

Guinea Pig Orta Kulağına Uygulanan Propylene Glycol'ün Etkisi

Op.Dr. Fatma Tülin KAYHAN* Dr. Zeynep ALGÜN**

ÖZET

Guinea pig orta kulağına transbulla yaklaşımı ile *propylene glycol* uygulaması sonucu gelişen kolesteatoma ile ilişkili morfolojik değişiklikler araştırıldı.

Yetişkin on adet guinea pig'in sağ bullalarına saline, sol bullalarına %60'luk *propylene glycol* tek doz olarak uygulandı. Dört hafta sonra sağ kalan dokuz guinea pig derin uyutuldu ve dekapite edildi. Her bir temporal kemik otoskopik muayeneden sonra çıkarıldı. %10'luk formaldehidde 1 hafta fikse, %10'luk formik asidde 3 hafta dekalsifiye edildi. Parafine gömülen spesmenlerden seri olarak, horizontal planda 7 mikrometrelilik kesitler alındı. Her 5. kesit hematoksilen eosin ile boyandı, lama monte edildi ve ışık mikroskopisi ile incelendi.

Saline verilen 9 sağ temporal kemik otoskopik ve histopatolojik incelemede normal anatomik yapıda görüldü. Propylen glycol uygulanan 9 kulaktan 6 sında ciddi inflamasyon sonucu efüzyon, adezyon, osteitis, osteogenezis, granülasyon dokusu gelişimi, kemikte kistik oluşum, timpan zarında perforasyon gibi histopatolojik değişiklik görüldü. Kolesteatoma gelişimi bu kulaklarda görülemedi. Tek doz %60'luk *propylene glycol*'ün guinea pig orta kulağına uygulanması %66 oranında otitis media ve ciddi inflamatuvar değişikliklere neden oldu.

Propylene glycol güçlü bir inflamatuvar ve ototoksik maddedir. Kulağa topikal kullanılacak hiçbir müstahzar *propylene glycol* içermemelidir. Ülkemizde kulak damlası olarak kullanılan ve propylene glycol içeren preparatlar kullanımdan kaldırılmalıdır. Göz damlası olarak hazırlanan ve *propylene glycol* içeren preparatlar kulağa topikal olarak kullanılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler

Deneysel kolesteatoma
propylene glycol
guinea pig kulağı

Key Words

Experimental cholesteatoma
propylene glycol
guinea pig ear

The Effect of Propylene Glycol Application in the Guinea Pig Middle Ear

To investigate morphological changes in the middle ear associated with cholesteatoma formation in guinea pig following application of *propylene glycol* to the middle ear through transbulla approach.

Ten guinea pig received 60% *propylene glycol* application, animals were killed for histopathological evaluation. Each temporal bone was removed, and fixed in 10% formaldehyde for a week, then decalcified in 10% formic acid for three weeks. After paraffin embedding, specimens were serially and horizontally sectioned to obtain 7 micrometer sections. One of each five sections were stained with hematoxylin and eosin, mounted on a glass slide and studied at light microscope.

The saline applied nine right ears were completely normal in otoscopic and histopathologic examination. Of the nine left ears applied with *propylene glycol*, six ears had serious inflammation, effusion, adhesion, osteitis, osteogenesis, granulation tissue, cystic changes and erosion of the underlying bones and large tympanic membrane perforation. No cholesteatomas were found in the nine *propylene glycol* applied ears. The applications of *propylene glycol* produced otitis media and serious inflammatory changes in 66% of guinea pig ears.

Propylene glycol is a potent inflammatory and ototoxic agent. Any topical preparation for ear certainly should not contain *propylene glycol*. The production of topical ear preparations that contain *propylene glycol* should not be allowed in Turkey. Any ophthalmic topical preparations, which contains *propylene glycol*, should not be used for ear.

* KBB ve Baş ve Boyun
Cerrahisi Uzmanı,
TDV 29 Mayıs Hastanesi,
İSTANBUL
** Patolog,
Haseki Hastanesi,
İSTANBUL

G R

Orta kulakta inflamasyon ve deneysel kolesteatoma oluşturmak için çeşitli çalışmalarda kinin, talk, fibrin gibi kimyasal iritanlar kullanılmıştır. 1980'li yıllarda Cortisporin adlı kulak ve göz damlasının orta kulakta inflamatuvar değişikliklere ve kolesteatoma oluşumuna neden olduğu görülmüştür.¹⁻⁵ Cortisporin'in bu etkisinin çözücü olarak kullanılan *propylene glycol*'a bağlı olduğu gösterilmiştir. *Propylene glycol* kolesteatoma oluşturucu bir madde olarak çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Bu çalışmada ülkemizde bazı kulak damlalarında halen çözücü olarak kullanılan *propylene glycol*'ün guinea pig orta kulağına uygulanmasıyla ortaya çıkan inflamatuvar değişiklikler araştırıldı.

MATERYAL-METOD

Yetişkin 500-870 gram ağırlıklarında 10 guinea pig üzerinde çalışıldı. Her bir hayvan 30 mg, kasiçi, ketamin hidroklorid ile uyutuldu. Her bullanın üstünden semilunar bir insizyonla cilt, ciltaltı ve periosteum kesildi. Periost eleve edilerek bullayı örten yaklaşık 0.5 santimetre karelik kemik alan ortaya konuldu. Yaklaşık 1 mm'lik tur ucuyla bullaya girildi ve sol kulaklara 0.2 ml %60'luk *propylene glycol*, sağ kulaklara 0.2 ml saline enjekte edildi. Periost ve cilt emilebilir materyal ile sütüre edildi. Tekrar *propylene glycol* enjeksiyonu yapılmadı. Guinea pig'lere 10 gün boyunca 10 mg kloramfenikol sodyum süksinat ciltaltına uygulandı. Hayvanların 9 tanesi 4 hafta boyunca yaşayabildi. *Propylene glycol* uygulamasından 4 hafta sonra hayvanlar ciltaltı 60 mg/kg pentobarbital ile derin uyutuldu ve dekapite edildi. Temporal kemikler otoskopik muayeneden sonra çıkarıldı, yumuşak dokulardan temizlendi, %10'luk formaldehidde 1 hafta fikse edildi, sonra %10'luk formik asidde 3 hafta boyunca dekalsifiye edildi. Parafine gömüldükten sonra spesmenlerden seri olarak, horizontal planda 7 mikrometrelik kesitler alındı. Preparatlar hematoksilin-eosin ile boyandı ve ışık mikroskopisinde incelendi.

Çalışmaya başlamadan önce, araştırmanın deneysel protokolü İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAM) tarafından incelendi ve kabul edildi. Çalışma DETAM'ın hayvan laboratuvarında gerçekleştirildi.

BULGULAR

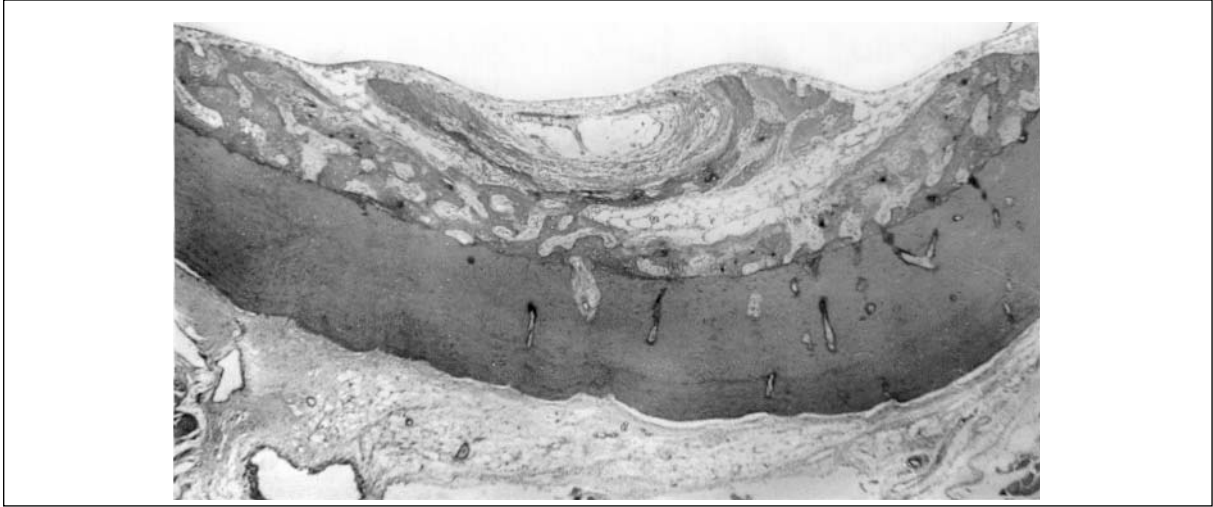
Otoskopik muayenede saline uygulanan sol kulaklar normal sınırlarda bulundu. *Propylene glycol* uygulanan sağ kulaklardan bir tanesinde hava-sıvı seviyesi, bir tanesinde timpan zarında perforasyon tesbit edildi. Histopatolojik incelemede, saline uygulanan sol kulaklar yine normal sınırlarda bulunurken, *propylene glycol* uygulanan 9 sağ kulaktan 3 tanesi normal histopatolojik yapıdaydı. Beş kulakta inflamasyonla ilişkili olarak bulla kemiğinde kalınlaşma, reaktif yeni kemik yapımı, epitel altında granülasyon dokusu oluşumu, kemikte kistik doku oluşumu olarak değerlendirilen histopatolojik bulgular görüldü (**Resim1**). Bir kulakta ise pürülan eksuda ile giden otitis media, fibröz bağ doku gelişimi, yapışıklıklar, kemikte kalınlaşma, kemikte kist oluşumu, timpan zarı perforasyonu gibi histopatolojik bulgular görüldü (**Resim 2**).

TARTIŞMA

Propylene glycol orta kulak boşluğuna verildiğinde güçlü bir inflamatuvar ve ototoksik etki göstermektedir. Başlangıçtaki çalışmalarda özellikle *propylene glycol*'ün iç kulak üzerine ototoksik etkisi üzerinde yoğunlaşmıştır.⁵ İç kulaktaki iç ve dış saçlı hücrelerde dejenerasyon ve stria vaskulariste ciddi hasara neden olduğu gösterilmiştir.^{2,6} Morizona ve Paparella %10'luk konsantrasyonlarda koklear mikrofoniğerlerde azalmaya yol açtığını göstermişlerdir.³

Propylene glycol'ün orta kulak üzerine etkisini araştıran çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmaların tümünde ciddi inflamasyon gözlenmiş, ayrıca bazı çalışmalarda kolesteatoma oluşumu gösterilmiştir.

Wright, Vassalli ve Masaki ve 2. günde timpan zarının mukozal ve epidermal tabakalarını tamamen destrükte ettiğini, 2-3 hafta sonra hiperplastik epidermal hücreler tarafından bu mukozal yüzeylerde reepitelizasyon oluştuğunu ve timpan zarının lamina propriasının hasarlı fibröz tabakasından keratinize epidermisen penetre olduğunu göstermişlerdir.⁵⁻⁷ Wright ve arkadaşları da *propylene glycol*'ün etkisini chinchilla timpan zarını elektron mikroskopisinde inceleyerek araştırmışlardır.⁸ Masaki ve Wright bu epidermal hücrelerin orta kulak boşluğunda



RESİM 1. Guinea pig bullasında kemikte kalınlaşma, reaktif yeni kemik yapımı ve kist oluşumu, Hematoksilen-eosin, X40.



RESİM 2. Guinea pig bullasında yaygın otitis media, timpanik membranda perforasyon ve orta kulakta yapışıklıklar, Hematoksilen- eosin, X100.

prolifere olarak kolesteatomayı oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir.^{7,8}

Vernon ve arkadaşları %90'lık *propylene glycol* solüsyonunun guinea pig orta kulağında aşırı orta kulak adezyonuna neden olduğunu bildirmişler, fakat %10'luk solüsyonun negatif bir etkisini gösterememişlerdir.¹ Morizona ve arkadaşları ise %10'luk konsantrasyonlarda orta kulakta inflamatuvar değişikliklere neden olduğunu bildirmişlerdir.³

Bu çalışmada da gösterildiği gibi *propylene glycol*

oluşturduğu kronik inflamatuvar etkiyle ciddi inflamasyon sonucu, efüzyon, adezyon, osteitis, osteogenezis, granülasyon dokusu oluşumu, kemikte kistik oluşum, timpan zarında perforasyon gibi histopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Bu süreç daha ileri aşamalarda kolesteatoma gelişimiyle devam edebilmektedir. Bu çalışmada 9 kulakta da kolesteatoma oluşumu görülemedi. Bu *propylene glycol*'ün tek doz uygulanması ile ilişkili olabilir. Bu çalışmayla eş zamanlı yürütülen ve sonuçlarının başka yazıda bildirildiği naproksen sodyumun *propylene gly-*

col'ün inflamatuvar etkisine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmada toplam 18 kulaktan 14'ünde otitis media ve ağır inflamasyon bulguları, 4 kulakta da kolesteatoma gelişimi gösterildi.

Sonuç olarak, guinea pig orta kulağında tek doz uygulanan *propylene glycol* %66 oranında ciddi inflamasyon ile otitis media gelişimine neden oldu. Bu bulgularla *propylene glycol*'ün güçlü bir inflamatuvar ve ototoksik madde olduğu görülmektedir. Kulağa topikal kullanılacak hiçbir müstahzar içinde *propylene glycol* bulunmalıdır. Ülkemizde kulak damlası olarak kullanılan ve *propylene glycol* içeren preparatlar kul-

lanımdan kaldırılmalıdır. Kulak Burun Boğaz uzmanları göz damlası olarak hazırlanan ve *propylene glycol* içeren preparatları kulağa topikal olarak kullanmakta dikkatli olmalıdırlar.

Yazışma Adresi:

Dr. Fatma Tülin KAYHAN
TDV 29 Mayıs Hastanesi, KBB Bölümü, Vatan caddesi,
34250, İSTANBUL
Tel : 0 212 6313399
Fax : 0 212 6313100
e-mail: ftulinkayhan@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Vernon J, Brummett R, Walsh T. The ototoxic potential of propylene glycol in guinea pigs. Arch Otolaryngol 1978; 104:726-9.
2. Parker FL, James GWL. The effect of various topical antibiotic and antibacterial agents on the middle and inner ear of the guinea pig. J Pharm Pharmacol 1978; 30:236-9.
3. Morizono T, Paparella MM, Juhn SL. Ototoxicity of propylene glycol in experimental animals. Am J Otolaryngol 1980; 1:393-9.
4. Wright CG, Meyerhoff WL, Burns DK. Middle ear cholesteatoma: an animal model. Am J Otolaryngol 1985; 6:327-41.
5. Vassalli L, Harris MD, Gradini R, Applebaum EL. Inflammatory effects of topical antibiotic suspensions containing propylene glycol chinchilla middle ears. Am J Otolaryngol 1988; 8:1-5.
6. Wright CG, Meyerhoff WL. Ototoxicity of otic drops applied to the middle ear in chinchilla. Am J Otolaryngol 1984; 5:166-76
7. Masaki M, Wright CG, Lee DH, Meyerhoff WL. Experimental cholesteatoma: epidermal ingrowth through tympanic membrane following middle ear applications of propylene glycol. Acta Otolaryngol (Stockh)1989; 108:113-21.
8. Wright CG, Bird LL, Meyerhoff WL. Tympanic membrane microstructure in experimental cholesteatoma. Acta otolaryngol (Stockh)1991; 111:101-11.