

## DERLEME

## Ototoksisitenin Odyolojik Monitörizasyonu

*Audiologic Monitoring of Ototoxicity*

Abdullah TAŞ, Recep YAĞIZ

Ototoksisite, çeşitli terapötik ajanların veya kimyasal maddelerin iç kulak yapılarında veya fonksiyonlarında hasar yaratma etkisi olarak tanımlanabilir. Etkilenen kısım koklea, vestibül veya her ikisi olabilir. Ototoksisitenin başlıca semptomları işitme kaybı, kulak çınlaması, baş dönmesidir. Günümüzde ototoksisitenin monitörizasyonu için mevcut odyolojik yöntemlerin sayısı artmıştır. Bu amaçla konvansiyonel odyometri, yüksek frekans odyometri, elektrokokleografi, otoakustik emisyon (OAE), işitsel beyin sapı yanıtları (ABR) kullanılmaktadır. Bu derlemede ototoksisitenin monitörizasyonunda kullanılan odyometrik yöntemlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

*Anahtar Sözcükler:* Odyoloji/yöntem; işitme eşiği; koklea/ilâç etkisi; kulak/ilâç etkisi; işitme bozuklukları/kimyasal yolla oluşan/tanı; işitme testi; otoakustik emisyon, spontan.

Ototoxicity can be defined as the capacity of a drug or chemical to cause damage to the inner ear structure and/or function. This phenomenon may involve the cochlea, vestibule or both. The symptoms of ototoxicity include hearing loss, tinnitus, and vertigo. Today, the number of audiologic tests for monitoring ototoxicity has increased. These include conventional audiometry, high frequency audiometry, electrocochleography, otoacoustic emissions (OAEs), and auditory brainstem responses (ABR). In this review, an evaluation of audiometric methods was made for monitoring ototoxicity.

*Key Words:* Audiology/methods; auditory threshold; cochlea/drug effects; ear/drug effects; hearing disorders/chemically induced/diagnosis; hearing tests; otoacoustic emissions, spontaneous.

Ototoksisite, çeşitli terapötik ajanlar veya kimyasal maddelerle karşılaşma sonucu koklear ve vestibüler organda ortaya çıkan hasarlanma için kullanılan genel bir kavramdır.<sup>[1]</sup> İç kulağın çeşitli kimyasal maddelere karşı duyarlılığı yüzyıllardan beri bilinmektedir. Günümüzde de ototoksisite, işitme kaybı ve denge bozukluğuna yol açan önemli bir nedendir. Ototoksisite semptomları, yeni gelişen tedavi ajanlarının uzun süreli klinik kullanımları sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bu ajanların da ototoksik etkilerinin olabileceği göz önünde bulundurularak, bu konuyla ilgili her türlü bilgiye ulaşılmaya çalışılmalıdır.<sup>[2-4]</sup> Günümüzde ototoksisiteye neden

olduğu bilinen ajanlar ana başlıklar halinde Tablo 1'de gösterilmiştir.<sup>[1,2,5,6]</sup>

Ototoksik maddelere bağlı olarak meydana gelen başlıca yakınmalar kulak çınlaması, işitme kaybı ve baş dönmesidir.

*Kulak çınlaması:* En sık görülen, çoğu zaman da ilk olarak karşılaşılan semptomdur. Ardından oluşabilecek pek çok toksik etkinin erken habercisidir. Kulak çınlaması genellikle yüksek perdeli ve 4-6 kHz arasında değişen frekanstadır. Sıklıkla işitme kaybından önce ortaya çıkar veya onun yerini alır. Kulak çınlamasının tam olarak kaybolması nadirdir. Ancak, zamanla nö-

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, (Taş, Yağız, Uzm. Dr.).

İletişim adresi: Dr. Abdullah Taş, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Hastalıkları Anabilim Dalı, 22030 Edirne.

Tel: 0284 - 235 76 41 / 1230 Faks: 0284 - 235 270 30 e-posta: abdultas@yahoo.com

**Tablo 1. Ototoksisiteye neden olduğu bilinen ilaçlar**

Antibiyotikler	Antienflamatuvarlar
Aminoglikozidler	Salisilat
Streptomisin	Nonsteroid antienflamatuvar
Neomisin	Ototopik ilaçlar
Kanamisin	Propilen glikol
Gentamisin	Alkol
Netilmisin	Benzalkonyum klörür
Tobramisin	İyodoklorhidroksikinolon
Amikasin	Klorheksidin
Makrolidler	M-Cresyl asetat
Eritromisin	Povidon-iodin
Azitromisin	Asetik asit
Klaritromisin	Polimiksin B
Vankomisin	Polimiksin E
Diüretikler	Kloromfenikol
Etakrinik asit	Tikarsilin
Furosemid	Seftazidim
Bunetanid	Diğerleri
Antimalaryal	Karbon disülfid
Kinin	Toluen
Şelat yapıcı ajanlar	Strien
Defroksamin	Trikloretilen
Antineoplastik ilaçlar	Ksilen
Platinum bileşikleri	Bifosfanat
Cisplatin	
Karboplatin	
Nitrojen mustard	
6-Aminonikotinamid	
Vinkristin ve vinblastin	
Misonidazol	
Diklorometotreksat	

ral elemanların dejenere olması ile çınlamanın şiddetinde azalma olabilmektedir. Çınlama çoğunlukla iki taraflıdır.<sup>[5,7,8]</sup>

İşitme kaybı çoğunlukla iki taraflı ve simetrik. Ototoksik işitme kaybı sensorinöral türdedir. İşitme kaybı doza bağlı olarak geçici olabileceği gibi kalıcı işitme kaybı şeklinde de olabilir. Salisilatlar ve kinin ile geri dönüşümlü sensorinöral işitme kaybı ve kulak çınlaması oluşur. Loop diüretikler akut işitme kaybına yol açar; ancak, tedavinin kesilmesiyle işitme kaybında düzelme olur. Aminoglikozid grubu antibiyotiklere bağlı kayıp genellikle kalıcı işitme kaybı şeklindedir. Antibiyotik kullanımına bağlı işitme kaybı genellikle üç-dört gün sonra oluşur, ancak, ilk doz sonrasında da ortaya çıkabilir. Hatta kalıcı ototoksik işitme kaybı tedavinin bitiminden günler, haftalar ya da aylar sonra bile oluşabilir. İşitme kaybının oluşturu-

duğu odyogram konfigürasyonu kullanılan terapötik ajan ve kimyasal maddeye göre değişiklik gösterebilir. Aminoglikozidler iki taraflı yüksek frekansları tutan dik eğimli bir odyogram oluştururken, diüretikler genellikle düz veya hafif eğimli odyometrik kayba neden olur.<sup>[2,5,7,8]</sup>

*Dengesizlik ve baş dönmesi:* Vestibüler fonksiyon bozukluğu nadiren kendini gerçek baş dönmesi olarak gösterir; genellikle dengesizlik şeklindedir, hastalar diziness veya denge kaybından yakınır. Vestibüler belirtiler, genellikle kompensasyon mekanizmaları ile zaman içinde hafifler. Ancak, toksik maddelerin cinsine, alım şekli ve süresine bağlı olarak total vestibüler kayıp da söz konusu olabilir. Nistagmus olabilir de olmayabilir de. Ototoksisite sonucu oluşabilen tipik vestibüler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak, hastalar, oryantasyonu sağlamak için

**Tablo 2. Odituar ve vestibüler toksisite için potansiyel olarak daha yüksek risk durumları**

- Böbrek yetmezliği
- Karaciğer yetmezliği
- Altmış beş yaşından büyük olmak
- Bağışıklık yetmezliği
- Daha önce ototoksik ilaç kullanma öyküsü olması
- Daha önce sensorinöral işitme kaybı olması
- Bilinen ototoksik ajanların aynı zamanda kullanılması
- Yüksek pik ve pikler arası serum düzeyi saptananlar
- Gürültüye maruz kalma
- Kollajen-vasküler hastalık
- On dört günden uzun süre tedavi görenler
- Koklear implantlı çocuklar ya da büyükler

görsel ve propriyoseptif bilgiye daha fazla gereksinim duyarlar.<sup>[1,2,7]</sup> İlaçlara bağlı ototoksisite için bazı hastalar daha yüksek risk taşırlar. Odituar ve vestibüler toksisite için potansiyel olarak daha yüksek risk durumları Tablo 2'de gösterilmiştir.<sup>[2,7-9]</sup>

## OTOTOKSİSİTENİN ODYOLOJİK MONİTÖRİZASYONU

Ototoksik ajan almış hastada odyolojik değerlendirilmenin gerekli olup olmadığına ve ne zaman gerektiğine karar vermek oldukça güç bir konudur. Bu güçlüğü testin zamanlaması, kullanılan ajanın özelliği, hastanın işitme durumu ve değerlendirme maliyeti gibi faktörler neden olmaktadır. Günümüzde ototoksisite değerlendirilmesinde odyolojik yöntemlerin sayısı artmış olmasına rağmen bunların duyarlık ve özgüllükleri iyi ortaya konamamıştır. Elimizde uygulayabileceğimiz standart bir form (prosedür) yoktur. Ototoksik ilaç kullanmak durumunda ve yüksek risk grubunda olan hastaların, ilaç kullanmadan önce, konvansiyonel odyometri, yüksek frekans odyometri, otoakustik emisyon, beyin sapı yanıtları (ABR) ile değerlendirilerek işitme seviyeleri tespit edilmelidir.<sup>[2]</sup>

*Konvansiyonel odyometri:* 250-8000 Hz arasında değerlendirme yapılmaktadır. Konvansiyonel odyometri ve konuşma odyometrisi hekim açısından minimal düzeyde veri sağlamaktadır. Ototoksisitenin saptandığı veya yüksek risk gru-

bundaki hastalar tedavi sırasında haftada bir, tedavi sonrasında ise düzenli aralıklarla test edilmelidir.<sup>[1,7]</sup> Konvansiyonel odyometri ile herhangi bir frekansta 15 dB'lik bir eşik yükselmesinin saptanması ilacın ototoksik etkisinin başladığı şeklinde yorumlanabilir. Genellikle, ototoksik etkisinin başlama ölçütü olarak bir frekansta 20 dB, bir veya birkaç frekansta 15 dB'lik kayıp yeterli kabul edilmektedir.<sup>[10,11]</sup> Bununla birlikte, bu konuda farklı pek çok tanımlama vardır.<sup>[7,8]</sup> Ancak, işitme eşiklerinin kokleotoksisitenin kalıcı hale gelmeden belirlenmesini sağladığını söylemek mümkün değildir. Odyometrik olarak işitme eşiklerinde düşme (azalma) saptandığında çoğu zaman kalıcı hasar meydana gelmiştir ve ilacın bu anda kesilmesi durumunda bile işitmedeki bozulmanın bir süre daha devam etme olasılığı vardır. Yüksek frekans odyometrik değerlendirmeler bu bakımdan daha faydalıdır.<sup>[2]</sup>

*Yüksek frekans odyometri:* Ototoksisite monitörizasyonu için uzun süredir kullanılmaktadır. Ototoksisitenin erken tanısı için duyarlı bir yol olarak iki-üç günde bir yüksek frekans odyometri (9-20 kHz) yapılması önerilmektedir. Çok ciddi hastalarda sınırlandırılmış 5 frekans monitörizasyon protokolü önerilmiştir.<sup>[1]</sup> Ancak, yüksek frekans odyometri uygulamasında henüz bazı sorunlar vardır. Yüksek frekans eşikleri yaşa, mesleğe ve ırklara göre değişiklikler göstermektedir.<sup>[2]</sup> Konvansiyonel odyometride olduğu gibi, anlamlı değişim ölçütlerinin seçilmesi önemlidir. Valente ve ark.<sup>[12]</sup> 8000-14000 Hz'de 10 dB'yi aşan veya 16000-18000 Hz'de 15 dB'yi aşan değişimleri ölçüt olarak belirlemişlerdir. Dreschler ve ark.<sup>[13]</sup> ise bir frekansta 20 dB ve fazlası, iki frekansta 15 dB, dört veya daha fazla frekansta 10 dB'lik eşik yükselmesini hem konvansiyonel hem de yüksek frekans odyometride ototoksisite ölçütü olarak belirlemişlerdir. Farklı görüşler olmasına rağmen, yüksek frekans odyometride 8000-14000 Hz frekanslar arasında 15 dB'lik ya da daha fazla eşik yükselmesinin ototoksik ilacın zararlı etkisinin başladığı biçiminde yorumlanması önerilmiştir.<sup>[2]</sup>

*Elektrokokleografi:* Pahalı ve invaziv bir teknik olması, zaman ve yetişmiş eleman gerektirmesi nedeniyle uygulama zorluğu olan; ancak, uygu-

landığında ototoksisiteyi erken belirleyebilen bir testtir. Elektrokokleografi, kokleada gerçekleşen elektriksel aktivitenin kaydedilmesi yöntemidir. Aktif elektrot, bir yüzey elektrodu olarak dış kulak yoluna ya da transtimpanik olarak iğne elektrot yuvarlak pencere nişinin önünde promontoriuma yerleştirilir. Elektrot yuvarlak pencereye ne kadar yakınsa o kadar net ve büyük amplitüdü potansiyeller elde edilir. Verilen sesle birlikte belli başlı üç elektriksel yanıt ortaya çıkar. Bunlar, reseptör kökenli koklear mikrofonikler, koklear sinirden kaynaklanan sumasyon potansiyelleri ve bileşik aksiyon potansiyelleridir. Koklear patolojilerde bu dalgalardan son ikisinde distorsiyon belirir.<sup>[1]</sup>

*İşitsel beyin sapı yanıtları:* İşitme sinirinin başlangıcından orta beyne kadar olan bölümünde elektriksel akımın senkronize akışını inceleyen elektrofizyolojik bir testtir.<sup>[14]</sup> İşitsel beyin sapı yanıtları sekizinci sinir ile beraber beyin sapındaki nükleusların biyoelektriksel aktivite gösteren dalga serilerinden oluşur. İnsanda ABR'ler yedi pozitif tepeden oluşur.<sup>[15]</sup> Uyarıyı izleyen 1-10 ms içinde olanlar erken yanıtları oluşturmaktadır. Son görüşe göre I. dalga işitme sinirinin distalinden, II. dalga bu sinirin proksimalinden, III. dalga koklear nükleustan, IV. dalga superior oliver kompleksten, V. dalga lateral lemniskustan, VI. ve VII. dalgalar inferior kollikulus tan rejenere olmaktadır.<sup>[14,16,17]</sup> Klinik uygulamalarda I. III. ve V. dalgalar tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Uyarı şiddetinin değişmesi ABR'nin temel ölçütleri olan amplitüd, latans ve dalga morfolojisinin üçünü de etkiler. Genel kanı, azalan şiddetle latansların ve amplitüdlerin azaldığı, morfolojisinin bozulduğu yönündedir.<sup>[18]</sup>

İşitsel beyin sapı yanıtları konvansiyonel odyometriye uyum sağlayamayan küçük çocuklarda ve bebeklerde monitörizasyon amaçlı kullanılabilir. Araştırmacılar, ABR'nin ototoksik değişikliklerin erken fark edilmesinde kullanılabileceğini ve böylelikle konuşma frekanslarında oluşabilecek kaybın önlenebileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>[1]</sup>

Kayıt sırasında hasta, ses ve elektromanyetik yalıtımı sağlanmış loş bir odada, sessiz, sakin,

boyun ve skalp adaleleri gevşemiş olarak sırt üstü yatar pozisyonda olmalıdır. Gerekirse diyezepamla sedasyon ve kas gevşemesi sağlanmalıdır. Yanıt latansları derin uykudan, sedasyondan, anesteziden ya da nontoksik düzeylerdeki herhangi bir ilaçtan etkilenmez.<sup>[19]</sup> Uyanıklık ve dikkat de potansiyelleri etkilemez.<sup>[20]</sup>

*Otoakustik emisyonlar (OAE):* Spontan ya da akustik uyarana yanıt olarak kulak tarafından üretilen ve dış kulak kanalından ölçülebilen düşük seviyeli seslerdir.<sup>[21-23]</sup> Dış saçlı hücre hareketi koklea içerisinde mekanik bir enerji ortaya çıkarır. Bu enerji oval pencere ile orta kulağa ve daha sonra timpanik membrana ve kulak kanalına doğru iletilir. Timpanik membranın vibrasyonu ile akustik bir sinyal (otoakustik emisyon) oluşur ve bu sinyal hassas bir mikrofona ölçülebilir.<sup>[22,24]</sup> Sensorinöral işitme kaybı olmayan kulaklarda spontan otoakustik emisyonlar (SOAE), geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar (TEOAE) ve distortion product otoakustik emisyonlar (DPOAE) elde edilirken, 30 dB'yi geçen işitme kayıplarında TEOAE elde edilemezken DPOAE'ler elde edilebilmektedir.<sup>[25,26]</sup> Uygulamalarının kolay ve hızlı olması, hasta tarafından kolay tolere edilebilir olması, hasta katılımı gerektirmemesi ve objektif sonuç dayalı olması, invaziv olmayan bir teknik olması nedeniyle ototoksik ilaç kullanan hastaların monitörizasyonunda OAE'ler özel bir yere sahiptir.<sup>[22,27]</sup> Bu konudaki bilgiler daha çok hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Otoakustik emisyonlar özellikle dış saçlı hücreleri etkileyen ototoksik ilaçların erken etkilerinin belirlenmesinde kullanılır. Yapılan klinik çalışmalarda OAE'lerin ototoksisite monitörizasyonunda işitme kaybı gelişmeden, erken koklear değişiklikleri saptamada değerli olduğu bildirilmiştir.<sup>[28]</sup> Ototoksik etkinin tanınmasını konvansiyonel odyometriden çok daha önce sağlayan bir tekniktir. Ancak, orta kulak fonksiyonlarının önceden değerlendirilmesi ve orta kulağın sağlam olduğunun saptanması doğru tanı için önemlidir.<sup>[2,22,27]</sup>

## KAYNAKLAR

1. Mutlu C. Ototoksisite. In: Çelik O, editör. Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. s. 257-70.

2. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Cilt 2. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002.
3. Ömür M, Dadaş B, editörler. Klinik baş ve boyun anatomisi. Cilt 1. İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi; 1996.
4. Henley CM, Rybak LP. Developmental ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:857-71.
5. Wright A, Forge A, Kotecha B. Ototoxicity. In: Kerr AG, Gleeson M, editors. *Scott-Brown's otolaryngology*. Vol. 3, 6th ed. London: Butterworth-Heinemann, Reed Educational and Professional Publishing; 1997. p. 1-36.
6. Rybak LP, Kanno H. Ototoxicity. In: Ballenger JJ, Snow JB, editors. *Otorhinolaryngology head and neck surgery*. 15th ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1996. p. 1102-8.
7. Roland JT, Cohen NL. Vestibular and auditory ototoxicity. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors. *Otolaryngology head & neck surgery*. 3rd ed. Vol. 4, St. Louis: Mosby-Year Book; 1998. p. 3186-97.
8. Riggs LC, Matz GJ, Rybak RP. Ototoxicity. In: Bailey BJ, Calhoun KH, editors. *Head and neck surgery-otolaryngology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 2165-70.
9. Priuska EM, Schacht J. Mechanism and prevention of aminoglycoside ototoxicity: outer hair cells as targets and tools. *Ear Nose Throat J* 1997;76:164-6, 168, 170-1.
10. Reddel RR, Kefford RF, Grant JM, Coates AS, Fox RM, Tattersall MH. Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep* 1982;66:19-23.
11. Campbell KC, Durrant J. Audiologic monitoring for ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:903-14.
12. Valente M, Potts LG, Valente M, French-St George M, Goebel J. High-frequency thresholds: sound suite versus hospital room. *J Am Acad Audiol* 1992;3:287-94.
13. Dreschler WA, van der Hulst RJ, Tange RA, Urbanus NA. Role of high-frequency audiometry in the early detection of ototoxicity. II. Clinical Aspects. *Audiology* 1989;28:211-20.
14. Muş N, Yenişehir S, Özkaptan Y. Retrokoklear ABR anormalliklerinin nörofizyolojik temeli. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 1991;1:65-70.
15. Cox C, Hack M, Metz D. Brainstem-evoked response audiometry: normative data from the preterm infant. *Audiology* 1981;20:53-64.
16. Yüçetürk AV. ABR hakkında genel bilgiler. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 1994;2:153-7.
17. Yüçetürk AV, İmamoğlu M, Ünlü H. Normal kişilerde ABR bulguları. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 1994;2:33-6.
18. Muş N, Özdamar Ö. İşitsel beyin sapı cevaplarının normal değişimleri. In: Muş N, Özdamar Ö, editörler. *İşitsel beyin sapı cevapları. Temel bilgiler ve klinik uygulamaları*. Ankara: 1996. s. 69-96.
19. Lutman ME. Diagnostic audiometry. In: Kerr AG, Gleeson M, editors. *Scott-Brown's otolaryngology*. Vol. 2, 6th ed. London: Butterworth-Heinemann Reed Educational and Professional Publishing; 1997. p. 1-31.
20. Arman F, Soyuer A: Beyin sapı işitsel uyarılma potansiyelleri: Metodoloji ve değerlendirme kriterleri. *ORL Stomatoloji Dergisi* 1987;1:73-8.
21. Kemp DT. Exploring cochlear status with otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Glatke TJ, editors. *Otoacoustic emissions*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2002. p. 1-47.
22. Hall JW 3rd, Baer JE, Chase PA, Schwaber MK. Clinical application of otoacoustic emissions: what do we know about factors influencing measurement and analysis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:22-38.
23. Johnson KC. Audiologic assessment of children with suspected hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:711-32.
24. Lonsbury-Martin BL, McCoy MJ, Whitehead ML, Martin GK. Clinical testing of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1993;14:11-22.
25. Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions and audiometric outcomes. In: Robinette MS, Glatke TJ, editors. *Otoacoustic emissions*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2002. p. 213-42.
26. Moulin A, Collet L, Veuillet E, Morgon A. Interrelations between transiently evoked otoacoustic emissions, spontaneous otoacoustic emissions and acoustic distortion products in normally hearing subjects. *Hear Res* 1993;65:216-33.
27. Plinkert PK, Bootz F, Vossieck T. Influence of static middle ear pressure on transiently evoked otoacoustic emissions and distortion products. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251:95-9.
28. Uzun C, Yağız R, Adalı MK, Koten M, Taş A, Küçükkuşurluoğlu ve ark. Streptomisin ototoksisitesinin monitörizasyonunda transient evoked otoakustik emisyon (TEOAE). *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2000;17:155-60.