

Çok İlaça Dirençli Akciğer Tüberkülozlu Hastalarda Amikasin Tedavisinin Odyometri ile İzlenmesi

Önder Öztürk, Özlen Tümer, Özcan Avcı, Nalan Adıgüzel, Selahattin Öztaş, Hakan Solak, Melahat Kurutepe

Heybeliada Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarında amikasinin ototoksik etkisini odyometri ile izleyerek ototoksiteyi etkileyen faktörleri inceledik. Ocak 1999-Aralık 2001 yıllarında kliniğimizde yatarak ikincil çok ilaca dirençli tüberküloz (İkincil ÇİD-TB) tanısı konan ardışık 33 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 25'i erkek (medyan yaş=32), 8'i kadındı (medyan yaş=27.5). Hastalar tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında kulak çınlaması (tinnitus) ve işitme kaybı gibi yakınmaları olduğunda ve tedavi bittikten sonra odyometrik incelemeye gönderilerek elde edilen bulgular kaydedildi. Çalışmaya alınan 33 hastanın 23'ünde (%69.7) işitme kaybı saptandı. Bu hastaların 18'inde sensörinöral işitme kaybı, 5'inde iletişim tipi işitme kaybı saptandı. Hastaların yaşları ile işitme kaybı karşılaştırıldığında istatistiksel yönden anlamlı bulundu ($p<0.01$). Hastaların cinsiyetleri ile işitme kaybı yönünden de istatistiksel yönden anlamlı ilişki olduğu saptandı. Tedavi süresi ve toplam amikasin dozu ile işitme kaybı karşılaştırıldığı zaman istatistiksel yönden anlamlılık saptanamadı. İkincil çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarında amikasin ile tedaviye başlamadan önce hastaların ilacın yan etkileri yönünden bilgilendirilmeleri ve tedavi süresince odyometri ile izlenmeleri gerekmektedir. Özellikle yüksek frekanslarda erken dönemde saptanan desibel (dB) düşüşlerini sensörinöral işitme kaybının habercisi olarak yorumlayabiliriz.

Anahtar sözcükler: ikincil çok ilaca dirençli tüberküloz, amikasin, odyometri

Toraks Dergisi, 2002; 3(3): 289-295

ABSTRACT

Monitoring of Amikacin Induced Ototoxicity During the Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis

We aimed to study the ototoxic side effect of amikacin used routinely in the treatment of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) in our clinic. We studied 33 patients with secondary MDR-TB who had been treated in our clinic between January 1999-December 2001. Twenty five of the patients were male (median age=32) and 8 of them were female (median age=27.5). The patients were evaluated by audiometry before treatment with amikacin, during treatment whenever the patient had symptoms like tinnitus or hearing loss, and after treatment. Results were compared in each patient statistically. Among 33 patients we diagnosed hearing loss in 23 patients (69.7%), 18 of them having sensorineural hearing loss and 5 of them having conductive deafness. The relation between age and hearing loss was statistically significant ($p<0.01$). We also found statistically significant relation between sex and hearing loss, especially in men ($p<0.05$). But there was no statistically significant relation between the treatment period, dosage of amikacin and the degree of hearing loss ($p>0.01$).

Amikacin as being an ototoxic drug, the patients must be informed about its side-effects before starting the treatment in multidrug resistant tuberculosis. Detecting decibel losses in high frequencies by monitoring audiometry is important for early diagnosis of the sensorineural hearing loss induced by amikacin.

Key words: secondary multidrug resistant tuberculosis, amikacin, audiometry

Yazılma adresi: Dr. Önder Öztürk
Hızır Bey Cad. Küme Sok. Deniz Apt.
No:10/11 81080
Kadıköy, İstanbul
Tel: (0216) 566 39 68
Cep: (0532) 267 79 73
Faks: (0216) 351 19 94
e-posta: onderozturk@veezy.com

GİRİŞ

Mycobacterium tuberculosis ile ilişkili olarak farklı ilaç direnci şekilleri tanımlanmıştır. Geleneksel bilimsel tanımlama iki tip dirençten söz etmektedir; birincil ve edinilmiş. Birincil, daha önce tedavi uygulanmamış bir hastadan elde edilen suşta saptanan direnci anlatmaktadır. Edinilmiş daha önce ilaç tedavisi almış hastalardaki suşların direncini ifade etmektedir. Edinilmiş direnç olan ikincil çok ilaca dirençli tüberküloz (ikincil ÇİD-TB), en azından INH ve RIF'ye direncin olduğu olguları adlandırmada kullanılmaktadır. İkincil ÇİD-TB olgularında tedaviye çok ilaçla başlanmalıdır. Bu rejim mutlaka direncin sık olmadığı ilaçları, seyrek kullanılan bir enjeksiyonla verilen ilacı, örneğin kapreomisin, levofloksasin gibi bir kinolon ve egzotik bir ilacı, örneğin sikloserin ya da paraaminosalisilik asiti (PAS) içermelidir. İkincil ÇİD-TB olgularında enjeksiyonla verilen ilaç olarak en sık aminoglikozid grubu, özellikle amikasin kullanılmaktadır [1].

Aminoglikozidler, değişik *Streptomyces* türlerinden veya *Micromonospora* türü mikroorganizmalardan elde edilen antibiyotikler olup çok geniş oranda Gram (-) enterik bakterilere ve *Mycobacterium tuberculosis* karşı etkilidir. Aminoglikozidler geri dönüşsüz protein sentez inhibitörleridir. Ancak bakterisidal aktivite için esas mekanizma tam olarak belli değildir. Bir kez hücre içine girdiğinde özgül 30S-ribozomal alt ünitesi-ne bağlanır. (Streptomisin ise S12'ye bağlanır) [2].

Amikasin, doğal bir ilaç olan kanamisin A'dan elde edilen yarı sentetik bir aminoglikoziddir. Kanamisine göre daha az toksiktir. Yapısı ile ilgili bu özelliği ile gentamisin, kanamisin ve tobramisin gibi doğal aminoglikozidleri inaktive eden bakteriyel enzimlere dayanıklıdır ve dolayısıyla en geniş spektrumlu aminoglikoziddir. Her 12 saatte bir 500 mg amikasin enjekte edildiği zaman, serum tepe konsantrasyonları 10-30 µg/ml'dir [2].

M. tuberculosis suşları, ilaçlara dirençli olgularda, streptomisine dirençli, ancak amikasine duyarlıdır. Kanamisine dirençli olgularda çapraz reaksiyonla amikasine de direnç gelişebilir. Tüberküloz tedavisinde amikasin dozu, günde bir kez veya haftada iki, üç kez enjeksiyon yoluyla 7.5-15 mg/kg/gün verilir. Amikasin tek başına değil, duyarlı diğer ilaçlarla birlikte kullanılmalıdır [2].

Tablo I. Hastaların Lowenstein-Jensen besiyerinde ve BACTEC sonuçlarına göre direnç durumları

İlaçlar	Lowenstein-Jensen	BACTEC
INH	1	-
RIF	3	-
INH+ETB	1	-
RIF+SM	1	-
INH+RIF	4	3
INH+ETB+SM	-	1
INH+RIF+ETB	3	15
INH+RIF+SM	7	3
INH+RIF+ETB+SM	5	9

Diğer aminoglikozidler gibi nefrotoksik ve ototoksiktir. Ototoksisite, kendisini kulak çınlaması (tinnitus) ve yüksek frekanslarda işitme kaybı ile gösterir [2].

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1999-Aralık 2001 yıllarında kliniğimize yatırılan ve yapılan bakteriyolojik testlerle ikincil çok ilaca dirençli tüberküloz tanısı konulan ardışık 33 hasta çalışmaya alındı. Olguların hepsi en az 1-5 kez antitüberküloz tedavisi görmüş ikincil çok ilaca dirençli tüberküloz hastalarıydı.

Direnç sonuçları elde edilinceye kadar çalışmaya alınan hastaların 6'sına "yeni hasta protokolü" başlanırken diğer 27 hasta "yeniden tedavi protokollerine" alınarak tedavileri devam etti. Hastaların balgamları, Lowenstein-Jensen besi yerinde (33 hastanın 25'inde) ve BACTEC (33 hastanın 31'inde) yöntemiyle duyarlılık testleri açısından değerlendirildi (Tablo I'de gösterilmiştir). Hastalar hastanemizde yapılan Direnç Konseyi'ne gönderilerek Tablo II'de gösterilen tedavi rejimleri başlandı.

Tedavide kullanılan amikasinin intramusküler olarak 15 mg/kg/gün olacak şekilde haftanın beş günü verilmesi planlandı. Bir hastanın böbrekle ilgili yakınmaları nedeniyle amikasin dozunun 7.5 mg/kg/gün olacak şekilde haftanın beş günü verilmesi planlandı.

Hastalar tedaviye başlamadan önce veya başladıktan sonra ilk hafta içinde ve tedavi sırasında, özellikle yüksek frekanslarda işitme kaybının ilk belirtisi olan kulak çınlaması

Tablo II. Direnç Konseyi'nde hastalara başlanan tedavi rejimleri

İlaçlar	Hasta sayısı	Yüzde
PAS+Protionamid+Sikloserin+Ofloksasin +Amikasin	28	84.85
PAS+ Protionamid+Sikloserin+Ofloksasin+Amikasin+MPZ	1	3.03
PAS+ Protionamid+Sikloserin+Amikasin+Amoksisilin/klavulonik asit	1	3.03
PAS+ Sikloserin+Amikasin+ Amoksisilin/klavulonik asit+Ofloksasin +MPZ	1	3.03
Ofloksasin+Amikasin+RIF+ETB+MPZ	1	3.03
PAS+ Sikloserin+Amikasin+Amoksisilin+MPZ	1	3.03

Tablo III. Çalışmaya alınan 33 hastanın odyometrik sonuçları					
Hasta	Tedavi süresi (gün)	Toplam doz (g)	Kulak	Frekans (Hz)	Kayıp (dB)
1	148	74	Sol	8000	20
2	80	80	Her iki kulak	8000	50
3	124	84	Her iki kulak	8000	30
4	120	120	Sol	8000	50
5	125	125	Sol	8000	45
6	100	100	Her iki kulak	6000	45
7	120	120	Sol	4000	20
8	117	117	Sol	8000	30
9	132	132	Sol	4000	20
10	120	120	Sağ	8000	25
11	120	120	Her iki kulak	8000	20
12	140	140	Sol	6000	50
13	122	83	Her iki kulak	8000	20
14	104	104	Sol	4000	20
15	68	68	Her iki kulak	8000	20
16	64	64	Her iki kulak	6000	35
17	49	49	Her iki kulak	8000	40
18	104	104	Sol	8000	40
19	122	122	Sol	İleti tipi işitme kaybı	
20	120	120	Sağ	İleti tipi işitme kaybı	
21	120	120	Sol	İleti tipi işitme kaybı	
22	132	132	Her iki kulak	İleti tipi işitme kaybı	
23	84	84	Her iki kulak	İleti tipi işitme kaybı	
24	118	118		Normal	
25	121	121		Normal	
26	134	134		Normal	
27	120	120		Normal	
28	120	120		Normal	
29	95	95		Normal	
30	120	120		Normal	
31	120	120		Normal	
32	120	120		Normal	
33	42	42		Normal	

Elde edilen bulgular SSPS programında ki-kare, t-test, Levine'nin varyans analizi, korelasyon yöntemleri kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Elde edilen bulgular ışığında amikasin dozunun, tedavi süresinin, yaş, cinsiyet gibi faktörlerin odyometrik sonuçlar üzerindeki etkileri araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 33 hastanın 8'i kadın, 25'i erkekti. Erkek/kadın oranı 3.1/1'di. Kadın hastaların yaşı 19 ile 69 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 33.25 ± 15.71 idi (medyan=27.5). Erkek hastalar 18-68 yaşlarında olup, yaş ortalaması 33.76 ± 12.57 idi (medyan=32).

Çalışmaya alınan

yakınması olduğunda ve amikasin tedavisinin bitiminde kulak burun boğaz muayenesine gönderilerek odyometrik inceleme istendi. AC-33 Odyo cihazı, odyometri incelemelerinde kullanıldı, elde edilen sonuçlar kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrası yapılan odyometri sonuçları karşılaştırıldı.

Stephan A. Fausti ve arkadaşlarının çalışmalarında kullandıkları ototoksisite ölçütlerini kullandık [5].

Bu ölçütler şunlardır:

1. Herhangi bir frekansta 20 dB değişikliklerin olması.
2. Birbirini izleyen iki frekansta 10 dB ve daha önce yanıt alınmış birbirini izleyen frekanslarda yanıt kaybının olması

Bu ölçütlerin varlığında ototoksisite geliştiği kabul edilerek amikasin tedavisi sonlandırıldı.

33 hastanın hiçbirinde başvuru sırasında işitme ile ilgili yakınma yokken 23'ünde (%69.7) işitme kaybı saptandı. On sekiz hastada sensörinöral tipte işitme kaybı olurken beş hastada ileti tipinde kayıp olduğu saptandı. Sensörinöral tipte işitme kaybı olan 18 hastanın 10'unda tek taraflı, 8'inde iki taraflı işitme kaybı vardı (Tablo III).

Hastaların cinsiyetleri ile işitme kaybı karşılaştırıldığında erkeklerde işitme kaybı açısından anlamlılık olduğu saptandı (erkeklerin %66.7'sinde sensörinöral işitme kaybı saptandı), ancak kadın hastaların sayısının az olması nedeniyle istatistiksel yönden bir değerlendirme yapılamadı (Tablo IV).

Hastaların yaşları ile işitme kaybı karşılaştırıldığında, yaş ortalaması 37.57 ± 14.37 olup işitme kaybı yönünden anlamlı bulundu ($p < 0.01$). Erkek cinsiyetinde yaş ortalaması 38.18 ± 17.56 olup işitme kaybı yönünden anlamlı olarak de-

Cinsiyet		Bozukluk			Toplam
		Normal	İşitme Kaybı	İleti Kaybı	
Kadın	Sayı	2	6	-	8
	Cinsiyet	%25	%75	-	%100
	Bozukluk	%20	%33.3	-	%24.2
	Toplam	%6.1	%18.2	-	%24.2
Erkek	Sayı	8	12	5	25
	Cinsiyet	%32	%48	%20	%100
	Bozukluk	%80	%66.7	%100	%75.8
	Toplam	%24.2	%36.4	%15.2	%75.8
Toplam	Sayı	10	18	5	33
	Cinsiyet	%30.3	%54.5	%15.2	%100
	Bozukluk	%100	%100	%100	%100
	Toplam	%30.3	%54.5	%15.2	%100

		Kayıp	Sayı	Ortalama	SS	OSH	p
Tedavi süresi	Normal		10	111	26.03	8.23	
	İşitme Kaybı		23	110.22	25.24	5.26	p>0.01
Yaş	Normal		10	26.60	5.15	1.63	
	İşitme Kaybı		23	37.57	14.37	3.00	p>0.01
Tedavi dozu	Normal		10	111	26.03	8.23	
	İşitme Kaybı		23	103.57	25.21	5.26	p>0.01

ğerlendirildi ($p<0.05$). Sayıları az olduğundan aynı değerlendirme kadın hastalar için yapılamadı (Tablo V).

Tedavi öncesi odyometrik incelemelerdeki yüksek frekans dB değerleri ile (ortalama 20.76 ± 9.36) tedavi sonrasında bulunan dB değerleri (ortalama 38.64 ± 21.30) arasında artış olup, odyometrik inceleme açısından bakıldığında iki ölçüm arasında yüksek frekanslarda düşüş saptandı. Bu iki ölçüm arasındaki dB değişiklikleri 32.2 ± 7.32 olup ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<0.001$). Yaş ile dB değişikliklerini karşılaştırdığımızda dB'deki bu kayıplar da anlamlı bulundu ($p<0.01$) (Tablo VI).

Çalışmaya alınan 33 hastanın 27'si (%81.8) daha önce aminoglikozid türevi olan ve ototoksik etkileri bulunan streptomisini dirençli tedaviden önce kullanmışlardı. Bu hastaların 20'sinde (%87) işitme kaybı olup, 7'sinde işitme kaybı saptanmadı. Hastaların daha önce streptomisin kullanmış olmaları ile işitme kaybı yönünden farklılık saptandı, ancak hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (Tablo VII).

Tedavi süresi ile toplam amikasin dozu işitme kaybı yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak toplam dozun 120 g'ın üstü ve altı şeklinde gruplandırıp desibel kaybı ile karşılaştırdığımızda 120 g'ın üstü ve altındaki dozlar ile desibel kaybı oluşu-

mu açısından farklılık olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptandı ($p>0.05$) (Tablo VIII).

Çalışmaya alınan hastaların 9'unda (%27) tedavi sırasında kulak çınlaması yakınmaları olunca odyometri testine gönderildi. Odymetri testi sonucunda dört hastanın tedavisi kesildi, bir hastada tedavi dozu 7.5 mg/kg/gün'e inilerek devam etti, üç hastanın tedavisi haftada beş gün, 15 mg/kg/gün dozunda, bir hastanın ise haftada üç gün, 15 mg/kg/gün dozunda devam etti. Bu dokuz hastada sensörinöral işitme kaybı mevcuttu,

kulak çınlaması ile işitme kaybı yönünde anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Diğer dokuz hastada hiçbir yakınma olmadan amikasin tedavisini bitirmiş olmalarına karşın odyometrik incelemede yüksek frekanslarda desibel kaybı saptandı.

Bir hastada kulak zarının perforé olduğu saptanarak işitme cihazı önerildi. İleti tipi işitme kaybı olan bir hastada işitme kaybının otite bağılı olduğu saptandı.

TARTIŞIMA

Çok ilaca dirençli tüberküloz olgularının gün geçtikçe artması hem ülkemiz hem de diğer ülkeler için tüberküloz epidemiyolojisi açısından tehlike oluşturmaktadır. Buna karşın çok az oranda yeni antitüberküloz ilaçları tedavi protokolüne katılmaktadır. Şu anda minör ilaç (ikinci sıra) olarak adlandırdığımız ve dirençli olgularda kullandığımız ilaç sayısı da sınırlıdır. Uzun süreli tedavi protokolü uygulanan dirençli hastalarda kullanılan ilaçlara bağılı komplikasyonlar sıklıkla görülmekte ve ilacın kesilmesine veya ara verilmesine neden olmaktadır. Tüberkülozla mücadelede her ilaç değerli olup, komplikasyonları ne olursa olsun en aza indirip etkilerinden olabildiğince yararlanmamız gerekmektedir çünkü tüberküloz tedavisinde bir ilaçtan vazgeçmek gibi bir seçeneğimiz bulunmamaktadır.

Desibel Kaybı		Sayı	Ortalama	SS	OSH	p
Yaş	Sensörinöral işitme kaybı	18	39.56	15.14	3.57	p<0.01
	Normal+ileti tipi işitme kaybı	15	27.87	6.58	1.70	

Streptomisin kullanan hastalar		İşitme kaybı tipi		
Tedavi süresi	Hasta sayısı	Sensörinöral	İleti	Normal
60 gün	15	7	3	5
61-120 gün	8	5	2	1
121-180 gün	3	2	-	1
181-240 gün	1	1	-	-
Streptomisin kullanmayan hastalar		İşitme kaybı tipi		
	6	3	-	3

Toplam doz	Sayı	Ortalama	SS	OSH	p
Desibel Kaybı ≥120	18	12.78	18.65	4.4	p>0.05
<120	15	23.33	17.29	4.46	p>0.05

Aminoglikozidler Gram (-) bakterilere etkili ajanlar olup Amerika Birleşik Devletleri'nde günde dört milyon kişi bu ilacı kullanmaktadır. Aminoglikozidlerin yan etkileri nöromusküler blokaj, nefrotoksisite ve ototoksitedir. Nefrotoksisite aminoglikozid tedavisinin kesilmesiyle geri dönüşlü olup, ototoksisite geri dönüşlü değildir. Aminoglikozidlerde ototoksik etki tedavi süresine ve dozuna bağlıdır. Histolojik çalışmalarda sistematik hasarın başlangıçta kokleanın bazalinde başladığı ve apikale doğru ilerlediği gösterilmiştir. Bundan dolayı semptomatik işitme kaybı başlangıçta yüksek frekanslarda kayıpla başlar ve düşük frekanslardaki kayıp ile devam eder. Hasar aynı zamanda baziller membranın dış tüy hücrelerinden başlayıp iç tüy hücrelerine doğru ilerler. İç tüy hücrelerindeki hasar yoğun olursa, iç ve dış tüy hücrelerinin obliterasyonu ile sonuçlanabilir. Corti organının tamamen hasarı, *stria vascularis* kısmi hasarı ve sekizinci sinirin hasarı görülür. Klinik olarak ototoksisite işitmenin azalması ve kulak çınlaması olarak kendini belli eder [5].

Aminoglikozidlere bağlı işitme kaybı insidansı %0 ile 25 arasında değişmektedir [5]. Çalışmamızda 33 hastada bir aminoglikozid olan amikasin kullanıldı ve 18 hastada sensörinöral tipte işitme kaybı saptandı (%54.5). Lau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 105 hastanın 21'inde (%20) tek taraflı ve iki taraflı olmak üzere işitme kaybı saptandı. Ototoksitedeki farklılıklar anlamlı değildi. Dört hasta işitme kaybı veya kulak çınlamasından yakınmış olmasına karşın yalnızca bir hastada işitme kaybıyla odyometrik de-

ğişiklikler arasında paralellik bulunmuştu [3]. Yaptığımız çalışmada ise 9 hastada kulak çınlaması yakınması oldu. Kulak çınlaması ile odyogramdaki dB değişiklikleri arasında anlamlı ilişki bulundu (p<0.05). Yakınmalar üzerine yapılan odyogramda sensörinöral tipte işitme kaybı saptandığı için dört hastanın tedavisi kesildi. Diğer beş hastada başka tedavi protokolü oluşturulamadığından hastalar durumları hakkında bilgilendirildi ve bir hastanın tedavi dozu günde 500 mg'a düşürüldü, bir hastada haftada üç gün verilmesi uygun görüldü, üç hastada ise aynı dozda tedaviye devam edildi.

Aminoglikozid ototoksisitesini etkilediği düşünülen faktörler arasında yaş, tedavi süresi, ilacın toplam dozu, daha önce aminoglikozid kullanımı olup olmadığı ve aminoglikozid kan düzeyi bulunmaktadır. Lau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada işitme kaybı olan hastaların yaş ortalaması 39.4 yıl olup ototoksisite gelişmemiş grupla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır [3]. Lane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yaş ile ilgili olarak istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmamıştır [4]. Çalışmamızda ise işitme kaybı olan hastaların yaş ortalaması 37.57±14.37 olup, yaş ile işitme kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Yaşa bağlı sensörinöral işitme kayıplarının olabileceği ve bu işitme kaybının belli bir yaş aralığında olmadığı belirtilmektedir ki çalışmamızda hastaların yaşının 18 ile 69 arasında değişiyor olması bunu desteklemektedir. Hatta cinsiyet açısından baktığımızda da erkek cinsiyeti ile işitme kaybı arasında anlamlı ilişki saptandığı gibi yaş ortalaması yönünden baktığımızda da (38.18±13.56) işitme kaybı yönünden anlamlı ilişki saptandı (p<0.05). Çalışmamızda aynı zamanda yaş ile desibel kaybı arasında da anlamlı ilişki vardı (p<0.01).

Lau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ototoksik grup tedavi başına yüksek doz amikasin almaktaydı (15.5 g). Ototoksisite görülmeyen grup ise 10.5 g (tedavi başına) almaktaydı (p<0.0005) [3]. Lane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise odyometrik değişiklik olan hastalar (328 has-

tanın 11'i [%3.3]), odyometrik değişiklik olmayanlara göre iki kat fazla amikasin dozu almaktaydı (16 g/8.7 g) ($p<0.01$) [4]. Çalışmamızda ise tedavinin toplam dozu ile işitme kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamasına karşın 120 g'ın üstü ve altı şeklinde sınıflandırarak desibel kaybı ile karşılaştırdığımızda farklılık olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$). Tedavi süresi ile işitme kaybı arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı. Stephan A. Fausti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise işitme kaybının başlamasının kullanılan aminoglikozid dozu ile doğru bir şekilde tahmin edilemeyeceği belirtilmektedir [5].

Lau ve arkadaşları ile Lane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha önce aminoglikozid kullanımının amikasin ototoksitesitesi için kolaylaştırıcı olduğu belirtilmiştir, [sırasıyla ($p<0.05$), (%72.8) ($p<0.025$)] [3,4]. Çalışmamızda ise 33 hastanın 27'si (%81.8) daha önce streptomisin kullanmışlardı ve bu hastaların 20'sinde (%87) işitme kaybı saptandı. Yedi hastada ise işitme kaybı saptanmadı. Streptomisin kullanımının işitme kaybını, kullanmamış olanlara göre artırdığı saptanmakla birlikte, istatistiksel açıdan anlamlılık gösterilemedi.

Amikasin tedavisi ile yüksek frekanslarda dB'de düşüş saptanabilmektedir. Best ve Taylor, 15 dB'den 25 dB'ye kadar olan odyometrik kayıpları "anlamsız", 25 dB'den 40 dB'ye kadar olan kayıpları "hafif", 40 dB'den 55 dB'ye kadar olan kayıpları "orta", 55 dB'den 75 dB'ye kadar olan kayıpları "belirgin", 75 dB'den 90 dB'ye kadar olan kayıpları "ciddi" olarak sınıflamışlardır [4]. Bu ölçütlerin ışığında baktığımızda çalışmamızdaki 18 hastanın 6'sında hafif, 5'inde belirgin odyogram değişiklikleri olduğu görülür. Lau ve arkadaşları, kullandıkları dozun 1/3'ünü uygulayan Mayer ve arkadaşlarının çalışmasında 20 dB'lik işitme kaybı insidansının %15 olduğunu belirlerken, kendi çalışmalarında bu oranı %20 olarak bulmuşlardır [3]. Çalışmamızda ise, kullanılan toplam doz ve tedavi süresinin daha uzun olması göz önüne alınırsa, 20 dB'lik işitme kaybı %38 oranında saptandı. Stephan A. Fausti ve arkadaşlarının ototoksitesite için kullandıkları ölçütleri yukardaki çalışmaların ışığı altında kullandık. Bu ölçütler şunlardır;

1. 20 dB ve üzeri herhangi bir frekansta meydana gelen değişiklikler.
2. ardışık iki frekans arasında 10 dB ve üzeri değişiklikler veya daha önce yanıt elde edilmiş birbirini takip eden üç frekanstaki yanıtların azalması [5].

Çalışmamızda yüksek frekanslarda özellikle 8000 Hz'de (12 hastada %66.6) düşüşler saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası dB değişikliklerine bakıldığında dB olarak an-

lamlı kayıpların olduğu görülmüştür. A. Fausti ve arkadaşlarının çalışmasında, beş yüksek frekans değerini seçip odyogram incelemesinde bu frekanslardaki değişiklikleri izleyerek odyogram inceleme süresini azaltmanın, işitme kaybının erken dönemde saptanmasında yararlı olacağı belirtilmiştir. 8000 Hz ve üzeri beş frekans değerinde sıklıkla odyometrik değişiklikler saptandığı için bu değerler kullanılarak işitme kaybı yönünden değerlendirmenin erken yapılması ve izleme kolaylığı sağlanmaktadır [5].

Çalışmamızda, diğer araştırmacıların yaptıklarının ışığı altında değerlendirdiğimizde amikasin tedavisinin ototoksik etkisinin daha önce aminoglikozid kullanımı ile ilişkili olduğu, toplam doz ile işitme kaybı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile farklılıkların bulunduğu saptandı. Yukardaki araştırmalardan farklı olarak yaş ve cinsiyet ile işitme kaybı arasında anlamlı ilişkiler bulundu.

SONUÇ

1. Tedavi öncesi ve sonrası yapılan odyogramlarda, 18 hastada (%54.5) yüksek frekanslarda dB kaybı olduğu saptandı. Bu iki ölçüm arasındaki desibel değişiklikleri ileri derecede anlamlıydı ($p<0.001$).
2. Bu dB değişiklikleri (işitme kaybı) ile yaş arasında da anlamlı ilişki saptandı ($p<0.001$).
3. Hastaların cinsiyetleri ile desibel kayıpları karşılaştırıldığında, erkek hastalarda dB kaybı anlamlı düzeydeydi ($p<0.05$).
4. Tedaviye alınan 33 hastanın 27'si daha önce streptomisin kullanmış olduğu için, streptomisin kullanımı ile desibel kaybı karşılaştırıldığında farklılık olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlılık gösterilemedi.
5. Tedavi süresi ile toplam amikasin dozu işitme kaybı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
6. Toplam amikasin dozunun 120 g üstü ve altı şeklinde gruplandırılarak desibel kaybı ile karşılaştırılmasında farklılık saptandı, ancak istatistiksel anlamlılık gösterilemedi.
7. Hastaların 9'unda amikasin ile tedavi sırasında kulak çınlaması yakınması oldu. Kulak çınlaması ile desibel kaybı arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Bu yakınmaların özellikle 80 ile 85 g arasında olması dikkat çekicidir. Sensörinöral işitme kaybının ilk bulgusunun kulak çınlaması olduğu düşünülürse bu dozlarda amikasin tedavisi sonlandırılabilir veya doz ayarlanmasına gidilebilir; tedavi süresini 80-85 g doz düzeyine göre ayarlayarak tedavi dozu azaltılıp amikasin tedavisi planlanabilir. Bu dozlarda amikasinin, çok ilaca dirençli hastalarda etkililiğini araştırarak çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çok ilacı dirençli tüberküloz hastalarının tedavisinde en az bir ilacın damar yolu ile verilmesi gerektiğinden özellikle tercih edilen ilaç, bir aminoglikozid türevi olan amikasin dir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde amikasin yerine kanamisin tercih edilirken, amikasine direnç geliştiğinde kapreomisin tercih edilmektedir. Amikasin tedavisinde, tedaviye başlamadan önce hastaları, hastalık ve ilacın yan etkileri hakkında bilgilendirmek ilerde doğacak hukuki sorunların oluşmasını önleyebilir. Bundan dolayı amikasin tedavisi sırasında hastaların ototoksisite yönünden odyometri ile izlenmelerine özen göstermek gerekmektedir. Özellikle yüksek frekanslarda erken dönemde saptanan dB düşüşlerinin sensörinöral işitme kaybının habercisi

olarak yorumlanıp tedavinin yeniden düzenlenmesi veya sonlandırılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Iseman M. D. Klinisyen İçin Tüberküloz Kılavuzu. Çeviren: Dr. Şeref Özkara. Nobel Tıp Kitab Evi; İstanbul, 2002.
2. Kayaalp, O., Tıbbi Farmakoloji. 1991 altıncı baskı cilt 1: 734 - 752.
3. K. Lau, S. Young, E. Black, et al. Comparative efficacy and toxicity of amikacin/carbenicillin versus gentamicin/carbenicillin in leukopenic patients. The American Journal of Medicine 1997; 62: 959-66.
4. Z. Lane, E. Wright, C. Blair. Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin. The American Journal of Medicine 1977; 62: 911-8.
5. A. Fausti, A. Henry, I. Schaffer, et al. High frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. The Journal of Infectious Diseases 1992;165:1026-32.