

ANTİMİKROBİK TEDAVİDE OTOTOKSİSİTE VE VESTİBÜLOTOKSİSİTE

Cengiz YAĞIZ

Cochlear and vestibular toxicity in antimicrobial therapy.

Antimikrobiyal tedavide alınan ilaçların otituar ve vestibüler olumsuz etkilerinin bilinmesi tedavi programının seçimi ve tedavi sürecinin tayininde olduğu kadar mediko-legal açıdan da önem arz etmektedir. Antibiyotikler, gerek ototoksik en geniş grubu oluşturmaları, gerekse en yaygın kullanılan droglardan olmaları itibarı ile ayrı bir öneme sahiptirler.

İlaçların ototoksik etkileri ilk kez kinin ve aspirin ile ortaya çıkmıştır (1,21). 1944'te Vaksman ve arkadaşları tüberküloz tedavisinde devrim yaratan ilk aminoglikozidi, streptomisini keşfettikten sonra Causse bu ilacın iç kulağa olan olumsuz etkilerini gösterdi. Bu ilk yayını takiben Fovler 1949'da streptomisinin tek taraflı dahi işitme kaybı yapabileceğini ileri sürmüştür (1,23). İlk aminoglikozid olan streptomisini takiben çoğunlukla Gram negatiflere etkin olan diğer aminoglikozid türevleri çıkmıştır. Bunlardan ilki, dihidrosstreptomisinin vestibülotoksitesitesi daha az görüldüğü için ümit vermiş, ancak bu antibiyotiğin kokleaya etkisi streptomisinden daha olumsuz bulunarak bazı ülkelerde kodeksden dahi kaldırılmıştır (1,22). Bunları takiben çıkan kanamisin, neomisin gibi aminoheksazonların daha da olumsuz ototoksik etkileri olduğu gözlenerek kullanımları neomisinde olduğu gibi daha çok infeksiyonların lokal tedavisi ile sınırlandırılmıştır (6).

Özellikle Gram negatif hastane infeksiyonlarının tedavisi için aminoglikozidlerin etkin olması bu grubun araştırmalarına hız vermiştir.

Son zamanlarda özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin gibi antibiyotikler üretilmiştir. Bu antibiyotikler de diğer aminoglikozid türevleri gibi kokleaya toksik etkilerinden tam olarak arındırılmamışlardır (1,8,11,21).

Değişik aminoglikozid drogların etkilerine geçmeden bu grubun genel olarak farmakokinetiğine baktığımızda:

- Tüm aminoglikozidlerin biokimyasal özellikleri ve farmakokinetikleri benzerdir (21,22).
- Verilen dozun ancak % 3'ü gastroentestinal traktustan emildiği için çoğunlukla parenteral kullanılırlar (1,21,22).
- Doku konsantrasyonu serum konsantrasyonunun 1/3'ü kadardır (21).
- Kandan omurilik sıvısına geçiş yeni doğan dışında ihmal edilecek kadar azdır (19,21).
- Metabolize olmazlar, hemen tümü ile glomerüller yolla atılırlar, dolayısı ile idrarda serumdan on kat daha fazla bulunurlar. Bozulmuş böbrek fonksiyonları böbrekten süzülme hızını azaltacağı için kanda ve dolayısı ile iç kulakta daha fazla miktarlarda bulunacaklardır (1,21,22).

Bu görüşlerin ortaya çıkmasına neden olan hayvan deneyleri:

1. Aminoglikozidlerin periferde serumdan daha geç temizlendiğini,
2. Böbrek klirensinin azalması ile perilenfdeki aminoglikozidlerin yarı ömrünün uzadığı,
3. Parenteral dozlar arası kısalınca perilenfdeki aminoglikozid miktarının artmakta olduğunu göstermiştir (2,5,6,21,22).

Aminoglikozidlerin iç kulağa nasıl gittiği henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu grubun

tedavi alanına girdiği 1940'ların sonunda beyindeki işitme merkezlerinin etkilendiği düşünülmüş idi. Sonraları yapılan araştırmalar merkez sinir sisteminde böyle selektif bir etkinin söz konusu olmadığını, esas etkinin koklea ve periferik vestibüler organ üzerine olduğunu göstermiştir. Genelde kabul edilen ilacın kandan perilenfe, oradan da endolenfe geçtiği şeklindedir. Kokleadaki tahribatın kılsal hücrelerde başladığı artık kesinlikle bilinmektedir. Hasar ilk başta basal kıvrımdaki dış kil hücreleri ile başlamakta ve apekse doğru gitmektedir. Kılsal hücreler arasındaki destek hücreleri daha sonra etkilenmektedirler (1,2,7). Kılsal hücreler ana hedef olmakla beraber stria vaskularis kılsal hücrelerden farklı olarak kokleanın tüm kıvrımlarında hemen hemen aynı olarak harabiyete uğrar (1-7). Sinir hücrelerinde harabiyet en son görülmekte ve çoklukla destek hücrelerin ortadan kalktığı durumlarda olmaktadır (3). Vestibüler organda ise harabiyet utrikul ve sakkülün distal ucundan başlar (3,7).

Son senelerde Anniko ve arkadaşları aminoglikozidlerin nefrotoksitesisi ve ototoksitesisi arasındaki ilişkiyi açıklayıcı ilginç araştırmalar yapmışlardır. Araştırmalar gerek iç kulak, gerek böbrek dokusundaki hedef elemanların membran fosfolipidleri olduğunu göstermişlerdir (7).

Kılsal hücrelerdeki tahribatın ve odituar disfonksiyonun asimetrik olabileceğini unutmamak gerekir. Ayrıca kılsal hücrelerdeki tahribattan sonra nöral dejenerasyonun uzun süre devam edebileceği unutulmamalıdır. Bu sekonder nöral dejenerasyondan dolayı koklear implant uygulamalarında aceleci davranmamak faydalı olacaktır (21).

Streptomisin, ototoksik ilaçlardan ilk bilinen olduğu halde tüberküloz tedavisindeki vazgeçilemez etkinliği nedeni ile antibiyoterapideki yerini korumaktadır (1,21,22). Büyük çoğunlukla çift taraflı işitme kaybı yapmakla beraber tek taraflı işitme kaybı yapabileceği de unutulmamalıdır (20). Böbrek fonksiyonları normal hastalarda günde 0.5 g veya kg başına 24 mg'ı aşmamakta fayda vardır. İşitme kaybı geç oluşabilir, oysa vestibulotoksitesite çoğunlukla ilk bir ay içinde başlar.

Dihidrostreptomisin vestibulotoksitesisi az olduğu için imal edilmiş bir aminoglikozid olup şiddetli kokleatoksik etkisi nedeni ile klinik kullanımdan çekilmiştir (11,21,22).

Neomisin kokleaya toksik etkisi ilk kez Carr tarafından 1950'de gösterilmiştir (20). Vestibulotoksitesisi bildirilmeyen bu ilacın ototoksitesisi renal bozukluk olmadan dahi görülmesi nedeni ile sadece topikal olarak kullanılmaktadır. Bu şekilde bile günlük dozun 1 g'ı geçmemesi tavsiye edilir (7,20,21,22).

Kanamisin kimyasal yapısı ile neomisine çok benzer. *Pseudomonas* hariç enterik bakterilere oldukça etkin bir aminoglikozid türevidir (6,21,25,26). Ticari şeklinde iki gruptan oluşmaktadır; A grubunda 4, B grubunda ise 5 amin molekülü vardır. B grubunun daha toksik etkili olduğu gösterilmiştir; ticari şeklinde B grubu, azınlıktadır. İşitme kaybı ilacın kesilmesinden sonra da oluşabilir (20).

Gentamisin, Gram negatif infeksiyonların, özellikle *Pseudomonas* infeksiyonlarına karşı en sık kullanılan antibiyotiktir (11,22). Gentamisin 1963 senesinde izole edilmiş, ototoksitesisine ait ilk yayınlar aynı yıl Black ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (15).

Gentamisinin ototoksik ve vestibulotoksik etkisini karşılaştırdığımızda ototoksik etkinin daha belirgin olduğunu görmekteyiz (3,11). Gentamisinde koklear ototoksik etki, değişik otörlere göre, % 10-15 iken vestibüler etki % 5 ile % 15 arasında bulunmuştur.

Gentamisinin böbrek yetmezliği olan hastalarda daha dikkatli kullanılması gereklidir. Bu tür hastalarda pratik olarak normal başlangıç dozunun yarısı kullanılabilir.

Gentamisin halihazırda en yoğun kullanılan antibiyotik olmasına rağmen *Pseudomonas* infeksiyonunda direnç sorunu çözülebilmemiş değildir. Bu hedef doğrultusunda tobramisin, amikasin, netilmisin gibi yeni antibiyotikler üretilmiştir. Bu yeni aminoglikozidler klinik kullanım açısından daha az toksik oldukları izlenimini vermektedir; ancak gentamisinle tam karşılaştırma yapacak düzeyde geniş seriler oluşmamıştır.

Netilmisine dirençli *Staphylococcus aureus* suslarının tedavisinde vankomisine ilgi artmıştır. Ototoksik etkisini teyit edecek hayvan deneyleri yeterli düzeyde değildir. Yaşlı, bebek ve diğer ototoksik ilaçları alanlarda dikkatli davranılmalıdır (21, 22).

En sık kullanılan antibiyotiklere ait doz şemaları tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Normal kişilerde ve bozulmuş renal fonksiyonlu kişilerde aminoglikozid dozları.

Aminoglikozid	Arzu edilen serum seviyesi			İdame dozu	
	Üst sınır	Ortalama	Başlangıç dozu	Renal fonksiyon	
				Normal	Bozulmuş
Gentamisin Tobramisin Netilmisin	4 - 5	2.5	2-3 mg/kg	1.7-2 mg/kg her 8 saatte	0.8-1 mg/kg ortalama 6 saatte
Kanamisin Amikasin	15 - 30	7.5	6-9 mg/kg	5-6 mg/kg her 8 saatte veya 7.5 mg/kg her 12 saatte	2.5-3 mg/kg ortalama 6 saatte

Eritromisine ait kokleatoksik etki ilk kez 1973'de Mintz ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (21,22). Daha çok yaşlı ve hepatik-renal sorunları olan hastalarda, lejyoner hastalığı olanlar başta olmak üzere parenteral kullanımda ototoksisite bildirilmiştir (10). 1984'de Schweitzer ve Olson eritromisin kullanımında serum kreatinin seviyesi 180 mol üzerinde olanlarda günlük dozun 1.5 g'ı geçmemesini ve diğer ototoksik ilaçları alan hastalarda özellikle dikkatli olunmasını önermişlerdir. İşime kaybının çoklukla tinnitus ile başladığı ve ilacın kesilmesi ile reversibl etkinin görüldüğü yazılmıştır (10). Vestibüler toksisite bildirilmemiştir; kokleaya toksik etki mekanizması bilinmemektedir (10,21,22).

Son senelerde kronik otitis mediada kondüktif işitme kaybına ilaveten sensorionöral komponent üzerinde sıkça durulmaktadır. Kronik otitlerde koklear musabiyetin toksik maddelerin yuvarlak pencereden kokleaya geçişi ile olduğu düşünülmektedir. Veinstein 1965'de köpeklerde perfore timpanik membrandan damlatılan kulak damlasına ait elemanların idrarda çıktığını göstermiştir (16). 1978'de Smith ve Myers gentamisin ve neomisin oval pencereden geçtiğini göstererek kulak damlalarındaki olası ototoksik etkiye dikkat çekmişlerdir (16). Kronik otitde görülebilecek sinirsel kaybın otitin etkisi ile mi yoksa bu hastalarda sıklıkla kullanılan antibiyotikli damlaların katkısı ile mi olacağı tartışmasına net cevap vermek mümkün görülüyor. Ancak, hayvan deneyleri ve klinik gözlemler lokal antibiyotik kullanımında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (4,10,11,16). Neomisin ve polimiksin B ihtiva eden kulak damlalarını uzun süre kullanmamak gereklidir.

Ototoksik ilaç alan hastanın izlenmesi: Bu konuda standart, üzerinde uzlaşmış bir yöntem yoktur. Çoğunlukla genel bakım ortamı içinde böbrek fonksiyonları takip edilmekte ancak ototoksisiteye yönelik araştırma ihmal edilmektedir. Çoklukla işitme kaybının başında tinnitus, kulakta dolgunluk hissi alarme edici olabilir. Ancak, vestibüler toksik etkinin erken uyarıcısı olan denge kusuru çoğunluğu yatar olan hastalarda yanlış yorumlanabilir.

Ototoksik ilaç alanlarda koklear toksisiteyi ortaya koyabilmek için ilk odioojik tetkik tedavinin hemen başında ilk 72 saat içinde yapılmalıdır; zira hayvan deneyleri ve klinik gözlemler ototoksisitenin ilk beş gün içinde gelişmediğini göstermiştir. Odioojik tetkikte 1000-8000 frekans arası esas alınır. Bu frekanslar sinirsel işitme kayıplarında referans frekanslar özelliği yanında yatan hastada yatak çevresi ortam gürültüsü doğa gereği 250-500 frekanslarda yoğunlaşmaktadır (12,21). 8000 üstü frekanslar ototoksisite için iyi bulgu verirler, ancak bu frekanslarda teste hastanın uyumu, ekipmanın özelliği ve maliyeti yöntemin gelişmesine mani olmuştur. Her iki haftada bir yapılan odioojik tetkik yeterli olabilmektedir (12).

Vestibüler toksisitenin izlenmesi için klasik ve kabul edilmiş bir yöntem yoktur; koklear toksisiteyi izlemek fikir verir. Zira işitme kaybı çoğunlukla tek başına olmamaktadır. Vestibülotoksisite için alarme edici subjektif bulgular vertigo, oküler fiksasyon zaafı, mide bulantısı, denge kusuru olarak sıklıkla rastlanır (12). Bu esnada tinnitus, kulakta dolgunluk hissi, işitme kaybı var ise komple bir ototoksisiteden şüphe edilmelidir. Yapılabiliyor ise Hallpike ile E.N.G. ilk 72 saat içinde yapılmalıdır (12,21). Yapılan bu ilk test hastanın kendi kontrolü

olur. Vestibüler testler her hafta tekrarlanabilir. Her iki kulaktaki yavaş faz ortalamalarında % 80 azalma vestibüler ototoksosite için kabul edilir orandır (12). 48 saat içinde yapılan ikinci kalorik test de aynı netice elde edilirse vestibülotoksosite verifiye edilmiş demektir. Fizik durumu uygun hastalarda pozisyonel testler önemli ip uçları verir. Kontrol ilk 72 saat içinde yapılan birinci test ile sağlanır. Ağır analjezik ve/veya sedatif alan hastalarda vestibüler testlerin, özellikle pozisyonel testin değeri tartışmalıdır (12).

Görülmektedir ki ototoksositeyi monitorize edecek kabul edilmiş bir yöntem yoktur. Takip bu konuda eğitilmiş bir ekibin yardımını gerekli kılmaktadır; bu da tabiidir ki maliyeti arttırmaktadır. Bu nedenle takip öncelikle ototoksosite açısından risk grubuna yönelik olmalıdır. Bu gruptaki hastalar:

1. Böbrek fonksiyonu bozuk
2. 60 yaşüstü
3. Birden fazla ototoksik ilaç alanlar
4. Evvelce sinirsel tip işitme kaybı olanlar
5. Tedavi süreci iki haftayı geçen hastalar olarak belirlenir.

KAYNAKLAR

1. Ballantyne J C: Ototoxic drugs, "R Hinchcliffe (ed): *Scientific Foundations of Otolaryngology*" kitabında s.849, William Heineman Med Books Ltd, London (1976).
2. Bruce M D: The ototoxicity of repetitive chronic aminoglycoside administration, *Acta Otolaryngol* 101: 242 (1986).
3. Daniel J P: Gentamycin tympanolysis; effect of the vestibular secretory cells, *Am J Otolaryngol* 6: 358 (1985).
4. Dulond D, Arousseau C, Erre J P, Aran J M: Relationship between the nephrotoxicity and ototoxicity induced by gentamycin in the guinea pig, *Acta Otolaryngol* 106: 219 (1988).
5. Forge A, Fradis M: Structural abnormalities in the stria vascularis following chronic gentamycin treatment, *Hearing Res* 20: 233 (1985).
6. Furness D N, Hackney C M: Morphological changes to the stria vascularis bundles in the guinea pig cochlea after kanamycin treatment, *Br J Audiol* 20: 253 (1986).
7. Harada T, Iwamori M, Nagai Y, Nomura Y: Ototoxicity of neomycin and its penetration through the round window membrane into the perilymph, *Ann Otorhinol* 95: 404 (1986).
8. Huizing E H, Groot J C M: Human cochlear pathology in aminoglycoside ototoxicity, a review, *Acta Otolaryngol (Suppl)* 436: 117 (1987).
9. Johnsson L G, Hawkins J E Jr, Weis J M, Federspil P: Total deafness from aminoglycoside overdosage, a histopathological case study, *Am J Otolaryngol* 5: 118 (1984).
10. Levin G, Behreneth G: Irreversible ototoxic effect of erythromycin, *Scand Odol* 15: 41 (1986).
11. Matz G J: Aminoglycoside ototoxicity, *Am J Otolaryngol* 7: 117 (1986).
12. Meyerhoff W L, Meale G E, Yellin W, Roland P S: Audiologic threshold monitoring of patients receiving ototoxic drugs, Preliminary report, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98: 950 (1989).
13. Meza G, Lopez I, Parades M A, Penalosa Y, Poplano A: Cellular target of streptomycin in the internal ear, *Acta Otolaryngol* 107: 406 (1989).
14. Miyoshi T: Early symptoms of side effects due to aminoglycoside antibiotics, *Oto Rhino Laryngol* 42: 246 (1983).
15. Peter W P C, Twin J M: The ototoxic effects of different doses of gentamycin in the cochlea of pigmented guinea pigs, *Br J Audiol* 19: 257 (1985).
16. Podoshin L, Fredis M, David J B: Ototoxicity of ear drops in patients suffering from chronic otitis media, *J Laryngol Otol* 103: 46 (1989).
17. Proctor L R, El-Kashef Y: The use of streptomycin to induce ablation of vestibular function in the rat: a preliminary report, *Am J Otolaryngol* 10: 188 (1989).
18. Puel J L, Lenoir M, Uziel A: Dose dependent changes in the rat cochlea following aminoglycoside intoxication, *J Physiol Study Hearing Res* 26: 191 (1987).
19. Pujol R: Periods of sensitivity to antibiotic treatment, *Acta Otolaryngol (Suppl)* 429: 29 (1986).
20. Robin I G: Sensorineural deafness "j Ballantyne, J Groves (eds): *Scott-Browns Diseases of the Ear Nose and Throat*, 3rd, ed, The Ear-Vol 2" kitabında, Butterworths London (1972).
21. Rybek L, Matz G: Ototoxicity, "P J Alberti, W R Robert (eds): *Otologic Medicine and Surgery*, Vol 2" kitabında s.1623, Churchill Livingstone, London (1988).
22. Rybek L, Matz G: Auditory and vestibular effects of toxins "C W Cummings, I M Fredricsor, L A Harker, C J Krause, D E Schüller (eds): *Otolaryngology. Head and Neck Surgery*, Vol 4. Ear and Skull Base" kitabında, C V Mosby Co, St Louis-Toronto (1986).
23. Sataloff J: *Hearing Loss*, s.122, J B Lippincot Co, Philadelphia-Toronto (1966).

24. Sullivan M J, Rarey K E, Conoly R B: Comparative ototoxicity of gentamycin in the guinea pig and two strains of rats, *Hearing Res* 31: 161 (1987).
25. Yang C L, Tekeli S, Lehrer S B, Cusick P K, Kesterson J L: Comparative vestibular toxicity study with 3-O demethylformiticin disulfite and gentamisin sulfate in cats. *Drug Chem Toxicol* 10: 237 (1987).
26. Yung M W: Comparative ototoxicity of kanamycin A and B in the guinea pig, *Acta Otolaryngol* 103: 73 (1987).
27. Yung M W, Wright A: Cochleotoxic effects of spermine and kanamycin, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96: 455 (1987).