

OTOTOKSİK İLAÇLAR ve SUBJEKTİF TİNNİTUS

Dr.Ziya CENİK *, Dr. Ayşegül CENİK **, Dr. Yavuz UYAR ***, Dr. Orhan GÜL ****

ÖZET

Günümüzde pek çok ilacın subjektif tinnitus sebebi olduğu bilinmektedir. Tinnitus ilacı kullanan kişide ototoksik etkinin başladığını gösteren önemli bir klinik bulgudur. Hasta kulak çınlamasına rağmen ilacı kullanmaya devam ederse işitmesini kaybeder. Bu ilaçlar kokleada patolojik değişikliklere yol açarak tinnitus oluştururlar. Dolayısıyla ototoksik ilaçlarda periferik tipte koklear tinnitus görülür.

Kliniğimizde 1986-1988 yılları arasında birinci planda tinnitus yakınması olan hastalarda ototoksik ilaçların yerini araştırdık ve 100 hastanın 10'unda tinnitus sebebi olarak ototoksik ilaçları tesbit ettik.

SUMMARY

Subjektive Tinnitus and Ototoxicity

Nowadays, we know about many ototoxic drugs. Tinnitus is an important finding of ototoxicity. A patient may have hearing loss if he goes on taking ototoxic drugs in spite of tinnitus.

We studied the effects of these drugs on the patients who had tinnitus. Between 1986-1988, we examined 100 patients with the complaint of tinnitus. We found out that tinnitus was due to ototoxic drugs in 10 patients.

GİRİŞ

Tinnitus subjektif ve objektif olarak sınıflandırılır (1). Konumuz dışı olduğu için objektif tinnitusa değinmeyeceğiz. Subjektif tinnitus dışardan bir uyarı olmadan sadece hasta tarafından algılanan bir ses olarak tarif edilir. Hastalar genellikle kulaklarında bir böcek vızıltısı, rüzgar uğultusu, motor sesi, floresan lambasının sesi gibi bir ses tarif ederler (2). Subjektif tinnitus büyük bir çoğunlukla "nonpulsatil", olup belli bir frekans ve şiddette devam eder.

Tinnitusun frekansı, şiddeti, maskeleye ve residüel inhibisyon özellikleri tayin edilerek karakteri hakkında bir sonuç elde edilebilir (3).

Ototoksik ilaçlar büyük çoğunlukla kokleaya zarar vererek tinnitus oluştururlar. Özellikle basiller membrandaki dış ve iç tüy hücrelerine, korti organına zarar erirler (4).

Bu durumda henüz kesin olarak açıklanamayan mekanizmalarla subjektif tinnitus oluşmaktadır. Bu tinnitus periferiktir ve koklear orjinlidir (5). Fakat, ototoksik ilaçlara bağlı tinnitus yine koklear orjinli olan Meniere hastalığındaki tinnitusa genellikle benzememektedir. Meniere hastalığında kaba frekanslarda, uğultu tarzında tinnitus oluşurken ototoksik ilaçlara bağlı tinnitus ince, tiz sesler olarak görülmektedir.

* S.Ü. Tıp Fak. KBB A.B.D. Öğretim Üyesi Prof.

** S.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.B.D. Öğretim Üyesi,

***S.Ü.Tıp Fak. KBB A.B.D. Öğretim Üyesi. Yrd. Doç.

**** S.Ü.TıpFak. KBB Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

MATERİYAL ve METOD

1986-1988 tarihleri arasında kliniğimize tinnitus şikayeti ile müracaat eden 100 hastanın yapılan incelemesi sonucu, etyolojisinde ototoksik ilaç bulunan 10 hasta bu çalışma kapsamına alındı.

Hastalardan kulak çınlamasına yönelik detaylı bir anamnez alındı. Hastalara çınlamanın ne zamandan beri bulunduğu, başlangıcı ile bugün arasında nasıl seyrettiği, sürekli veya nöbetler halinde olup olmadığı, nasıl başladığı, nasıl bir ses olduğu, nerede lokalize olduğu soruları soruldu. Ayrıca geçirdikleri hastalıklar, kullandıkları ilaçlar, meslekleri, hobileri, alışkanlıkları, psikolojik yapıları araştırıldı (6).

Daha sonra hastaların sistemik muayeneleri yapıldı. Rutin labratuvar tetkikleri (tam kan, idrar, açlık kan şekeri, total lipid, kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin) yapıldı.

Tam bir KBB muayenesinin ardından odimetri ve timpanometri yapıldı. Konuşma odimetri ve gerekli olanlarda sıısı, ton-decay testleri yapıldı. Hastaların iki yönlü Shüller ve Stenvers grafileri çekildi. Bu inceleme sonucunda 100 hastanın 10'unda tinnitus sebebi olarak ototoksik ilaçlar sorumlu tutuldu.

BULGULAR

10 vakanın 2'si bayan, 8'i erkekti. En düşük yaş 29, en yüksek yaş 80 ve yaş ortalaması 51.7 idi.

10 hastada ototoksik ilaç olarak (Tablo I) aspirin, streptomisin, furosemid, kinin, gentamisin bulundu. Hastalardan 3'ü aspirini romatizmal şikayetleri nedeniyle, doktor tavsiyesine bağlı olarak uzun yıllardır (5, 15, 25 yıl) kullanıyorlardı. Furosemid ototoksitesi tesbit ettiğimiz iki hastamızdan birisi 5 yıldır hipertansiyonu nedeniyle bu ilacı kullanırken diğer hastamızda 2 günlük kullanmanın (oral 1x1) ardından ototoksik etki çınlama ve nörosensorial işitme kaybı ile ortaya çıkmıştı. Streptomisin ve streptomisin ile birlikte kinin ve gentamisin kombinasyonuna bağlı ototoksik etkiyi bulduğumuz 4 hastamız da akciğer tüberkülozu geçirmişti. Ayrıca sıtma tehlikesine karşı profilaktik olarak kinin (7 tablet) kullanmışlardı.

TABLO-I

10 hastanın kullandığı ototoksik ilaçlar.

Hasta	Yaş	Ototoksik İlaç	Miktarı
1. U.K.	38	Aspirin	15 yıl aralıklı
2. H.K.	61	Aspirin	25 yıl aralıklı
3. M.B.	80	Furosemid	1x1 tab. 2 gün
4. A.E.	53	Furosemid	5 yıl aralıklı
5. S.T.	49	Streptomisin	40 gr 1x1 1 m.
6. G.S.	62	Kinin, Streptomisin	Kinin 7 tab. Streptomisin 40 gr 1x1 1 m.
7. F.U.	42	Kinin, Streptomisin, Gentamisin	Kinin 5 tab. Gentamisin 80 gr 2x1 m 20 gün Streptomisin 40 gr 1x1.
8. A.D.	37	Streptomisin	40 gr 1x1 1 m
9. M.B.	49	Kinin, Streptomisin	Kinin 7 tab, Streptomisin 40 gr 1x1
10. M.Ç.	55	Aspirin	4 yıl aralıklı.

Tinnitusun şeklini araştırdığımız zaman (Tablo II), genellikle hastalar vızıldama, ısıklık sesi gibi tiz tonlarda tinnitus tarif etmişlerdir. Kulak çınlamasını uğultu tarzında pes tonlarda tarif eden iki hastamızdan birinde furosemid ototoksitesine bağlı ani sağırılıkta tesbit edildi.

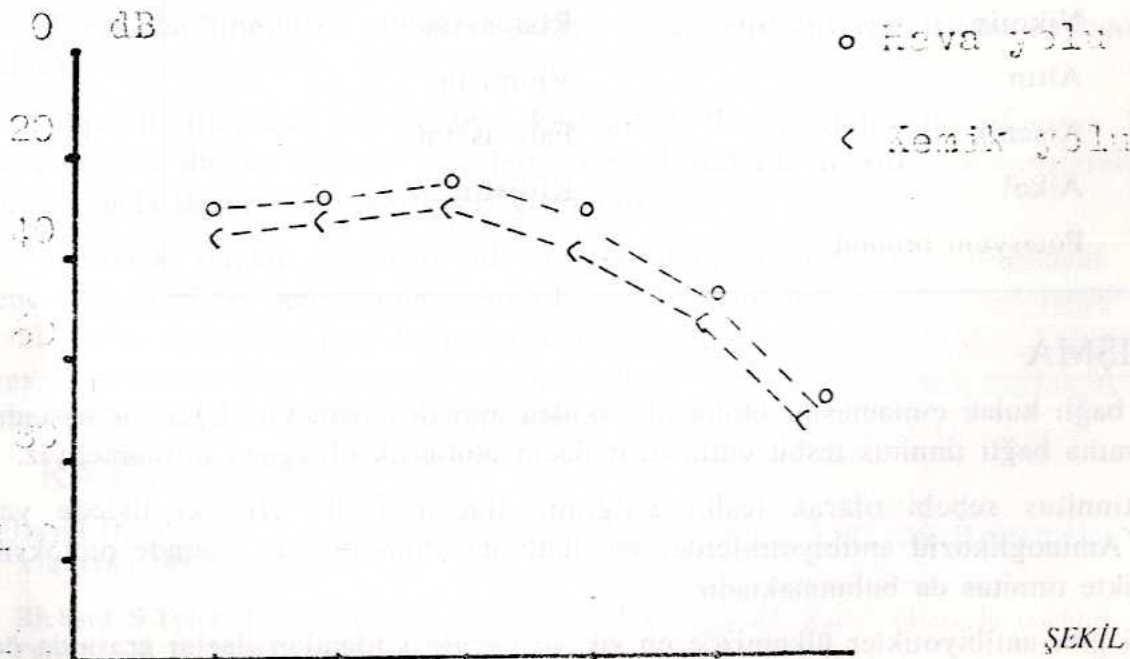
Tinnitus lokalizasyonuna baktığımız zaman 5 kişide bilateral, 3 hastada sol ve 1 hastada sağ kulakta olduğunu görürüz (Tablo II).

Çınlamanın lokalize olduğu kulakların ortalama işitme eğrisini (Şekil 1) incelediğimiz zaman nörosensorial işitme kaybının yüksek tonlarda daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Bu durum özellikle 4000 ile 8000 frekanslarında görülmektedir. Bu da tinnitusun genellikle tiz frekanslarda ifade edilmesi ile uyumludur. Çünkü tinnitusun genellikle basiler membranda patolojinin bulunduğu yerden kaynaklandığı şeklinde yaygın bir görüş vardır.

TABLO II

Tinnitusun tarifi, süresi, lokalizasyonu ve kullanılan ototoksik ilaç.

Tinnitus Şekli	Süresi	Lokalizasyonu	Ototoksik İlaç
1. Vızıldama	3 yıl	Her iki kulak	Aspirin
2. Vızıldama	3 yıl	Sol kulakta	Aspirin
3. Isılık	2 yıl	Her iki kulak	Aspirin
4. Uğultu	15 gün	Her iki kulak	Furosemid
5. Vızıldama	6 ay	Sol kulak	Streptomisin
6. Zil	10 yıl	Her iki kulak	Kinin, Streptomisin
7. Uğultu	3 yıl	Her iki kulak	Kinin, gentamisin, Streptomisin
8. Isılık	4 ay	Her iki kulak	Streptomisin
9. Vızıldama	1 yıl	Sol kulak	Kinin, streptomisin
10. Isılık	4 yıl	Sağ kulak	Furosemid.



ŞEKİL I

10 Vakanın ortalama işitme grafiği.

TABLO III'de tinnitusa sebep olan ve aynı zamanda ototoksik olduğu kabul edilen ilaçların listesi verilmiştir.

TABLO III
Ototoksik ilaçlar

Antibiyotikler	Analjezik ve antipiretikler
Aminoglikozidler	Salisilatlar
Streptomisin	Kinin
Neomisin	Klorokin
Gentamisin	Metanamik asit
Kanamisin	Antineoplastikler
Dihidrostreptomisin	Bleomisin
Tobramisin	Netrojen mustard
Amikasin	Sisplatinium
Sisomisin	Diüretikler
Minosiklin	Furosemid
Netilmisin	Etarinik asit
Vankomisin	Bumetanite
Eritromisin	Asetazolamid
Kloramfenikol	Mannitol
Polimiksin B	Fenobarbital
Kimyasal Ajanlar	Heksodine
Karbonmonoksit	Mendelamine
Civa	Proktolol
Nikotin	Ristosetin
Alun	Viomisin
Arsenik	Farmasetin
Alkol	Kolistin
Potasyum bromat	

TARTIŞMA

İlaçlara bağlı kulak çınlamasını ototoksik etkiden ayrı düşünemeyiz. Eğer bir hastada, ilaç kullanımına bağlı tinnitus tesbit edilirse, o ilacın ototoksik olduğunu düşünmeliyiz.

Bizim tinnitus sebebi olarak tesbit ettiğimiz ilaçlar Tablo III'deki listede yer almaktadır. Aminoglikozid antibiyotiklerde, salisilatlarda, diüretiklerde, kininde ototoksik etki ile birlikte tinnitus da bulunmaktadır.

Bilindiği gibi antibiyotikler ülkemizde en sık ve yaygın kullanılan ilaçlar arasında ön sıralarda yer almaktadır. Ancak antibiyotik seçiminde genellikle hassasiyet

gösterilmediği, kültür ve antibiyogram yaptırma alışkanlığının gelişmediği, hatta çoğu kez doktor tavsiyesi olmaksızın hastalar tarafından gelişigüzel alınıp kullanıldığı da bilinen bir gerçektir. Bu açıdan bakılacak olursa Aminoglikozid antibiyotiklerin kalıcı sağırılık yapabildiklerinin unutulmamasının ve sadece mutlak endikasyon bulunan vakalarda titizlikle kullanılmasının önemi kolayca anlaşılabilir.

Ototoksik etkinin ortaya çıkmasında böbrek fonksiyonlarındaki yetersizlik son derece önemlidir. Fakat ne varki bazı hastalarda tedavinin ilk dozu uygulandıktan sonra ototoksik etki görülmektedir. Bizim bir vakamızda ototoksik etki 2 gün içinde ortaya çıkmıştır. Ani sağırılıktan bir gün önce kulak çınlaması başlıyor ve 24 saat sonra da ani sağırılık geliyor. Daha önce ototoksik ilacın kullanılmış olması yüksek ateşin bulunması, başka bir sebebe bağlı işitme kaybının bulunması ototoksik etkiyi artırmaktadır (4).

Hastalar tinnituslarını 2'si hariç ince tiz sesler (ışık, vızıldaama sesi) olarak bildirmişlerdir. Aslında ototoksik etkiye bağlı nörosensorial işitme kaybı da yüksek frekansları tutmaktadır. Hem işitme kaybını; hem de tinnitusun aynı frekanslarda bulunması tinnitusun kokleada patolojinin bulunduğu yordan kaynaklandığını düşündürmektedir. H. Saito ve arkadaşları aminoglikozid ototoksitesini invitro olarak incelemiş ve aminoglikozidlerin kokleadaki saç hücrelerine bağlanma eğiliminin fazla olduğunu bulmuşlardır (7).

Moxon ve Leure (1970) çalışmalarında tinnitusun kokleada normal ve bozuk saç hücrelerinin bulunduğu kavşaktan kaynaklandığını ileri sürdüler (2). Normal ve anormal saç hücrelerinin bulunduğu noktanın spontan akustik uyarılara sebep olacağını ileri sürdüler. Evans, Wilson ve boreire (1981) salisilat ototoksitesinden sonra spontan aktivitede artma tesbit ettiler (2). Bizim iki vakamız hariç 8 vaka da bu görüşü destekler özellikteydi. Fakat kulağındaki çınlamayı uğultu tarzında (düşük frekanslı) tarif eden hastalarımızda yüksek frekanslarda daha fazla olmak üzere bütün frekansları tutan nörosensorial işitme kaybı vardı. Bu da kokleada lokal değil yaygın bir harabiyetin olduğunu gösteriyordu. Bu durumda kokleadaki yaygın lezyonlarda tinnitusun uğultu tarzında olduğunu söyleyebiliriz.

SONUÇ

10 vakada; tinnitusu, ototoksik etkiye bağlı nörosensorial işitme kaybını bir arada bulduk.

Subjektif tinnitus, bir hekime kullandığı ilacın ototoksik etkisinin başladığını gösteren son derece değerli bir bulgudur. Hastalarda titizlikle araştırılması ve tesbit edildiği anda ilacın derhal kesilmesi gereklidir.

Ototoksik ilaçların listesi çok iyi bilinmeli ve mümkünse alternatif seçenekler denenmelidir. Eğer kullanılması zorunlu ise, böbrek fonksiyonlarının takibi gereklidir. Daha önce ototoksik ilaç kullanıp kullanmadığı, gürültüye maruz kalıp kalmadığı, presbiakuzisinin olup olmadığı araştırılmalıdır. İşitmenin durumu başlangıçta ve daha sonra periyotlar halinde takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. David D.; Tinnitus, Textbook of Otolaryngology, 6. edition. Copyright William H., Saunders D., 374-378, 1982.
2. Richard S.Tyler; Does tinnitus originate from hyperactive nerve fibers in cochlea. J. Laryngol Otol Suppl 9; 38-44, 1984.

3. Vennon J.; Relief ot tinnitus by Masking Treatment. English Otolaryngology. Volume 53, Harper Row, Philadelphia, p: 1-21, 1985.
4. Cedric A., Quick; Ototoksite, English Otolaryngology. p: 1-27, Volume 1, Harper Row Philadelphia, 1985.
5. Mattox, D., Richtmier W.J.; Tinnitus-The initial evaluation, Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Volume 96, 2, 172-175, 1987.
6. Meikle M., Wash T.E.; Characteristics of tinnitus and related observations in over 1800 tinnitus clinic patients. J. Laryngol Otol. Suppl 9; 233, 17-21, 1984.
7. Saito H., Uede K., Takanami N.; In vitro prediction of aminoglycoside ototoxicity. Arch Otorhinolaryngol, 243, 246-249, 1986.