayvana ait değerlerin birbirleriyle karşılaştırılması tarzında olduğu için "Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test" kullanılarak istatistiksel analiz yapılmıştır. Klik, 4000 Hz ve 8000 Hz Logon uyarılar ile ameliyat öncesi ve sonrası , serum fizyolojik öncesi ve sonrası , siprofloksasin öncesi ve sonrası elde edilen eşik değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Gentamisin grubunda ise kulaklarda total işitme kaybının saptanması klinik olarak çok anlamlı olduğu ve total işitme kaybına rakamsal değer verebilmek mümkün olmadığı için bu grupta ayrıca istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

6. BULGULAR

Preoperatif işitme eşiklerinde klik uyararı için ortalama 30.00 dB p.e. SPL, 4000 Hz için 26.84 dB p.e. SPL, 8000 Hz için 16.84 dB p.e. SPL dir. Postoperatif işitme eşiklerinde ise klik uyararı için ortalama 31.58 dB p.e. SPL, 4000 Hz için 27.11 dB p.e. SPL, 8000 Hz için 17.37 dB p.e. SPL dir. Bu sonuçlar **Tablo I** de ve ortalamaları da grafik olarak **Şekil 5** te gösterilmiştir. Preoperatif ve postoperatif işitme eşiklerinin karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Serum fizyolojik verilmesi öncesi işitme eşiklerinde klik uyararı için ortalama 32.78 dB p.e. SPL, 4000 Hz için 29.44 dB p.e. SPL, 8000 Hz için 18.33 dB p.e. SPL dir. Serum fizyolojik verilmesi sonrası işitme eşiklerinde ise klik uyararı için ortalama 33.89 dB p.e. SPL, 4000 Hz için 30.00 dB p.e. SPL, 8000 Hz için 20.00 dB p.e. SPL dir. Bu sonuçlar **Tablo II** de ve ortalamaları da grafik olarak **Şekil 6** da gösterilmiştir. Serum fizyolojik verilmesi öncesi ve sonrası işitme eşiklerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Şekil 7 de 2 no.lu kobayın sol kulağına serum fizyolojik verilmesinden sonra serum fizyolojik orta kulaktan atılmadan önceki 4000 Hz işitme eşiği görülmektedir. Burada eşik 55 dB p.e. SPL'dir.

Şekil 8 de 2 no.lu kobayın sol kulağına hava verilerek serum fizyolojik orta kulaktan atıldıktan sonraki işitme eşiği görülmektedir.

Burada işitme eşiği serum fizyolojik verilmesi öncesi eşik olan 30 dB p.e. SPL'e düşmüştür.

Gentamisin verilmesi öncesi işitme eşiklerinde klik uyaran için ortalama 33.00 dB p.e. SPL, 4000 Hz için 29.00 dB p.e. SPL, 8000 Hz için 19.00 dB p.e. SPL dir. Gentamisin uygulaması sonrası kulaklarda tüm uyaran parametrelerinde total işitme kaybı gözlenmiştir. Bu sonuçlar **Tablo III** de gösterilmiştir. Total işitme kaybı oluşması klinik açıdan çok anlamlıdır ancak total kayıba sayısal değer verilemediği için bu grupta istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

Gentamisin uygulaması sonrası 8 no.lu kobayın sağ kulağına klik uyaran verilmesi sonucu elde edilen sol kulak yanıtı **Şekil 9** da gösterilmiştir. Burada karşı kulaktan kaynaklanan yanıtın eşiği 115 dB p.e. SPL olarak saptanmıştır.

Gentamisin uygulanması sonrası yine 8 no.lu kobayda sağ kulağa 130 dB p.e. SPL şiddetinde klik uyaran verilmiş, karşı kulağa ise sırasıyla 40-50-60-70-80-90-100-110 dB SPL maske sesi verilmiştir. Bunun sonucunda maske sesi 70 dB SPL değerine çıkana kadar karşı kulak yanıtının amplitüdünün giderek azaldığı, 80 dB SPL ve üzeri şiddetteki maske sesinde ise yanıtın kaybolduğu **Şekil 10** da görülmektedir.

Maske sesi ile sağ kulağına total işitme kaybı tanısı konan 8 no.lu kobayın sol kulağına labirentektomi yapılması sonrası sağ

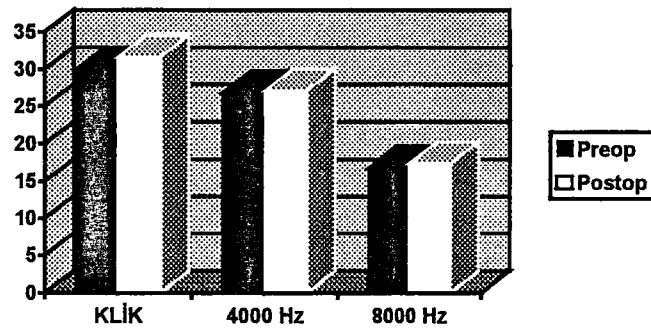
kulakta BİUP kaydı tekrarlanmıştır. **Şekil 11** de klik uyarı ile sağ kulağa 130 dB p.e. SPL şiddette verilen uyarı ile 4x2 kayıta da dalga formu oluşmadığı ve gentamisin verilen sağ kulakta total işitme kaybıyla uyumlu bulgu elde edildiği görülmektedir.

Siprofloksasin verilmesi öncesi işitme eşiklerinde klik uyarı için ortalama 28.00 dB p.e. SPL, 4000 Hz için 21.00 dB p.e. SPL, 8000 Hz için 14.00 dB p.e. SPL dir. Siprofloksasin verilmesi sonrası işitme eşiklerinde ise klik uyarı için ortalama 27.00 dB p.e. SPL, 4000 Hz için 23.00 dB p.e. SPL, 8000 Hz için 14.00 dB p.e. SPL dir. Bu sonuçlar **Tablo IV** de ve ortalamaları da grafik olarak **Şekil 12** de gösterilmiştir. Siprofloksasin verilmesi öncesi ve sonrası işitme eşiklerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Klik, 4000 ve 8000 Hz Logon uyarı ile preoperatif ve postoperatif, serum fizyolojik uygulaması öncesi ve sonrası, siprofloksasin uygulaması öncesi ve sonrası, gentamisin uygulaması öncesi elde edilen işitme eşiklerinin ortalaması, standart sapması, minimum ve maksimum değerleri ve araştırılan kulak sayıları **Tablo V** de gösterilmiştir. Gentamisin uygulaması sonrası kulaklarda total işitme kaybı olduğu için bu grup tabloya dahil edilmemiştir.

TABLO I : Preoperatif ve Postoperatif Klik, 4000 Hz ve 8000 Hz İçin dB p.e. SPL Cinsinden İşitme Eşikleri

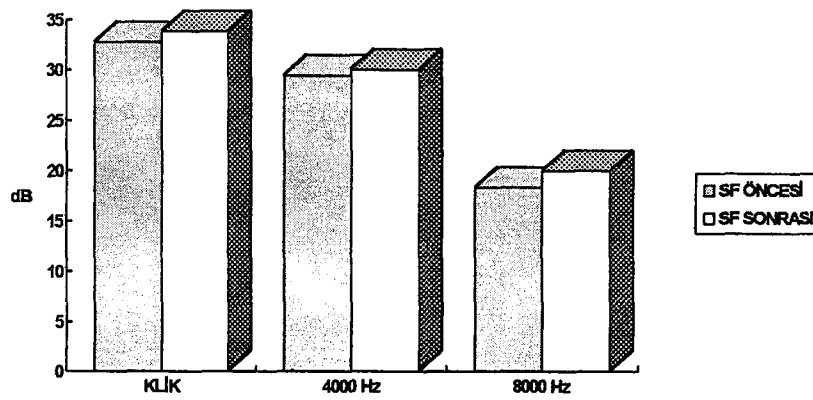
KOBAY NO:	KULAK:	KLİK		4000 Hz		8000 Hz	
		PREOP ESİK (dB)	POSTOP ESİK (dB)	PREOP ESİK (dB)	POSTOP ESİK (dB)	PREOP ESİK (dB)	POSTOP ESİK (dB)
1	SOL	30	30	25	25	20	20
	SAĞ	25	25	15	15	15	15
2	SOL	35	35	30	30	25	25
	SAĞ	30	25	25	25	15	10
3	SOL	25	25	20	25	10	10
	SAĞ	25	25	15	15	15	15
4	SOL	30	35	25	25	15	15
	SAĞ	30	30	20	20	10	10
5	SOL	30	25	30	20	20	15
	SAĞ	30	35	25	30	20	20
6	SOL	35	45	35	45	25	25
	SAĞ	35	30	35	30	10	25
7	SOL	25	STENOZ	25	STENOZ	10	STENOZ
	SAĞ	25	25	20	15	10	10
8	SOL	25	30	25	30	15	15
	SAĞ	30	30	30	25	10	15
9	SOL	35	45	35	40	30	30
	SAĞ	35	45	35	45	25	25
10	SOL	25	25	25	25	10	10
	SAĞ	35	35	40	30	20	20



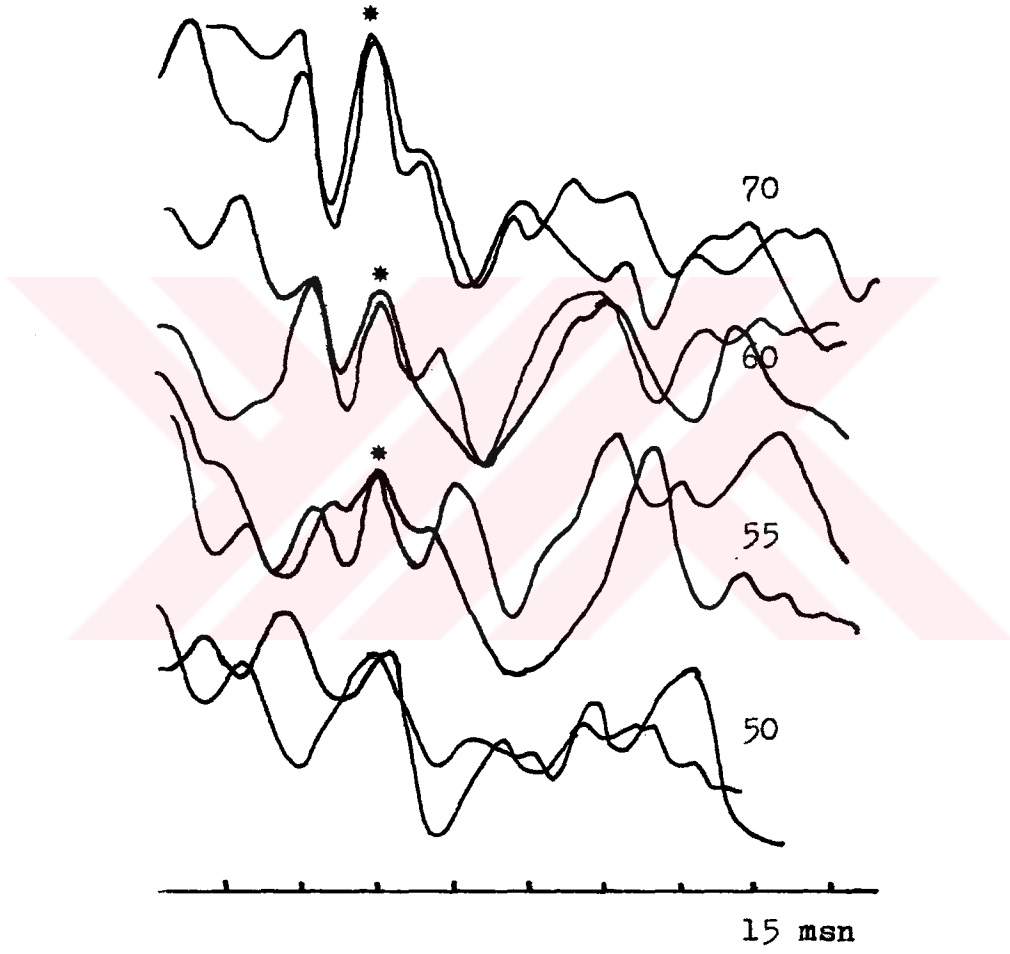
Şekil 5: Klik, 4000 ve 8000 Hz Uyarımlar İçin Preoperatif ve Postoperatif Eşik Değerlerinin Ortalaması

TABLO II: Serum Fizyolojik Verilmesi Öncesi ve Sonrası Klik, 4000 ve 8000 Hz İçin dB p.e. SPL Cinsinden İşitme Eşikleri

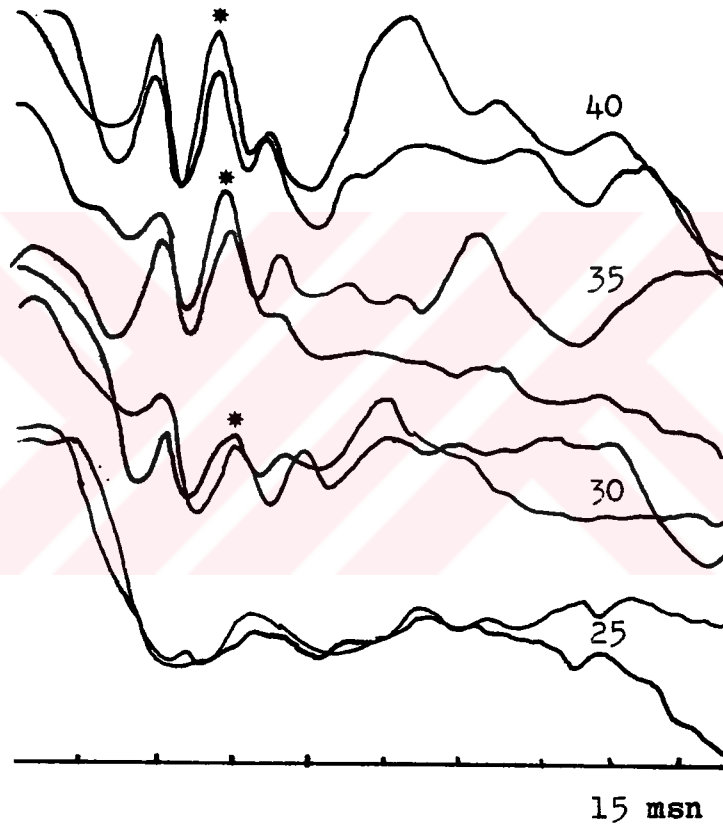
KOBAY NO	KULAK	KLİK		4000 Hz		8000 Hz	
		SF ÖNCESİ EŞİK (dB)	SF SONRASI EŞİK (dB)	SF ÖNCESİ EŞİK (dB)	SF SONRASI EŞİK (dB)	SF ÖNCESİ EŞİK (dB)	SF SONRASI EŞİK (dB)
1	SOL	30	30	25	20	20	20
2	SOL	35	35	30	30	25	20
3	SOL	25	25	25	25	10	10
4	SOL	35	35	25	30	15	20
5	SOL	25	25	20	20	15	15
6	SOL	45	50	45	50	25	30
8	SOL	30	35	30	30	15	15
9	SOL	45	45	40	45	30	35
10	SOL	25	25	25	20	10	15



ŞEKİL 6: Klik, 4000 ve 8000 Hz Uyarılar İçin Serum Fizyolojik Verilmesi Öncesi ve Sonrası Eşik Değerlerinin Ortalaması



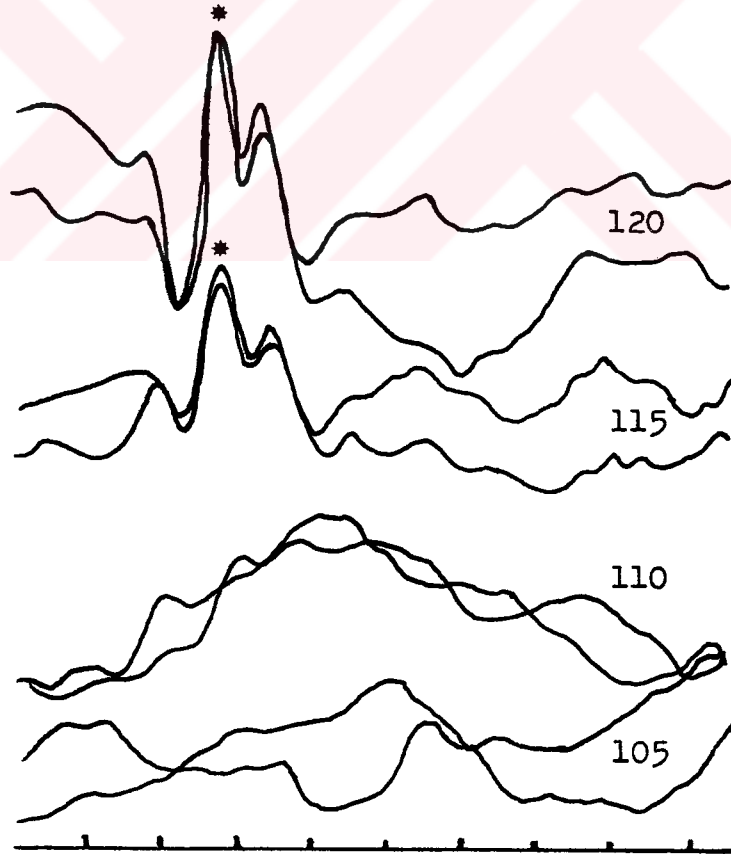
ŞEKİL 7: Orta Kulakta Efüzyon Varlığında 4000 Hz Logon Üyaran ile İşitme Eşğinde Yükselme (db p.e. SPL).



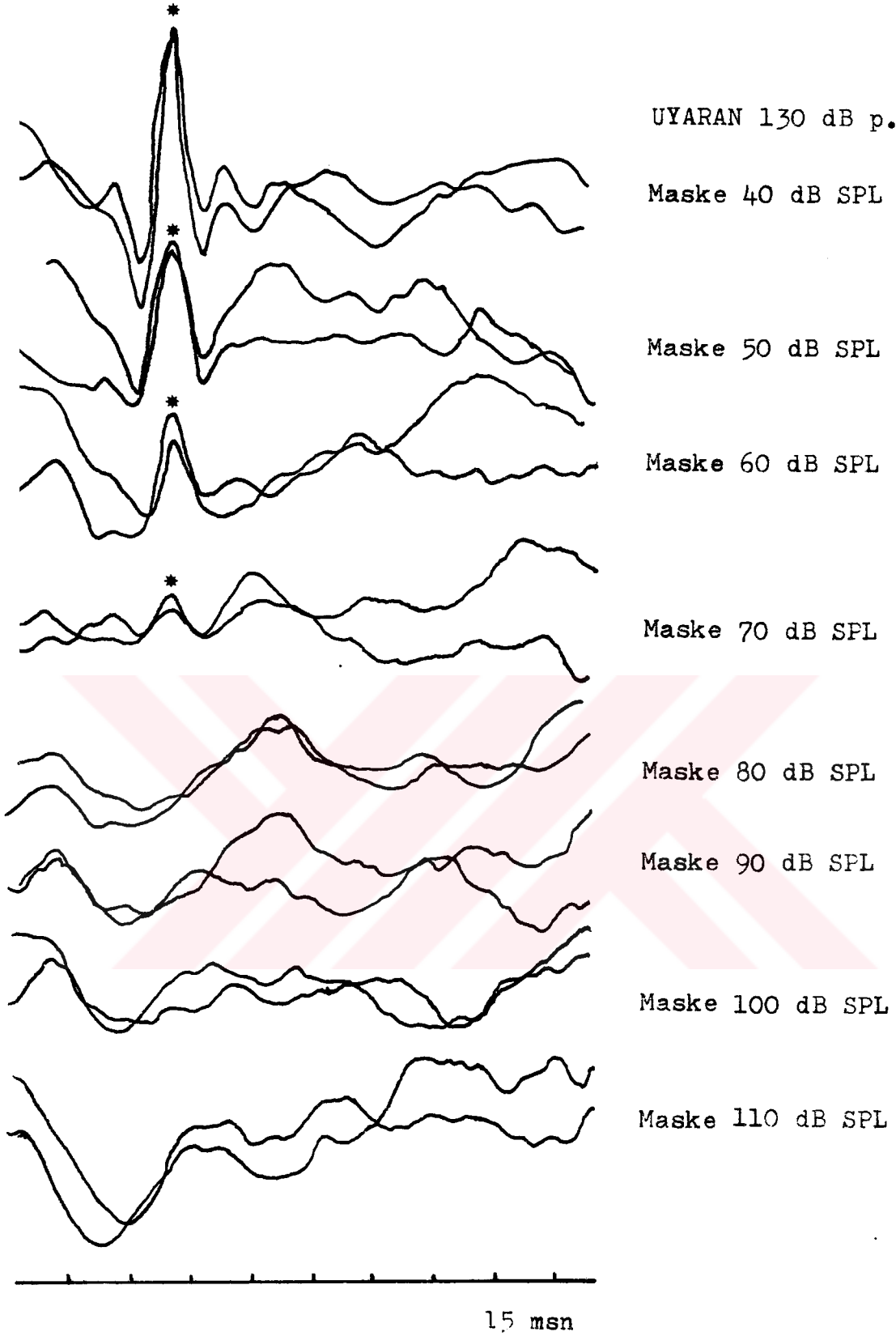
ŞEKİL 8: Bir Önceki Şekilde 4000 Hz Logon Uyaran ile Şaptanañ Eşiğın Efüzyonun Ostaki Tüpü ile Atılması Sonrası Tedavi Oncesi Değere Dönmesi (dB p.e. SPL).

TABLO III : Gentamisin Verilmesi Öncesi ve Sonrası Klik, 4000 ve 8000 Hz İçin dB İçin p.e. SPL Cinsinden İşitme Eşikleri

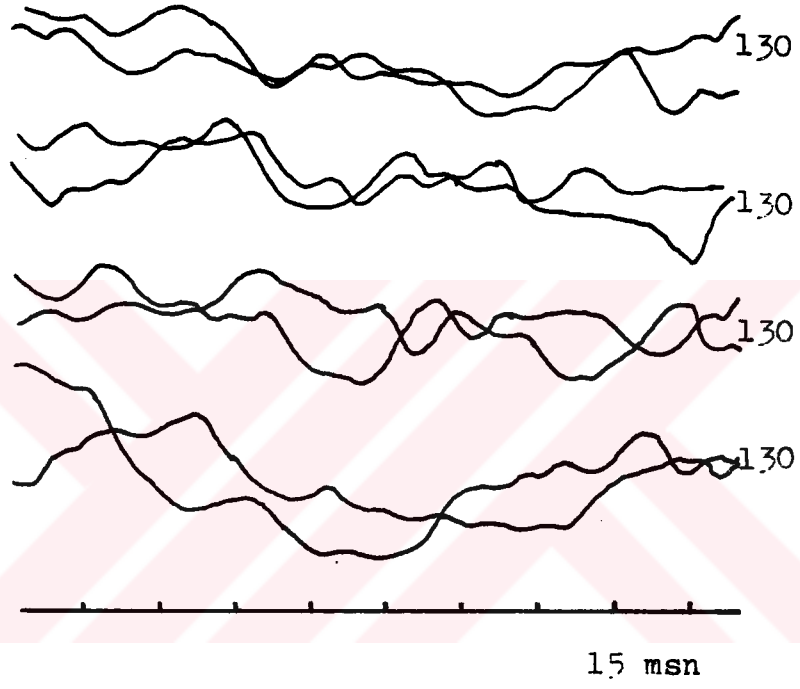
KOBAY NO:	KULAK:	KLİK		4000 Hz		8000 Hz	
		GENTA ÖNCESİ EŞİK (dB)	GENTA SONRASI EŞİK (dB)	GENTA ÖNCESİ EŞİK (dB)	GENTA SONRASI EŞİK (dB)	GENTA ÖNCESİ EŞİK (dB)	GENTA SONRASI EŞİK (dB)
6	SAĞ	30	TOTAL	30	TOTAL	25	TOTAL
7	SAĞ	25	TOTAL	15	TOTAL	10	TOTAL
8	SAĞ	30	TOTAL	25	TOTAL	15	TOTAL
9	SAĞ	45	TOTAL	45	TOTAL	25	TOTAL
10	SAĞ	35	TOTAL	30	TOTAL	20	TOTAL



ŞEKİL 9: Sağ Kulağa Gentamisin Uygulaması Sonrası Klik Uyaran ile Karşı Kulağa Maske Verilmeden Yapılan İşitme Eşığı Taramasında Oluşan Karşı Kulak Yanıtı (dB p.e. SPL).



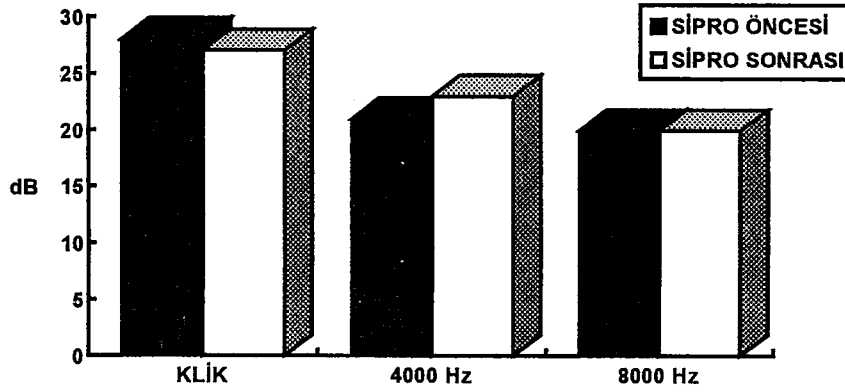
ŞEKİL 10: Bir Önceki Şekilde İşitme Eşiği Elde Edilen Kobayda Karşı Kulağa Artan Şiddette Maske Sesi Verilmesi Sonucu 80 dB SPL ve Üzerindeki Şiddette Maske Seslerinde 130 dB p.e. SPL Şiddette Klik Uyarana Yanıtın Kaybolması.



SEKİL 11; Şekil 10 ve 11 de İditme Eşği Taraması Yapılan Kobayın İşiten Kulağına Labirentektomi Yapılmasını Takiben 130 dB p.e. SPL Şiddette Uyarın İle Yanıt Alınamaması.

TABLO IV : Siprofloksasin Verilmesi Öncesi ve Sonrası Klık , 4000 ve 8000 Hz İçin dB p.e. SPL Cinsinden İşitme Eşikleri

KOBAY NO:	KULAK	KLİK		4000 Hz		8000 Hz	
		SİPRO ÖNCESİ EŞİK (dB)	SİPRO SONRAS I EŞİK (dB)	SİPRO ÖNCESİ EŞİK (dB)	SİPRO SONRAS I EŞİK (dB)	SİPRO ÖNCESİ EŞİK (dB)	SİPRO SONRAS I EŞİK (dB)
1	SAĞ	25	25	15	15	15	15
2	SAĞ	25	25	25	25	10	10
3	SAĞ	25	25	15	20	15	10
4	SAĞ	30	30	20	25	10	15
5	SAĞ	35	30	30	30	20	20



ŞEKİL 12: Klık, 4000 Hz ve 8000 Hz Uyarımlar İçin Siprofloksasin Verilmesi Öncesi ve Sonrası Eşik Değerlerinin Ortalaması

TABLO V: Klık, 4000 ve 8000 Hz'de Gruplara Göre Elde Edilen İşitme Eşiklerinin Ortalaması, Standart Sapması, Minimum ve Maksimum Değerleri

UYARAN	PARAMETRE	KULAK SAYISI	ORTALAMA (dB)	STANDART SAPMA	MİNİMUM (dB)	MAKSİMUM (dB)
KLİK	PRE OP	19	30.00	4.08	25	35
	POST OP	19	31.58	7.08	25	45
	SF ÖNCESİ	9	32.78	7.95	25	45
	SF SONRASI	9	33.89	8.94	25	50
	CIPRO ÖNCESİ	5	28.00	4.47	25	35
	CIPRO SONRASI	5	27.00	2.74	25	30
	GENTA ÖNCESİ	5	33.00	7.583	25	45
4000 Hz	PRE OP	19	26.84	7.11	15	40
	POST OP	19	27.11	8.87	15	45
	SF ÖNCESİ	9	29.44	8.08	20	45
	SF SONRASI	9	30.00	10.90	20	50
	CIPRO ÖNCESİ	5	21.00	6.52	15	30
	CIPRO SONRASI	5	23.00	5.70	15	30
	GENTA ÖNCESİ	5	29.00	10.84	15	45
8000 Hz	PRE OP	19	16.84	6.28	10	30
	POST OP	19	17.37	6.318	10	30
	SF ÖNCESİ	9	18.33	7.071	10	30
	SF SONRASI	9	20.00	7.91	10	35
	CIPRO ÖNCESİ	5	14.00	4.18	10	20
	CIPRO SONRASI	5	14.00	4.18	10	20
	GENTA ÖNCESİ	5	19.00	6.519	100	25

7. TARTIŞMA:

Topikal preparatlarla insanlarda gözlenen ototoksisite genelde literatürde sporadik olgu sunumları tarzında bildirilmektedir (6,28,29). Buna karşılık ilgili preparatlarda bulunan antimikotikler, aminoglikozidler ve kortizon gibi çeşitli ajanlar gerek tek tek, gerekse kulak damlalarında buldukları kombinasyonlar halinde çeşitli hayvan ototoksisite araştırmalarına konu olmuşlardır (10,26,27,40,41). Hayvan araştırmalarının bu konuda güncelliğini koruyarak devam etmesinin nedeni topikal preparatlardaki kombinasyonların hemen hepsinde bir ya da daha fazla potansiyel ototoksik ajanın bulunmasından kaynaklanmaktadır. Lundy ve Graham'ın (32) çalışmasına katılan 2235 Amerika'lı KBB hekiminden %3.4 ünün topikal preparat kullanımına bağlı ototoksisiteye tanık olduklarını belirtmeleri yüzde olarak çok büyük olmasa da kanımızca göz ardı edilemeyecek ölçüde önemli bir oranı teşkil etmektedir.

Kenna ve arkadaşları (42) topikal preparatların ototoksik etkilerinden kaçınmak için kronik süpüratif otitis mediada agresif intravenöz antibiyoterapi kullanımını savunmaktadırlar. Bluestone da (43) kulak damlalarının ototoksisitesini henüz tam olarak yanıtlanması zor "yakıcı" bir klinik soru başlığı olarak kabul etmiştir. Tüm bu akıllardaki soru işaretleri hayvan çalışmalarında ototoksisitesi daha az olabilecek veya ototoksisitesi olmayan preparatların arayışının devam etmesine neden olmaktadır (13,44).

Hayvan araştırmalarında ototoksisite morfolojik veya fonksiyonel yöntemler kullanılarak incelenmektedir. Morfolojik çalışmalar ototoksisitenin ışık ve elektron mikroskopik düzeyde araştırılmasını içermektedir (44). Fonksiyonel çalışmalarda ise işitsel uyarılmış potansiyeller kullanılmaktadır (40,41). Araştırmaların bir bölümünde ise iki yöntem kombine edilmektedir (13).

Yaptığımız araştırmada ototoksisitenin organizmada semptoma yol açan fonksiyonel komponenti incelenmiş ve yöntem olarak da objektif testlerden beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri kullanılmıştır.

Araştırmamızda dalga amplitüdünün büyük oranda; dalga morfolojisinin (büyük amplitüdü II. dalga kompleksi veya ikiz tepe tarzında I ve II. dalga kompleksleri) ise kısmen subkutan elektrod yerleşimi pozisyonu ile ilgili olduğu kanaatine varılmıştır. Her ne kadar subkutan elektrodların cilde penetre oldukları lokalizasyonlar mümkün olduğunca sabit tutulmaya çalışılmışsa da, cilt altında iğnenin izlediği traktüsün tam olarak kestirilememesinin bu olaydan sorumlu olduğu düşünülmüştür. Bu değişkenlik eşikleri etkilememekle birlikte elektrodun farklı yerleştirilme zamanlarında farklı dalga amplitüdü ve morfolojileri tarzında gözlemlenmiştir. Buna yönelik bir tartışma veya bilgiye incelenen literatürde rastlanmamıştır.

Ototoksisite araştırmalarında genellikle tedavi öncesi ve sonrası eşikler arası farklar bildirildiğinden çoğunlukla tedavi öncesi

kobayların işitme eşikleri rakamsal olarak verilmemektedir. Ancak Brownlee ve arkadaşlarının (13) yapmış oldukları araştırmada bu değerler sütun grafik halinde gösterilmiştir. Buna göre kobayların araştırma öncesi eşiği tone burst (anlık ton uyarı) ile 4000 Hz de 36 dB SPL, 8000 Hz de 26 dB SPL, 16 kHz de 28 dB SPL, 20 kHz de 38 dB SPL olarak saptanmıştır. Klik uyarı ise söz edilen araştırmada kullanılmamıştır. Araştırmamızda ise on dokuz kulakta preoperatif eşiklerin ortalaması Logon uyarı ile 4000 Hz de 26.8 dB p.e. SPL, 8000 Hz de 16.8 dB p.e. SPL ve klik uyarıda 30 dB p.e. SPL olarak saptanmıştır. Brownlee'nin (13) araştırması ile karşılaştırılması mümkün olan 4000 ve 8000 Hz değerlerinin kobaylarda kokleanın 1. kıvrımının üst bölümlerine veya 2. kıvrımın alt bölümlerine karşılık geldiği bildirilmektedir. Bu frekanslara ait absolut değerler araştırmamızdaki hayvan grubunda ortalama 10 dB daha iyi görünmekle beraber 4000 ve 8000 Hz arası 10 dB farklılık her iki çalışmada da aynı olarak görülmektedir. Absolut değerlerde araştırmalar arası farklılığın ses iletim tüpünün özelliklerine, uyarı özelliklerine veya çalışılan hayvan grubu popülasyonunun farklı özelliklerine bağlı olarak değişik olması beklenebilir. İki araştırmadaki ortak nokta ise kobaylarda BIUP'de 8000 Hz de 4000 Hz e göre ortalama 10 dB daha iyi eşik elde edilmiş olmasıdır. Araştırmamızdaki klik eşiği ise 4000 Hz e göre 3.2dB, 8000 Hz e göre 13.2 dB daha yüksek olarak bulunmuştur. 8000 Hz üzerindeki frekansları ise kullandığımız sistemin teknik özellikleri nedeni ile inceleyebilmek mümkün olmamıştır.

Brown ve arkadaşları (44) yaptıkları araştırmalarda çinçilla kulağında bullaya delik açmanın orta kulak ve iç kulağa zarar vermediğini bulduklarını ifade etmişlerdir. Brownlee ve arkadaşları (13) da otuz beş kobay üzerinde yaptıkları araştırmada komplikasyon olarak üç kobayın perioperatif öldüğünü, iki kobayda dış kulak yolunda stenoz gözlendiğini iki kobayda da timpan membran perforasyonu gözlendiğini bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız araştırmada da araştırmaya dahil olan on kobayın on dokuz kulağında klik uyaran , 4000 Hz ve 8000 Hz Logon uyaran ile yapılan karşılaştırmalarda preoperatif ve postoperatif işitme eşikleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç timpan zar, orta kulak kemikçikleri ve kokleanın anatomik lokalizasyonu iyi belirlenerek yapılan çalışmalarda bullaya delik açma esnasında bu yapılara zarar verme olasılığının hemen hemen devre dışı kaldığını göstermektedir. Komplikasyon olarak gözlediğimiz bir kobayın iki kulağında olan enfeksiyon ve timpan zar perforasyonu, bir kobayda da tek kulakta dış kulak yolu stenozu görülmesi Brownlee'nin serisindeki komplikasyonlarla uyumlu görünmektedir. Serimizde iki hayvanda operasyon sonrasında, bir hayvanda da BİUP kaydı esnasında ciddi düzeyde asfiksi gözlenmesine karşılık oral-nazal aspirasyon ile hayvanlar düzelmiş ve eksitus gözlenmemiştir.

Brown ve arkadaşları (44) yaptıkları araştırmada çinçilla kulağına serum fizyolojik verilmesi sonucu orta ve iç kulakta hasar oluşmadığını belirtmişlerdir. Brownlee ve arkadaşları da (13) yaptıkları araştırmada kobayların bir kulağına kontrol olarak serum

fizyolojik vermişler ve 4000, 8000, 16000 ve 20000 Hz lik tone burst uyaran ile yaptıkları BIUP'ta tedavi öncesi ve sonrası işitme eşikleri arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık saptamamışlardır. Bizim araştırmamızda da negatif kontrol grubu olarak serum fizyolojik verilen dokuz kulaktan elde olunan BIUP'de klik, 4000 ve 8000 Hz Logon uyaran ile işlem öncesi ve sonrası elde edilen işitme eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç ototoksisite açısından olası yalancı pozitif sonuçların dışlanması yönünden önemlidir. Burada üzerinde önemle durulması gereken bir nokta gerek serum fizyolojik gerekse herhangi bir topikal preparat verilerek yapılan uygulama sonrası elde edilen BIUP kayıtları esnasında orta kulakta efüzyon olmadığının mikroskopik olarak gözlenmesidir. Yapılan araştırmada ilk kobaylarda uygulama sonrası ilk gün her iki kulakta eşiklerin uygulama öncesine göre 25-30 dB arttığı gözlenmesi üzerine mikrotoskopi yapılmış ve her iki kulakta da verilen damlalar sonucu berrak efüzyonun varlığı gözlenmiştir. Bunun saptanması üzerine gereç ve yöntemde açıklandığı gibi ilaç verilmesi sonrası BIUP'ın ilaç kullanımından 1 hafta sonra yapılmasına ve orta kulak boşluğuna uygulama sonrası hava verilerek efüzyonun östaki tüpü yolu ile atılmasının sağlanmasına başlanmıştır.

Deney hayvanlarında topikal aminoglikozid kullanımı sonucu oluşan ototoksisite çeşitli araştırmalara konu olmuştur. Wright ve Meyerhoff (27) neomisin, polimiksin B, hidrokortizon ve propilen glikol içeren topikal damlaların çinçilla orta kulağına verilmesi sonucu iç ve dış tüy hücrelerinde dejenerasyon, şiddetli strial hasar

ve vestibüler reseptör organlarda hasarlanma bildirmişlerdir. İkedo ve Morizono (45) ise bu preparatı pürülan otitli hayvanlara uyguladıklarında daha az ototoksisite saptamışlar ve bunun nedeninin azalmış yuvarlak pencere permeabilitesi olduğuna inandıklarını bildirmişlerdir. Harada ve arkadaşları (46) kobay yuvarlak penceresinin lateral kenarına uyguladıkları neomisin 30 dakika sonra perilenfte gösterilebildiğini ve 4 saat sonra Corti organında hasarın belirgin olduğunu saptamışlardır. Brownlee ve arkadaşlarının (13) yaptığı araştırmada 50 mg/ml konsantrasyonda neomisin 0.2 ml/gün olarak 7 gün boyunca verilmiştir. Tedavi sonrası 4000, 8000, 16000, 20000 Hz tone burst ile tedavi öncesine göre işitme eşiklerinde sırası ile ortalama 26.15 - 21.56 - 21.35 - 13.93 dB kayıp saptanmıştır. Morizono ve Johnstone (10) kobaylarda gentamisin kulak damlası olarak kullanımında % 0.3 kadar düşük konsantrasyonda bile ototoksik olduğunu göstermişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz araştırmada 40 mg/ml gentamisin 0.2 ml/gün 7 gün boyunca verildikten sonra tedavi bitiminin 7. gününde yapılan BİUP'ta gentamisin verilen kulaklarda total işitme kaybı saptanmıştır. Karşı kulak maskelenmeden önce bu hayvanlarda total kayıp olan kulaktan verilen uyarı ile 90-120 dB arasında karşı kulak yanıtı alınmıştır. Sonra karşı kulağa giderek artan şiddette verilen maske sesi ile yanıtın kaybolduğu gözlenerek total işitme kaybı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca total işitme kaybı olan kobaylardan birinin karşı kulak kokleası kobay derin anestezi altında iken turlanarak labirentektomize edilip BİUP tekrarlanarak da bu sonuçlar doğrulanmıştır. Gentamisin verilen kobaylarda aynı zamanda başta sağa rotasyon tarzında postür bozukluğu ve denge bozukluğu

da gözlenmiştir. Bu araştırmamız tek kulakta oluşabilecek işitme kayıplarında karşı kulağın maskelenebilmesi için serbest alan yerine fleksibl tüp ile her iki kulağa ayrı ayrı ses iletiminin avantajını ortaya koymaktadır. Elde edilen total işitme kaybı sonucu, tedavi öncesi değerlere göre klinik açıdan çok anlamlı olduğu ve total işitme kaybına rakamsal değer verilemediği için bu grup istatistiksel karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. Pozitif kontrol grubu olarak sistemin işlerliği bu grup ile kanıtlanmıştır. Total işitme kaybının gentamisinin yüksek konsantrasyonda, uzun süreli olarak uygulanmasına ve kullanılan solüsyonun östaki tüpü ile spontan olarak tam atılmayarak uzun süreli olarak yuvarlak pencere ile temasta kalmasına bağlı olduğu düşünölmüştür. Aminoglikozid grubunu karşılaştırmalı olarak başka antibiotik grupları ile test edebilmek için ise daha düşük konsantrasyonlarda kullanımının uygun olduğu kanaatine varılmıştır.

Siprofloksasinin kobayda sistemik kullanımında ototoksisitesi ile ilgili bir morfolojik araştırma, topikal kullanımında ototoksisitesi ile ilgili de bir morfolojik ve fonksiyonel araştırma literatürde yer almaktadır (13,47). Sjöback ve Spangberg (47) kobaylara intraperitoneal olarak 25, 50, 100, 150 mg/kg-gün siprofloksasin vermişlerdir. 50, 100 ve 150 mg/kg-gün siprofloksasin verilen grupta hayvanlarda yemek yemede azalma ve kilo kaybı görölmüştür. Ayrıca letal doz 50 aşıldığı için 14 günlük uygulamayı tamamlayabilmek mümkün olmamış ancak hayvanların daha küçük bir bölümü daha kısa süreli enjeksiyon sonrası incelenebilmiştir. 25 mg/kg-gün siprofloksasin verilen grupta ise on kobayda da on dört

günlük enjeksiyon süresi, yemek yemede bozulma ve kilo kaybı olmasına rağmen, tamamlanabilmiş ve kobayların yarısı tedavi bitiminde yarısı da tedaviden 14 gün sonra ex edilerek kokleaları ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu ile incelenmiştir. Bu grupta dış tüy hücrelerinin 2 ve 3. sıralarında yuvarlak pencereden 9-10 mm uzaklıkta stereosilyalarda bükülme ve birbirlerinden farklı yönlere doğru yönelme saptanmıştır. 150 mg/kg-gün ilaç verilen gruptan incelenebilen kobaylarda ise bunlara ek olarak stereosilyalarda total veya subtotal kayıp da gözlenmiştir. Kontrol grubunda da yuvarlak pencereden ortalama 10 mm uzaklıkta tüy hücrelerinin 3. sırasında morfolojide hafif değişiklikler gözlenmiştir. Sonuç olarak 25 mg/kg-gün ilaç verilen grup ile kontrol grubu arasında belirgin farklılık görülmediği ifade edilmektedir. 150 mg/kg-gün siprofloksasin verilen grupta görülen değişikliklerin ise daha önce aminoglikozid ototoksisitesinde görülen tarzda stereosilyaların birleşip dev silyalar oluşturduğu ve ciddi oranda tüy hücre kaybı saptandığı araştırmalardaki ototoksisite paternine benzemediği, dolayısı ile bu hayvanların koklealarında saptanan değişikliklerin direkt olarak siprofloksasine bağlı olduğunun söylenmesinin mümkün olmadığını vurgulamışlardır. Bu değişikliklerin inceleme öncesi hayvanların genel durumlarının çok bozuk olmasına bağlı materyal hazırlama esnasında oluşan fiziksel güçlere karşı duyarlılıklarından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Brownlee ve arkadaşları (13) ise yaptıkları araştırmada %0.75 lik siprofloksasini 0.2 ml/gün 7 gün boyunca kobay orta kulağına vermişlerdir. Tedavi öncesi ve tedavi bitiminin 21. günü BIUP'te 4000, 8000, 16000, 20000 Hz tone burst'ler ile işitme eşiği taramışlar ve elektron mikroskopik inceleme

yapmışlardır. Bunun sonucunda 20000 ve 16000 Hz de işitme eşiklerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı istatistiksel fark saptamazken 8000 Hz'de 3.70 ± 6.63 dB ve 4000 Hz'de 5.65 ± 8.25 dB lik istatistiksel açıdan anlamlı düşüş saptamışlardır. Bu kayıpların ototoksisitede beklenen tiz frekanslarda olmaması ve elektron mikroskopide tüy hücrelerinde kontrol grubu ile çalışma grubu arasında farklılık saptanmaması nedeni ile bunun orta kulaktaki mukozal değişikliklere bağlı iletim tipi kayıptan kaynaklanabileceğini ifade etmişlerdir. Kullandıkları siprofloksasin preparatının içinde bulunan benzalkonyum kloridin de orta kulakta mukoid sekresyon ve osteogeneze yol açabildiği bilinmektedir (26). Bu da araştırmalarında saptanan düşük miktarda, fakat istatistiksel olarak anlamlı olan kaybı açıklayabilecek bir faktör olabilir. Bizim araştırmamızda klik, 4000 ve 8000 Hz Logon ile yapılan siprofloksasin uygulaması öncesi ve sonrası BIUP işitme eşiklerinde anlamlı bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Araştırmamızda 4000 ve 8000 Hz uyarın ile işitme eşğinde farklılık saptanmamasının nedeni olarak siprofloksasinin orta kulakta daha kısa süre kalması (28 güne karşılık 14 gün) , daha düşük konsantrasyonda siprofloksasin kullanmış olmamız (%0.75 e karşılık %0.2) ve kullandığımız preparatta benzalkonyum klorid bulunmaması sayılabilir. İnceleme olanağı bulduğumuz frekanslarda siprofloksasin ile fonksiyonel bir ototoksisite gösterilememiştir. Ancak kullandığımız sistemde daha tiz frekansları inceleme olanağı olmaması nedeniyle bu frekanslardaki değişiklikler konusunda yorum yapma olanağımız bulunmamaktadır. Yine de insana göre ototoksisiteye daha duyarlı olan bu hayvan grubunda klik, 4000 ve

8000 Hz'de fonksiyonel kayıp gözlenmemiş olması, zaten insanlarda da kullanımında yapılan bazı çalışmalarda topikal ototoksisitesi gösterilememiş olan bu preparatın, güvenilirliği konusundaki görüşleri kobay çalışmaları temelinde de desteklemektedir (14,48).



8. SONUÇ VE ÖNERİLER:

1- Orta kulağa serum fizyolojik verilmesi klik, 4000 ve 8000 Hz Logon uyararı ile saptanan işitme eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmamıştır. Bu basamak çalışmada negatif kontrol grubunun yer alması açısından önemlidir.

2- Orta kulağa gentamisin verilmesi sonucu total işitme kaybı oluşmuştur. Bu basamak çalışmada pozitif kontrol grubunu oluşturmak ve ototoksik oldukları bilinen aminoglikozid grubu antibiotiklerden gentamisinin potansiyel ototoksisitesinin BİUP'la gösterilebildiğini kanıtlamak amacı ile önemlidir. Ancak araştırmamızda kullandığımız gentamisinin normal kulak damlalarında kullanılanlara göre 13.3 kat daha konsantre olması nedeni ile karşılaştırmalı ototoksisite çalışmaları için daha düşük konsantrasyonda araştırmalar yapılmalıdır.

3- Orta kulağa siprofloksasin verilmesi sonucu klik, 4000 ve 8000 Hz Logon uyararı ile saptanan işitme eşiklerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kullandığımız sistemin özelliği nedeni ile daha tiz frekans yanıtlarını incelemek mümkün olmadığı için bu frekanslar hakkında yorum yapabilmemiz mümkün değildir. Ancak ototoksisiteye insanlardan daha duyarlı olan kobaylarda incelenen frekanslarda siprofloksasinin ototoksisitesinin gözlenmemesi aminoglikozidlere göre daha güvenle kullanılacaklarını düşündürmektedir.

4- Bu araştırmada ototoksisite saptanmaması nedeni ile, elde edilen sonuçlar daha geniş insan araştırmalarının yapılabilmesi yönünde ümit vericidir. Bu deneysel araştırmadan elde olunan sonuçların, zaten bu yönde başlamış olan, daha büyük popülasyonlu insan araştırmaları ile de doğrulanmasına ihtiyaç vardır.



9. KAYNAKÇA:

- 1- **Brook I** : Prevalance of beta lactamase producing bacteria in chronic suppurative otitis media. American Journal of Diseases of Children 1985; 139:280-283.
- 2- **Constable L, Buttler I** : Microbial flora in chronic otitis media. Journal of infection 1982; 5:57-60.
- 3- **Sweeney G, Picozzi GL, Browning G**: A quantitative study of aerobic and anaerobic bacteria in chronic suppurative otitis media. Journal of Infection 1982; 5:47-55.
- 4- **Browning GG** : The unsafeness of "safe" ears. Journal of Laryngology and Otology 1984; 93:23-26.
- 5- **Jahn AF, Armson M** : Medical management of chronic otitis media. Otolaryngologic Clinics of North America 1984; 17:673-677.
- 6- **LeLiever WC**: Topical gentamicin -induced positional vertigo. Otolaryngology Head and Neck Surgery 1985; 93:553-555.
- 7- **Meyerhoff WL, Morizono T, Wright CG, Shaddock LC, Shea DA, Sikora MA** : Tympanostomy tubes and otic drops. Laryngoscope 1983; 93:1022-1027.
- 8- **Smith CR, Lipsky JJ, Laskin OL, Hellmann DB, Mellits ED, Longstreth J, Lietman PS** : Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramicin. New England Journal of Medicine 1980;302:1106-1109.
- 9- **Wright CG, Halama AR, Meyerhoff WL** : Ototoxicity of an ototopical preparation in a primate. American Journal of Otology 1987; 1:56-60.
- 10- **Morizono T, Johnstone BM**: Ototoxicity of topically applied gentamicin using a statistical analysis of electrophysiological measurement. Acta Oto-laryngologica, Stockholm 1975; 80:389-393.
- 11- **Stringer SP, Meyerhoff WL, Wright CG**: Ototoxicity. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editors: Otolaryngology ,Philadelphia. W.B Saunders Company 1991; 2:1653-1669.
- 12- **Koestner JA**: Ciprofloxacin. a new fluoroquinolone. American Journal of Medical Sciences 1989; 297:128-131.
- 13- **Brownlee RE, Hulka GF, Prazma J, Pillsbury III HC** : Ciprofloxacin. Use as a Topical Otic Preparation. Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery 1992; 118:392-396.

- 14- **Force RW, Hart MC, Plummer SA, Powell DA, Nahata MC:** Topical ciprofloxacin for otorrhea after tympanostomy tube placement. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1995; 121: 880-884.
- 15- **Chiodo AA, Alberti PW:** Experimental, clinical and preventive aspects of ototoxicity. *European Archives of Oto-rhino-laryngology* 1994; 251:375-392.
- 16- **Benveniste R, Davies J:** Structure-activity relationships among the aminoglycoside antibiotics: Role of hydroxyl and amino groups. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1973; 4:402-409.
- 17- **Lim DJ:** Effects of noise and ototoxic drugs at the cellular level in the cochlea: A review. *American Journal of Otolaryngology* 1986; 7:73-99.
- 18- **Zenner HP, Schacht J:** Horverlust durch Aminoglycosid Antibiotika: Angriff am Membranbaustein PIP₂ in ausseren Haarzellen als Wirkungsmechanismus. *HNO* 1986; 34:417.
- 19- **Takada A, Schacht J:** Calcium antagonism and reversibility of gentamicin-induced loss of cochlear microphonics in the guinea pig. *Hearing Research* 1982; 8:179.
- 20- **Schacht J:** Molecular mechanism of drug-induced hearing loss. *Hearing Research* 1986; 48:297.
- 21- **Williams SE, Zenner HP, Schacht J:** Three molecular steps of aminoglycoside ototoxicity demonstrated in outer hair cells. *Hearing Research* 1987; 30:11.
- 22- **Huang MY, Schacht J:** Formation of a cytotoxic metabolite from gentamicin by liver. *Biochemical Pharmacology* 1990; 40:R11.
- 23- **Lenoir M, Marot M, Uziel A:** Comparative toxicity of four aminoglycosidic antibiotics during the critical period of cochlear development in the rat: a functional and structural study. *Acta Otolaryngologica supplement* 1983; 405:3.
- 24- **Lerner SA, Matz GJ, Schmitt BA:** Prospective, randomized, blinded assessment of nephro- and ototoxicity in patients treated with gentamicin, netilmicin and tobramycin. IAC Meeting Congress in Chemotherapy, Washington DC, October 8-10, 1984.
- 25- **Lerner SA, Matz GJ:** Aminoglycoside ototoxicity. *American Journal of Otolaryngology* 1980; 1:169.
- 26- **Parker FL, James GW:** The effect of various topical antibiotic and antibacterial agents on the middle and inner ear of the guinea pig. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1978; 30:236-239.

- 27- **Wright CG, Meyerhoff WL:** Ototoxicity of otic drops applied to the middle ear in chinchilla. *American Journal of Otolaryngology* 1984; 5:166-176.
- 28- **Lind O, Kristiansen B:** Deafness after treatment with ear drops containing neomycin, gramicidin and dexamethasone. *ORL* 1986; 48:52-54.
- 29- **Murphy KWR:** Deafness after topical neomycin. *British Medical Journal* 1970; 2:114.
- 30- **Baker RS, Chole RA:** A randomized topical trial of topical gentamicin after tympanostomy tube placement. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1988; 114:755-757.
- 31- **Merifield DO, Parker NJ, Nicholson NC:** Therapeutic management of chronic suppurative otitis media with otic drops. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1993; 109:77-82.
- 32- **Lundy LB, Graham MD:** Ototoxicity and ototopical medication: a survey of otolaryngologists. *American Journal of Otology* 1993; 14:141-146.
- 33- **Bickerton RC, Roberts C, Little JT:** Survey of general practitioners' treatment of the discharging ear. *British Medical Journal* 1988; 296:1649.
- 34- **Goycoolea MV, Paparella MM, Goldberg B et al:** Permeability of the round window membrane in otitis media. *Archives of Otolaryngology* 1980; 106:430-433.
- 35- **Tanaka K, Motomura S:** Permeability of the labyrinthine windows in guinea pigs. *Archives of Otorhinolaryngology* 1981; 233:67-75.
- 36- **Rybak LP, Matz GJ:** Effects of toxic agents. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, editors: *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Missouri, Mosby Year Book Inc 1993; (4)165:2943-2964.
- 37- **Brummett RE, Morrison RB:** The incidence of aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1990; 116:406-410.
- 38- **Paparella MM, Morizono T, Le CT:** Sensorineural hearing loss in otitis media. *Annals of Otology Rhinology and Laryngology* 1984; 93:623-629.
- 39- **Podoshin L, Fradis M, David JB:** Ototoxicity of ear drops in patients with chronic otitis media. *Journal of Laryngology and Otology* 1989; 103:46-50.
- 40- **Marsh RR, Tom LWC :** Ototoxicity of antimycotics. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1989; 100:134-136.

- 41- **Spandow O** : Are glucocorticoids in ear drops ototoxic? *Acta Otolaryngologica (Stockholm) Supplement* 1992;493:89-91.
- 42- **Kenna MA, Bluestone CD, Reilly JS, Lusk RP**: Medical management of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children. *Laryngoscope* 1986; 96:146-151.
- 43- **Bluestone CD**: Otitis media (burning questions from clinical practice). *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1992; 106: 2-4.
- 44- **Brown OE, Wright CG, Edwards LB, Meyerhoff WL** : The ototoxicity of ceftazidime in the chinchilla middle ear. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1989; 115: 940-942.
- 45- **Ikeda K, Morizono T** :Round window membrane permeability during experimental purulent otitis media: altered cortisporin ototoxicity. *Annals of Otology Rhinology and Laryngology* 1990; 99: 46-48.
- 46- **Harada T, Iwamori M, Nagai Y, Nomura Y**: Ototoxicity of neomycin and its penetration through the round window membrane into the perilymph. *Annals of Otology Rhinology and Laryngology* 1986; 95(4): 404-408.
- 47- **Sjöback DB, Spanberg ML**: Does ciprofloxacin affect the inner ear? A preliminary report. *Scandinavian Journal of Infectious Disease,supplement* 1989; 60: 28-34.
- 48- **Tong MCF, Woo JKS, Van Hasselt CA** : A double blind study of ofloxacin otic drops versus neomycin-polymyxin B-hydrocortisone otic drops in the medical treatment of chronic suppurative otitis media. *The Journal of Laryngology and Otology* 1996; 110: 309-314.