

## TİNNİTUS TEDAVİSİNDE KALSİYUM ANTAGONİSTLERİNİN YERİ\*

Dr.M.A. Şehitoğlu\*\*  
Dr.M. Çelikoyar\*\*\*\*

Dr.C. Üneri\*\*\*

Dr.A. Tutkun\*\*\*\*

### ÖZET

Kalsiyum antagonistlerinin vasküler rezistansı düşüren, dolayısıyla periferik perfüzyonu artıran etkisi göz önüne alınarak, tinnitus tedavisindeki yerini belirlemek amacıyla prospektif bir çalışma düzenlenmiştir. 27 kişilik çalışma grubuna NİFEDİPİN 3x10 mg/gün PO başlanmış, tedaviye 3 ay devam edilmiştir.

Tartışmada da vurguladığımız gibi aldığımız sonuçlar, bu ilacın tinnitus tedavisinde kullanılan diğer ilaç ve metodlara belirgin bir üstünlük sağlamadığını göstermektedir.

### SUMMARY

#### THE PLACE OF CALCIUM ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF TINNITUS

Regarding the effects of calcium antagonists which reduce the vascular resistance and increase the peripheral perfusion rate, we have organized a prospective study in order to determine its place in the treatment of tinnitus.

Nifedipin, 3x10 mg/day PO were given to our study group 27 patient for 3 months.

- 
- \* Marmara Üniv. Tıp Fak. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı çalış-  
malarından.
- \*\* Marmara Üniv. Tıp Fak. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı  
Profesörü.
- \*\*\* Marmara Üniv. Tıp Fak. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Yar-  
dımıcı Doçenti.
- \*\*\*\* Marmara Üniv. Tıp Fak. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Araş-  
tırma Görevlisi.

As we mentioned above in our discussion, the results we obtained, showed that nifedipine hadn't proved to be significantly superior to other drugs and methods.

**Key words:** Tinnitus, Calcium antagonist.

**Anahtar kelimeler:** Tinnitus, Kalsiyum antagonistleri.

Tinnitus kulaklarda subjektif ses algısı olarak tanımlanır<sup>1</sup>. Hemen her yaşta izlenebilmesine rağmen 40-80 yaş arasında daha siktir ve her iki cinste eşit oranda rastlanır. %50 vakada tek kulağı etkilenirken %50 vakada her iki kulak etkilenebilmektedir. Tinnitus frekansları tesbit edildiğinde 3000-5000 Hz arasında peak yaptığı görülmür. Hastalar yakınma olarak belirtmeseler de tinnitus yakınması olanların büyük çoğunluğunda tesbit edilebilir bir işitme kaybı mevcuttur.

Tinnitus sınıflandırması da en az tedavisi kadar çeşitlidir. Fowler'ın<sup>2</sup> sınıflandırmasına göre kısaca iki ana gruba ayrılabilir.

**Objektif Tinnitus:** Oditer sistemden oditer kortexe mekanik bir temelli olmadan ulaşan neural uyarı ve iletilerdir. Tedavisinde güçlük çekilen grubu da bu grup oluşturmaktadır.

**Kalsiyum Antagonistleri (Nifedipine, Verapamil, Diltiazem)** son yıllarda kardiovasküler farmakolojide popülerlik kazanmışlardır. Bu ajanların angina, hipertansiyon, aritmi gibi durumlarda yararlı olduğu söylenmektedir. Kalsiyum antagonistleri hücre duvarında kimyasal veya elektriksel uyarı sonucu kalsiyum kanallarından sitoplazma içine kalsiyum iyonları akışını engellerler. Kalsiyumun etkilerini direkt olarak antagonize etmezler. Bu nedenle kalsiyum antagonistleri yerine, kalsiyum kanal blokerleri de denmektedir<sup>3</sup>. Damar düz kasının depolarizasyonu kalsiyumun hücre içine hareketine bağlıdır. Bu nedenle damar düz kasının kasılmaları sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Burada iki mekanizma söz konusudur.

**Elektromekanik Düzenleme:** Voltaja duyarlı kalsiyum kanalları tarafından düzenlenir. Membran depolarizasyonuna bağlı olarak kanal açılır, kalsiyum hücre içine geçer ve taşıdığı elektrokimyasal gradient ile kontraksiyonu başlatır. Kalsiyum kanallarının kapanmasından sonra yeni bir uyarı ile kanalların açılabilmesi için belirli bir zaman gereklidir.

**Farmakokinetik Düzenleme:** Burada membran depolarizasyonu olmadan sarkoplazmik retikulumdan hücre içi kalsiyum salınması olmakta, bu yarattığı potansiyelle hücre dışı kalsiyumunda hücre içine kaçmasına yol açmakta (receptor mediated effect), oluşan gradient ile kontraksiyon meydana gelmektedir. Her iki mekanizma ile hücre içi kalsiyum artışı sonrası Kalsiyum Calmodulin ile birleşerek kompleks yapmakta, bu kompleks myosin hafif zinciri kinaz'ı aktive eder.

rek, myosin hafif zincir fosforilizasyonuna yol açmaktadır. Bu fosforilizasyon aktin ve myosin lifleri arasındaki interaksiyonu başlatarak düz kasın kasılmasına yol açmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri hücre içine bu iki mekanizma ile olan kalsiyum geçişini engellemektedirler. Böylece damar duvarındaki düz kasın kasılması önlenmektedir. Bu da end-arterle beslenen dokularda perfüzyonu artırmaktadır. Son yıllarda kalsiyum antagonistlerinin periferik ve santral vazospastik sendromların takibinde klinik uygulamaları bildirilmiştir<sup>4</sup>.

## MATERYAL VE METOD

Prospektif randomize bir çalışma planlanmış, Şubat 1987 - Haziran 1988 arasında başvuran 12'si erkek, 15'i kadın 27 kişilik hasta grubunda çalışma yapılmıştır. Kontrol grubu olarak 6'sı kadın, 4'ü erkek 10 hasta takibe alınmıştır.

Tinnitus yakınması ile başvuran 67 hasta:

anamnezleri,

fizik muayeneleri,

odyolojik tetkikleri,

laboratuvar tetkikleri,

kanal grafileri, servikal grafiler

alınarak incelenmiş, inceleme sonucunda kronik otitis media, adheziv otit tympanoskleroz, retraksiyon pseudomembran, vertebrobasiler yetmezlik gibi tinnitusu izah edebilecek objektif bulgusu olan 30 hasta çalışma dışı bırakılmışlardır. Çalışma grubunun ortalama yaşı  $51 \pm 15$  idi. 27 kişilik çalışma grubu NİFEDİPİN 3x10 mg/gün PO olarak, ortalama 3 aylık başlangıç tedavisi sonrasında kontrol önerisi ile tedavi protokolüne alınmışlardır. 10 kişilik kontrol grubunda ise plasebo uygulanmıştır.

## BULGULAR

27 hastanın 5'i kadın, 3'ü erkek olmak üzere 8 tanesi çeşitli nedenlerle çalışma dışı kalmıştır. Tinnitusun subjektif bir yakınma olması, tedavi sonrası düzelmenin ifadesinde bireyin sosyo-kültürel yapısının etkisi bulunması, yakınmanın derecesini ve cevabı standardize edecek bir metodun bulunmaması nedeniyle sonuçlar, hastaların ifadelerine dayanılarak elde edilmiş ve tabloda gösterilmiştir (Tablo I).

Tablo I: Çalışmada Alınan Sonuçların, Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Dağılımı.

Sonuçlar	Hasta Sayısı	
	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
Tam düzelme	2	1
Şikayetinde azalma	7	2
Değişiklik yok	9	6
Şikayetinde artma	1	1
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>10</b>

## TARTIŞMA

Etyoloji tam aydınlatılmamış tüm hastalıklarda olduğu gibi tinnitus tedavisinde de çok çeşitli ilaç ve metodlar kullanılmaktadır. Objektif tinnitus tedavisinde cerrahi tedavi ön plana çıkmaktadır. Köşe patolojilerinde, Menierre de uygulanan çeşitli cerrahi yöntemlerle %30-50 oranında başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Lidocaine, procaine, alkol, etilmorphine hidroklorid'in promontoryuma enjeksiyonu ile kimyasal tympanosempatektomi, Sovyetler'den Tysganov<sup>5</sup> tarafından kullanılmış, subjektif tinnituslarda %50 başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir.

Uygulanan tedavilerin bir kısmı olayın fizyopatolojisine yönelikken, diğerleri şikayeti gidermeye veya tolere edebilir hale getirmeye yöneliktirler. Tedavide adrenerjikler, antikolinesteraz ajanlar, düz adele gevşeticiler, plasma polypeptidleri ve vitaminler kullanılmıştır.

Meldrig<sup>6</sup> ve arkadaşları, Shea ile Harell<sup>7</sup> tinnitusun artmış sensorial algılamaya bağlı olduğunu düşünerek Procaine, Tegretol, Mysoline veya pyrimidone kullanmışlardır. Ancak kesin bir yarar gösterilememiştir. Bunlar yanında Vernon ve Schleuning<sup>8</sup> maskeleyen deneyimler, etkisinin ancak 30-40 dak. sürdüğünü gözlemişlerdir. Biofeedback, hipnoz, akupunktur, end-organın galvanik stimülasyonu gibi yöntemler de denenmiştir. Snow ve Suga düz kas gevşeticisi olan papaverine hidrokloride'in koklear kan akımını artırmak suretiyle en etkin ajanlardan biri olduğunu öne sürmüşlerdir. Tinnitusun iç kulak vazospazmı sonucu olduğu teorisinden hareketle geçici kimyasal veya kalıcı cerrahi sempatektomilerde denenmiştir. Golding-Wood<sup>10</sup> 30 Menierre'li hastanın 7'sinde sempatektomi sonrası tinnitusta düzelme gözlemişlerdir.

W.Mann<sup>4</sup> ani işitme kaybının iç kulaktaki vasküler değişiklikler sonucu meydana geldiğini düşünerek kalsiyum antagonistlerinin etkinliği-

ni araştırmışlardır. İzledikleri 50 hastaya şikayetten ortalama 7 gün sonra başlayan  $17 \pm 5$  gün süren 60 mg/gün PO NİFEDİPİN uygula-mışlardır. Sonuçlar tedavi verilenler ile kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, kalsiyum kanal blokerlerinin periferik damar perfz-yonunu artırıcı etkisinin tinnitusda yararlı olup olmayacağını araştır-dık. Ancak aldığımız sonuçlar bu ilacın tinnitus tedavisinde kulla-nılan diğer ilaç ve metodlara belirgin bir üstünlük sağlamadığını göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Meyerhof WL, Cooper JC. Chapter 39, **Otolaryngology**, Paperalle, Shumrick, 1980, Saunder.
2. Fowler EP. Head noisses in normal and in disordered ears. **Arc. Otolaryngol**, 39: 498-503, 1944.
3. Fleckenstein JA, Kammermeier H, Doring H, Freund HJ. Zum wirkungs Mechanismus neuartiger coronerdilatoren mit gleichzeitig sauerstoff-einsparanden, myokard-effekten prenylamin und iproveratril. **Z.Kreislaufforsch** 56: 716-744, 839-853, 1967.
4. Mann W, Beck C. Calcium antagonists in the treatment of sudden deafness. **Arc of Otol Rhinol Laryngol**, 243: 170-174, 1986.
5. Tysganov I. Anesthesia of the tympanic plexus in the treatment of subjective tinnitus. **Arc Otolary** 878, 127-131, 1968.
6. Melding PS. The use intravenous lignocaine in the diagnosis and treatment of tinnitus. **J Laryngol Otol**, 92 (no:2), 115-121, 1978.
7. Shea JJ, Harell M. Management of tinnitus aurium with lidocaine and carbamazepine. Presented at the southern section of the trilogical Society, Houston, January 12-14, 1978.
8. Vernon J, Schlenning A. Tinnitus. A new menagement. **Larygoscope** 88: 413-419, 1978.
9. Snow JB, Suga F. Control of microcirculation of the inner ear. **Otolaryn Clinic North Am B**: 455-466, 1975.
10. Golding-wood PH. Observations on sympathectomy in the treatment of menierre's disease. **J Laryngol Otol** 74:, 1960.

