

# Bölüm 26

## OTOTOKSİSİTE

Ayhan KARS<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Ototoksisite; bütün yaş gruplarında görülebilen, ilaç yan etkisine bağlı iç kulakta koklear ve/veya vestibüler fonksiyon bozukluğu olması durumudur. İç kulaktaki hasara bağlı işitme kaybı, tinnitus, hiperakuzi, kulakta dolgunluk, dizziness ve baş dönmesi başlıca semptomlardır (1). Semptomlar tedavi sırasında veya sonrasında görülebilir (2). Ototoksik etkiler unilateral veya bilateral, kalıcı veya geçici, simetrik veya asimetrik, stabil veya progresif olabilir (3). 150'den fazla ilacın ototoksik olduğu bilinmektedir (2). Bu ilaçlara göre daha güvenli ve efektif alternatif ilaçlar olmadığından kullanımlarına devam edilmektedir (4). Bu bölümde ototoksik etkisi olan bazı ilaçlar anlatılacaktır.

### Ototoksik Ajanların Sınıflandırılması

Ototoksik ajanları medikal ilaçlar ve kimyasallar olarak iki grupta sınıflandırabiliriz. *Medikal ilaçlar* başlıca; aminoglikozid antibiyotikler, diğer antibiyotikler, kemoterapötikler, diüretikler, malarya ilaçları, şelasyon ajanları, *kimyasallar* ise organik solventler, metaller, asfiksantlar ve diğer maddeler olarak ayrılabilir. Bu bölümde yalnızca sık kullanılan medikal ilaçlardan bahsedilecektir.

### Aminoglikozidler

Aminoglikozidler Enterobakter, Psödomonas gibi gram (-) aerob enfeksiyonlara karşı yüksek etkinliği olan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir.

Yenidoğanlarda ve immünsüprese hastalarda sepsisin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılırlar (2). Ayrıca psödomonal enfeksiyonu olan kistik fibrozlu hastalarda, rekürren ve dirençli tüberküloz vakalarında faydalıdır. Geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteleri, düşük çapraz reaksiyon göstermeleri ve alerjik reaksiyonlarının nadir olması aminoglikozidlerin diğer antibiyotiklere olan üstünlükleridir. Nitekim, son zamanlarda yeni endikasyonlarda ve dirençli enfeksiyonlarda aminoglikozidlerin önemi artmıştır (5).

Streptomisin, dihidrostreptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin ve sisomisin bu grubun üyeleridir. Yapılan klinik çalışmalarda bu ilaçların böbreklere ve iç kulağa zararlı etkileri gösterilmiştir. Bu ilaçların ototoksik etkileri her zaman selektif değildir, bazıları kokleaya bazıları da vestibüler sisteme daha fazla toksik etki gösterir (6). Streptomisin ve gentamisin çoğunlukla vestibülotoksik; amikasin, kanamisin ve neomisin ise daha çok kokleotoksik etkilidir. Tobramisinin ise toksik etkileri eşittir (2). Toksik etki ilacın kullanımından günler veya haftalar sonra ortaya çıkabilir. Genel olarak aminoglikozidlere bağlı %20 oranında kokleotoksik, %15 oranında da vestibülotoksik etki görülür. Aminoglikozidler primer olarak glomerüler filtrasyonla böbrekten atılırlar. Bu nedenle renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda ototoksik etkileri artar ve böyle durumlarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi drakars25@hotmail.com

nüşümlüdür, fakat kalıcı vakalar da bildirilmiştir (2). Bunun yanında konfüzyon, korku, psikiyatrik bozukluklar, görme ve konuşma bozukluğu diğer yan etkileridir (5).

Eritromisine bağlı bazı hastalarda tüm frekanslarda, bazı hastalarda da yüksek frekanslarda işitme kaybı gelişebilir (31). Eritromisine bağlı ototoksisite gelişen hastalarda işitme siniri, koklear nukleus ve süperior olivar kompleksin etkilenecek ABR'de I. ve III. dalgaların oluşmadığı gösterilmiştir (32).

Eritromisin ototoksisitesine karşı bazı önlemler alınmalıdır: Tedaviye başlamadan önce yaşlı, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda od-yogram yapılmalıdır. Eritromisin diğer ototoksik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Serum kreatinini 180 mol/L'nin üzerinde olan hastalarda günlük eritromisin dozu 1.5 gramı geçmemelidir (33).

Makrolid grubunun daha yeni bir antibiyotigi olan azitromisin de eritromisine benzer şekilde ototoksiktir. Azitromisine bağlı ilaç kesildikten sonra düzelen hafif-orta derecede sensörinöral işitme kaybı ve tinnitus görülebilir. Bazı hastalarda ise kalıcı ototoksisite bildirilmiştir (5).

### Deferoksamin

Beta talasemi major tedavisinde kullanılan deferoksamine bağlı olarak yüksek frekanslarda ileri derecede sensörinöral tipte işitme kaybı gelişebilir. İlaç dozu yüksek ve demir yükü düşük olan hastalarda daha fazla işitme kaybı olur (34). Önceki çalışmalarda gençlerde daha fazla ototoksisite görüldüğü belirtilirken güncel çalışmalarda yaş ile ilişki gösterilememiştir (5).

Talasemi major ve diğer hematolojik hastalıklara bağlı olarak düzenli kan transfüzyonu yapılan hastaların büyük bir kısmında subkutan veya iv olarak deferoksamin kullanılır. Bazı hastalarda ototoksisitenin önlenileceği gösterildiğinden deferoksamin tedavisi alan hastalar, özellikle de semptomatik işitme kaybı olanlar odyometri ile düzenli olarak takip edilmelidir (35).

Deferoksamin ototoksisitesinin önlenilebilmesi için serum ferritin düzeylerine göre doz ayarlanması yapılmalıdır. Ferritin düzeyi 2000 ng/mLden yüksekse deferoksamin dozu 50 mg/kg'ın altında olmalıdır. Ototoksisiteden en çok etkilenen fre-

kans 6 kHz olduğu için DPOAE ve odyometri ile özellikle bu frekans takip edilmelidir (5).

### Vankomisin

Vankomisin metisiline dirençli *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *Enterokok* nedenli endokardit gibi tedaviye dirençli enfeksiyonlarda kullanılan glikopeptid grubu bir antibiyotiktir. Oral emilimi zayıf olduğu için genellikle iv kullanılırlar (5). Vankomisinin işitme kaybı ve tinnitusa neden olduğu bildirilmiştir (2). Böbrek yetmezliği hastalarında, prematürelde daha dikkatli kullanılmalıdır (5).

Vankomisin ototoksisitesi ile ilgili çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur (2). Vankomisin başka ototoksik etkisi olan bir ilaçla birlikte kullanılmadığında kalıcı ototoksisiteye neden olma ihtimali düşüktür. Vankomisin kullanılan gebelerin bebeklerinde işitme kaybı izlenmemiştir. Geniş çaplı bir yenidoğan işitme taramasında ABR'de vankomisinin işitme üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Son zamanlarda vankomisin tedavisi alan yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada ise OAE'da işitme kaybı gösterilmiştir (5).

### Kaynakça

1. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, et al. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *J Audiol Otol.* 2018; 22 (2): 59-68. Doi: 10.7874/jao.2017.00360.
2. Lanvers KC, Zehnhoff DAA, Parfitt R, et al. Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101 (4): 491-500. Doi: 10.1002/cpt.603.
3. Watts KL. Ototoxicity: Visualized in Concept Maps. *Semin Hear.* 2019; 40 (2): 177-187. Doi: 10.1055/s-0039-1684046.
4. Campbell KCM, Le Prell CG. Drug-Induced Ototoxicity: Diagnosis and Monitoring. *Drug Saf.* 2018; 41 (5): 451-464. Doi: 10.1007/s40264-017-0629-8.
5. Rybak, L. P., Brenner, M. J. (2015) Vestibular and Auditory Ototoxicity. In Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, Valerie Lund, John K. Niparko, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas, Marci M. Lesperance (Eds.), *Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (6<sup>th</sup> ed., pp. 2369-2382). Canada: Elsevier Saunders.
6. Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol.* 2000; 5 (1): 3-22. Doi: 10.1159/000013861
7. Matz GJ. Aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol* 1986; 7 (2): 117-119.
8. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Risk factors of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis.* 1984; 149 (1): 23-30. Doi: 10.1093/infdis/149.1.23
9. Kros CJ, Steyger PS. Aminoglycoside- and Cisplatin-Induced Ototoxicity: Mechanisms and Otoprotective Stra-

- tegies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; pii: a033548. Doi: 10.1101/cshperspect.a033548.
10. Laurell G. Pharmacological intervention in the field of ototoxicity. *HNO.* 2019; 67 (6): 434-439. Doi: 10.1007/s00106-019-0663-1.
  11. Hellberg V, Wallin I, Eriksson S, et al. Cisplatin and oxaliplatin toxicity: Importance of cochlear kinetics as a determinant for ototoxicity. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101 (1): 37-47. Doi: 10.1093/jnci/djn418.
  12. Paken J, Govender CD, Pillay M, et al. A Review of Cisplatin-Associated Ototoxicity. *Semin Hear.* 2019; 40 (2): 108-121. Doi: 10.1055/s-0039-1684041.
  13. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 26 (10): 649-655. Doi: 10.1097/01.mph.0000141348.62532.73
  14. Peters U, Preisler-Adams S, Lanvers-Kaminsky C, et al. Sequence variations of mitochondrial DNA and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Anticancer Res.* 2003; 23 (2B): 1249-1255.
  15. Daldal A, Odabasi O, Serbetcioglu B. The protective effect of intratympanic dexamethasone on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137 (5): 747-752. Doi: 10.1016/j.otohns.2007.05.068
  16. Wake M, Takeno S, Ibrahim D, et al. Selective inner hair cell ototoxicity induced by carboplatin. *Laryngoscope.* 1994; 104 (4): 488-493. Doi: 10.1288/00005537-199404000-00016
  17. Husain K, Whitworth C, Somani SM, et al. Carboplatin-induced oxidative stress in rat cochlea. *Hear Res.* 2001; 159 (1-2): 14-22.
  18. Creavens PJ, Pendyala L, Petrelli NJ. Evaluation of alpha-difluoromethylornithine as a potential chemopreventive agent: tolerance to daily oral administration in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993; 2 (3): 243-247.
  19. Salzer SJ, Mattox DE, Brownell WE. Cochlear damage and increased threshold in alpha-difluoromethyl ornithine (DFMO) treated guinea pigs. *Hear Res.* 1990; 46 (1-2): 101-112.
  20. Rybak LP. Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993; 26 (5): 829-844.
  21. Comis SD, Rhys-Evans PH, Osborne MP, et al. Early morphological and chemical changes induced by cisplatin in the guinea pig organ of Corti. *J Laryngol Otol.* 1986; 100 (12): 1375-1383. Doi: 10.1017/s0022215100101161
  22. Tuzel IJ. Comparison of adverse reactions to bumetanide and furosemide. *J Clin Pharmacol.* 1981; 21 (11): 615-619.
  23. Marsh JD, Nesto R, Glynn MA, et al. Comparison of intravenous piretanide and furosemide in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1982; 4 (6): 949-954. Doi: 10.1097/00005344-198211000-00011
  24. Klinke R, Mertens M. Quantitative assessment of torasemide ototoxicity. *Arzneimittelforschung.* 1988; 38 (1A):153-155.
  25. Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide: an update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1995; 49 (1): 121-142. Doi: 10.2165/00003495-199549010-00009
  26. Ho T, Vrabec JT, Burton AW. Hydrocodone use and sensorineural hearing loss. *Pain Physician.* 2007; 10 (3): 467-472.
  27. Oh AK, Ishiyama A, Baloh RW. Deafness associated with abuse of hydrocodone/acetaminophen. *Neurology.* 2000; 54 (12): 2345. Doi: 10.1212/wnl.54.12.2345
  28. Liu AT, Brownell WE. Salicylate induced changes in outer hair cell lateral wall stiffness. *Hear Res.* 1999; 135 (1-2): 163-168.
  29. Day RO, Graham GG, Bieri D, et al. Concentration response relationships for salicylate-induced ototoxicity in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1989; 28 (6): 695-702. Doi: 10.1111/j.1365-2125.1989.tb03562.x
  30. Deer BC, Hunter DI. Salicylate ototoxicity in the chinchilla: a behavioral and electron microscope study. *J Otolaryngol.* 1982; 11 (4): 260-264.
  31. Sacristan JA, De Cos MA, Soto J, et al. Ototoxicity of erythromycin in man: electrophysiologic approach. *Am J Otol.* 1993; 14 (2): 186-188.
  32. Ikeda AK, Prince AA, Chen JX, et al. Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope.* 2018; 128 (1): 228-236. Doi: 10.1002/lary.26799.
  33. Schweitzer VG, Olson NR. Ototoxic effect of erythromycin therapy. *Arch Otolaryngol.* 1984; 110 (4): 258-260.
  34. Albera R, Pia F, Morra B, et al. Hearing loss and desferrioxamine in homozygous beta-thalassemia. *Audiology.* 1988; 27 (4): 207-214.
  35. Chiodo AA, Alberti PW, Sher GD, et al. Desferrioxamine ototoxicity in an adult transfusion-dependent population. *J Otolaryngol.* 1997; 26 (2): 116-122.