

OTOTOKSİSİTE

Dr. Ayşegül CENİK *, Dr. Ziya CENİK **, Dr. Harun DOĞMUŞ ***

ÖZET

Kullanılan bazı ilaç ve kimyasal ajanlar vücutta bazı bölgelerde toksik etki oluşturabilmektedirler. Ototoksik etki bunlardan önemli bir bölümünü oluşturur. Günümüzde kullanıma giren ilaçların artması ve bu ilaçların rastgele kullanılması ile bu istenmeyen yan etki giderek artmaktadır. Bunun için literatür incelenerek konunun önemi vurgulanmaya çalışıldı.

SUMMARY

Some of the drugs and chemical agents produce toxic effects on the some parts of the human body. Ototoxicity is an important one. Today this unwilling effect increased related to number of drugs increased and they are used unconsciously. Because of this we give attention at this subject once more with review the literature.

GİRİŞ

İç kulakta; tinnitus, işitme kaybı ve vertigo gibi önemli belirtilere neden olan toksik ilaçların sayısı günümüzde yeni ilaçların kullanıma girmesiyle artmaktadır. Bilinen ototoksik ilaçların listesi tablo 1 de verilmiştir.

Kohlear harabiyet yapan ilaçlarda tinnitus sensorinöral işitme kaybından önce görülür. Salisilatlar, kinin ve metenamit (mandelamin) de olduğu gibi bu ototoksik ilaçlar; bazen işitme kaybı yapmaksızın da çınlama yapabilirler.

Gentamisin ve streptomisin toksik etkisi öncelikle vestibüler sistemde başlar. Buna bağlı olarak vertigo ortaya çıkar. Vertigonun şiddeti verilen ilacın miktarına ve süresine bağlıdır.

Ototoksik ilaçlarla ortaya çıkan işitme kaybı genellikle sensorinöral tiptedir. Kalıcı veya geçici işitme kayıpları salisilat, kinin veya bazı toksik ajanların kullanılması ile görülebilir.

Diüretiklerden furosemid ve etakrinik asit erken dönemlerde geçici işitme kaybı yapabilir.

İşitme kaybı genellikle ilacın kullanımının 3. ve 4. günü oluşabilmekte, fakat ilk dozun alınmasından sonra da görülebilmektedir. Diüretiklere bağlı ototoksisite fazla miktarda yapılan intravenöz enjeksiyonları takiben, dakikalar veya saatler içinde gelişebilir.

Kalıcı ototoksisiteye bağlı işitme kayıpları ilaç tedavisinden günler haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir. Aynı zamanda ilacın kullanılması ile oluşan hafif derecede işitme kaybı, ilaç kesildikten sonra total işitme kaybına dönüşebilir.

Antibiyotik ve diüretiklere bağlı ototoksisitede odyometrik bulgular farklı olabilmektedir. Antibiyotik ototoksitesinde başlangıçta yüksek tonlarda belirgin bir düşme

* S.Ü.T.F. Farmakoloji A.B.D. Öğr. Gör.

** S.Ü.T.F. Kulak Burun Boğaz A.B.D. Öğr. Üy.

***S.Ü.T.F. Kulak Burun Boğaz A.B.D. Araş. Gör.

vardır. Ağır vakalarda ileri seviyede düz odyogram elde edilir.

Diüretik ototoksisitesinde tüm frekanslarda sensorinöral tipte işitme kaybı görülür. Birçok vakada işitme kaybı bilateral ve simetriktrir.

TABLO 1

Ototoksik ilaçlar

<i>Antibiyotikler</i>	<i>Analjezik ve antipiretikler</i>
<i>aminoglikozitler</i>	<i>salisilatlar</i>
<i>streptomisin</i>	<i>kinin</i>
<i>neomisin</i>	<i>klorokin</i>
<i>gentamisin</i>	<i>metanamik asit</i>
<i>kanamisin</i>	<i>Antineoplastikler</i>
<i>dihidrostreptomisin</i>	<i>bleomisin</i>
<i>tobramisin</i>	<i>nitrojen mustard</i>
<i>amikasin</i>	<i>sis platinum</i>
<i>sisomisin</i>	<i>Diğerleri</i>
<i>minosiklin</i>	<i>fenobarbital</i>
<i>netilmisin</i>	<i>heksodine</i>
<i>Diğerleri</i>	<i>mendelamine</i>
<i>vankomisin</i>	<i>praktolol</i>
<i>eritromisin</i>	<i>Kimyasal ajanlar</i>
<i>kloramfenikol</i>	<i>karbon monoksit</i>
<i>polimiksin B</i>	<i>civa</i>
<i>viomisin</i>	<i>nikotin</i>
<i>farmasetin</i>	<i>altın</i>
<i>kolistin</i>	<i>arsenik</i>
<i>ampisilin</i>	<i>alkol</i>
<i>ristosetin</i>	<i>potasyum bromat</i>
<i>Diüretikler</i>	
<i>furosemid</i>	
<i>etakrinik asit</i>	
<i>bumatanid</i>	
<i>asetazolamid</i>	
<i>mannitol</i>	

ANTİBİYOTİKLER

Aminoglikozitler: Streptomisin bu grupta ilk bulunan ilaçtır. (1944) Daha sonra neomisin (1949), p-aminosalisilik asit (1946), kanamisin (1957), gentamisin (1963), tobramisin (1967) ve amikasin (1977) bulunmuştur. Sisomisin ve netilmisin daha yeni ilaçlardır. Hinshow ve Feldman streptomisin tedavisine bağlı olarak sağırılığı ilk bildirenlerdir (1945). Daha sonraki araştırmalarda streptomisin'in kohlear sistemden önce vastibüler labirent epitelini etkilediği gösterilmiştir.

Kanamisin streptomisine nazaran ototoksik açıdan daha az riskli kabul edilir. İlacın ilk olarak korti organında dış tüylü hücreleri harap ettiği görülmektedir. Yüksek tonlarda kayıp yapması önemli bir etkisidir (3).

Ototoksik etki oluşturmada diğer aminoglikozitler için olduğu gibi aşağıdaki faktörler geçerlidir. 1-Bir kaç enjeksiyondan sonra ototoksik etki görülebilir. 2-İlaç kesilmesine

rağmen etki devam eder, 3-İlaçların kesilmesinden bir kaç ay sonra etki görülebilir, 4-İşitme kaybı oluşturan kolaylaştırıcı faktörler arasında presbiakuzi, işitme kaybının diğer formlarının bulunması, akustik travma, diğer ototoksik ilaçların birlikte veya daha önce kullanılması ve hastanın yaşı sayılabilir (9).Gentamisinde streptomisin gibi ototoksik etkisi olan aminoglikozit grubu bir antibiotiktir. Toksik etkisi %2'den fazladır. etkisi önce vestibüler sistem üzerine daha sonra kohlear sistem üzerinedir. Yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliği olanlarda ilacın toksik etki riski çok fazladır. Toksik etki görülenlerin 2/3 ünü renal yetmezliği olanlar teşkil etmektedir (5).

Tobramisinin antibakteriel spektrumu gentamisine benzer ve kohlea üzerine toksik etkisi kanamisine benzerlik göstermektedir. Yüksek frekansları tutan işitme kaybı yapar (6).

Neomisinin toksik etkisi yüksek olduğu için parenteral yoldan verilmez. Yanıklar sonrası lokal kullanımda işitme kaybı yapıcı etkisi bildirilmiştir (8).

Amikasin kanamisinin semisentetik bir derivesidir. Gentamisin ve tobramisine etkili bakteriel enzimlere dirençlidir. Kohlear toksik etkisi vardır. Amikasin kanamisin gibi tek taraflı işitme kaybı yapmaktadır.

Tüm aminoglikozitlerin yüksek frekansta sensorinöral işitme kaybı yaptığı kohleanın bazal kıvrımında tüylü hücrelerde kayıp oluşturduğu histolojik olarak görülmüştür.

Kohlea ve böbrek arasında birçok benzerlikler bulunmaktadır. Aminoglikozitlerin ototoksik ve nefrotoksik etkisi olması şaşırtıcı değildir (10). Tüm aminoglikozitlerin farmakokinetik cevapları benzerlik göstermektedir. Bazı çalışmalar da serumda ilaç aktivitesi kaybolduktan sonra perilenfte ilaç konsantrasyonunun yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde birikme serebrospinal sıvıda, aköz sıvısında veya vücutta bulunan diğer sıvı kompartmanlarında oluşmaz. Bazı araştırmacılar günlük enjeksiyonun yapılması ile kanamisinin perilenfteki konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir. Perilenfteki ilaç konsantrasyonu serum seviyesine direkt olarak bağlıdır.

Diğer antibiotikler: Vankomisin gibi diğer antibiotiklerde zaman zaman ototoksik etki oluşturabilmektedirler. Ciddi hastalıklar, böbrek yetmezliği veya diğer antibiotiklerin kullanılması, olayı artıran faktörlerdir. Vankomisin gram pozitif koklara etkili dar spektrumlu bir ilaçtır. Kullanımı gram + enfeksiyonlarda diğer ilaçlara rezistan durumlardadır. Sağırılık yüksek kan düzeyi olan hastalarda bildirilmiştir.

Kapromisin ve viomisin antitüberküloz tedavide kullanılmaktadır. Kohlear ve vestibüler harabiyet yapabilmektedir. Eritromisinin hızlı enjeksiyonu ile parsiyel veya reversibl işitme kaybı olduğu bildirilmiştir.

Ampisilin ve kloramfenikol hemofilus influenza menenjitinde kullanıldığı zaman işitme kaybı yaptığı bildirilmiştir (12).

Minosiklin tetrasiklinin yeni bir semisentetik derivesidir. Bir çalışmada %89 oranında vestibüler semptomlar oluşturduğu görülmüştür.

Topikal uygulanan ilaçlar: Zaman zaman orta kulak rahatsızlıklarında topikal uygulanan ilaçların ototoksik etkilerinden bahsedilmektedir. Perfore timpanik membranı olan kimselerde tüm kulak damlalarının güvenilirlikleri süphelidir. Bazı otörler sistemik olarak verilme ile ototoksik olmadığı halde kulağa lokal uygulamada ototoksik etki gösteren uygulamalardan bahsetmektedirler. Kloramfenikol ile topikal uygulamada kobay, kedi ve insanda işitme kaybı olduğu gözlenmiştir. Deneylerde orta kulağa uygulanan

ilaçların yuvarlak pencere membranından emilerek iç kulağa girdiği görülmüştür. Klorheksidin gibi antiseptiklerde timpanoplasti ameliyatı öncesi yapılan hazırlıklarda işitme kaybı oluşmuştur. Timpanik membran perforasyonlarında kullanılan kromik asit ile işitme kaybı tesbit edilmiştir (13).

Diüretikler: Potent diüretikler benzer farmakolojik etki gösterirler. Sodyum ve klorun henlenin çıkan kulpundan absorpsiyonunu engellerler bu özelliğinden dolayı 'loop' diüretikleri adını alır. Tüm loop diüretikleri ototoksiktir. Kohleada morfolojik değişiklikler oluştururlar (14).

Etakrinik asit uygulamasından sonra geçici (reversible) işitme kaybı olduğu bildirilmiştir (2, 4). Daha sonra kalıcı kayıp yapan vakalarda yayınlanmıştır. Furosemid bağlı geçici ve daha sık olarak da kalıcı işitme kaybı olgularına rastlanmaktadır (11).

Analjezik ve antipiretikler

Aspirin: Tinnitus ve işitme kaybı ilacın düzenli terapötik kullanımında görülmüştür. Fakat bazı hastalarda tinnitus ufak dozları takiben oluşabilmektedir. İşitme kaybı genellikle geçicidir ve yüksek frekansları tutmaktadır. Salisilat zehirlenmesine bağlı kalıcı sağlıklarda bildirilmiştir.

Kinin: Ufak doz kinin tinnitus oluşturabilmektedir. Kalıcı sağırlık nadirdir. Uzun süre toksik doz verilmesi ile stria vaskülariste kistik dejenerasyon, kohlear sinirde harabiyet ve saçlı hücrelerde kayıp görülmüştür. Klorokin bir antimalaryal ilaçtır. Buda kalıcı sağırlık oluturabilmektedir. Kinin gibi klorokinde gebelik dönemlerinde bu ilaçları alan annelerin çocuklarında konjenital işitme kaybı ve kohleada hipoplazi oluşturabilmektedir.

Antineoplastik ajanlar: Nitrojen mustard antineoplastik bir ilaçtır ve ciddi bir işitme kaybı yapabilmektedir. Kohleanın bazal ve orta kıvrımında iç ve dış tüylü hücrelerde kayıp oluşturduğu görülmüştür. Sis platinium diğer bir ajandır. insanlarda yüksek tonlarda bir işitme kaybı yaptığı gösterilmiştir (7).

Kardiovasküler ilaçlar: Propranolol işitme kaybı ve tinnitus yapabilmektedir. Benzer etki kinidin ile de görülmüştür. Practolol, beta blokür bir ajandır. 1977 de bu ilaç İngiltere'de kullanılmış ve yaklaşık 94 hasta bu ilaç ile tedavi sonrası işitme kaybından yakınmışlardır.

Kimyasal ajanlar: Bu grupta birçok ajan vardır. Karbon disülfür, karbon monoksit, benzol, karbon tetraklorik ve diğer bileşikler ile çalışanlarda ve bu maddelere maruz kalanlarda vestibüler ve kohlear bozukluklar görülmüştür. Karbon monoksit zehirlenmesi sık görülmektedir ve sensorinöral işitme kaybı yapan sebepler arasında önemli yeri vardır (1). Özellikle çocuklarda yüksek arsenik içeren kömürlerin yanması ile oluşan dumanın inhalasyonunun işitme kaybına neden olması dikkat çekicidir.

Ototoksik ilaçlardan korunma

Aminoglikozit antibiotikler iç kulak sıvılarına geçebilmektedirler fakat bunun için yüksek kan düzeyinde olmaları gerekmektedir. Bir çok faktör vücut ısısı, kan Ph'sı, elektrolit dağılımında değişiklik, oksijen saturasyonu ve hematokrit değerleri difüzyon hızını etkilemektedir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda ilacın dozunun iyi hesaplanmasını gerekir. Odyometrik inceleme, böbrek yetersizliği olan kimselerde ve ototoksisiteden şüphelenilen durumlarda uygulanır.

Bir vakada odyometrik test ile işitmede bir kayıp tesbit edildiğinde önlem almak için zaman çok geçtir. Çünkü ilacın kesilmesi veya dializ ile serumdan temizlenmesinden sonra

bile iç kulakta sensoryal epitelde destriksiyon yapmaya yeterli miktarda ilaç kalmaktadır.

Streptomisin ve gentamisinde ciddi ototoksik etkiden korunmak için kullanılan testler vardır. Bu iki ilaç vestibüler sisteme öncelikle etkilidir. Elkrtonistagmografi ile vestibüler fonksiyonlar değerlendirilebilir. Klinik semptomlardan önce fonksiyonlardaki erken değişiklikler tesbit edilebilir. Kohlear sistemde bir harabiyet olmadan önce önlem alınması mümkün olmaktadır (6).

Diüretiklere bağlı ototoksiteden korunmada hızlı enjeksiyondan kaçınılmalıdır. İntravenöz furosemid enjeksiyon hızı 4 mg/dk/kg geçmemelidir.

SONUÇ

Günümüzde kullanıma giren ilaç sayısı hızla artmaktadır. İlaçların sayısındaki bu artışa paralel olarak vücutta çeşitli sistemler üzerinde gösterdikleri olumlu etkilerinin yanı sıra yan etkileri de artmaktadır. Hekimin hastaya vereceği ilaç konusunda çok bilinçli olması gerekmektedir. Her ilacın göstereceği etki ile birlikte yan etki konusunda da inceleme yapılmalı ve bilgi sahibi olmalıdır. Çünkü verilecek bir ilacın hastada ömür boyu sürebilecek bir işitme kaybı yapması çok üzücü bir durumdur. Toksik etkisi bilinen ilaçların kullanımı en sonraya bırakılmalı ve mecbur kalmadıkça kullanmamalıdır. Bu makalede ototoksik ilaçlar üzerinde durulmuş ve konunun önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1.Baker, R.S., Lily, D.J.: Hearing loss acute carbon monoxide intoxication., Ann Otol, 1977, 86:323-328.
- 2.Brummet, R., Smith, C.A.: The delayed effects of ethacrynic acid on the stria vascularis of the guinea pig, Acta Otolaryngol, 1977, 83:98-112.
- 3.Gratacop, B., Charachon, R.: Results of an ultrastructural study comparing stria vascularis with organ of corti in guinea pigs treated with Kanamycin, Acta Otolaryngol, 1985, 99:339-342.
- 4.Hanzelik, E., Peppercorn, M.: Deafness after ethacrynic acid, The Lancet, 1969, 22:416.
- 5.Jackson, G.G., Arcieri, G.:Ototoxicity of gentamycin in man: A survey and controlled analysis of clinical experience in the United States, The Journal of Infectious, 1971, 124: 130-137.
- 6.Logan, B.T., Prazma, J., Thomas, W.G.: Tobramycin ototoxicity, Arch Otolaryngol, 1974, 99:190-193.
7. Marco-Algarro, J., Basterra, J.: Cis Diaminedichloro ototoxicity, Acta Otolaryngol, 1985, 99:343-347.
- 8.Masur, H., Whelton, P.K.: Neomycin toxicity revisited, Arch Surg. 1976, 111:822-825.
- 9.Quick, A. Cedric: Ototoxicity, English Otolaryngology, 1979, 1(36): 1-27.
- 10.Quick, A.Cedric, Fish, A., Brown, C.: The relationship between cochlea and kidney, Laryngoscope, 1973, 10:1469-1482.
- 11.Schwartz, G.H., David, D.S.: Ototoxicity induced by Furosemide, The new England Journal of Medicine, 1970, 282:1413-1414.
- 12.Svenungsson, B.O., Bengtsson, E.: Hearing loss as a sequel to Chloramphenicol and Ampicillin treatment of Haemophilus influenzae meningitis, Scand J. Infect Dis. 1976, 8:175-180.
- 13.Taylor, P.H.: Sudden deafness following chromic acid application to a perforation of the tympanic membrane, J.Laryngol Otol. 1975, 89:1075-1078.
- 14.Thalmann, R., Bohne, D.A.: Action of loop diuretics and mercurials upon the cochlea, Acta Otolaryngol, 1977, 83:221-232.