

Vertigoda Medikal Tedavi

Dr. Mehmet KOYUNCU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Vertigo bazı hastalıklarda ortaya çıkan ortak bir semptomdur ve mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle de tedavisinde çok farklı ilaçlar kullanılmıştır. Bu yazımızda vertigo mekanizması ile günümüzde uygulanan vertigo medikal tedavileri gözden geçirilmiş ve yakın zamanda tedavide oluşabilecek değişiklikler değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Vertigo, medikal tedavi

✓ **Medical Treatment in Vertigo**

Vertigo is a common symptom which is seen during the progress of some diseases. The mechanism of vertigo cannot be understood in detail. Therefore, many drugs are used in medical treatment of vertigo. In the present study medical treatment of vertigo up to date and its mechanism are reviewed and the changes of treatment which could be occurred in the near future have been assessed.

Key words: Vertigo, medical treatment

Vertigo bazı hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkan bir semptomdur. Bu nedenle tedavisi de altta yatan asıl hastalığın tedavisi şeklinde olmalıdır. Ancak ilk olarak vertigodan sorumlu patolojinin medikal tedaviye uygun olup olmadığının araştırılması gerekmektedir. Genel olarak iyi bir öykü ve dikkatli bir muayene ile hastanın vertigo yapan nedenlerden birine sahip olup olmadığı kolaylıkla anlaşılır. Böylece aktif kulak hastalığı ve otolojik travma gibi periferik nedenler kolaylıkla tanınabilirken tümör yada enfarktüs gibi santral nedenler ise non-otolojik verilerin mevcut olması nedeniyle ayırt edilebilir. Ancak her zaman patolojinin periferik veya santral olduğunu ortaya koymanın mümkün olmadığı ve testlerin yetersiz olduğu da bilinen ayrı bir gerçektir. Diğer bir problem ise bazı hastaların gerçek baş dönmesi yerine kısmi denge problemlerine sahip olmalarıdır. Bu ayırımı özellikle yaşlılarda önemlidir. Bu kişiler periferik problemler ye-

rine yaşlanmaya bağlı santral vestibüler problemler nedeniyle çok farklı ilaç kullanırlar. Kullanılan bu ilaçlar vertigoyu hafifleteceğine bizzat kendileri dengesizliğe neden olurlar⁽¹⁾.

Herhangi bir hastalığın tedavisi için iki temel faktör vardır.

- I. İlaçlar;
 - a) Ne yapması ,
 - b) Ne yapmaması gerektiği bilinmelidir.
- II. Hastalık;
 - a) Fizyolojisi,
 - b) Patolojik mekanizması bilinmelidir.

Bazı ilaçlar için o ilaçların ne yapması veya ne yapmaması gerektiği çok bellidir. Örneğin antibiotikler ve lokal anestetik ajanlar böyledir. Eğer bir hastalığın fizyolojik ve patolojik mekanizması bilinirse o hastalığın ideal ilaç tedavisini kararlaştırmak mümkün olur. Örneğin; bugüne kadar astmatik ve romatik hastalıklar gibi multifaktoriyel etyolojiye sahip hastalıklar için ideal bir tedavi planı or-

taya çıkarmak mümkün olmamıştır. Diğer taraftan multipl skleroz gibi hastalıklarda patolojik mekanizmalar dahi bilinmediğinden etkili bir ilaç geliştirmek için farmakolojik model bile belli değildir. Vertigo ise diğer bir örnektir. Geçmişte fizyolojik ve patolojik mekanizmaları bilinmediğinden çok çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. Zee² tarafından yayımlanan bir makalede vertigo tedavisinde kullanılan ilaçların bir sınıflaması yapılmıştır. Buna göre vertigo tedavisinde kullanılan ilaçlar;

1. Karboksianhidraz blokerleri
2. Adrenolitikler
3. Trisiklik antidepressanlar
4. Benzodiazepinler
5. Antikolinergikler
6. Antihistaminikler
7. Kalsiyum antagonistleri
8. Dopamin antagonistleri
9. Vazodilatatörler
10. β blokerler
11. Anjiyotensin konvertin enzim inhibitörleri
12. Betahistin
13. Piracetam kullanılmıştır.

Bu sınıflama farmakolojistler için çok çlgın ve savruk bir sınıflamadır. Bu tedavide kullanılan ilaçlardan bazılarının birbirine zıt etki yaptığı görülmektedir. Örneğin trisiklik antidepressanlar adrenomimetik etki yaparken adrenolitik ilaçlarla ters etki gösterirler. Ayrıca ilaçlardan çoğu birden fazla etkiye sahiptir. 1990 yılında İngiltere'de milli kodeks'e dahil edilen ve vertigo tedavisinde kullanılan ilaçlar ve aylık masrafları Tablo I'de gösterilmiştir⁽¹⁾.

Vertigoda Kullanılan İlaçlar ve Etki

Mekanizmaları:

Vertigo tedavisinde ilaçlar üç amaçla kullanılır⁽³⁾.

A) Dönme duyusunun ortadan kaldırılması.

Antikolinergikler ve antihistaminikler bu amaçla kullanılırlar.

B) Nörovejetatif semptomların azaltılması.

C) Vestibüler kompensasyon işleminin artırılması.

Kullanılan tüm ilaçlar bu amaç için geliştirilmekten ziyade klinik uygulamalar sırasında bulunmuşlardır. Tedavide etkili yeni ajanlar geliştirmek için hangi me-

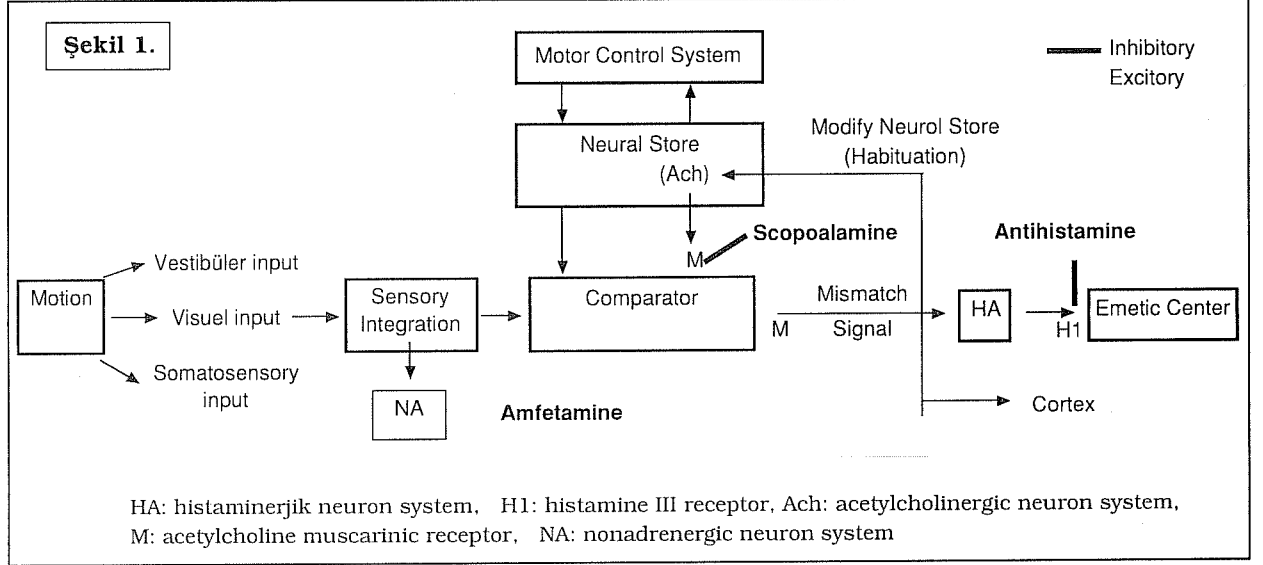
Tablo I. İngiliz Ulusal Kodeksi (1990)

Formül adı	Ticari adı	Aylık masraf (Sterlin)
Antihistaminikler		
Cinnarizine	Stugeron	9.00
Cyclizine	Valoid	3.42
Dimenhydrinate	Dramamine	4.23
Promethazinetheclate	Avomine	2.19
Phenothiazines		
Prochlorperazine	Stemetil	2.88
	Vertigon	1.37
Thiethylperazinemaleate	Torecan	2.66
Diğerleri		
Betahistine	Serc	19.35
Hyoscine	Scopolamine	1.08
	Scopolamin patches	14.20

anizmanın amaç olmasının gerektiği bilinmelidir.

Takeda⁽⁴⁾ tarafından dönme rahatsızlığı ve bulantının mekanizması Şekil 1'de izah edilme çalışılmıştır.

eşlik eden semptomları ortaya çıkarır. Tekrar eden yeni sensitif uyaranlar benzer yolla nöral store'da adaptasyona uğrayarak yanlış sinyal seviyesini düşürür. Böylece provakasyonla ortaya çıkan alışkanlık oluşur.

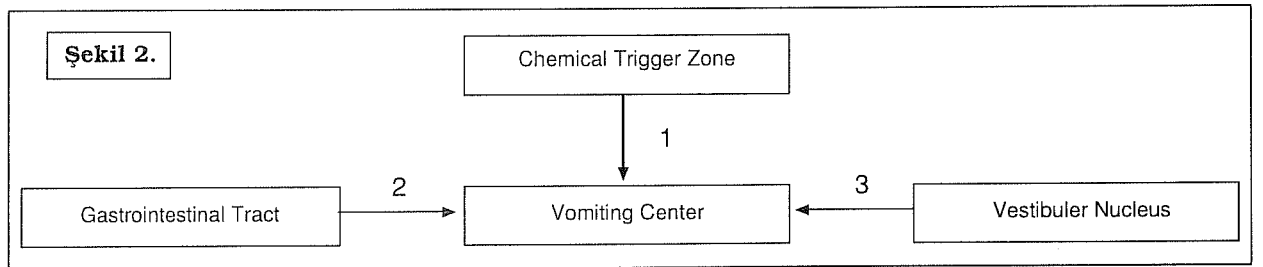


Hareket hastalığında (dönme rahatsızlığı) neural mismatch (nöral uygunsuzluk-yanlış sinyal) hipotezi son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Kısaca bu hipoteze göre provake olan hareket stimulusu semisirküler kanallar, gözler ve somatosensitif reseptörler tarafından alınır. Yeni sensitif bilgi beyindeki nöral merkeze gönderilir. Comparator (karşılaştırma merkezi) geçmiş bilgileri de depolayan neural store'a (nöral depo) bu sensitif bilginin olup olmadığını sorar. Comparator eğer bu yeni bilgiyi neural store'da bulamazsa uygunsuz sinyal olarak değerlendirir ve nöral olguları hareketlendirerek dönme ve birlikte

Bu hipoteze dayanarak hareketi, dönmeyi engelleyen ilaçları 3 sınıfta inceleyebiliriz. A grubu ilaçlar sensitif uyaranı bloke ederler. B grubu ilaçlar yeni uyaranları dikkate alan neural store'u modifiye ederek düzenlerler. C grubu ilaçlar ise semptom ve dönmeyi ortaya çıkaran mekanizmaları inhibe ederler.

Comparator histaminergic nöronlar vasıtasıyla sinyaller göndererek bulantıyı ortaya çıkarır. Histamin serbestleşmesi kusmaya yol açar. Nöral depolanmayı module eden ise kolinerjik sistemdir.

Ancak vertigo ve bulantının tedavisinde başka bazı yollar da vardır (Şekil 2)⁽⁵⁾.



Chemoreceptor trigger zone'un stimulas-yonu bulantıya neden olur. Dopamin ago-nistleri (D2) Chemoreceptor trigger zone'un stimulas-yonunu bloke eder ve kusmaya karşı etkilidir.

Gastrointestinal sistemden seratonerjik yolla kusma merkezine olan etki serotonin blokerleri (5 HT₂) tarafından bloke edilir.

Vestibuler nukleuslar histaminerjik sis-tem yoluyla sinyalleri iletir. Antihistaminikler (H1) bu yolu bloke eder.

Vertigonun nedenleri ve yanlış giden şeyin ne olduğu araştırılmaktadır⁽⁵⁾.

a) Hareketle gelen sensitif sinyallerin in-tegrasyonu bozması

b) Koklear kan akımının azalması gibi ne-denler üzerinde durulmaktadır.

Bu nedenle eğer kullanılan ilaç diğer vasküler yatakları etkilemeden koklear kan akımını arttırabilirse vertigoyu tedavi ede-bileceği düşünülmüştür. Kalsiyum antogo-nistleri, piracetam ve bazı vazoaaktif ajanların bu mekanizma ile etki etmesi mantıksız görünmemektedir. Ancak cinnarizine veya flunarizine'in vertigodaki etkisini anlamak zordur. Acaba bu ilaçlar vazoaaktif komponent içeriyor veya kalsiyum taşıyıcılarına an-tagonist etkiye neden olarak mı vertigoya engel oluyor⁽⁵⁾.

İlaçlar klinikte iki amaçla kullanılır ;

a) Vertigonun akut ataklarını yatıştırarak ve tedavi etmek. Bu grubtaki ilaçların hızlı etki etmesi gerekir.

b) Rekürrent atakları engellemek veya şiddetini azaltmak.

İlacın akut atakta etkisini belirleyebilmek için iki türlü çalışma yapılabilir;

a) Normal kimselerde vertigo oluşturmak,

b) Akut vertigolu hastalarda çalışma yap-mak.

Normal kimselerde vertigo oluşturmak için hastalara anti-vertiginöz ilaç vermeyi ta-kiben hastaların etrafında odayı döndürmek veya kaç adet kafa hareketinin hastada orta derecede hareket hissi (dönme hissi) mey-dana getirdiğini bulma şeklinde olur⁽⁶⁾. Tablo II'de ilaçlar ve orta derecede dönme hissi meydana getiren kafa hareketi sayısı görülmektedir.

Tabloya göre alttaki ilaçlar vertigo te-davisinde daha etkilidir. Promethazine ve hyoscine diğer ilaçlara göre çok iyidir. Sık olarak yazılan prochlorperazine (stemetil)'nin ise etkisiz olduğu görülmüştür. Tabii bu zaman akla akut vertigo atağı ile ortaya çıkarılan dönme rahatsızlığı arasında bağlan-tı varmı sorusu geliyor. Dönme rahatsızlığın-da bir veya her iki labirent ile iki göz veya ekstremitelerden gelen dengesizlik söz konusudur. Akut periferel vertigoda ise diğer sistemler normalken bir labirentten gelen dengesiz input'lar söz konusudur⁽⁷⁾. Diğer taraftan kalorik stimülasyonla oluşturulan ver-tigo patolojik hadiseye benzeyen periferel ver-tigonun akut atağı olarak düşünülebilir. Bir çalışmada hastalara ilaç alırken ve ilaçsız ka-

Tablo II. İlaçlar ve vertigo oluşturmak için yapılan dönme sayısı

İlaç	Verilen miktar	Dönme sayısı
Chlorpromazine (Largactil)	25 mgr	10
Prochlorperazine (Stemetil)	15 mgr	10
Cyclizine (Valoid)	50 mgr	40
Dimenhydrinate (Dramamine)	25 mgr	55
Promethazinetheclate (Avomine)	0.6 mgr	75
Hyoscine (Scopolamine)	1.2 mgr	80

lorik test yapılmış ve oluşan vertigoyu 0-100 arasında numaralandırılması istenmiştir (Tablo III). Dimenhydrinate (dramamine) ve hyoscine (scopolamine)'in vertigo tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur⁽⁸⁾.

Tablo II. Kalorik Testle Oluşturulan Vertigo

	Vertigo skoru (0-100)
Bazal	50
Plasebo	35
Dramamine	20
Scopolamine patch	30
Scopalamine patches	18

Bir haftalık vertigosu olan hastalarda iki klinik çalışma yapılmıştır⁽⁹⁾. Birinde oral hyoscine ile meclazine arasında hiç fark olmadığı, ikincisinde plasebo ile dimenhydrinate ve hyoscine arasında fark olmadığı saptanmıştır. Çok geniş katılımlı bir diğer çalışma vertigo tedavisinde altta yatan patolojinin sonuçlara etki etmediğini göstermiştir⁽⁹⁾. Akut ataklarda ilaçların etkili olduğuna dair bilgiler yanında bazı yazarlar akut atakları kendiliğinden düzeldiğini söylemektedir. Bu nedenle akut atağın ne kadar süreyle tedavi edileceği ve ilaçların etkili olup olmadığı bilinmelidir. Klinikte bazı hastalara medikal tedavi verilirken bazılarında Cooksey-Cawthorne egzersizleri yaptırılmaktadır. Burada zıtlık söz konusudur. İlaçlar vestibüler sistemi sedatize ederken, egzersizler vertigo oluşturmak için stimülasyon yapmaktadır. Böylece hastalar vertigoyu kompanse etmesini öğrenirler⁽¹⁰⁾.

Rekürrent atakların tedavisi tartışmalıdır. Ancak genel olarak kabul edilen çoğunluğunun kendiliğinden düzeleceğidir. Rezolasyon oranı belli değildir. Ancak hastaların %10'u ameliyat için başvurmuştur. Bazı yazarlara göre vertigo atakları %98 oranında kendiliğinden düzelmektedir. Literatürde çeşitli şekillerde düzenlenmiş çalışmalar

vardır. Oosterweld⁽¹¹⁾ tarafından yapılan bir çalışmada flunarizine çok etkili iken diğer bir çalışmada betahistidine çok etkili görülmüştür⁽¹²⁾. J.P.Haguenauer⁽¹³⁾ tarafından yapılan bir çalışmada ise periferik ve santral vertigosu olan hastalar piracetam ile tedavi edilmiş ve bu hastaların placebo'ya oranla %50 oranında tedaviden daha fazla yararlandığı görülmüştür.

Vertigo Tedavisinde Yakın Zamanda Birşey Beklenebilir mi?

Şu ana kadar vertigonun tedavisinde kullanılan gerçek bir ilaç görülmemektedir. Antivertiginöz tedavide yeni yaklaşımlardaki zorluklar iki temele dayanmaktadır⁽⁵⁾. Bunlar; yeni ilacın profilinin ne olacağının bilinmemesi ve ilacın test edilebileceği farmakolojik modelin olmamasıdır.

İlaçlar ancak; iyi düzenlenmiş, kontrollü ve randomize çalışmalar sonucunda ortaya çıkabilir.

Çalışmalar sonucunda ortaya çıkan ilacın uygun olup olmadığının belirlenmesinde;

- a) Vertigo üzerine subjektif etki
- b) Nistagmus üzerine objektif etki
- c) Kabul edilebilir yan etki ile anlaşılır.

Objektif etkiyi ortaya koymak için kullanılan rotasyonel testler nistagmus değerlendirilmesinde kesin bir kriter değildir. Diğer taraftan deneysel çalışmalarda fizyolojik parametreleri (ERA dalgaları gibi) değiştiren ilacın pratikte mutlaka iş göreceği manası çıkmaz. Ancak pratikte iş gören bir ilacın nasıl çalıştığını bilmek de gerekmez (aspirinin baş ağrısındaki etkisi gibi).

Yapılan yeni çalışmalarda aşağıdaki sonuçlara varılmıştır⁽⁵⁾:

- Antihistaminik (H1) etki genel olarak antivertiginöz etkide rol oynamaz.
- Kalsiyum antagonistleri vasküler yolla antivertiginöz etki yapar.
- H2 agonistleri beyine penetre olarak ya-

rarlı etki yapar.

- H3 antagonistleri antivertiginöz ilaçlar için cezbedicidir.

- Yeni tedaviler vestibüler sistem nöromodülatörleri ve reseptör alt gruplarının değerlendirilmesi ile ortaya çıkacaktır.

Vertigo tedavisinde yan etkileri ve fiyatı çok olmadığı müddetçe herhangi bir ilaç başlanabilir ve bundan yüksek fayda görülebilir (bu etki doğal rezolusyon sonucu da olabilir). Vertigo atakları oldukça çabuk düzeler, böylece uzun süreli medikasyon gerekmez.

Son olarak vertigo tedavisinde sık olarak kullanılan üç grup ilaç ile genelde mevcut olan ve vertigo tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları hakkında bilgi vermek istiyorum (Tablo IV)⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Betahistine dihydrochloride:

- Histamin benzeri etki yapar.
- H1 reseptör agonist etkisi ile histamine karşı oluşacak uyarıcı cevabı azaltır.
- H2 reseptör agonist etkisi ile medial vestibüler nükleusların ateşlemesine yardımcı olur.

- H3 reseptör antagonist etki ile koklear kan akımına pozitif etki eder.

- H2 ve H3 histamin reseptörleri ile vestibüler çekirdekler arasındaki nöronal modülasyonu sağlar.

Piracetam (Nootropil):

- Kan basıncını değiştirmeden koklear kan akımını hızlandırıcı etki yapar.
- Beyindeki vazospazmı elimine eder.
- Eritrosit adezyon ve agregasyonu ile plateletlerin endotel duvarına yapışmasını önler.

Kalsiyum Antagonistleri :

- Kalsiyumun hücre içine girişini inhibe eder.
- Vazodilatasyon yapar.
- H1 histamin reseptörlerini inhibe eder.
- Vestibüler sedasyon yapar.

Tablo IV. Vertigo tedavisinde kullanılan İlaçlar ve Dozları

	Günlük Doz
1. Astemizole 10 mgr	1*
2. Bencyclan 200 mgr	2
3. Buflomedil 150 mgr	2
4. Carbamazepine 200 mgr	2*
5. Cinnarizine 2.5 mgr	2*
6. Clonozepam 0.5 mgr	2*
7. Chlorpramazine 25 mgr	2*
8. Cloxazolam 1 mgr	2*
9. Dihydroergocristine+piracetam 1.5 mgr / 400 mgr	2*
10. Dihydroergotoxine 1 mgr	2
11. Dimenhydrinate 100 mgr	2*
12. Diphenidol 25 mgr	2*
13. Domperidone 10 mgr	2
14. Droperidol 1 mgr	1
15. Flunarizine 5 mgr	2*
16. Ginko biloha 40 mgr	2
17. Lomyfiline + Dihydroergocristine 80 mgr / 0.8 mgr	3
18. Nicergoline 10 mgr	2
19. Nicotinic acid + Meclizine 100 mgr / 25 mgr	3
20. Papaverine + Quinine 40 mgr/100 mgr	3
21. Pentoxyfilline 400 mgr	2
22. Scopolamine 0.1 mgr	2
23. Sulpiride 50 mgr	2
24. Trifluoperazine 1 mgr	2*
25. Vincamine 30 mgr	2

*: 1/2 tablet

Geliş tarihi : 15.10.1997

Yayına kabul tarihi : 31.10.1997

Yazışma adresi :

Dr. Mehmet KOYUNCU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit/SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Browning GG. Medical treatment for vertigo. In: Houd D, Goeting NLM (ed). 1991; 58-64.
2. Zee DS. Perspectives on the pharmacotherapy of vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 111: 609-12.
3. Rascol V, Hain TC, Brefel C, Benazet M, Clanet M, Montastruc JL. Antivertigo medications and drug-induced vertigo. A pharmacological review. *Drugs* 1995; 50: 777-91.
4. Takeda N, Morita M, Hasegawa S, Horii A, Kubo T, Matsunaga T. Neuropharmacology of motion sickness and emesis. *Acta Otolaryngol (Stockh) suppl.* 1993; 501: 10-15.
5. Timmerman H. Pharmacotherapy of vertigo : Any news to be expected? *Acta Otolaryngol (Stockh) suppl.* 1994; 513: 28-32.
6. Wood CD, Cramer DB, Graybiel A. Antimotion sickness drug efficacy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89(6): 1041-4.
7. Browning GG. Disequilibrium In: *Clinical Otology and Audiology Butterworths*, 1985; 223-242.
8. Pyykko I, Schalen L, Jantti V. Transdermally administered scopolamine vs. dimenhydrinate. 1. Effects on nausea and vertigo in experimentally induced motion sickness. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; 99: 588-96.
9. Babin RW, Balkony TJ, Fee WE. Transdermal scopolamine in treatment of acute vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 25-27.
10. Pyykko I, Magnusson M, Schalen L, Enbom H. Pharmacological treatment of vertigo. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1981; 455: 77-81
11. Oosterveld WS, Flunarizine in vertigo. A double blind placebo-controlled crossover evaluation of a contrant-dose schedule. *ORLS Otorhinolaryngol Relat Spec* 1982; 44: 72-80.
12. Fraysse B, Babear JP, Dubreuil C, Berges C, Dauman R. Betahistine dihydrochloride versus flunarizine. *Acta Otolaryngol (Stockh) suppl.* 1991; 490: 1-11.
13. Haguenaer JP. Clinical study of piracetam in treatment of vertigo. *Les Cahiers d'ORL* 1986; 21: 460-66.
14. Wang JS, Dutia MB. Effects of histamine and betahistine on rat medial vestibular nucleus neurones: possible mechanism of action of anti-histaminergic drugs in vertigo and motion sickness. *Experimental brain research* 1995; 105: 18-24.
15. Wessely P, Wober- Bingol C. Calcium channel blockers in therapy neurologic diseases. *Wiener Medizinische Wuchenschrift* 1993; 143: 514-8.