

O cercetare adâncă în otita externă și tratamentul acesteia

Otita externă

Otita externă sau inflamarea canalului extern al urechii, este o boală comună atât la câini cât și la pisici. Această boală are o etiologie multifactorială complicată. Otita externă rezultă din combinarea unor schimbări dinamice care afectează statusul anatomic, fiziologic și microbiologic al canalului extern al urechii. Pacienții sunt tratați de obicei simptomatic, dar afecțiunea recidivează frecvent.

Toți factorii care pot iniția iritarea auriculară și duc la procesul de inflamație pot contribui la etiologia otitei externe. În general, etiologia otitei externe poate fi clasificată în cauze primare și factori predispozanți. Cele mai multe studii legate de otita externă la câini și pisici au fost legate de bacterii și fungi. Cu toate acestea, rolul jucat de microorganisme atât în otita externă la oameni cât și la câini este încă controversat. Unii cercetători consideră că bacteriile și fungii sunt principalii responsabili pentru apariția bolii, pe când alții cred că infecțiile microbiene sunt întotdeauna secundare în detrimentul altor factori. Se crede că la oameni, infecția cu otită externă este indusă prin compromiterea sistemului de apărare al gazdei sau printr-un micro-meniu deranjat. Este improbabil ca agenții infecțioși să poată iniția singuri o asemenea inflamație.

Bolile generale de piele au fost frecvent raportate în asociere cu otita externă canină. Bolile dermatologice pot fi prezente la 50% din cazuri. Extinderea bolilor de piele la urechea externă poate fi responsabilă de leziunile inițiale ale otitei. Câinii afectați de seboreea primară sau secundară, piodermită, prurit receptiv la zinc, pot dezvolta otită. Pruritul alergic și bolile de imunitate mediată celulară pot de asemenea duce la otita canină. (Huang 1993¹).

Locuitori ai canalului urechii sănătoase și ai celei inflamate

Canalul auditiv extern al câinilor și pisicilor nu este steril. Conține un număr limitat de diferite microorganisme care sunt în echilibru cu gazda și cu ele însele. Microflora unui canal auditiv sănătos este constituit în principal din stafilococi coagulazo-pozitivi, streptococi nehemolitici și drojdia *Malassezia pachydermatis* (Kiss et al 1997², L.K. Cole 2009⁴). Cele mai comune organisme izolate de la câini și pisici cu infecții otice includ și drojdia *Malassezia pachydermatis*, *Staphylococcus (pseud)intermedius*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *beta-Streptococcus*, *Corynebacterium spp.*, și *Enterococcus* (L. K. Cole 2009⁴, Carlotti 1991³, Lyskova et al 2007⁴).

Seboreea

Dermatita atopică poate fi precedată de seboree, o problemă în cheratinizarea și cornificarea pielii.⁶ Seboreea este prezentă la 12-23% din pacienții cu dermatită atopică. Seboreea poate fi, spre exemplu, o afecțiune secundară a tulburărilor endocrine. Seboreea primară are o bază ereditară și este mai puțin comună.⁶ Problemele cheratinizării pielii pot avea ca rezultat dezvoltarea unui mediu favorabil pentru bacterii și drojdii. Apariția unor infecții secundare reprezintă un risc pentru animalele cu seboree.

Importanța cerumenului în canalul extern al urechii

Cerumenul este o emulsie care acoperă canalul urechii. Este compus din epiteliu scuamos cheratinizat descuamat împreună cu secrețiile de la glandele sebacee și ceruminoase (apocrine) ale urechii. Formează un strat lipidic protector (ceară) încetinind macerarea apei sau rănirea pielii. Unul dintre principalii constituenți ai cerumenului sunt lipidele. S-a demonstrat că aceste lipide (acizi oleici și linoleici) au un efect micostatic în creșterea tulpinii vv. În plus, cerumenul câinilor sănătoși conține numeroase imunoglobuline care indică că acesta posedă activități antimicrobiene specifice. Calitatea cerumenului și în special a conținutului lipidic este, așadar importantă pentru un canal auditiv sănătos. Acest lucru este demonstrat datorită conținutului lipidic al pacienților; urechea bolnavă conține doar 25%, pe când urechea sănătoasă 50% (Huang 1993¹).

La otita cronică externă, cantitatea glandelor ceruminoase crește în mod semnificativ, cauzată de procesul inflamator. O cantitate normală de cerumen este obligatorie pentru mișcarea fiziologică a microorganismelor sau a substanțelor străine de la canalul auricular înspre deschiderea externă a acestuia, cerumenul în exces are o influență negativă asupra sănătății canalului auricular. Poate fi iritant, creându-se un mediu favorabil pentru microorganisme pentru a se răspândi și pentru a împiedica medicația să intre în contact cu canalul urechii. (Sanchez-Leal 2006⁵)

Importanța pH-ului pentru canalul extern al urechii

Importanța acidității canalului extern al urechii la oameni este recunoscută de zeci de ani. Până în 1949, biologii au manifestat un interes în pH-ul pielii canalului auditiv extern. În 1957 a fost demonstrat pentru prima dată că indivizii cu otită externă au un pH mai ridicat comparat cu cei sănătoși. În 1961 primul studiu de succes a fost realizat pentru tratarea infecțiilor bacteriene ale canalului extern al urechii cu acid acetic. (Jones and McClain 19616). Studiile moderne confirmă faptul că pH-ul este important și că existența unui mediu alcalin în canalul extern al urechii este un factor important pentru progresul otitei acute la o stare cronică (Devesa et al 2003⁷). De asemenea pentru câini și pisici a fost demonstrat ca pH-ul normal este important pentru un canal al urechii sănătos. La câini pH-ul normal al canalului extern al urechii este 6.2, dar în cazurile otitei cronice pH-ul crește la 6.8. (L.K. Cole 2009⁸).

Tratamentul otitei externe

Terapia topică este o parte importantă în tratarea urechilor inflamate. Produsele multifuncționale (preparatele otice) prezentând proprietăți antibacteriene, antifungice și/sau antiinflamatorii care sunt frecvent indicate, în special la început pentru amestecul de microorganisme, inflamații și, câteodată, al paraziților care sunt prezenți în momentul diagnosticării. După cum s-a menționat anterior, otita externă este adesea însoțită de producția excesivă de cerumen. Acest exces de cerumen al canalului extern al urechii poate reduce eficacitatea tratamentului. Tratamentul topic ar trebui, de preferat, să fie aplicat după îndepărtarea cerumenului din canalul extern al urechii. Medicamentele otice cu ingrediente active împotriva otitei trebuie să rămână în interiorul canalului extern al urechii suficient timp pentru a furniza efecte antibacteriene, antifungice și antiinflamatoare. Principalul scop al tratamentului este să lupte împotriva infecției, să reducă inflamația, să restaureze microflora și să reducă excesul de cerumen.

Tratamentul antibacterian

Rolul exact al microorganismelor în otita externă încă rămâne subiect în dezbatere. Discuția se învârtă în jurul întrebării: sunt sau nu bacteriile principalele responsabile pentru instalarea bolii? Între timp, abordarea rațională a tratamentului antibacterian a otitei externe în care se iau în considerare rezistența bacteriană și ototoxicitatea, este cheia. Cazurile inițiale ale otitei presupun infecțiile bacteriene care au nevoie de un tratament cu antibiotic. Examinarea citologică poate confirma dacă este vorba de un asemenea caz. Cu toate acestea, consumul de antibiotice nu este o soluție, în special când întreținerea și/sau prevenția unui tratament este dorit. (L.S. Jacobson 2002⁹).

Un proces aleatoriu (van Balen et al 2003¹⁰) a arătat că în tratarea oamenilor care suferă de otită externă combinația de glucocorticosteroizi și picăturile cu acid acetic sunt la fel de eficiente ca și combinația de glucocorticosteroizi și antibiotic. Rezultatele "sugerează că efectul specific al pH-ului diminuat de acidul acetic este la fel de eficient ca și efectul antibacterian al antibioticelor dacă ambele tratamente sunt în combinație cu corticosteroizii locali." Cu siguranță, nu este știut în ce măsură rezultatele se pot extrapola pentru otita externă la câini și pisici. Cu toate acestea, trebuie atrasă atenția asupra folosirii (în totalitate) a antibioticelor pentru această boală.

Ototoxicitatea este o potențială problemă când vine vorba de tratarea otitei externe cu antibiotice. Cloramfenicol, sulfat de polimixină B și aminoglicozidele gentamicină și neomicina sunt descrise ca având proprietăți ototoxice. De exemplu, aminoglicozidele țintesc celulele foliculare din ureche internă și pot cauza pierderea auzului. Consensul general este acela că potențialele antibiotice ototoxice sunt contraindicate când timpanul nu este intact sau în cazul otitei medii. (L.S. Jacobson 2002⁹, N. Oishi et al 2012¹¹).

În concluzie, dacă otita externă nu beneficiază de tratamentul cu antibiotic, o potențială ototoxicitate la fel ca și rezistența la bacterii trebuie luate în considerare și de asemenea, căutate alternative.

pH

Dermanolon are un pH de aproximativ 2.7, care cauzează o reducere a pH-ului pielii după aplicare. Teoria „pelerinei de acid” la oameni spune că aciditatea relativ mică a pielii umane (cu un pH între 4.5 și 6) funcționează ca o barieră de protecție împotriva infecțiilor.

Potrivit acestei teorii, un pH crescut al pielii umane este asociat cu predispoziția pielii la infecții, cum ar fi pioderma bacteriană.¹⁵

pH-ul pielii câinilor este mai crescut decât cel al pielii umane, variând în medie între 5.5 și 7.2. Cu toate acestea, valori mai ridicate ale pH-ului au fost înregistrate, acestea depinzând de metodele de măsurare folosite. pH-ul pielii câinilor cu dermatită seboreică s-a dovedit a fi mai alcalin decât cel al câinilor sănătoși.¹⁵

A fost demonstrat in vitro că un pH cu valoarea mai scăzută de 4 inhibă creșterea *Malassezia pachydermatis*.¹⁵ Reducere pH-ului pielii cauzată de acidul salicilic și efectul de uscăre al acestei substanțe poate crea un mediu nefavorabil pentru *Malassezia*.

Antifungice

Folosirea antibioticelor pe termen lung în canalul extern al urechii crește susceptibilitatea la infecțiile cu drojdii. Cele mai multe dintre aceste infecții sunt cauzate de drojdia *Malassezia pachydermatis*. Această drojdie este o parte comună a microflorei a unui canal auditiv normal, dar dezvoltarea drojdiilor poate cauza otită. Tratamentul antimicotic pentru o infecție fungică ușoară nu este întotdeauna necesar deoarece o substanță pentru curățarea urechilor sau un glucocorticosteroid local pot trata infecția refacând microflora. (L.S. Jacobson 2002⁹)

Glucocorticosteroidii

Glucocorticosteroidii sunt utili pentru majoritatea cazurilor de otită externă. Sunt câteodată esențiali spre exemplu, pentru tratarea otitei eritematoase acute (în special la atopie) sau tratarea otitei ceruminoase pentru a reduce secreția de cerumen (Carlotti, 1991³). Glucocorticosteroidii acționează împotriva pruritului și inflamațiilor; reduc mâncărimile, durerea, fiind mai ușoară administrarea medicamentului la animal. În plus, glucocorticosteroidii reduc exsudatul și inflamația, așadar îmbunătățesc ventilația și drenajul. În unele cazuri severe, tratamentul cu glucocorticosteroidi conține produse locale care fac parte din faza incipientă a tratamentului pentru a permite vizualizarea canalului urechii. Adăugarea glucocorticosteroidilor în produsele locale reduce cicatrizarea și fibroza, reducând astfel schimbările hiperplastice și proliferative. Contrar intuiției, glucocorticosteroidii pot avea chiar efecte benefice împotriva infecțiilor secundare: aceștia permit produselor locale să ajungă adânc în canal pentru a reduce erupțiile și pentru a preveni crearea unui mediu favorabil dezvoltării microorganismelor.

pH-ul produselor farmaceutice locale

Valoarea pH-ului normal (acid) este considerată ca fiind esențială pentru sănătatea canalului urechii câinilor și pisicilor. Un pH mai mare de 6 este asociat cu otita externă canină, iar aciditatea canalului extern al urechii poate reprezenta o parte importantă în tratamentul local. Reducerea pH-ului are efecte antifungice și antibacteriene. Matousek et al (2003¹²) a stabilit că un pH mai mic decât 4.0 inhibă creșterea *M. pachydermatis*. De asemenea, s-a demonstrat inhibarea dezvoltării bacteriene. În 2008, a fost studiată eficacitatea antimicrobiană a câtorva agenți de curățare a urechilor (Marea Britanie) in vitro. S-a arătat că activitatea antimicrobiană este asociată cu alcool izopropilic și paraclorometoxilenol, dar și un pH scăzut au fost importante (A. Swinney et al 2008¹³). Un alt studiu in vitro susține constatarea că un pH scăzut contribuie la activitatea microbiană a unui preparat topic, dar nu depinde doar de acesta. Trebuie remarcat faptul că preparatele cu pH scăzut pot provoca iritații și dureri, în special în cazul leziunilor (C.L. Mason et al 2013¹⁴).

Importanța unui pH normal (acid) este evidențiată în continuare de un studiu efectuat la om care investighează modificarea pH-ului canalului extern al urechii la urechea bolnavă de otită acută externă. Rezultatele au arătat că canalul urechii și-a pierdut aciditatea proporțional cu gradul de boală. Oțetul (acidul acetic) și antibioticele topice au fost la fel de eficiente pentru restabilirea pH-ului. O schimbare a pH-ului în canalul extern al urechii este foarte importantă pentru patogeneza otitei externe. Prin urmare, este cunoscut faptul că nu numai o soluție otică antibiotică, ci și o acidifiere reprezintă un tratament bun pentru otita externă acută (Devesa et al 2003⁷).

Aceste informații nu au trecut neobservate de autoritățile olandeze în domeniul medicinei umane și veterinar. Societatea medicilor olandezi (NHG) produce linii directoare pentru a sprijini politica medicală în practica de zi cu zi pentru medici. Aceste linii directoare au loc după revizuirea elaborată a literaturii și a discuțiilor cu colegii. În 2005 a fost publicată o orientare revizuită pentru tratamentul otitei externe (NHG-Standaard Otitis Externa, 2005¹⁵). În istoria tratamentului otitei externe, picăturile acide au fost întotdeauna recomandate. Cu toate acestea, până de curând nu a fost demonstrat în mod suficient dacă adăugarea unui glucocorticosteroid a fost favorabilă pentru rezultatul tratamentului. Au existat prea multe variații în studiile efectuate pentru a ajunge la o decizie concludentă. În 2003, totuși, studiul clinic randomizat, controlat de van Balen și colaboratorii (2003¹⁰), demonstrează suficient că combinația dintre o picătură acidă și un glucocorticosteroid crește viteza de vindecare, crește procentul de vindecare și reduce numărul recurențelor. De atunci, o combinație de o picătură acidă cu un glucocorticosteroid a devenit tratamentul standard recomandat de toți medicii olandezi.

Deși pacienții umani au fost investigați în aceste studii menționate mai sus, și nu animalele mici, concluziile contribuie la cunoașterea noastră cu privire la otita externă și tratamentul acesteia la câini și pisici. Importanța

acestor rezultate la pacienții umani poate fi ilustrată prin următoarea discuție în orientarea pentru Otita externă la pisici și câini de către Societatea Olandeză de Medicină Veterinară (2015¹⁶):

Picăturile acide de urechi cu glucocorticosteroizi reprezintă primul tratament în otita externa acută la om. Lichidele acide, cum ar fi acidul acetic, reduc pH-ul în canalul extern al urechii și, prin urmare, exercită un efect antibacterian/ antimicotic. Pe măsură ce rezistența antibacteriană crește, utilizarea picăturilor de urechi acide în combinație cu un glucocorticosteroid oferă o perspectivă pentru tratamentul câinilor cu otită externă proliferativă cronică. Picăturile de urechi acide nu sunt practic ototoxice, spre deosebire de anumite antibiotice, dar pot fi dureroase pentru câini și pisici atunci când ulcerările sunt prezente în canalul extern al urechii.

Recicort®

Produsul medicinal veterinar al Le Vet Pharma, Recicort®, este o soluție pentru administrarea auriculară și poate fi utilizat pentru tratamentul diferitelor afecțiuni cum ar fi otita externă și dermatita seboreică a auriculei. Ingredientele farmaceutice active sunt acidul salicilic și triamcinolon acetonidă.

Acidul salicilic

Acidul salicilic este responsabil de natura acidă a soluției și prin urmare, poate scădea pH-ul în canalul extern al urechii, care este esențial pentru tratamentul otitei externe. Relevanța pH-ului a fost discutată mai sus, dar o altă proprietate interesantă a acidului salicilic este efectul său cheratolitic.

În 1977, efectul cheratolitic al acidului salicilic a fost demonstrat de Huber și Christophers¹⁷ pe pielea de cobai. Bashir et al în 2005¹⁸ afirmă că mecanismul cheratolitic nu este încă clar elucidat, dar efectul dermatofarmacologic al acidului salicilic poate fi legat de impactul său asupra structurii stratum corneum care afectează coeziunea intercorneocitelor și descuamarea.

Acest efect cheratolitic permite acidului salicilic să contribuie la migrația epitelială corespunzătoare, care este importantă pentru menținerea urechilor sănătoase. Acest mecanism fiziologic ar putea fi perturbat în condiții cum ar fi otita externă care duce la excesul de cerumen în canalul urechii. Un alt avantaj al acestui efect îl constituie faptul că permite altor substanțe farmaceutice active ale Recicortului să penetreze mai ușor epitelul. (L.N. Gotthelf 2011¹⁹).

În cele din urmă, acidul salicilic este descris ca astringent și astfel poate usca canalul urechii și poate preveni macerarea (J. Sánchez-Leal et al 2006²⁰).

Triamcinolon acetonida

Triamcinolon acetonida este un glucocorticosteroid puternic considerat ca fiind un tratament eficient pentru majoritatea cazurilor de otită externă atunci când este aplicat local. Cauza principală a inflamației este de importanță minoră. După cum s-a descris mai sus, glucocorticosteroizii sunt o parte importantă a tratamentului topic al otitei externe a pisicilor și a caninelor, iar triamcinolon acetonida este un membru foarte eficient al acestui grup.

Excipient etanol 96%

Concentrația de etanol din produsul Recicort® este relativ mare. Manualul de Excipienți Farmaceutici Rowe arată că preparatele care conțin un procent de alcool mai mare de 50% v/v pot provoca iritarea pielii atunci când sunt aplicate topic. Aceste cunoștințe ar putea fi relevante și pentru administrarea în canalul extern al urechii, în special în cazul leziunilor. Cu toate acestea, are proprietăți antiseptice care ar putea fi benefice în cazul unei infecții.

Ototoxicitatea

Dovezile privind ototoxicitatea după utilizarea locală a acidului salicilic nu au putut fi găsite, iar utilizarea locală a acidului salicilic în picături de urechi sau în compozițiile de curățare a urechii este larg răspândită. În literatura de specialitate există multe referiri la articole despre utilizarea acidului salicilic (sau a acidului acetilsalicilic) și ototoxicitatea. Totuși, aceste articole se referă la utilizarea orală a acidului salicilic.

Nu există, de asemenea, nici o dovadă de efect ototoxic cauzat de triamcinolon acetonidă. Într-adevăr, s-a demonstrat că acest glucocorticosteroid are un efect de protecție a perişorilor auditivi din organul Corti (Guzman, 2006, citat de Honeder și colab. 2013²¹). Ye et al (2007²²) demonstrează că acetonida triamcinolonei nu este

ototoxică atunci când este aplicată topic în urechea internă, fie extracochleară, fie intracochleară. S-a demonstrat chiar că aplicarea intracochleară a oferit cohleei un efect protector împotriva traumei chirurgicale.

Procentul relativ ridicat al alcoolului (66%) din produsul Recicort® are un efect ototoxic asupra urechii medii și urechii interne (Aktas et al 2013²³, Perez et al 2000²⁴, Özdemir și colab 2013²⁵). Trebuie subliniat totuși că în acest studiu alcoolul a fost instalat direct în urechea medie a animalelor de laborator în cantități mari. La tratarea pacienților, produsul local va fi administrat în canalul extern al urechii și, chiar și atunci când membrana timpanică este ruptă, aceasta nu duce imediat la pătrunderea picăturii otice în urechea medie. Tensiunea superficială pe o gaură mică poate împiedica penetrarea picăturilor în urechea mijlocie, iar edemele și inflamația pot împiedica, de asemenea, ca picăturile să ajungă la urechea medie (standardul NHG, Hughes și Lee, 2001²⁶). Odată ajunse în urechea medie, picăturile ar trebui să poată ajunge încă la urechea internă înainte ca ototoxicitatea să se producă. Aceasta explică de ce, deși ototoxicitatea a fost documentată în studiile pe animale de laborator, agenții ototopici cu potențiale proprietăți ototoxice sunt încă acceptați în practica umană și veterinară. Un sondaj din literatura engleză a arătat că 95% dintre otolaringologi folosesc aceste medicamente topice la pacienții (umani) care au membrane timpanice intacte. Dintre cei intervievați, numai 3,4% au raportat ototoxicitate din preparatele ototopice. Deși acești agenți ar trebui utilizați cu prudență, istoria lor de utilizare extensivă, cu foarte puține dovezi de ototoxicitate, este liniștitoare (Hughes and Lee, 2001).

Cu toate acestea, opinia generală în medicina umană și veterinară este că picăturile de urechi potențial ototoxice nu ar trebui utilizate în cazul unui timpan rupt, deși acest lucru se referă în mod special la produsele topice care conțin antibiotice. Când timpanul urechii este intact, aceste produse pot fi utilizate în siguranță.

¹ H.P. Huang. *Studies of microenvironment and microflora of the canine external ear canal. Thesis, University of Glasgow, May, 1993.*

² G. Kiss, Sz. Radvanyi and G. Szigeti, *Journal of small Animal Practice*, 38, 51-56, 1997.

³ D.N. Carlotti *Diagnosis and medical treatment of otitis externa in dogs and cats. Journal of Small Animal Practice* (1991) 32, 394-400.

⁴ P. Lyskova, M. Vydralova and J. Mazurova. *Identification and Antimicrobial Susceptibility of Bacteria and Yeasts Isolated from Healthy Dogs and Dogs with Otitis Externa. J. Vet. Med. A* 54, 559–563 (2007).

⁵ Sanchez-Leal, I Mayost, J. Homedes and L. Ferrer, *In vitro investigation of ceruminolytic activity of various otic cleansers for veterinary use. European Society of Veterinary Dermatology*. 17; 121–127 2006.

⁶ E.H. Jones and P.G. McClain, *Does Acid pH inhibit bacterial growth in the external ear canal? The Laryngoscope*, Volume 71, 8, 928-936, 1961.

⁷ P.M. Devesa, C.M. Willis and J.W.R. Capper, *External auditory canal pH in chronic otitis externa. Clinical Otolaryngol.*, 28, 320-324, 2003.

⁸ L.K. Cole, *Anatomy and physiology of the canine ear. Veterinary Dermatology* 2009, 20, 4120421.

⁹ L.S. Jacobson. *Diagnosis and medical treatment of otitis externa in the dog and cat. Tydskr.S.Afr.vet.Ver.* (2002) 73(4): 162–170.

¹⁰ F.A.M. van Balen, W.M. Smit, N.P.A. Zuithoff, T.J.M. Verheij. *Clinical efficacy of three common treatments in acute otitis externa in primary care: randomised controlled trial. BMJ VOLUME* 327.

¹¹ N. Oishi, A.E. Talaska, J.S. Schacht. *Ototoxicity in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012 November ; 42(6): 1259–1271.

¹² Jennifer L. Matousek, Karen L. Campbell, Ibulaimu Kakoma, Philip F. Solter, David J. Schaeffer. *Evaluation of the effect of pH on in vitro growth of Malassezia pachydermatis. The Canadian Journal of Veterinary Research*, 2003, 67, page 56-59.

¹³ A. Swinney, J. Fazakerley, N. McEwan and T. Nuttal. *Comparative in vitro antimicrobial efficacy of commercial ear cleaners. Veterinary Dermatology* 2008; 19(Supp1): 49.

¹⁴ C.L. Mason, S.I. Steen, S. Paterson and P.J. Cripps. *Study to assess in vitro antimicrobial activity of nine ear cleaners against 50 Malassezia pachydermatis isolates. Vet Dermatol* 2013; 24: 362–e81.

¹⁵ Rooijackers-Lemmens E, Van Balen FAM, Opstelten W, Wiersma Tj. *NHG-Standaard Otitis Externa. NHG-Standaarden voor de huisarts. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2006: 886-893.*

¹⁶ *Richtlijn Otitis externa bij hond en kat. Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde. Houten, 24 maart 2015.*

¹⁷ C. Huber and E. Christophers, *Keratolytic effect of Salicylic acid. Arch. Derm. Res.* 257, 293-297, 1977.

- ¹⁸ S.J. Bashir, F. Drehera,, A.L. Chew, H. Zhai, C. Levin, R. Stern and H.I. Maibach. Cutaneous bioassay of salicylic acid as a keratolytic. *International Journal of Pharmaceutics* 292 (2005) 187–194 a Department of Dermatology, University of California, 90 Medical Center Way.
- ¹⁹ L.N. Gotthelf. Winning the ear disease fight. *Animal Hospital of Montgomery & Montgomery Pet Skin & Ear Clinic, Montgomery, Alabama.*
- ²⁰ J. Sánchez-Leal, L. Mayós, J. Homedes and L. Ferrer. In vitro investigation of ceruminolytic activity of various otic cleansers for veterinary use. *European Society of Veterinary Dermatology.* 17; 121–127.
- ²¹ C. Honeder, E. Engleder, H. Schopper, F. Gabor, G. Reznicek, J. Wagenblast, W. Gstoettner, C. Arnoldner. Sustained Release of Triamcinolone Acetonide from an Intratympanically Applied Hydrogel Designed for the Delivery of High Glucocorticoid Doses. *Audiol Neurotol* 2014;19:193–202.
- ²² Q. Ye, J. Tillein, R. Hartmann, W. Gstoettner and J. Kiefer. Application of a Corticosteroid (Triamcinolon) Protects Inner Ear Function after Surgical Intervention. *EAR & HEARING / JUNE 2007.*
- ²³ S. Aktas, M.S. Basoglu, H. Aslan, A.E. Ilknur, R. Dundar, H.in Katilmis, S. Ozturkcan. Hearing loss effects of administering boric alcohol solution prepared with alcohol in various degrees on guinea pigs (an experimental study). *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 77 (2013) 1465–1468.
- ²⁴ R. Perez, S. Freeman, H. Sohmer, Jean-Yves Sichel. Vestibular and Cochlear Ototoxicity of Topical Antiseptics Assessed by Evoked Potentials. *Laryngoscope* 110: September 2000.
- ²⁵ S. Ozdemir, U. Tuncer, O. Tarkan, F. Akar, O. Surmelioglu. Effects of Topical Oxiconazole and Boric Acid in Alcohol Solutions to Rat Inner Ears. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 148(6) 1023–1027.
- ²⁶ E. Hughes and J. H. Lee 2001. Otitis Externa, *Pediatrics in review*, 2001;22;191