

erken tesbiti için hassas vestibüler ve auditör fonksiyon testleri yapılmalıdır. Buna göre ilacın terkedilmesiyle auditör fonksiyon geri gelebilir.

Vakaların büyük çoğunluğunda streptomisin ototoksik etkisi vestibüler inceleme ile kolaylıkla görülebilir (15,52).

Klinik

Sıklığı: Streptomisin ototoksik etkisi vestibül ve koklea üzerindedir. Bu etkisiyle vestibülde ve kokleada işitme bozuklukları yapar. R.C. DEKA, P.GHOSH ve S.K.KACKER yaptıkları araştırmalarda streptomisin alanlarda sağırılık insidansını % 61.7 olarak bulmuşlardır (15). H.C.Hinshaw, W.H.FELDMAN, C.A.Quick ve E.TEUBNER' de streptomisin ile meydana gelen sağırılıktaki sıklık üzerine yayınlar yapmışlardır (15).

Doz: Streptomisin ile tedavi edilen hastalara 80-90 gram streptomisin verildikten sonra işitme kayıplarının ortaya çıktığı değişik araştırmacılar tarafından yapılan incelemelerde saptanmıştır (26). Buna rağmen 50 gramdan daha az streptomisin alan hastalarda geçici işitme kayıplarının olduğu görülmüştür (38). Tüberkülozlu hastalara streptomisin verilmesinden sonra vestibüler cevapta azalmaların meydana geldiği ve bu azalmanın derecesinin streptomisin dozu ile ilgili olduğu tesbit edilmiştir (30,52).

Yaş: Streptomisin ototoksik etkisinin yaşla da ilişkisi olduğu ve 40 yaşına kadar olanlarda bu etkinin daha az, 40 yaşından sonra ise daha fazla olduğu tüberkülozlu hasta guruplarında vestibüler zararın ve işitme kaybının daha çok meydana geldiği saptanmıştır (10,15).

Cinsiyet: Streptomisin, işitme bozukluğuna olan etkisinde kadın, erkek arasında bariz bir seçim yapmamaktadır. Streptomisin ototoksik etkisi kişiden kişiye değişmektedir (15).

Diğer faktörler:

- a- İlacın verilme sıklığı
- b- İlacın verilme süresi
- c- Hastada dejeneratif bir kulak hastalığının bulunması
- d- Böbrek fonksiyonlarının normal veya bozuk olması
- e- Septisemi
- f- Ototoksik ilaçların kombine olarak aynı anda kullanılması
- g- Malnütrisyon

Streptomisin daha sık alınması ototoksik etkisini daha erken ortaya çıkarmaktadır (2,3,26). İlacın verilme süresi kısaltıldıkça işitme bozukluğu daha erken ortaya çıkmaktadır (2,26). Akustik travma, presbiakuzi gibi dejeneratif kulak hastalığı olanlarda streptomisin ototoksik etkisi daha fazla olmaktadır (2,3). Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar streptomisin ototoksik etkisinin artmasına ve daha erken işitme kaybının oluşmasına neden olmaktadır (8,18). Gentamisin, kanamisin, dihidrostreptomisin (DHS), viomisin, neomisin ve diüretiklerle kombine olarak streptomisinle aynı anda kullanıldığı zaman ototoksik etki daha fazla olarak kendini göstermektedir (6,10,20,21,30,34,53).

Patoloji: E.SPÄRWÄLD,G.LÄNGE,M.LEUPE'nin kobaylarda streptomisin verilmesinden sonra yaptıkları deneylerde (10 ve 20 gün, günde 250 mg streptomisin verilmiştir), krista ampullariste planum semilinatumda aynı anda saçlı hücrelerde, nöroepitelyal hücrelerde ve krista ampullarisin dark cell (koyu) hücrelerinde karakteristik değişiklik görmüşler ve patolojik olarak stoplazma ve nükleusta büzülme, büyük vakuol oluşması ile mikroskopik değişikliklerin oluştuğunu saptamışlardır (44). Ampullar kristadakine benzer şekildedeki patolojik değişikliklerin Corti organında da meydana geldiğini göstermişlerdir (20).

Yine kobaylarda yapılan histopatolojik bir araştırmada, streptomi-

sinden en erken ve en çok vestibüler ganglion, ikinci olarak da vestibüler sinir ile krista ve makulanın etkilendiği saptanmıştır. Santral vestibüler nukleus ve serebellumun sadece intoksite edilmiş deney hayvanlarında etkilendiği ispatlanmıştır (19).

Streptomisin ototoksitesinde görülen ortak mikroskopik patoloji, sakkulo-koklear dejenerasyondur. İç kulak end-organlarında meydana gelen bu dejenerasyonun beslenme şartlarına ve oksijen konsumpsiyon oranına da bağlı olduğu bildirilmiştir (20).

Aminoglikozid antibiyotiklerin deney hayvanlarında meydana getirdikleri ototoksik etki, vestibüler end-organda olduğu kadar kokleada da end-organ saçlı hücre kaybı oluşturduğu patolojik çalışmalar sonucu ortaya çıkarılmıştır (20).

Klinik Semptomlar

Ototoksik ilaçların iç kulakta koklea ve vestibüler sistem üzerine zararlı etkileri vardır. Koklea üzerindeki fena etkisi ile tinnitus ve işitme kaybı, vestibüler sistem üzerine fena etkisi ile vertigo ve nistagmus ortaya çıkar. İlacın cinsine, dozuna, verilme süresine, yaş ve cins ile iç kulağın durumuna göre bu belirtilerden biri diğerinden önce görülebilir (2,8).

I- Koklea üzerine ototoksik ilaçların fena etkisi ile

A- Tinnitus

B- İşitme kaybı

A- Tinnitus: Çevrede bir ses uyararı olmadan hastanın kulağında zil sesi, gürlüme ve buna benzer gürültüleri duyduğu izlenimine kapılmasıdır. Tinnitus subjektif bir izlenimdir ve otolojik bir belirtidir. Bu nedenle hallüsinasyonlardan ayrılır. Auditör hallüsinasyon psikiatrik bir hastalığın belirtisidir (2).

Tinnitus, orta ve iç kulağın hemen her hastalığında ortaya çıkabilir. Hastanın çok üzerinde durduğu bir semptomdur. İlacın alınmasından hemen veya daha sonra başlar ve derece derece artar. Fakat her vakada bulunmayabilir. Tinnitusun etiolojisinde anatomik olarak iki bölge vardır, periferik ve santral. Periferik end-organ'dan kortekse kadar uzanan işitme sisteminin herhangi bir yerindeki bozukluktan meydana gelir. Beynin çeşitli yerlerindeki bozukluk nedeniyle santral tinnitus ortaya çıkar (2,3).

Tinnitus, subjektif ve objektif olarak ayrılır:

Subjektif tinnitus, hasta tarafından duyulur.

Objektif tinnitus, muayene eden tarafından da duyulabilir. Arteriovenöz anevrizmalar, damak ve östaki borusu adalelerinin myoklonik hareketleri, glomus gibi vasküler tümörler, temporo-mandibuler eklem hastalıkları objektif tinnitus'a neden olurlar (3,14).

B- Çeşitli derecelerde işitme kaybı: İşitme kaybı genellikle sensorinöral tiptedir ve iki taraflıdır. İşitme kaybının geçici ve kalıcı olması ilacın cinsine ve dozuna bağlıdır. Az miktarda verilen aynı ilaçla geçici sağırlık elde edilirken, dozun fazla ve verilme süresinin uzun olması ve ototoksik ilaçların kombine olarak verilmesi sağırlığı kalıcı hale getirir (2,3,14,26).

Sensorinöral sağırlık, Corti organında veya spiral ganglionun bipolar hücrelerinde ise, koklear sağırlık yahut koklear sinir, koklear nükleuslar, işitme yolları ve akustik kortekslerde ise retrokoklear sağırlık denir (3,14).

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ve progressif işitme kaybına neden olan streptomisin, genellikle 80-90 gr. gibi yüksek dozlardan sonra tinnitus ile başlayan ve işitme kaybına neden olan ve bazan 5,8,12 gr. gibi çok küçük dozlarda dahi tinnitus ve işitme kayıplarının meydana geldiği görülmüştür (25,26). Bu durumlarda şahsın streptomisine karşı özel bir has-

sasiyet taşıdığını kabul etmek ve allerji ile açıklamak yerinde olur (26). Koklear sağırılıkta yüksek frekanslarda daha çok olmak üzere bütün frekanslarda kayıplar tesbit edilir (3,14).

Koklear sağırılıkta veya sensorinöral işitme kaybında ototoksik ilaçlar ve bazı hastalıkların meydana getirdiği odyolojik durum:

Streptomisin; uzun süre ve yüksek dozda kullanılırsa, hastaların çoğunda yüksek tonlarda daha fazla olmak üzere sensorinöral işitme kaybına neden olur. Genellikle işitme kaybı bütün frekansları kapsar. Bilhassa 80 - 90 gr streptomisin alan hastalarda zararlı etkisini, tinnitus, vertigo gibi belirtilerle gösterir (2,8,13,26).

Odyometrik muayenede odyogramdaki düşüşler hava ve kemik yollarında birlikte olup, nörosensorial işitme kaybı trasesine uyarlar (2,13,26).

Gentamisin: Streptomisin gibi özellikle vestibülotoksiktir. Lindeman (1969) ve Watanuki (1972) tarafından gösterildiği gibi, sensorial saç hücreleri kaybı krista ve makulanın santral kısmındadır. Elektron mikroskopu ile Tip I saç hücrelerinin, tip II saç hücrelerine göre daha fazla zedelenebilir olduğunu göstermiştir. Gentamisinin günlük identikal dozları ile bile böbrek tubulus ve glomerulusları daha şiddetli zarar görür (2,20).

Odyolojik durum, streptomisin gibidir.

Kanamisin: Histolojik olarak etkisini gösterdiği yer kokleanın bazal kıvrımının dıştaki saçlı hücrelerinin stereocilia'sıdır. Elektrofizyolojik araştırmalarda, kanamisin ayırıcı olarak koklear mikrofonikleri ve potansiyel aksiyonu azaltmaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan odyolojik araştırmalar, yüksek frekanslı sensorinöral işitme kaybı meydana getirdiğini göstermiştir (2,18).

Viomisin: Streptomisin gibi tip I saç hücreleri, tip II saç hücrelerine göre daha fazla zarar görmektedir. Genel olarak ampullar krista makulaya nazaran daha fazla zarar görmektedir (2,20). Odyolojik durum streptomisin gibi bulgu vermektedir.

Dihidrostreptomisin: Toksik etkisi özellikle Corti organı üzerindedir. Bu bakımdan vestibülotoksik olan streptomisinden ayrılır. Bu nedenle bazı otörler DHS'nin kullanılmasına karşı ciddi uyarılar yapmışlardır (2,10) Odyolojik durum sensorinöral tiptedir.

Diüretikler (ethacrynic asit ve furosemide): Streptomisin hariç diğer aminoglikozidler (gentamisin, kanamisin ve neomisin) vestibüler sensorial reseptörlerden fazla auditör reseptörlere daha etkilidirler. Streptomisin ise vestibüler sistemin sağ hücrelerine daha fazla etkilidir. Auditör ve vestibüler sisteme etkili diğer bir ototoksik ilaç da kuvvetli bir diüretik olan ethacrynic asittir. Bu drog'un aminoglikozidlerden farkı, etkisinin reverzibl ve devamsız oluşudur. İlacın Corti organına etkisi, stria vaskularis üstünedir. Burada ödem meydana getirir. Endolenfin elektrolit dengesini değiştirir. Endolenfte Na artar, fakat bunun ne yolla işitme kaybı meydana getirdiği bilinmiyor. Çalışmalarda, koklear sistem üzerine ani ve direkt etkisi gösterildiği halde vestibüler fonksiyonlara etkisi bilinmemektedir. Uzun süre ve yüksek dozda kullanılırsa kalıcı sağırılıklar meydana getirmektedir. Odyolojik durum sensorinöral işitme kaybı yapmasıdır (2,32).

Neomisin: Toksik olduğu için parenteral yolla verilmez. Lokal olarak timpanoplasti ameliyatlarında ve perforasyonlu otitlerde pomad ve damlalarının kullanılması ototoksik etki riskini taşır (2).

Aspirin: Hayvan deneylerinde kokleada bir değişiklik gösterilememiştir. Belirtisini çınlama ile gösterir. Aspirin zehirlenmelerinde kalıcı sağırılık tesbit edilmiştir. Yüksek dozlarda geçici olarak yüksek frekanslarda düşmeler yapar. Salisilatlar ve kinin stria vaskularise tesir eder, Corti organına gelen kan akımını azaltır (2,26,34).

Kinin: Hayvan deneylerinde spiral gangliona etki ettiği gösterilmiştir. Küçük dozlarda geçici sağırılık yapar ve yüksek frekanslarda düşme gösterir (2,34).

Kimyasal maddeler ve madenler: Etkileri beyin sapındaki retiküler hücreler üstünedir. Bu yüzden vestibüler ve koklear belirtiler verir (2).

Viral otitis media: Lindsay'ın gösterdiği gibi iç kulak tipi işitme kaybına neden olurlar (2,3,14).

Kabakulak virusuna bağlı işitme kaybı: Tek taraflı olarak işitme kaybı birden bire başlar. Virüsün vestibüler organı tutması zayıf bir ihtimaldir. Odyogramda kemik ve hava yollarında düşmeler görülür (2).

Kızamık virusuna bağlı işitme kaybı: Kızamığın meydana getirdiği iç kulak tipi işitme kaybı, Lederer, Shaunbaugh, Mac Farland tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Kayıp 2 taraflıdır, pes seslerde az, tiz seslerde giderek artar ve ortalama 40-50 dB lik bir kayıp gösterir (2).

Kızamıkcık virüsüne bağlı işitme kaybı: İki taraflı ve totale yakındır. Bazan tek taraflı veya iki taraf arasında farklar bulunabilir. Vestibüler fonksiyonlar bakımından herhangi bir kayıp görülmez. Labirentin normal cevap verdiği saptanabilir (2).

Akustik travmaya bağlı işitme kaybı: Uzun süre gürültüye maruz kalma sonucu meydana gelen işitme kaybı, sensorinöral tiptedir ve 4000 frekansında tonal odyometrede kayıpla kendini belli eder. Diğer frekansların normal olmasına karşılık 4000 frekansındaki bu önemli kayba "trou auditif" veya "4000" Çukuru adı verilir. İleri devrelerde 2000-3000 frekansların ve 6000-8000 frekanslarını da içine alır ve işitme kaybı kapsamı içine girer (2).

Basınç değişikliklerinde görülen işitme kaybı: Dalgıçlarda ve uçak yolcularında, ani işitme kayıpları görülür. Tonal odyometrede iç kulak tipi işitme kaybı çoğunlukla tek taraflıdır. Rubin (1968) bu kayıpları

a- İşitme kaybı alçak frekanslardadır

b- İşitme kaybı daha düzenlidir

c- Total işitme kaybı vardır. Şeklinde 3 gruba ayırmıştır (2).

II- Vestibüler sistem üzerine ototoksik ilaçların fena etkisi ile

A- Vertigo

B- Nistagmus

C- Bulantı - kusma

Ototoksik ilaçların iç kulakta vestibüler sistem üzerine zararlı etkisi ile vertigo, nistagmus ve bulantı - kusma ortaya çıkar

A- Vertigo: Şahıs ya kendisinin veya bulunduğu ortamın döndüğünü ifade eder. Klinikte dönmeden başka hislerde ifade edilir. Vertigo bu geniş anlamıyla hareket hallüsinasyonudur. Aslında var olmayan bir hareketin hastanın varmış gibi hissetmesidir (3).

Vestibüler sistemin end-organlarından (semisirküler kanallar ve utrikul) kalkan impulslar, istirahat halinde bile devamlı olarak vestibüler nükleuslara iletilmektedir. Böylece vestibüler aparey denge fonksiyonlarının ihtiyaçlarına göre vücut pozisyonunu ve görme alanlarını etkileyerek proprioseptif sensorial sistem ve oküler sistemden gelen impulslarla birlikte vücudun uzaydaki durumu hakkında devamlı bilgiyi temin eder (3).

Vücutta düzenli bir dengenin temini, vestibüler labirent, adale, tendon ve eklem duyu reseptörleri ile, derideki pressör reseptörlerden ve görme kaynaklarından gelen bilgilerin koordinasyonu sayesinde mümkün olabilmektedir. Eğer bu kaynakların herhangi bir yerinden gelen bilgi, diğer reseptörlerden gelenlerle çelişki halinde ise veya beyin sapındaki ve beyincikteki karışık hastalıklar nedeniyle elde edilen bilgiler arasında uyum sağlanamazsa, hasta baş dönmesinden şikayet eder (14). Bir başka deyişle, Proprioseptif sensorial sistem (eklem, kaslar ve derin organlardan gelen hisler), oküler sistem ve vestibüler sistemden gelen bilgiler birbirleriyle uyuyorsa o zaman vücudun reaksiyonları düzgün ve yeterli olacaktır (3).

Tüberküloz tedavisi için streptomisin alan hastalar, ilk enjeksiyondan sonra bazan birkaç hafta veya bir müddet sonra objeleri fokus noktasına getiremediğinden ve cisimleri iyi göremediğinden şikayette bulunur-

lar. Göz muayeneleri normal olduğundan, yapılan bir kalorik deneyde görülür ki, hiç bir cevap (respons) alınmaz. Bunun nedeni, vestibüler refleksin bozulmasıdır. Streptomisin ayrıca okülomotor sinirde blokaja neden olmaktadır (40).

B- Nistagmus: Gözün irade dışı ritmik silikinti hareketlerine nistagmus denir (13). Bir başka deyişle, gözün normal hareketleri dışında ve onlardan tamamen ayrı olarak meydana gelen irade dışı ritmik ossilasyonlara verilen isimdir. Çokca iki taraflıdır (2,3,46).

Gözlerin belirli bir durumda bulunması bütün kaynaklardan aldığı innervasyonun total tesiri ile temin edilmektedir. Gözlerin her yöne hareketi aynı olduğu sürece göz hareketleri düzgündür. Çeşitli nedenlerle bir kısım ekstra-oküler adalelerin tonisitesindeki artma gözlerin o yöne doğru kaymasına neden olur. Bunun aksine tonustaki azalma gözlerin karşı yöne deviasyonuna sebebiyet verir. Şahıs bu işin farkında değilse veya serebral bir bozukluk varsa göz kaymış durumunda kalır ve nistagmus meydana gelmez (1,2,3,46).

Nistagmuslar hareket yönlerine göre:

- a- Horizontal (lateral) nistagmus (yönü yanadır),
- b- Vertikal nistagmus (yönü aşağı ve yukarıdır),
- c- Oblik nistagmus (eğri meridyenlerde hareket),
- d- Rotatuvar nistagmus (hareket daireseldir),
- e- Kombine nistagmus (bu yönlerin birkaçını içine alır) olarak ayrılır.

Ayrıca nistagmuslar genel olarak şöyle sınıflandırılır:

- A- Oküler nistagmus,
- B- Herediter (konjenital) nistagmus,
- C- Vestibüler nistagmus,
- D- Serebellar nistagmus,
- E- Sebebi belli olmayan nistagmuslar,
- F- Nadir nistagmus şekilleri.

Vestibüler Nistagmus (Labirenter nistagmus):

Vestibüler organların uyarılması gözlerde ya uyarımla veya spontan olarak nistagmus meydana getirir. Birincisi bazı deneylerle meydana getirilebilmekte, ikincisi ise bir hastalık sonucu vestibüler organların tahrişi ile oluşmaktadır.

Vestibüler nistagmusun yavaş fazı labirentin stimülüsü ile, hızlı fazı ise düzelme hareketi olup, ihtimal serebral orijinlidir.

Semisirküler kanallardan horizontal kanalın uyarılması ile lateral, süperior kanalın uyarılması ile rotatuvar, posterior kanalın uyarılması ile vertikal nistagmus meydana geldiği kabul edilir (1,46).

Vestibüler nistagmusun iki orijininden söz edilebilir:

- 1- Periferik (labirent veya sinirinin lezyonları),
- 2- Santral (beyin sapının bir kısmının muhtemelen n.vestibülari-
sin parsiyel lezyonu).

Periferik tipte nistagmus, daima horizontal ve rotatuvardır. Santral tipte ise sağa ve sola bakışlarda yönü değişir, vertikal de olabilir.

Periferik vestibüler nistagmus, kulak çınlaması ve işitme bozukluğu ile karakterizedir. Santral vestibüler nistagmusda bunlar yoktur.

Periferik lezyonlarda Romberg fenomi aranırsa hastanın düşüş yönü kafanın pozisyonunu değiştirmekle değişir. Örneğin, sağ labirent lezyonunu gösteren sola nistagmuslu bir vakada baş düz ise hasta sağa, baş sola çevrilirse hasta öne ve sağa çevrilirse arkaya düşer. Santral lezyonlarda ise kafanın yön değişiklikleri düşüş yönüne etki etmez.

Deneylerde nistagmusun alınamaması ve gözlerin birlikte hareketlerinde kayma (konjuge deviasyon), vestibül ve kanalcıkların tahrip olmuş bulunduğunu gösterir (1,13,46).

C- Bulantı - Kusma: Vestiküler labirentin uyarılması sonunda meydana gelen iç organlarla ilgili reflekslerdir (2,3,14).