

# Streptomisin Ototoksitesinin Transient Evoked Otoakustik Emisyon İle Monitörizasyonu

Cem UZUN,<sup>1</sup> Recep YAĞIZ,<sup>2</sup> Mustafa K. ADALI,<sup>1</sup> Muhsin KOTEN,<sup>3</sup> Abdullah TAŞ,<sup>4</sup> Murat KÜÇÜKUĞURLUOĞLU,<sup>4</sup> Ahmet.R.KARASALİHOĞLU<sup>5</sup>

## ÖZET:

**Amaç:** Streptomisin tedavisi sırasında oluşabilecek ototoksite nedeniyle, transient evoked otoakustik emisyonlarda (TEOAE) ve saf ton odyometride olası değişiklikleri belirlemek ve ototoksite monitörizasyonunda her iki testi karşılaştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda, ortalama 1g/gün dozda streptomisin alan 38 olgunun toplam 73 kulağı, TEOAE ve saf ton odyometri ile streptomisin tedavisi öncesi, tedavi süresince ve tedavi bitiminden bir ay sonra izlendi. Ve her iki testin sonuçları birbiri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Olguların tedavisi öncesi ve sonrası ölçümleri karşılaştırıldığında, saf ton odyogramlarında herhangi bir işitme kaybı bulgusu saptanmamıştır. TEOAE ölçümlerinde ise, reproducibilite parametresinde anlamlı değişiklikler saptanmazken ( $p>0.05$ ), emisyon amplitüdlerinde tedavi sonunda anlamlı düşüş saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Tedavi bitiminden bir ay sonra yapılan son kontrolde ise emisyon amplitüdlerinde tam olmayan bir artış (iyileşme) tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Streptomisin tedavisi sırasında saf ton odyometriye yansıyan herhangi bir işitme kaybı bulgusu olmaksızın meydana gelen TEOAE amplitüdlerindeki bu değişiklikler, muhtemelen streptomisinin erken ototoksik etkisi sonucu oluşan, iç kulagın geri dönüşümlü fonksiyonel değişikliklerini göstermektedir. Bu nedenle, streptomisin ototoksitesinin monitörizasyonunda, kalıcı işitme kaybı meydana gelmeden ototoksite için yüksek riskli hastaların önceden saptanmasında, TEOAE saf ton odyometriden üstün olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Aminoglikozid antibiyotikler/yan etki; ototoksite; otoakustik emisyon; odyometri; saf ton.

## SUMMARY:

### MONITORIZATION OF STREPTOMYCIN OTOTOXICITY WITH TRANSIENT EVOKED OTOACOUSTIC EMISSION

**Purpose:** To determine the possible transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) and pure tone audiometric changes due to streptomycin ototoxicity and to compare them in the monitorization of ototoxicity.

**Methods:** Seventy-three ears of 38 subjects who received an average of 1g/day streptomycin were monitored. Pure tone audiograms and TEOAE's were performed before, during and at the end of the treatment and four weeks after the treatment. The results of these two tests were compared each other.

**Results:** The pure tone audiograms showed no significant changes between the pre-treatment and post-treatment measures. In TEOAE measurements, there were no significant changes in the reproducibility, however, the amplitudes of the TEOAE's decreased significantly ( $p<0.05$ ). The reduction of TEOAE amplitudes tended to be partially reversible at the measurement four weeks after therapy.

**Conclusion:** These partially changes in TEOAE amplitudes may reflect reversible functional changes in the inner ear before the irreversible changes, which could be detected by pure tone audiometry, occurred. TEOAE may be a more valuable monitoring method than pure tone audiometry to identify those patients at highest risk for streptomycin ototoxicity before irreversible damage have occurred.

**Key Words:** Aminoglycoside antibiotics/adverse effect; ototoxicity; otoacoustic emission; audiology, pure tone.

## GİRİŞ

Aminoglikozid antibiyotikler bir çok bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır (1). Klinike ilk kullanılan aminoglikozid olan streptomisinin,

gram negatif enfeksiyonlarının tedavisindeki yerini, bu sınıftaki daha yeni droqlar almıştır. Ancak, tüberküloz tedavisinde hala faydalı bir ilaç olarak yer almaktadır (2). Aminoglikozidler ile tedaviye ototoksite ve nefrotoksite gibi

<sup>1</sup>: Yrd. Doç . Dr .Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB A. D.

<sup>2</sup>: Uzm Dr .Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB A. D.

<sup>3</sup>: Doç.Dr .Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB A. D.

<sup>4</sup>: Asist.Dr .Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB A. D.

<sup>5</sup>: Prof. Dr .Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB A. D.

majör yan etkiler sıklıkla eşlik eder (3). Nefrotoksosite ve ototoksosite gibi toksik yan etki insidansının yüksekliği hekim için sürekli bir endişedir (1). Bu etkilerin erken tespit edilmesiyle tedavi planı değiştirilebilir. Aminoglikozidlere bağlı nefrotoksosite, tedavi süresi ve serum seviyeleri ile paralellik gösterse de, ototoksosite için bilinen böyle bir belirleyici parametre yoktur (3).

Morfolojik olarak aminoglikozidlere öncelikle kokleanın basal parçasındaki duysal epitelini tahrif eder. Özellikle hassas olan dış saçlı hücrelerdir (3). Daha sonra iç saçlı hücreler de etkilenebilir (4). Ayrıca, streptomisin gibi bazı aminoglikozidlere bağlı vestibüler aparatusda da yapısal değişiklikler görülebilir. Buradaki Tip I ve Tip II duyu hücreleri etkilenebilir (5). Hayvan çalışmalarında ototoksik etki için belirli bir reversibilite tarif edilmişse de, insanlarda aminoglikozidlere bağlı ototoksosite kalıcı iç kulak fonksiyon kaybı ile sonuçlanır (3). Bu nedenle ototoksik etkilerin kalıcı iç kulak fonksiyon bozukluğu gelişmeden erken dönemde saptanması önemlidir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada (6), streptomisin tedavisi sonucu oluşan yüksek oranda nörosensoriyal işitme kaybı saptanmıştır. Ülkemizde streptomisin sağıtumının titizlikle uygulanmamasının ve hastaların odyolojik kontrollerden uzak kalmasının bu olumsuz sonucu doğurduğu belirtilmektedir.

Ototoksik ilaç alan hastanın izlenmesi konusunda üzerinde uzlaşılmış standart bir yöntem yoktur. Çoğunlukla genel bakım ortamı içinde böbrek fonksiyonları takip edilmekte ancak ototoksositeye yönelik araştırma ihmal edilmektedir. Çoklukla işitme kaybının başında tinnitus, kulakta dolgunluk hissi alarme edici olabilir. Ancak, vestibüler toksik etkinin erken uyarıcısı olan denge kusuru çoğuluğu yatar olan hastalarda yanlış yorumlanabilir (7). İdeal olarak, koklear hasarı saptamada kullanılan metodlar sensitif olduğu kadar spesifik de olmalıdır. Dış saçlı hücrelerin durumunu yansittığı kabul edilen otoakustik emisyonlar, bu kriterleri sağlamakta olup, koklear fonksiyonu hızlı, non-invasiv, objektif ve pratik bir şekilde test etmede bir araç olarak önerilir (8).

Bu çalışmada, aminoglikozid grubu antibiyotiklerden olan streptomisinin majör yan etkilerinden biri olan ototoksitesinin, dış saçlı hücrelerin fonksiyonunu yansittığı kabul edilen transient evoked otoakustik emisyon (TEOAE) ile monitörizasyonu ve konvansiyonel odyometri ile karşılaştırması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 1996-Nisan 1999 yılları arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı poliklinigine diğer kliniklerden streptomisin tedavisi planlanarak gönderilen 38 olgu bu prospektif çalışma kapsamına alınmıştır. Üç olgunun sol kulakları kronik otitis media nedeniyle çalışma kapsamından çıkarılmış ve çalışma toplam 73 kulakta gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamına alınan olguların 19'u kadın ve 19'u erkek olgudan oluşmuştur. Streptomisin tedavisi planlanarak poliklinigimize gönderilen hastaların, streptomisin tedavisi öncesi ayrıntılı odyo-vestibüler anamnezleri alınıp, rutin KBB muayeneleri yapıldıktan sonra, tüm olgulara saf ton odyometri, impedans odyometrisi ve TEOAE testleri yapılmıştır. Çalışma kapsamına alınma kriteri olarak, daha önce ototoksik ilaç kullanım öyküsünün olmaması, impedans odyometride A tipi timpanogram ve TEOAE'ların varlığı esas alınmıştır. Olguların saf ton odyogramları Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı Odyoloji Laboratuvarındaki standart sessiz odalarda TDH-33 P 10 ohm kulaklıklar kullanılarak "Model AC-3 Interacoustics" digital klinik odyometre ile (250-8000Hz) yapılmıştır. Olguların impedans odyometrileri aynı laboratuardaki "Interacoustics AZ-7" impedans odyometresi ve "XYT recorder model AG 3" tipi yazdırıcısı kullanılarak yapılmıştır. Olgulara yine aynı laboratuardaki Otodynamics ILO 88 Otoakustik Emisyon cihazı (4.20 B versiyonu) ile TEOAE ölçümleri ve analizleri yapılmıştır. TEOAE testi yapılrken nonlinear stimulus yöntemi kullanılmış, dış kulak yoluna verilen klik uyarılarından sonra elde edilen yanıtlar averajlandıktan ve 260 toplam averajlamadan sonra test tamamlanmıştır. Çalışma kapsamına alınan olguların, tedavi sürecinde hastanede yatış döneminde haftada iki kez, taburcu olduktan sonra ise haftada bir kez tedavi bitimine kadar periyodik kontrolleri yapılmıştır. Ayrıca, tedavi sonrası geç ototoksite açısından da bir ay sonra kontrolleri yapılmıştır. Hastalara tedavi öncesi ve periyodik kontrolleri sırasında işitme kaybı, tinnitus ve dizziness şikayetlerinin olup olmadığı sorulmuş, ayrıca bu şikayetlerden herhangi birisinin oluşması halinde de en geç 12 saat içinde kontrolleri yapılmıştır.

TEOAE test sonuçları aşağıdaki iki parametreye göre değerlendirilmiştir:

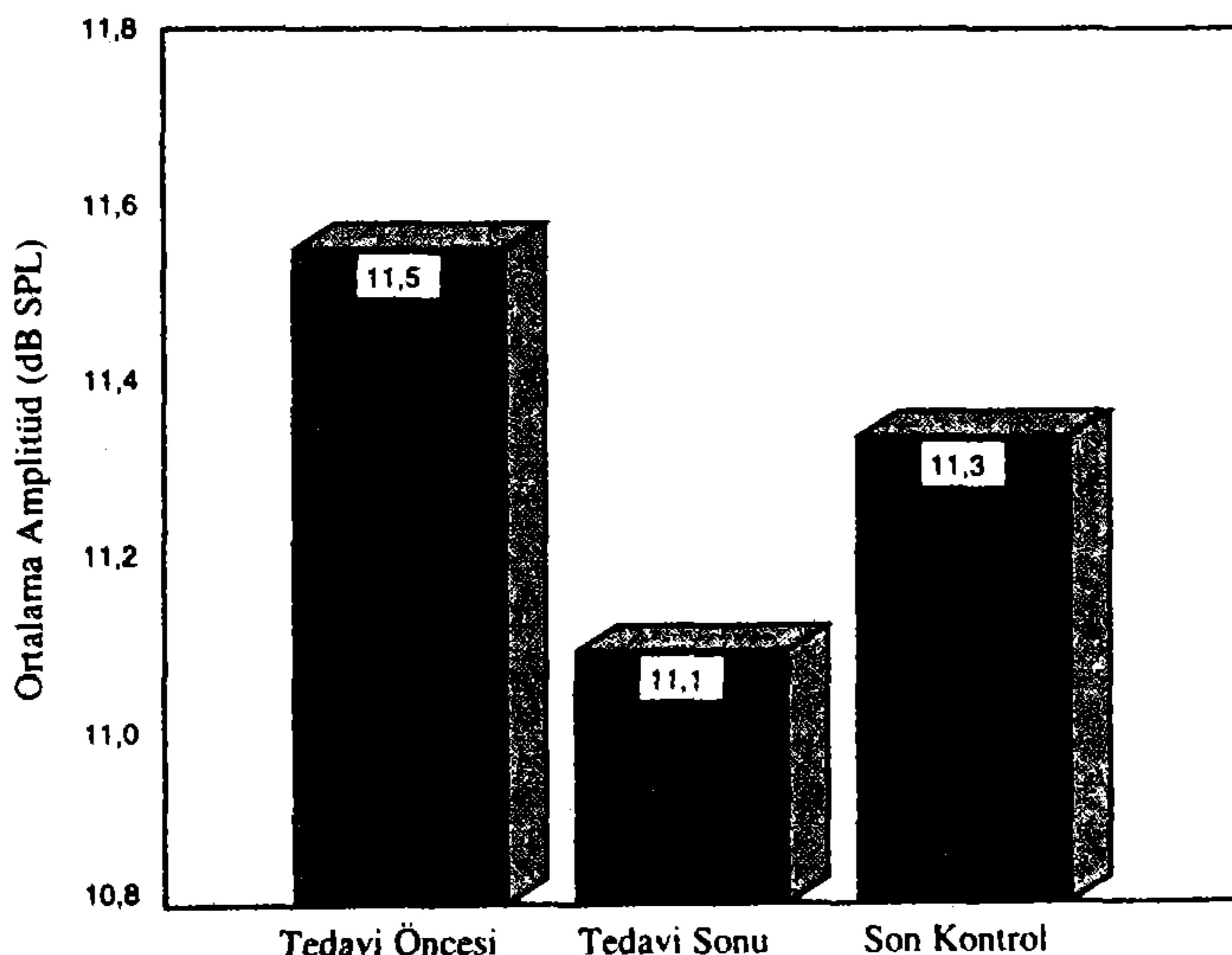
- 1-Amplitüd (dB SPL)
- 2-Reproduktibilite yüzdesi (Wave Repro %)

Saf ton odyometride 1, 2, 4, 8 kHz frekanslar değerlendirilmiştir. Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde, *Paired Samples* (Eşleştirilmiş) *t* testi kullanılmıştır.  $p<0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Bu çalışmada olguların yaşı 7-51 arasında değişmektedir. Olgularımızın yaş ortalaması  $24.63\pm12.20$ dir. Streptomisin tedavi süresi 15-75 gün arasındadır (ortalama  $48\pm18.25$  gün). Kullanılan toplam streptomisin dozu 11-75 gram arasında değişmekte olup, ortalama toplam doz  $47.28 \pm 18.27$  gramdır. Tedavi sürecinde, beş

hastada dizziness, bir hastada tinnitus şikayeti olmuş, hiçbir hastada işitme kaybı gelişmemiştir. TEOAE amplitüdleri değerlendirildiğinde; tedavi öncesi ortalaması  $11.5\pm3.8$  dB SPL, tedavi sonu ortalaması  $11.1\pm3.9$  dB SPL ve son kontrol ortalaması  $11.3\pm3.9$  dB SPL bulunmuştur. Tedavi sonu TEOAE amplitüdlerindeki ortalama  $0.4\pm1.1$  dB'lik düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ). Son kontrol ölçümelerde amplitüdlerde ortalama  $0.2\pm1.2$  dB'lik artış olmakla beraber, bu iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.088$ ). Ayrıca, tedavi öncesi ve son kontrol amplitüdleri karşılaştırıldığında, son kontroldeki ortalama  $0.2\pm1.1$  dB'lik düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı, ( $p=0.090$ ):(Şekil-1)

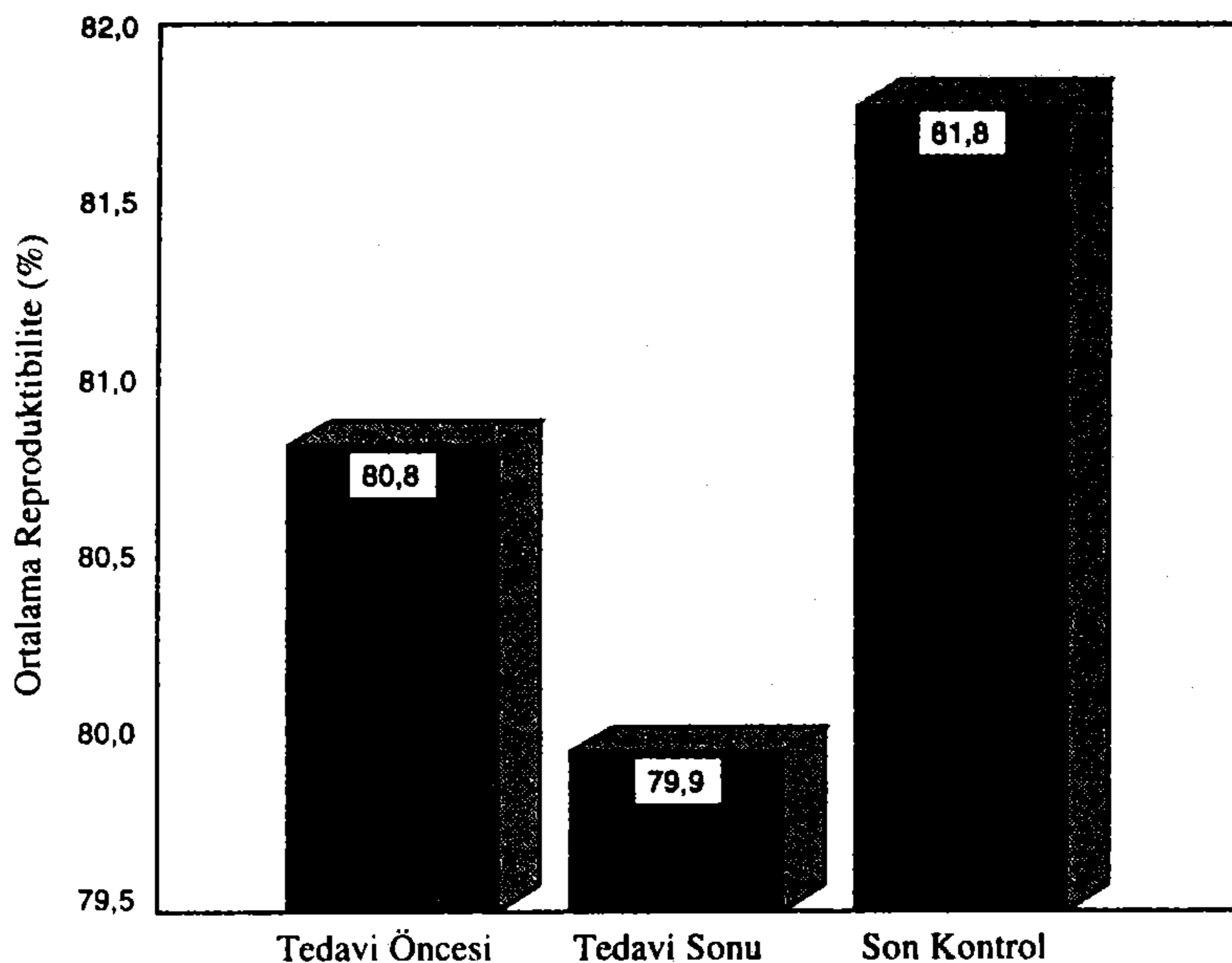


**Şekil 1.** Olguların kulaklarındaki tedavi öncesi, tedavi sonu ve 1 ay sonraki son kontrollerdeki ortalama TEOAE Amplitüd değerleri (n=73)

TEOAE reproduktibilite parametresi değerlendirildiğinde; tedavi öncesi ortalaması  $\%80.81\pm11.96$ , tedavi sonu ortalaması  $\%79.95\pm12.80$  ve son kontrol ortalaması  $\%81.77\pm10.54$  bulunmuştur. Bu değerler karşılaştırıldığında, tedavi öncesi, tedavi sonu ve son kontrol reproduktibilite değerleri

arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Şekil 2).

Olguların, saf ton odyometride 1, 2, 4 ve 8 kHz'deki tedavi öncesi-tedavi sonu, tedavi sonu-son kontrol ve tedavi öncesi-son kontrol ortalama eşik değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo I).



**Şekil 2.** Olguların kulaklarındaki tedavi öncesi, tedavi sonu ve 1 ay sonraki son kontrollerdeki ortalama TEOAE Reproduktibilite değerleri (n=73)

**TABLO I.** Olguların Kulaklarının Saf Ton Odyometri Ortalamaları

SAF TON ODYOMETRİ FREKANSI	TEDAVİ ÖNCESİ ORTALAMASI	TEDAVİ SONU ORTALAMASI	SON KONTROL ORTALAMASI
1 kHz	10.41±5.32 dB	9.59±4.77 dB	10.07±4.68 dB
2 kHz	8.97±4.64 dB	8.36±3.91 dB	8.90±4.10 dB
4 kHz	15.34±12.29 dB	14.45±12.26 dB	15.00±12.10 dB
8 kHz	15.96±15.13 dB	15.21±13.29 dB	15.96±13.63 dB

### TARTIŞMA

Ototoksisite monitörizasyonu için konvansiyonel odyometrinin kullanımında en önemli tartışma konularından biri, belirgin değişiklik kriterinin seçimi noktasındadır. Campbell ve Durant (9) literatürde ototoksisite üzerine yapılan ilk çalışmalarında, bir veya daha fazla frekansda 15 dB'i aşan yada tek frekansda

20 dB'i aşan eşik değişikliklerinin belirgin değişiklik göstergesi kabul edildiğini, ancak daha sonraki çalışmalarında bu kriterlerin ototoksik ilaç almayan kişilerde bile aşılabilirliğini ileri sürmüştürlerdir.

Meyerhoff ve ark.nın (10) tobramycin sülfat veya vancomycin kullanılan 44 olguluk çalışmalarında, ototoksisite için bir frekansda en

az 15 dB'lik eşik değişikliğini esas aldılarında, elde ettikleri sonuçlara göre ototoksisite açısından tek frekansda 15 dB'lik değişiklik kriterinin güvenilir olmadığını bulmuşlardır. Ayrıca, test edilen frekanslarda ortalama 5 dB'lik eşik değişikliklerini hem artış hem de azalma yönünde tespit etmişlerdir. Sharma ve Singhal'in (11) streptomisin tedavisi alan 35 hastadan oluşan çalışmalarında; altı hastada ileri derecede (total kayıp), iki hastada orta derecede (55-80 dB), dört hastada da hafif/orta derecede (50-65 dB) işitme kaybı saptamışlardır. Bizim 38 olguluk streptomisin kullanılan çalışmamızda, tek frekansda en fazla 10 dB'lik eşik değişikliği saptanmış olup, bu 10dB'lik eşik değişikliği hem artış hem de azalma yönünde olmuştur. Ayrıca çalışmamızda test edilen frekanslarda ortalama eşik değişikliği esas alınarak yapılan hesaplamalarda ortalama değişiklik 5 dB'in altında olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Otoksisitenin monitörizasyonunda, 8 KHz üstü frekansları değerlendiren yüksek frekans odyometri önemli bulgular verebilir (9). Ancak, bu frekanslarda teste hastanın uyumu, ekipmanın özelliği ve maliyeti, yöntemin gelişmesine mani olmuştur (7). Bununla birlikte, teknolojideki gelişmelere paralel olarak yüksek frekans odyometri de yaygınlaşabilir ve ileride planlanacak çalışmalarda bu nokta da göz önünde bulundurulmalıdır. Monitörizasyon programındaki diğer önemli bir nokta da, irreversible hasar olmadan önce ototoksisite için yüksek riskli hastaların ayırt edilmesidir (12). Zorowka ve ark. (13) cisplatin tedavisi alan 8 olguluk çalışmalarında, tedavi öncesine göre tedavi sonunda olguların tümünde emisyon amplitüdlerinde azalma tespit ederken, saf ton odyometride dört hastada yüksek frekanslarda (4-8 kHz) 10-15 dB'in üzerinde kötüleşme saptamışlardır. Emisyon amplitüdlerindeki düşüşün tüm hastalarda tedaviden sonraki 2-9 hafta içinde geri dönüşüm gösterdiğini ancak iyileşmenin tam olmadığını bildirmiştirlerdir. OAE amplitüdlerindeki değişikliklerin, klinik semptomların ve saf ton odyometride gözlemlenen değişikliklerin oluşumundan önce

meydana geldiğini ve bu bulgunun TEOAE'ların iç kulaktaki geri dönüşümlü fonksiyonel değişiklikleri gösterdiğini ifade etmişlerdir. Hotz ve ark.'nın (3) 9 olguluk amikasin sülfat tedavisi uygulanan çalışmalarında; uzun süreli amikasin tedavisi alan olgularda (5 olgu) toplam on kulaktan sekizinde TEOAE amplitüdlerinde düşüş, ikisinde artış tespit etmişlerdir. Bu olgularda tedavi öncesine göre tedavi sonunda ortalama -3.2 dB anlamlı amplitüd değişikliği saptamışlardır. Yine bu olguların frekans spesifik band reproduktibilite analizinde 3-4 kHz'de anlamlı bir düşüş bulmuşturlar. Amikasin tedavisinin kesilmesinden 3-6 gün sonra 7 kulakta TEOAE amplitüdlerinde anlamlı artış, 2 kulakta düşüş ve bir kulakta değişiklik olmadığını bulmuşturlar. Bu bulguların, aminoglikozid tedavisinin ototoksik yan etkilerinin monitörizasyonunda, TEOAE'un faydalı bir metod olduğunu gösterdiğini bildirmiştirlerdir.

Furst ve ark. (14) streptomisin tedavisi alan 10 olguluk çalışmalarında, olguların tamamı otuz günlük tedavi boyunca toplam 30 gram streptomisin almışlardır. Hastaların hiçbir işitme kaybı, tinnitus ve dizziness tarif etmemiştir. Olguların saf ton odyogramlarında belirgin değişiklik görülmemesine rağmen, test edilen toplam 20 kulağın 14'ünde TEOAE amplitüdlerinde belirgin bir düşüş bulmuşturlar. TEOAE amplitüdlerinde gözlemledikleri bu bulgunun sубjektif işitme kaybı tarif edilmeden önce olması, erken koklear fonksiyon bozukluğunu belirlemeyi sağladığını bildirmiştirlerdir. Bizim çalışmamızda da, saf ton odyometride 1, 2, 4, 8 kHz'deki ortalama eşiklerde anlamlı bir değişiklik olmazken, TEOAE amplitüdlerinde tedavi öncesine göre, tedavi sonunda anlamlı bir düşüş bulunmuştur. Son kontrolde ise tam olmayan bir artış (iyileşme) olmuştur.

Sonuç olarak, bu bulgular streptomisin kullanılan hastaların TEOAE ile monitorizasyonunun, saf ton odyometriye göre ototoksisite için riskli hastaların erken dönemde saptanmasında faydalı olabileceğini desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

- Doretto MC, Marseillan RF, Pinto-Gonçalves R, Olverira JAA, Corrado AP: Reduction of streptomycin-induced acute and chronic toxicities. Laryngoscope. 1994; 104:631-637.
- Matz GJ, Ryback LP: Ototoxic drugs. In Bailey BJ. (Ed) Head and Neck Surgery-Otolaryngology. Vol.2. Philadelphia: J.B.Lippincott Company, 1993: 1793-1802.

- 3 Hotz MA, Harris FP, Probst R: Otoacoustic emissions: An approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope*. 1994; 104:1130-1134.
- 4 Wright A, Forge A, Kotecha B: Ototoxicity. In: Kerr AG, Gleeson M. (Eds) *Scott-Brown's Otolaryngology*. Vol 3. London: Butterworth-Heinemann, Reed Educational and Professional Publishing Ltd, 1997: 1-36.
- 5 Stringer SP, Meyerhoff WL, Wright CG: Ototoxicity. In Paparella MM, Shumrick DA. (Eds) *Otolaryngology*. Vol.II. Philadelphia: WB.Saunders Company, 1991: 1653-1669.
- 6 Yüksel T, Almaç A, Müderris S: Streptomisin sağıtımları sırasındaki oto-vestibüler değişiklikler. Türk oto-rinolaringoloji Derneği XV. milli kongresi tutanakları. İstanbul: Çeltüt matbaacılık koll. şti, 1982: 225-231.
- 7 Yağız C: Antimikrobiyal tedavide ototoksisite ve vestibülotoksisite. *ANKEM Derg* 5 1991; 4:390-394.
- 8 Probst R, Harris FP, Hauser R: Clinical monitoring using otoacoustic emissions. *Br J Audiol* 1993; 27:85-90.
- 9 Campbell KCM, Durant J: Audilogic monitoring for ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26:903-914.
- 10 Meyerhoff WL, Yellin W, Maale GE, Roland PS: Audiologic threshold monitoring of patients receiving ototoxic drugs. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989; 98:950-954.
- 11 Sharma SC, Singhal KC: Cochlear toxicity of streptomycin in man. *Ind J Physiol Pharmac*. 1989; 33:89-92.
- 12 Allen GC, Tiu C, Koike K, Rutcher AK, Kurs-Lusky M, Wax MK: Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 118:584-588.
- 13 Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P: Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatin therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1993; 25:73-80.
- 14 Furst G, Maurer J, Schlegel J: Monitoring ototoxischer Nebenwirkungen bei streptomycintherapie von tuberkulosepatienten mit hilfe der transitorisch evozierten otoakustischen emissionen TEOAE. *Pneumologie* 1995; 49:590-595.