

Orofarengeal Tularemi’de Streptomisin Tedavisinin Odyolojik Monitörizasyonu

The Audiological Monitoring of Streptomycin Treatment in Oropharyngeal Tularemia

¹Levent Gürbüzler, ¹Sema Koç, ¹İbrahim Aladağ, ¹Harun Soyaloğlu, ¹Ceyhan Aksakal,
¹Göksel Göktaş

¹Gaziosmanpaşa

Üniversitesi Tıp

Fakültesi KBB ve Baş

Boyun Cerrahisi

Anabilim Dalı, Tokat/

Türkiye.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Levent

Gürbüzler,

Gaziosmanpaşa

Üniversitesi Tıp

Fakültesi KBB ve Baş

Boyun Cerrahisi

Anabilim Dalı, Tokat/

Türkiye.

Tel:05355619505

e-

mail:gurbuzler@yahoo.

com

Özet

Amaç: Orofarengeal Tularemi hastalarının tedavisinde kullanılan ototoksik bir ajan olan streptomisin odyolojik monitörizasyon sonuçlarının değerlendirilmesi.

Yöntem: Streptomisin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası yapılan saf-ses odyometri testleri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Amerikan Konuşma-Dil ve İşitme Birliği kriterlerine göre her iki kulaktaki ototoksisite oranı araştırılmıştır.

Bulgular: Toplam 11 hastaya 14 gün boyunca günlük 2 gr. streptomisin tedavisi verilmiştir. Bu hastaların sağ ve sol olmak üzere 22 kulağına odyolojik monitörizasyon yapılmıştır. Tedavi öncesi saf-ses odyometresi kontrol olarak ele alındığında hiçbir hastada tedavi esnasında ve sonrasında ototoksisite gelişmemiş olup, ototoksisite oranı %0 olarak gerçekleşmiştir.

Sonuç: Kümülatif 28 gr. ve 14 günlük streptomisin tedavisi ototoksisite açısından güvenli bir doz ve tedavi süresi gibi gözükmesine rağmen hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle genelleme yapılabilmesi için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Streptomisin, ototoksisite, odyolojik monitörizasyon

Abstract

Objective: To evaluate the results of the audiological monitoring of streptomycin, which is an ototoxic agent utilized in oropharyngeal tularemia patients

Method: The pre-treatment, during treatment and post-treatment pure-tone audiometric tests of the patients administered streptomycin were analyzed respectively. The ototoxicity rate of both ears was investigated according to the American Speech-Language-Hearing Association criterias.

Results: Daily 2 gr. streptomycin therapy was administered to a total number of 11 patients for 14 days. Audiological monitoring was performed to 22 ears including the right and left ear of the patients. As the pre-treatment pure-tone audiometry was considered to be the control, no ototoxicity had occurred during and after treatment and the ototoxicity ratio was 0%.

Conclusion: Although streptomycin therapy with a cumulative dosage of 28 gr. and a 14 day treatment duration seems to be safe for ototoxicity, larger series are necessary to make a generalization due to the limited patient number.

Keywords: Streptomycin, ototoxicity, audiological monitoring

Giriş

Tularemî; Kuzey Yarımküre'de görülen yüksek enfektiviteye sahip ve virülan gram-negatif bir ajan olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Orofarengeal tularemî tüm vakaların %12'sini ve Türkiye'de en yaygın görülen şeklini oluşturmaktadır (1). Günümüzde tularemînin tedavisinde streptomisin (ST) ve gentamisin gibi aminoglikozit (AG) ajanlar kullanılmaktadır (2).

AG antibiyotiklerin ototoksik yan etkisi bilinmektedir (3,4). AG kullanımına bağlı işitme kaybı sıklığı %0 ile %68 arasındaki oranlarda değişmektedir (5). Yapılan çalışmalar, ototoksik yan etkilerin öncelikle kohleanın bazal kıvrımında başladığını, bu yüzden yüksek frekansları etkileyen işitme kaybı meydana geldiğini ve tedavi sürecinin devam etmesiyle işitme kaybının, günlük hayatımızda daha fazla kullandığımız konvansiyonel frekanslara ilerlediğini göstermiştir (5,6,7).

Potansiyel ototoksik etkisi bulunan bir ilacın kullanımı sırasında oluşabilecek işitme kaybının belirlenmesinde en etkili yöntem, seri odyometrik testlerin yapılmasıyla işitme eşiklerinin ölçümünü sağlayan odyolojik monitörizasyon yöntemidir. Amerikan Konuşma-Dil ve İşitme Birliği'nin (AKDİB) 1994 yılında belirlemiş olduğu kriterlere göre ideal bir odyolojik monitörizasyonda hem konvansiyonel frekanslar (0,25-8 kHz.) hem de yüksek frekanslar (9-20 kHz.) ölçülmelidir (8).

Bu çalışmada, daha önce orofarengeal tularemî nedeniyle ST tedavisi almış hastaların odyolojik monitörizasyon sonuçları değerlendirilmiş, kullanılan doz ve sürenin ototoksik etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, orofarengeal tularemî tanısıyla ST tedavisi almış 11 hastanın odyoloji sonuçlarının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmadır. Hastalar, 14 gün boyunca 12 saatlik aralıklarla 1 gr. intramuskuler ST ile tedavi edilmişlerdir. Orofarengeal tularemî tanısı; non-spesifik antibiyoterapiye rağmen düzelmeyen tonsillit ve/ve ya farenjitte birlikte servikal lenfadenopatisi olan ve epidemik bölgede yaşayan şüpheli hastaların kan numunelerinin incelenmesiyle konulmuştur. Bu kan numuneleri serolojik olarak mikroglütinasyon yöntemi ile çalışılmış ve antikor titreleri 1:160 ve üzeri olan değerler tularemî açısından pozitif sayılmıştır.

Tüm hastalara tedavi öncesi bazal işitme eşiklerin saptanması amacıyla 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 6000 Hz ve 8000 Hz frekansları kapsayan konvansiyonel saf-ses odyometrisi (Interacoustics AC 40, Clinical Audiometer, Danimarka), timpanometri (Interacoustics AZ 26, Impedance Audiometer, Danimarka) ve 12.000 Hz, 14.000 Hz ve 16.000 Hz frekansları içeren yüksek frekans saf-ses odyometrisi (KOS R 80 yüksek frekans kulaklık, Danimarka) yapılmıştır. Hem konvansiyonel hem de yüksek frekans saf-ses odyometrik inceleme odyolojik monitorizasyon amacı ile tedavinin 5. günü, 10.günü ve tedavi sonrası 1. ayda tekrarlanmıştır.

Her hastanın bazal işitme testi kendi kontrolü olarak kabul edilmiş ve ototoksisite gelişmesine AKDİB'nin belirlediği kriterlere göre karar verilmiştir. Buna göre; 1) Herhangi bir frekanstaki 20 dB ve üzeri değişiklik 2) İki ardışık frekanstaki 10 dB ve üzeri değişiklik 3) Üç

ardışık frekanstaki işitme kaybı ototoksisite olarak değerlendirilmiştir.

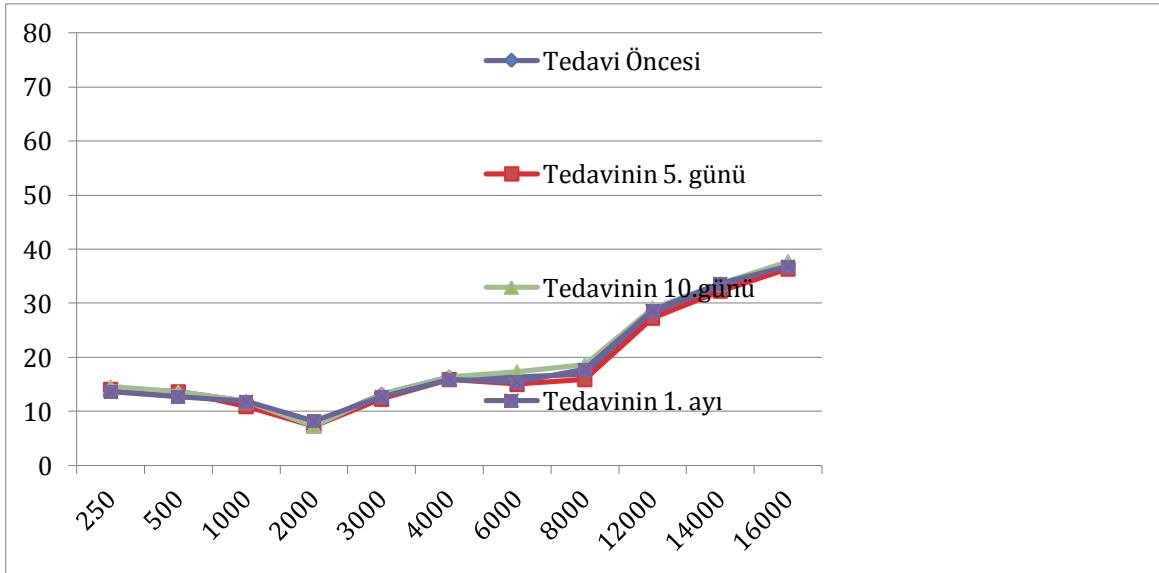
Bulgular

Toplam 11 hastanın odyometrik incelemeleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların 6 tanesi (%54,5) kadın, 5 tanesi (%44,5) erkekti. Yaş aralığı 15 ile 62 arasında değişmekteydi. (Ortalama: 39,45) Toplam tedavi süresi 2 hafta olup, her hasta toplam 28 gr. ST almıştır. Hastalara tedavi öncesi ve

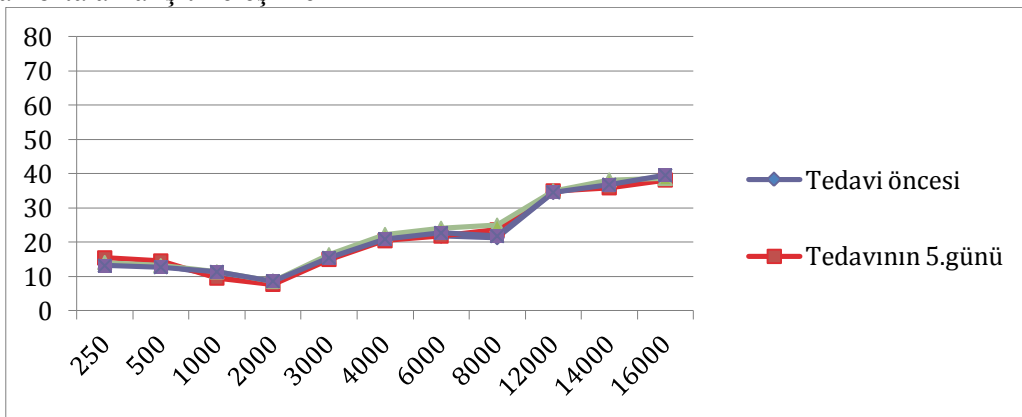
Grafik 1. Tedavi öncesi, tedavi sırasında 5. gün ve 10. gün ve tedavi sonrası 1. aydaki sağ kulak ortalama işitme eşikleri

tedavinin 5. günü, 10. günü ve 1. ayı olmak üzere toplam 4 kez saf-ses odyometrik inceleme yapılmıştır.

AKDİB kriterleri baz alındığında 11 hastanın 22 kulağında ototoksisite gelişmemiş ve ototoksisite oranı %0 olarak gerçekleşmiştir. Tüm hastaların sağ kulaklarına yapılan 4 saf-ses odyometrinin işitme eşik ortalamaları grafik halinde çizilmiştir (Grafik 1). Yine tüm hastaların sol kulaklarının saf-ses odyometri sonuçlarına göre işitme eşik ortalamaları grafik halinde belirtilmiştir (Grafik 2).



Grafik 2. Tedavi öncesi, tedavi sırasında 5. gün ve 10. gün, ve tedavi sonrası 1. aydaki sol kulak ortalama işitme eşikleri



Tartışma

Ototoksisite potansiyeli taşıyan ajanlarla tedavi esnasında konuşmayı ayırtetmede önemli frekansların etkilenmesinden önce, işitmede oluşan değişiklikleri tespit etmek amacıyla işitme monitörizasyonu yapılması ile ilgili herhangi bir tereddüt yoktur. Bir montitörizasyondan beklenen günlük hayatta konuşma sırasında en fazla ihtiyaç duyduğumuz frekanslarda bir hasar oluşmadan ototoksisite başlangıcını tespit etmesi, işitme kaybını erken anlaması ve bu şekilde tedavide kullanılan ajana ve/veya ajanlara yapılacak müdahalelerle işitmeyi korumaya imkan sağlamasıdır.

AG antibiyotiklerin, antimikrobiyal etkinliği, ucuz olması ve kolay ulaşılabilmesi gibi olumlu özelliklerin yanında maalesef nefrotoksisite, nörotoksisite ve ototoksisite gibi yan etkileri de mevcuttur. Renal fonksiyonlardaki bozulmanın ilk safhasında AG tedavisinin kesilmesiyle, ilaca bağlı gelişen nefrotoksisitenin irreversibl olabileceği gösterilmiştir (7). Diğer taraftan kohleotoksik etki genellikle kalıcıdır. ST daha çok vestibülotoksik olarak bilinse de AG antibiyotiklerin hem vestibüler hem de kohlear organlarda hasar oluşturma ihtimali potansiyel olarak mevcuttur (9). Histolojik çalışmalar sistemik hasarın kohleanın bazal kısmında başladığını ve apikal uca doğru ilerlediğini göstermiştir (10,11). Aynı şekilde hasarlanma ilk etapta bazal membranın dış titrek tüylü hücrelerinde meydana gelmekte ve iç titrek tüylü hücrelere doğru progrese olmaktadır (10). Klinik açıdan ise işitmede bozulma ve tinnitus görülmektedir. İlk başta yüksek frekanslar etkilenmekte ve ilerleyen dönemde alçak frekanslarda da işitme eşliğinde azalma

oluşmaktadır (5-7). Ototoksisite sürecinin devamında ise sekinci sinirde de hasarlanma meydana gelebilmektedir (7).

Bizim çalışmamızda, AKDİB kriterleri göz önüne alındığında ST tedavisi sonucu herhangi bir kohleotoksik etki ile karşılaşmamıştır. Bu durumun kullanılan tedavi süresinin 2 hafta olması nedeniyle hastalara verilen kümülatif dozun az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim Peloquin ve arkadaşları, (12) yapmış oldukları çalışmada; mikobakteriyel enfeksiyonu geçiren hastalara aminoglikozit tedavisi verip, toksik etkilerinin tedavi frekansıyla ilişkili olup olmadığını araştırmak üzere her gün tedavi verilen ile haftada 3 kez tedavi verilen grupları karşılaştırmışlardır. Sonuçta gelişen ototoksik etkinin tedavi frekansıyla ilişkili olmadığını, daha çok tedavi süresi ve buna bağlı olarak artmış kümülatif tedavi dozunun ototoksik yan etki ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. En fazla ototoksik etkiye, %22'lik oran ile 8 hafta ve daha fazla tedavi alan hastalarda rastlamışlarken, en az yan etki %7'lik oran ile 4 haftalık tedavi alan grupta izlenmiştir (12). Bizim 2 haftalık tedavi sürecimiz bu çalışmadaki tedavi sürelerine nazaran belirgin ölçüde daha kısadır. Yine, Gülbay ve ark.'nın (13) yapmış oldukları çalışmada 1149 tüberküloz hastasının ototoksisite oranı %1,9 olarak rapor edilmiş ve ST tedavisi süresinin en az 2 hafta olduğu vurgulanmıştır.

Yüksek frekanslarında ototoksisite gelişmiş hastalarda yeni bir tedavi stratejisi geliştirmek gerekmektedir. Bu stratejideki alternatifler ise; daha az potansiyel ototoksik etkiye sahip eşdeğer etkinliğe sahip başka bir antibiyotik ile tedaviye devam etmek, tedavideki ajanı daha az riskli ve daha az etkin bir antibiyotik ile değiştirmek, yan etkinin azalacağı bir

tedavi doz ayarlaması yapmak ve AG dozajını azaltacak başka antibiyotiklerle kombine bir tedavi yolunu seçmektir. Erken dönemde saptanmış ototoksitenin günlük iletişimimizdeki ana frekansları etkilemeden yapılacak alternatif tedavi stratejisinin önemi açıktır. Orofarengeal tularemi hastalığı ele alındığında, parenteral ST tedavisini kabul etmeyen ve ya tedavi esnasında ototoksiste gelişen hastalarda günlük tek doz doksisisiklin 200 mg. ve günde 2 kez siprofloksasin 500 mg. ile antibiyoterapi gibi tedavi alternatifleri vardır (2,14).

AG ototoksitenin mekanizması ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, reaktif oksijen türlerinin süreci başlattığı düşünülmektedir (15,16). AG'ler demir içeren kompleksler meydana getirebilmekte, bu komplekslerde ansatüre yağ asitlerini katalizleyerek süperoksit radikaller ve lipid peroksit gibi oksidatif stres ürünü maddelerin oluşumunu indükleyebilmektedir. Bu serbest radikallerin daha sonra apoptoza ve nekrotik hücre ölümüne neden olduğuna inanılmaktadır (15,16). Bu yüzden serbest radikallerin inhibe edilerek denge halinde tutulmasına yarayan antioksidan maddelerin kullanımı gündemdedir (17).

AG gibi ototoksik ilaçların tedavisi sırasında odyolojik monitörizasyon çok önemli olup, bu monitörizasyondaki saf-ses odyometrelerin yüksek frekanslarıda kapsaması zaruridir. Yaptığımız çalışmada 2 haftalık ST tedavisine sekonder ototoksiste gelişmemiş olup kullandığımız kümülatif dozun güvenli olabileceği akla gelebilmekle beraber hasta sayımızın kısıtlı olması nedeniyle daha fazla sayıdaki hastaların katıldığı çalışmaların gerekliliği de açıktır.

Kaynaklar

1. Oztoprak N, Celebi G, Hekimoglu K, Kalaycioglu B. Evaluation of cervical computed tomography findings in oropharyngeal tularaemia. *Scand J Infect Dis.* 2008;40:811-4.
2. Meric M, Willke A, Finke EJ, Grunow R, Sayan M, Erdogan S, Gedikoglu S. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularaemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularaemia. *APMIS.* 2008;116:66-73.
3. Matz GJ. Aminoglycoside cochlear toxicity. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993;26:705-12.
4. Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology.* 2008;249:91-6.
5. Fausti SA, Larson VD, Noffsinger D, Wilson RH, Phillips DS, Fowler CG. High frequency Audiometric Monitoring Strategies for Early Detection of Ototoxicity. *Ear Hear.* 1994;15:232-9.
6. Priuska EM, Schacht J. Mechanism and prevention of aminoglycoside ototoxicity: outer hair cells as targets and tools. *Ear Nose Throat J.* 1997;76:164-71.
7. Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, Olson DJ, Frey RH, McDonald WJ. High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J Infect Dis.* 1992;165:1026-32.
8. American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *Asha.* 1994;36:11-9.
9. Rizzi MD, Hirose K. Aminoglycoside ototoxicity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;15:352-7.
10. Huizing EH, de Groot JC. Human

- cochlear pathology in aminoglycoside ototoxicity-a review. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1987;436:117-25.
11. Koegel L Jr. Ototoxicity: a contemporary review of aminoglycosides, loop diuretics, acetylsalicylic acid, quinine, erythromycin, and cisplatinum. *Am J Otol.* 1985;6:190-9.
 12. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huitt GA, Iseman MD, Cook JL, Curran-Everett D. Aminoglycoside toxicity: Daily versus thrice-weekly dosing for treatment of Mycobacterial Diseases. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1538-44.
 13. Gülbay BE, Gürkan OU, Yildiz OA, Onen ZP, Erkeköl FO, Baççioğlu A, Acican T. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis *Respir Med.* 2006;100:1834-42.
 14. Eliasson H, Bäck E. Tularaemia in an emergent area in Sweden: An analysis of 234 cases in five years. *Scand J Infect Dis.* 2007;39: 880-9.
 15. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int.* 2007;72:931-5.
 16. Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discov Today.* 2005;10:1313-21.
 17. Lesniak W, Pecoraro VL, Schacht J. Ternary complexes of gentamicin with iron and lipid catalyze formation of reactive oxygen species. *Chem Res Toxicol.* 2005;19:357-64.