

Kulak Burun Boğaz'a Toksik Etkenler

Prof. Dr. Hüsnü Özek

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı

Özet

Bu yazıda kulak burun boğaz alanında potansiyel olarak toksik olan farmasötik ajanlar özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Toksikite, kulak, burun, boğaz

Abstract

In this lecture pharmaceutical agents potentially toxic to the area of the ear, nose and throat, are briefly summarized.

Keywords: Toxicity, ear, nose, throat

Rinotoksik ilaçlar

Burunun yapı ve fonksiyonları topikal ve sistemik ilaç kullanımı ile etkilenebilir. Topikal olarak yaygın bir şekilde kullanılan vazokonstriktörler birinci sırada zararlıdır. Ayrıca kortikosteroidler, antibakteriyel ajanlar, antihistaminikler ve aromatik maddelerden astrenjanlar (doku ve damar büzenler) sorumlu tutulurlar. Sistemik etkisi için burna sürülen ilaçlar ve enfiye gibi kullanılanlar lokal zarar verebilir. Ayrıca sistemik alınan ilaçlarla lokal zarar oluşabilir. Tansiyon ilaçları, doğum kontrol hapları ve antikönlülzanlar bu durumdan sorumludur.

Topikal vazokonstriktörler

Dekonjestanlar: Vazomotor yapıyı ve fonksiyonları bozarak etkiler. En önemli sorumlu veya suçlu nafazolindir. Simpatomimetik vazokonstriktördür. Tavşan deneylerinde aşırı kullanımla skuamöz metaplazi geliştirmiştir.

Topikal antihistaminikler, antibakteriyel ve antiseptikler:

Bu konuda ciddi bir çalışma olmadığı gibi zaten yaygın bir kullanımı da yoktur. Ancak bu gibi ajanların deride kullanırken oluşturduğu reaksiyonların mukozada da etkileri olabileceği varsayımından hareket ediliyor.

Topikal kortikosteroidler: İritasyon, yanma ve hapsirik en sık rastlanan yan etkidir. Uzun süreli kullanımda kapillerler frajil hale gelip epistaksise yatkınlık oluşabilir. Sistemik kortikosteroid kullanımındaki gibi adrenal süpresyon ya da Cushingoid görünüm geliştiği bildirilmemiştir.

Enfiye gibi kullanılan tozlar, örneğin kromolin spreyin rinore yaptığı tespit edilmiştir.

Antihipertansifler:

Guanitidin, reserpin ve metil dopa, burun akıntısı ve tıkanıklığı yapabilir.

Antikolinergik ajanlar:

Thiazinarium ve oxyphenarium burunda kuruluk yapar.

Tablo 1. Ototoksitesi iyi aydınlatılmış antibiyotikler

İlaç	Vestibulotoksosite	İşitmeye toksisite	Toksik düzey
Erythromycin		evet	sadece IV yüksek doz
Gentamicin	%8.6	az	genellikle 2 hafta
Streptomycin	çok toksik	az	
Dihydrostreptomycin	az	çok toksik	
Tobramycin		az	Gentamisinden daha az toksik
Netilmicin		%2.4	
Amikacin		%13.9	
Neomycin	az	çok toksik	topikal damla
Kanamycin	az	çok toksik	
Etiomycin	orta derecede		
Vancomycin		orta derecede	Gentamisin ile sinerjistik
Capreomycin		evet	

Tablo 2. Genel olarak zararsız olduğu düşünülen antibiyotikler

Antibiyotikler
 Aztreonam
 Penisilinler
 Cephalosporinler
 Makrolidler (Azithromycin ve Erythromycin gibi), çok yüksek dozlar hariç

Tablo 3. Ototoksik diüretikler

İlaç	Vestibulotoksosite	İşitmeye toksisite	Yorum
Lasix (furosemide)	hayır	evet	nadiren önemli
Bumex (bumetanide)	hayır	evet	Lasix'ten daha az
Edecrin (ethacrynic acid)	hayır	evet	Lasix ile aynı

Kontraseptifler:

Rinit, burun akıntısı ve tıkanıklığı oluşturur.

Antikonvülzanlar:

Antiepileptik phenytion konkalarda hipertrofiye neden olarak obstrüksiyon oluşturur (5,6,7).

Ototoksik ilaçlar

Aminoglikozitler, Streptomisin, Dihidrostreptomisin, Neomisin, Viomisin, Framycetin, Vancomisin, Kanamisin, Gentamisin, Capreomisin, Tobramisin. Bu ismi geçen ilaçlar iç kulak için toksik ilaçlardır. Bir kısmı korti organına ve diğer bir kısmı da labirente etkili olmaktadır. Pa-

renteral verildiklerinde toksik etkileri çok yüksektir.

Streptomisin genellikle erişkinde vestibulo toksik ve çocuklarda ototoksik etki oluşturmaktadır.

Kanamisin ve neomisin en etkili kokleotoksik ajanlardır. Parenteral dışında eklem içine enjeksiyon, yara yıkamak, aerosol şeklinde uygulamanın, rektal ve kolon irrigasyonunda bile işitme kaybı yaptığı tespit edilmiştir. Kanamisin ototoksitesi önce yüksek frekans tinnitusu ile başlar ve arkasından işitme kaybı yerleşir. Bu irreversible (5,7) (Tablo 1,2).

Diüretikler:

Etacrinic acid: per oral veya parenteral kullanımını veya sonrasında nörosansoryel işitme kaybı gelişebilir. Sürekli değildir. Pillary 1969'da sürekli işitme kaybı tespit etmiştir.

Furesemid (lasix) intravenöz kullanımda kimine göre sürekli kimine göre geçici işitme kaybı olmaktadır (4) (Tablo 3).

Parazit ilaçları:

Hamilelikte düşük yaptırmak amacıyla alınan quinine, yine sıtmada kullanılan quinine ve chloroquine işitme kaybı yapar.

Salisilatlar: Per oral kullanımda işitme kaybı yapar. Reversibldır. Nadiren bu kayıp geç düzeler, tam olmayabilir veya tamamen kalabilir. Topikal olarak merhem şeklinde kullanımda bile işitme kaybı tespit edilmiştir.

Antiheparizan ajanlar: Hexadimetrine bromide (polybrene) kullanımında sensorinöral işitme kaybı olur. Bu ilaç hemodiyaliz sırasında heparinin etkisini azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.

Sitotoksik ilaçlar: Nitrogen mustard perfüzyon şeklinde kullanımında yaygın bir şekilde sensorinöral işitme kaybı görülmektedir (1,2) (Tablo 4).

Antikonvülzan ilaçlar: Yüksek dozda alınan phenytion denge bozukluğuna sebep olmaktadır. İlaç kesildiğinde düzeliyor. Bunun dışında antiepileptik olan ethosuximide (zarontine) ves-

tibulotoksiktir. Phenobarbitalm vestibülün beyin sapı ile bağlantısını etkileyerek denge bozukluğu ve vertigo oluşturabilir.

Kulağa kullanılan topikal ajanlar: bunlar dış kulak yoluna veya orta kulak ameliyatlarında orta kulağa tatbik edilen maddelerdir. Burada lokal olarak kullanılan ototoksik antibiyotikleri tekrar hatırlamakta fayda vardır. Ayrıca lokal olarak kullanılan damlaların içine destek madde olarak konan propylen glycol de ototoksik etkili maddedir. Orta kulak ameliyatlarında, stapedektomide kullanılan gelfoam ve bunun hazırlanmasında kullanılan formaldehid ameliyatın başarısızlığından sorumlu tutulmuştur. Chlorhexidine sterilizasyonu (hibitane) orta kulak ameliyatlarında başarısızlığın bir başka nedenidir.

Ototoksik sinerjizm: Ototoksik ilaçların birbirine yakın zamanlarda veya aynı anda alınmalarının ototoksisite olasılığını artırmakta olduğu tespit edilmiştir. Northern ve Nilges isimli araştırmacılara göre kanamisin ve sıtma için kullanılan ilaçların üç hafta ara ile kullanılmasında ototoksisite ortaya çıkmıştır. Darrouzet ve Lima Sobrino yüksek gürültünün ototoksik antibiyotik alanlarda daha zararlı olduğunu tespit etmişlerdir.

İlaçların iç kulağa ulaşma yolları:

Sistemik olarak veya kulak haricinde topikal olarak kullanımında ototoksik ilaçların labirent sıvılarına ulaşması kan yoluyla olmaktadır. Bu ilaçlar intratekal tatbik edildiklerinde toksik etkileri daha fazla olmaktadır. Serebrospinal sıvı ve peri-

Tablo 4. Bazı kemoterapötik ajanların ototoksik etkileri.

İlaç	Vestibulotoksisite	İşitmeye toksisite
Actinomycin		
Bleomycin		
Cisplatin	az	%69
Carboplatin		%1-10
Nitrogen mustard	evet	evet
Vincristine	evet	evet
DCM	evet	evet

lenf yoluyla etkili olmaktadır. Ayrıca stria vascularisten endolenfe direkt olarak geçiş olmaktadır.

Streptomisin orta kulağa lokal olarak tatbik edildiğinde perilenfe yuvarlak pencere membranı yoluyla geçer ve daha sonra endolenfatik bölgeye gelerek etkili olmaktadır.

Aminoglikozitlerin labirent sıvılarından atılımı sistemik kan dolaşımındaki atılımına göre daha yavaş olduğundan iç kulakta bir birikim olmakta, dolayısıyla toksisite oluşmaktadır.

Bütün bu yazılanların ışığında ototoksik potansiyeli olan bir ilaç kullanan hasta ototoksisite yönünden nasıl değerlendirilmelidir? Hastada bu gibi ilaçları kullandığı süre içinde tinnitus, dengezsizlik, vertigo ve işitme kaybı duygusu olursa derhal hekimine başvurması önerilir (5,6,7).

Larenkste toksik ilaçlar

Hemen hemen tüm ilaçların larenkse yan etkileri vardır. Pek çok zaman klinik olarak bir belirti görülmebilir. Ancak bu durum sesini kullanan kişiler için çok önemlidir. Burada yan etkileri olan ilaçları tek tek inceleyelim.

Antibiyotikler: Bazı kişilerde kuruluk, metalik tad, alerji ve mantar infeksiyonuna sebep olabilir.

Antiviral ajanlar: Herpes için kullanılan acyclovir, influenza için kullanılan amantidine ajitasyon, taşikardi dışında çok şiddetli xerostomia ve xerophania oluşturabilir. Bu yan etkiler ilacı kesmeyi gerektirebilir.

Antihistaminikler: Normal fonasyon için larenks içindeki mukozal nemlenmenin yeterli olması gerekir. Ancak antihistaminik kullanımında üst solunum yollarında kuruluk olur. Bu kuruluk ilaçtan ilaca ve kişiden kişiye farklı şiddetlerde etki gösterir. Antihistaminikler parasimpatolitik ajanlarla yani salgıyı azaltıp mukozal sekresyonu kalınlaştıran ilaçlarla alındığında daha zararlı olmaktadır. Ses kısıklığı kişinin alerjik hastalığından daha çok öne çıkmaktadır. Çoğu antihistaminikler asetilcholin antagonisti olup parasimpatolitik etkiyle viskositeyi artırır.

Diüretikler: Hipertansiyon nedeniyle alındığında yan etki olarak kuruluk oluşmaktadır.

Dekonjestanlar: Solunum yollarındaki yumuşak doku ödemi çözmek amacıyla topikal veya sistemik olarak kullanılırlar. Dekonjestanların etki mekanizması submukozal bölgedeki damarların hacimlerini ve çaplarını küçültürler. Bu dekonjestanlar pseudoefedrin ve inhalan olanlar norepinefrin içerirler. Burada ilacın en önemli yan etkisi rebound geliştirebilmesidir. Oral inhalerler dikkatle kullanılmalıdır. Sebebi etken maddeyi ileri itici gazlara karşı temas enflamasyonu gelişmektedir. Bu da mukozada kuruluk oluşturmaktadır. Steroidlerin uzun süreli kullanımında candida gelişebilir. Aerosol steroid kullananların %50'sinde disfoni gelişir.

Antitussifler: Codein içeren antitussifler sekresyonu azaltarak kuruluk yapar. Dextrometorphan ve nemlendirmede faydalı guaifenesin kullanılması kuruluğu önler.

Antihipertansif ajanlar: Hemen bütün antihipertansiflerin bir ölçüde parasimpatikommimetik etkisi olduğundan üst solunum yollarında kuruluğa neden olurlar. Reserpin vemetildopa grubu antihipertansiflerin çok sıklıkla kuruluk yaptığı tespit edilmiştir.

Antispazmodikler: H2 blokerleri reflü özofajiti önlemesi ve larengofarenjiti önlemesi bakımından faydalı olmasına rağmen bazen larenkste kuruluk yapabiliyor. Diğer sindirim sistemi ilaçlarından phenobarbital, propantheline bromide, belladonna alkaloidlerinden scopolamine ve atropin bariz kuruluğa sebep olur.

Vitamin C: Soğuk algınlığından korunmak amaçlı olarak yüksek dozlarda alınan C vitamini bazı kişilerde üst solunum yollarında kuruluk yapar.

Uyku hapları: Genellikle günün ilk saatlerinde üst solunum yollarında kuruluk yapar.

Analjezikler: Aspirin kullanımı ile trombosit fonksiyonu bozulur ve kanamaya eğilim artar. Sesin yanlış kullanımı ile vokal kordlarda

hemoraji olabilir ve ses bozulur. Ses sanatçıları aspirin kullanmamalı. Onun yerine asetaminofen uygun olur.

Hormonlar: Androjen preparatları özellikle meme kanserinin kemoterapisinde ve endometrioziste kullanıldığında ses değişikliğine sebep olur. Yüksek doz progesteron içeren doğum kontrol hapları androjen benzeri ses değişikliği yapar. Bu değişiklik ilacın kesilmesiyle düzelir.

Psikoaktif ilaçlar: Hemen bütün bu grubun ilaçları vokal kordların fizyolojisini bozar. Trisiklik antidepresanlar üst solunum yollarında kuruluk, gastroözofajiel reflü ve konstipasyon yapar.

Manide kullanılan lityum ağızda kuruluk yapar. Şizofrenide kullanılan nöroleptik ilaçların tamamında ağızda, kuruluk yapar (5,6,7).

Kaynaklar

1. Freilich RJ, Kraus DH, Budnick AS, Bayer LA, Finlay JL. *Hearing loss in children with brain tumors treated with cisplatin and carboplatin based high-dosed chemotherapy with autologous bone marrow rescue.* *Med Pediatr Oncol* 1996 Feb;26(2):95-100.
2. Golden L, Ahlgren JD, Kattah J, Smith JW, Sisk R, Deeb Z. *Cochleovestibular toxicity related to dichloromethoate.* *Cancer Invest* 1989;7(4):345-348.
3. Rybak LP, Husain K, Morris C, Whitworth C, Somani S. *Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity.* *Am J Otol* 21:513-520, 2000.
4. Rybak LP. **Furosemide ototoxicity: Clinical and experimental aspects.** *Laryngoscope* 1985 Sep;95(9 Pt 2 Suppl 38):1-14.
5. Melmon and Morelli, *Clinical Pharmacology; Fourth Edition*, 2000.
6. Timothy C Hain, *Ototoxic Medications. Otoneurology Education Index.*
7. Yıllar DO, *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Ders Notları.*