

STREPTOMİSİN TEDAVİSİNE BAĞLI OTOTOKSİSİTE VE NEFROTOKSİSİTE (Olgu Sunumu)

Ünal Şahin¹ Fehmi Döner² Ali Koşar³ Abdurrahman Arslan⁴ Veysel Tahan⁵

¹Yrd. Doç. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ABD, ISPARTA

²Yrd. Doç. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi, KBB ABD, ISPARTA

³Yrd. Doç. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, ISPARTA

⁴Arş. Gör. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi, KBB ABD, ISPARTA

⁵Arş. Gör. Dr. SDÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD, ISPARTA

Özet

Akciğer tüberkülozu nedeniyle tedavi görmekte olan ve tedavinin birinci ayında toksik etki için belirtilen doza va süreye bağlı olmadan streptomisine bağlı ototoksisite ve nefrotoksisite gelişen bir olgu sunuldu. İki ay süreyle takip edilen hastanın böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ilk hafta içerisinde düzelerken vestibülökohelear hasarda ikinci ayın sonuna kadar kaydadeğer bir düzelme görülmedi.

Anahtar kelimeler: Streptomisin, ototoksisite, nefrotoksisite.

OTOTOXICITY AND NEPHROTOXICITY DUE TO STREPTOMYCINE THERAPY (Case Report)

Abstract

In this report, a pulmonary tuberculosis case under treatment that developed ototoxicity and nephrotoxicity in the first month of treatment due to streptomycine but not due to determined dosage and duration is presented. The patient was followed for two month; while the renal functions of the patient improved in the first week, a significant improvement in vestibulocochlear functions was not observed at the end of second month.

Key words: Streptomycine, ototoxicity, nephrotoxicity.

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerden olan streptomisinin özellikle iç kulak ve böbrek üzerine yaptığı toksik etkiler henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte bir takım hipotezler öne sürülmüştür. Başlangıçta iç kulak hücrelerinin antibiyotige özel bir duyarlılığı olduğu düşünülürken, daha sonraları iç kulak sıvılarında streptomisinin aşırı şekilde biriktiği saptanmıştır (1). Daha sonraki yapılan çalışmalarda bu görüşün de tek başına streptomisin ototoksisitesini açıklamakta yetersiz olduğu bildirilmiştir (2). Bugün hala tüberküloz tedavisinde sıklıkla kullanılan streptomisinin toksik etkinliği, verilen günlük ve total doza, veriliş yoluna ve şekline, diğer ototoksik ve nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanılıp kullanılmadığına, hastanın yaşına, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının durumuna, kişisel duyarlılığa ve daha önceden varolan böbrek ve kulak patolojilerine bağlı olarak artmaktadır (3-

5). Streptomisin nefrotoksisitesi böbrek tubulus hücrelerinde zedelenme ile kendini gösterir. Bu etkiye bağlı olarak akut tübüler nekrozu taklit eden bir klinik tablo oluşur. Kan üre azotu ve serum kreatinin düzeyleri yükselir. Nefrotoksik etkileri, ototoksik etkilerinin aksine çoğu zaman geçici niteliktedir.

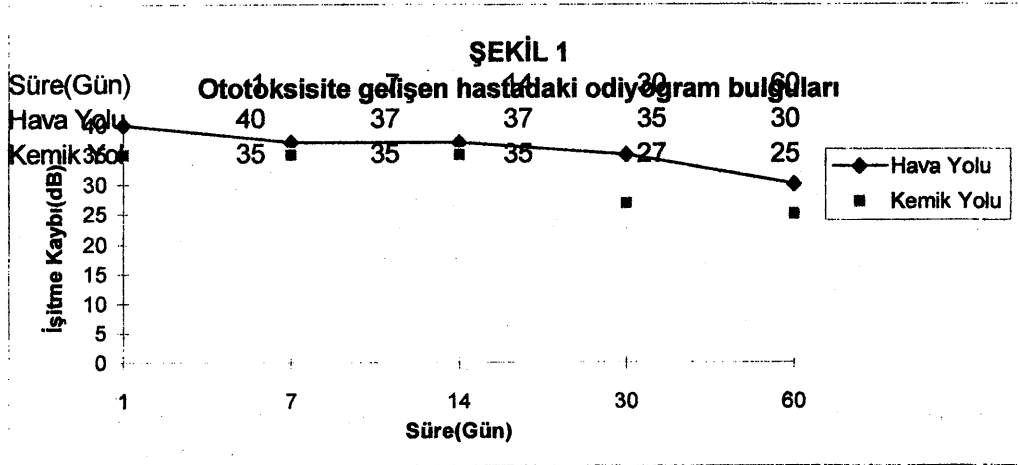
Bu çalışmada, streptomisin kullanımına bağlı olarak ototoksisite ve nefrotoksisite gelişen bir olgu sunuldu.

Olgu sunumu

Akciğer tüberkülozu tanısıyla tedavi görmekte olan, 37 yaşında erkek hasta, denge bozukluğu, işitmede azalma ve toksik nefropati bulgularıyla Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye kliniğine yatırıldı. Başka bir merkezde 1 ay süreyle antitüberkülo tedavinin (streptomisin

1gr + isovit 300 mgr + rifampisin 600 mgr + pirazinamid 1500 mgr/gün) uygulandığı saptandı. Ancak, tedavinin birinci ayında olguda denge bozukluğu, işitme kaybı ve kan tetkiklerinde böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmüştür. Hastanın nedeniyle merkezimize sevk edilmiştir. Hastanın sağıtımı Göğüs Hastalıkları, Kulak Burun Boğaz ve İç Hastalıkları Anabilim Dallarınca koordineli olarak yapıldı. Kan biyokimyasında BUN: 62 mgr/dl (n: 8-18 mgr/dl), serum kreatinin seviyesi: 6,5 mgr/dl (n: 0.5-1.2 mgr/dl) idi. Karaciğer enzimleri ve diğer tetkikler normal sınırlarda idi. Kreatinin klirensi 28 ml/dk (n: 70-125 ml/dk) olarak saptandı. Posteroanterior akciğer grafisinde sol orta ve alt zonlarda heterojen gölge koyuluğunda artış vardı. Hastanın streptomisin ve diğer tüberküloz ilaçları derhal kesilerek, hidrate edildi (1000 cc % 5 Dextroz + 1000 cc % 0,9 NaCl /gün). Hastanın 10 gün sonraki kontrol biyokimyasında BUN: 16 mgr/dl, serum kreatinin seviyesi 1.0 mgr/dl ve kreatinin klirensi 90 ml/dk olarak bulundu. Hastanın takibi boyunca ilk ay 3

günde bir daha sonra haftada bir pür tone odyogram, Sisi ve Tone Decay testleri yapıldı. Hastanın her iki kulağında hava yolunda 40 dB ve kemik yolunda 35 dB olmak üzere sensorinöral işitme kaybı saptandı. Vestibüler fonksiyonu değerlendirmek için romberg, yürüme, postpoiting, dismetri, disdiadokokinezi ve unterberger testleri yapıldı. Testlerde her iki tarafa ve geriye doğru denge bozukluğu saptandı. Sisi değerleri normal sınırlarda, Tone decayda ise tüm ölçümlerde hafif kohlear patolojiyi gösteren bulgu (sağ kulak 25 ve sol kulakda 20 dB) elde edildi. Hastaya streptomisin kullanımına bağlı olarak gelişen vestibülokohlear sistemi ve böbrekleri tutan toksisite tanısı konuldu. Tedavi sonrasında böbrek fonksiyonları ilk 10 gün içinde normale döndü. İki ay boyunca elde edilen odyogram sonuçları şekil 1'de gösterildi. Sensorinöral tipde işitme kaybı, en son takip edilen 2. ay sonunda hava yolunda 30 dB ve kemik yolunda 25 db olmak üzere kaldı.



Şekil 1. Ototoksisite gelişen hastadaki odyogram bulguları

Tartışma

Streptomisin kullanımı esnasında ototoksisite ve nefrotoksisite, kullanım süresine bağımlı veya bağımsız olarak gelişebilmektedir. Streptomisin kullanımına bağlı işitme kaybı, ilaç kesildikten sonra da ortaya çıkabilir. Bu nedenle streptomisin tedavisi sırasında odiyometrik kontroller yapılarak işitme takibi yapılmalıdır. Odiyometrik çalışmalarda streptomisine bağlı ototoksisite insidansı % 25'leri bulmaktadır (6). Olgumuzda da streptomisin tedavisi esnasında işitme azalmasının saptanmasıyla ilaç tedavisine son verilmiştir. Wilson ve arkadaşlarının (7) yaptığı bir çalışmada, enterokokkal endokardit nedeniyle streptomisin

tedavisi gören hastaların % 20'sinde vestibüler toksisite saptanmıştır. Yüksel ve arkadaşlarının (8) 142 kişilik bir seri üzerinde yaptığı çalışmada vakaların % 20'sinde streptomisine bağlı sensorinöral işitme kaybı tesbit edilmiştir. Yedikule göğüs hastalıkları merkezinde yapılan bir çalışmada ise streptomisin kullanan 42 kişinin 4'ünde (% 9,4) ototoksisite saptanmıştır (9).

Streptomisin kullanımına bağlı olarak gelişebilen nefrotoksik etkiler geçici niteliktedir. Ototoksik etkilerden işitme kaybı, önceleri hafif daha sonra total işitme kaybına dönüşerek kalıcı olabilir. Vestibüler bozukluklar ise genellikle streptomisin kesildikten sonra azalarak kaybolur. Olgumuzun böbrek fonksiyonları ilk 10 gün

sonunda tamamen düzelmesine rağmen, işitme kaybında 2. ay sonunda yaklaşık 10 dB'lik iyileşme sağlanmasına rağmen tamamen düzelmemiştir.

Streptomisine bağlı ototoksisite ve nefrotoksisite gelişimi ile alınan total streptomisin miktarının ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bunun yanında literatürlerde, alınan streptomisin miktarı ile ototoksisite arasında bağlantı kurulamayan çalışmalar da vardır. Yüksel ve arkadaşları (8), 52 yaşında bir hasta 215 gr streptomisin kullanmasına rağmen işitme kaybının ve vestibüler fonksiyon bozukluğunun gelişmediğini bildirmişlerdir. Günümüzde, büyük tüberküloz tedavi merkezleri genellikle streptomisin kullanım güvenilirlik dozu olarak toplam 60 gr. kabul etmektedir. Olgumuzda ise, toksik etkilerin doza ve süreye bağlı olarak geliştiğini bildiren literatürlerin aksine daha kısa süreli ve az dozda kullanılmasına rağmen toksik etkiler ortaya çıkmıştır. Bizim olgumuzda, tüberküloz tedavi merkezlerince zaman ve doz açısından güvenli kabul edilebilir durumda olmasına rağmen, hem nefrotoksik hemde ototoksik yan etkiler ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak, tüberküloz vakalarının sıkça görüldüğü ülkemizde özellikle akut dönemde streptomisin kullanımı oldukça yaygındır. Olgumuz da görüldüğü gibi streptomisin toksisitesi her zaman doza ve süreye bağımlı olmayabilir. Bu nedenle streptomisin tedavisi yapılan hastaların düzenli odiyometrik ve vestibüler testlerinin yapılması ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi, toksik etkilerin önlenmesinde önemli katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

- 1- Rybak PL. *Effects of toxic agents. In otolaryngology-Head and Neck Surgery*.Ed: Cummings CW. *Otol Head Neck Surg, 2.nd Edition. St. Louis: Mosby-Year Book 1986; 2943-64.*
- 2- Henley CM, Schacht J. *Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in inner ear fluids and their relationship to ototoxicity. Audiology 1988; 23:137-9.*
- 3- Brown RD, Feldman AM. *Pharmacology of hearing and ototoxicity. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1978; 18:233.*
- 4- Benneett WM. *Drug therapy in renal failure: dosing guidelines for adults. Ann Intern Med 1983; 93:62.*
- 5- Tran Ba Huy P, Deffrennes D. *Aminoglycoside ototoxicity influence of dosage regimen on drug uptake and correlations between membrane binding and some clinical features. Acta Otolaryngol 1988; 105:511.*
- 6- Moore RD, Smith CR, Lietman PS. *Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. J Infect Dis 1984; 149:23-30.*
- 7- Wilson WR, Wilkowski CJ, Wright AJ. *Treatment of streptomycine-susceptible and streptomycine-resistant enterococcal endocarditis. Ann Intern Med 1984; 100:816-23.*
- 8- Yüksel T, Almaç A, Müderris S. *Streptomisin sağıtımı sırasındaki odiovestibüler değişiklikler. Türk Otorinolarenoloji Derneği XV. Milli Kongresi, İstanbul: Çeltüt Matbaacılık, 1982; 225-31.*
- 9- Kıyık M, Yiğit U, Koşar F. *Erişkinlerin taze akciğer tüberkülozu tedavisinde isoniazid, rifampisin, morfozinamid'e ek olarak randomize verilen etambutol- streptomisinin ilaç toksisitesi bulguları. XXII. Uluslararası Ortadoğu Bölgesel Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi, 2. özel sayı, İstanbul: Ekim 1986: 48.*

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Ünal Şahin
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

32040-İSPARTA

Tel: 0-246-232 66 57-8-9

Fax: 0-246-218 01 63