

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA İNDOMETASİN OTOTOKSİSİTESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Cenk EROL

T. C.	
DİCLE ÜNİVERSİTESİ	
KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0079049
Tasnif No.	617.8
	ERL
	1990

Ö N S Ö Z

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalında ihtisasım süresince "Romatoid Artritli Hastalarda İndometasin Ototoksitesitesi" konusunu bana vererek üzerinde araştırma olanağı sağlayan ve her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen, klinik çalışmalarımda devamlı teşvik edici ve yönlendirici değerli Hocam, Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Mehmet DEMİREL'e sonsuz teşekkür ve minnet duygularımı sunmayı bir görev biliyorum.

Ayrıca Öğretim Üyelerimiz Yrd. Doç. Dr. İsmail TOPÇU'ya, Yrd. Doç. Dr. Faruk MERİÇ'e, klinik çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, klinik personeline ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniği Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunmak isterim.

Diyarbakır-1990

Dr. Cenk EROL

G İ R İ Ő

En kıymetli duyumuz olan işitme duyusunun azalması veya kaybı son derece önemli psikolojik sorunların ortaya çıkmasına sebep olmakta ve sonradan işitmesi kaybolan şahıslar çevresel ilişkilerinde bir çok zorluklarla karşılaşmakta ve ruhi bunalımlar geçirmektedir.Çoğu kez sinirsel işitme kayıplarında tıbbi ve cerrahi tedavi de çok iyi sonuçlar vermemektedir.İşitme cihazı ile işitme rehabilitasyonu yapılabilen şahıslarda bile,gerek işitme cihazını taşıma güçlüğü gerekse hastanın ruhen cihaz taşımaya kendini alıştıramaması nedeniyle bir çok önemli psiko-sosyolojik nedenler ortaya çıkmaktadır.Tüm bunlardan dolayı işitme kaybı oluşmadan gerekli tıbbi ve çevresel önlemler almak suretiyle,işitme kaybının meydana gelmesini önlemek,bu konu ile ilgilenen herkesin üzerine düşen son derece önemli bir görevdir.

Yukarıda kısaca değindiğimiz problemler nedeniyle ilaçlara bağlı ototoksisite,biz hekimler açısından ayrı bir öneme haizdir.Bu yüzden özellikle Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniğinde yaygın olarak kullanılmakta olan nonsteroid anti-inflamatuar drogların bir kolu;indometasinin kulağa ait yan etkilerini araştırmayı uygun gördük.Daha evvel direkt bu

konu üzerinde herhangi bir çalışmaya rastlayamamamız,kaynak açısından zorluklarla karşılaşmamıza neden olmasına karşılık, bu konu üzerindeki ilk araştırma olması ve ileride referans olabileceği düşüncesiyle,eldeki olanaklar kapasitesinde ayrı bir itina ve şevkle hazırlamaya çalıştık.

Araştırmamız Dicle Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniğinde yatarak tedavi gören 32 hasta üzerinde yapıldı.1987 A.R.A.kriterlerine göre klasik romatoid artrit tanısı konan ve değişik sürelerde indometasin kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastalar ilk görüldüklerinde koklear ve vestibüler testler yapılarak,indometasinin kulağa ait etkileri araştırıldı.Daha sonra aralıklı olarak aynı hastalar,bir veya birkaç kez aynı testlere tabii tutularak,kulağa ait bulgulardaki değişiklikler ortaya konmaya çalışıldı.

GENEL BİLGİLER

KULAK ANATOMO-FİZYOLOJİSİ

İşitme organı temporal kemik içine yerleşmiş,görevleri ve yapıları birbirinden farklı üç parçadan oluşur;dış kulak, orta kulak,iç kulak.

- Dış kulak: Kulak kepçesi(auricula) ve dış kulak yolu(meatus acusticus externus) olmak üzere iki kısımdan oluşur.Kulak kepçesi,iskeletini yapan kıkırdak ve kıkırdağın üzerini sıkıca örten perikondrium ile en üstteki deriden ibarettir.Kepçenin alt tarafında kıkırdak ihtiva etmeyen lobulus kısmı bulunur(10, 19,32).Dış kulak yolu konkadan kulak zarına kadar olan uzunluğu içine alır.1/2 dış kısımda kıkırdak,1/2 kısımda(iç) kemik - tir.Yağ bezleri ve kıl folikülleri,ter ve serümen bezleri yan- lız dış kulak yolunun kıkırdak bölümünde bulunur.Dış kulak yolunu kaplayan deri,dış kulak yolundan sonra kulak zarının dış tabakasını teşkil etmek üzere zara doğru uzanır(1).

- Dış kulak fizyolojisi: Aurikulanın görevi ses dalgalarını toplamak,büyütmek ve sesin geldiği yönü tayin etmektir.Dış kulak yolu ses dalgalarını kulak zarına kadar iletmeye yarar (4,32).

- Kulak zarı(Membrana tympani): Orta kulak boşluğunu dış

ortamdan ayıran fibröz bir perdedir, etrafındaki fibro-kartilaj yapılı timpan halkası(annulus tympanicus) vasıtasıyla sulkus timpani içerisine yerleşmiştir. Timpanik halka üstte noksan olup, buraya 'Rivinus' çentiği denir(1,4). Timpan zarın yüksekliği 9mm, eni 8mm ve kalınlığı 1/10mm kadardır. Orta kısım içeriye doğru çöküktür ve umbo adını alır. Umbodan yukarıya doğru manibrium malleinin kabarıklığı görülür. Reflektörle kulak zarına bakılınca tepesi umboda olan ve aşağıya doğru uzanan 3 köşeli bir ışık röllesi alınır. Buna politzer üçgeni denir. Zarin 3/4 alt kısmında timpanik sulkusa yapışan gergin kulak zarı bölümüne pars tensa, 1/4 üst kısmında rivini bölgesine yapışan gevşek bölümüne ise pars flaksida(schrapnell zarı) ismi verilir. Üst kısımda timpanik halka noksan olduğu gibi, ortadaki fibröz tabakada yoktur(4,10).

- Orta kulak(auris media): Orta kulak boşluğu(cavum tympani), tuba öztaki, antrum mastoideum ve mastoid selüllerden oluşur. Orta kulak boşluğu; epitimpanum, mezotimpanum ve hipotimpanum olmak üzere 3 bölüme ayrılır ve içinde şu oluşumlar bulunur(31):

kemikçik zincir - malleus, incus, stapes

2 adale - M. stapedius, M tensor timpani

3 sinir - N. facialis, chorda timpani, timpanik plexus.

- Orta kulak fizyolojisi: Orta kulağın fizyolojik olarak 2 görevi vardır; 1-Ses titreşimlerini iç kulağa iletmek

2-İç kulağı şiddetli ses titreşimlerinden korumak.

Ses dalgaları corti organına kadar iletilmelidir. Bu mekanik olay ses enerjisi yoluyla sağlanır. Buna "conduction" denir. Corti organında biokimyasal olaylarla, tıpkı elektrik

enerjisinin bir ampulde ışık enerjisine dönmesi yahut ses titreşimlerinin bir mikrofonda elektrik enerjisine dönmesi gibi, ses enerjisini sinir enerjisi haline dönüştürür. Bu olaya "transduction" ismi verilir. Corti organı ile ilgili her sinir lifi kendisine gelen uyarıları iletir. Bunada "neural coding veya relay " denilmektedir. Tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Buna ise "cognition veya association" denir.

Orta kulak birinci fazda görev alır. Kendisine gelen ses titreşimlerini iç kulağa geçirir ve perilenfe aktarır. Perilenfin fiziksel niteliği suyunkiyile aynıdır. Ses dalgaları ortam değiştirirken bir kısmı geçeceği ortama çarparak geri döner, kalan kısmı ise diğer ortama geçer. Sesin bir ortamda yayılması, ortamın partiküllerinin göstereceği dirençle bağlıdır. Buna "akustik rezistans" denir. Suyun akustik rezistansı 160.000, havanınki ise 42 dir. Bu ikisi formüle edilecek olursa, havadan suya geçen enerji miktarı 0,001 olacaktır, yani havadan suya gelen ses dalgalarının 1/1000 i suya geçebilecek ve geri kalan 999/1000 u geri dönecektir. Buda logaritmik olarak 30dB'lik bir kayıp demektir. Orta kulak bir amplifikatör görevi yaparak, kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki yüzey farkı (20/1) ve kemikçiklerin kuvvetlendirici etkisi (1,3) sayesinde, bu 30dB'lik kaybı telafi eder.

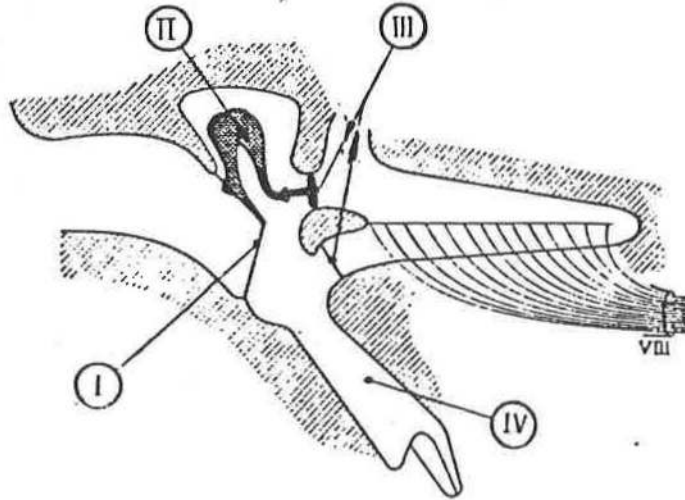
Normal bir orta kulak; ses titreşimlerini alan kulak zarına, ses titreşimlerini iç kulağa ileten kemikçiklere, normal çalışan pencerelere ve zarın iki tarafındaki hava basıncını dengeleyen bir tubaya sahip olmalıdır (Şekil:1).

Kemikçikler sisteminin önemli bir özelliği; ses titreşim-

lerinin stapes tabanına ve yuvarlak pencereye aynı anda gitmesini önlemesidir. Ses titreşimleri, kemikçikler yolu ile oval pencereye, orta kulak boşluğundaki hava ilede yuvarlak pencereye iletilir. Ancak bu iki titreşim arasında faz farkı vardır ki buna "dephasage" denir.

Orta kulağın ikinci görevi de iç kulağı şiddetli ses titreşimlerinden korumaktır. Bu görevi iki yolla gerçekleştirir:

- 1- Havalı boşluk olduğu için tampon görevi yaparak travma etkisini azaltır.
- 2- M.tensor timpani ve M.stapedius, şiddetli seslerle refleks olarak kasılır ve şiddetli ses titreşimlerinin iç kulağa geçmesini engeller(1,6).



Şekil:1 -Normal bir orta kulağın dört ana fonksiyonu

I -Sağlam titreşen zar.

II -Kemikçikler.

III-Ayrı fazda çalışan pencereler.

IV -Açık tuba.

- Pencerelelerin rolü: Ses titreşimlerinin bazal membrana geçebilmesi, bu membranın çevresindeki perilenfin titreşmesiyle olanak kazanır. Titreşimin bazal membrana geçebilmesi için, bu membranın her iki tarafında birer pencere bulunması gereklidir. Bu pencereler oval ve yuvarlak pencerelerdir. Wever ve Lavrence'in deneylerine göre; ses hem oval hemde yuvarlak pencere ile perilenfe geçmektedir. Kulak zarının titreşimleri kemikçikler yolu ile oval pencereye, hava yolu ilede yuvarlak pencereye gelirler. Her iki ses dalgası arasında iletim hızı yönünden faz farkı ortaya çıkar (dephasage). Oval ve yuvarlak pencereye aynı anda ve aynı şiddette ses dalgaları göndererek, koklear potansiyel ölçüldüğünde; elde edilen potansiyelin en düşük, farklı fazda ses dalgaları gönderildiğinde; elde edilen potansiyelin en yüksek olduğu görülür (Wever, Lavrence). Normal kişilerde bunun önemi azdır, çünkü ses dalgaları kemikçikler yoluyla kuvvetlenerek iç kulağa geçerler. Hava yolu ile yuvarlak pencereye gelen ses dalgaları ise bu olanaktan mahrumdur. Pencerelelerin asıl önemi, zarı perfore ve kemikçik zinciri eksik olanlarda ortaya çıkar. Bu durumda ses dalgaları her iki pencereye hava yoluyla geçeceğinden faz farkı oluşmayacak ve sıvıların hareketi birbirini yokederek işitme düşecektir.

Sonuç olarak orta kulak normal ise pencerelerinin rolü ikinci plandadır. Kulak zarı perfore ve kemikçik zinciri eksikse pencerelerinin ayrı fazlarda çalışmasını sağlamak işitme bakımından önem kazanır (1,4,6).

- Tubanın etkisi: Zarın normal titreşebilmesi için iki taraftaki hava basıncının eşit olması gerekir. Tuba öztaki dış ortamdaki

basınç ile orta kulaktaki hava basıncını dengeliyerek normal duruma getirir. Normal kişilerde dış kulak yolundaki hava basıncının, orta kulağa göre pozitif veya negatif olması işitmeyi azaltır. Bu azalma pes seslerde fazla, tiz seslerde daha azdır. Hava basıncındaki değişiklikler, kemik yolu ile iletimi etkilemez veya az etkiler, fakat hava yolu ile iletim önemli derecede etkilenir(1,6,19).

- İç kulak(auris interna): İşitme ve denge ile ilgili reseptörlerin bulunduğu kısımdır ve temporal kemiğin petroz bölümünde yerleşmiştir. Yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulakla, aquaeduktus koklea ve vestibüli yoluyla kafa içine bağlantılıdır. Anatomik olarak kemik(periotik) ve zar(otik) labirent olmak üzere iki kısımdan oluşur. Zar labirent şekil bakımından, kendisini her taraftan saran kemik labirente uyar, arada kalan aralıklar perilenf adı verilen sıvı ile doludur. Zar labirent ise endolenf ihtiva etmektedir.

Kemik kapsül 3 parçadır:

- 1-Arkada 3 yarım daire kanalı,
- 2-Ortada vestibül,
- 3-Önde salyangoz şeklinde koklea.

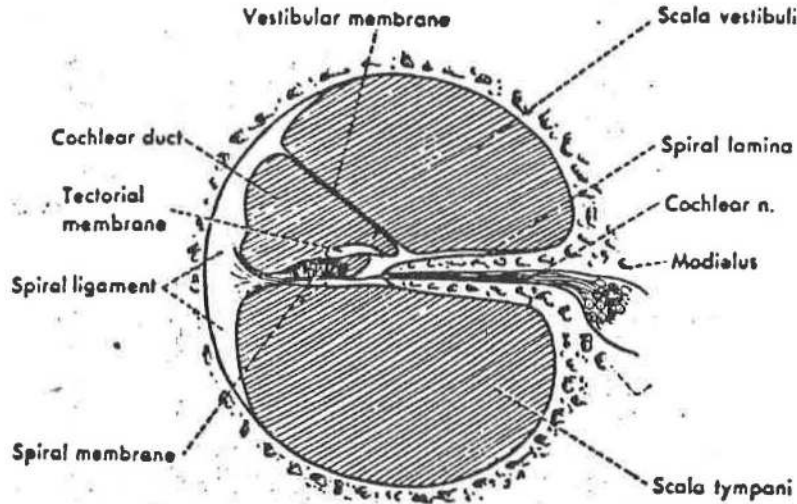
Yarım daire kanalları, horizontal(lateral), superior (anterior) ve posterior olmak üzere 3 tanedir. Her kanalın ön ucu genişleyip ampullayı teşkil ederler. Her ampulun iç yüzünde crista ampullaris adını alan sinirsel epitel vardır ki bunlar n. vestibüli'nin rami ampullae dallarının başladığı yerlerdir. Bu epitelin titrek tüycükleri, üzerini örten ve kupula adı verilen jelatinöz bir tabaka içine gömülüüdür. Her ampullada denge end

organının özel nöroepitelyumu bulunur. Bu end organa semisirküler kanalin kristası denir. Aynı şekilde özel epitel utrikulda da bulunur ve içindeki kalsiyum taşlarından dolayı otolitik organ veya makula adını alır. Utrikul ve sakkul kemik labirentin vestibülünü teşkil ederler.

İç kulağın vestibüler bölümü, 4mm. çapında, düzensiz ve içinde eliptikal ve sferikal çukurları içeren oval bir boşluktur. Utrikulus ve sakkulus ile yarım daire kanallarından oluşur. Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulakla ilişkilidir.

Koklea kupula adını alan kör bir bölüm ile sonlanan, 2,5 defa kendi üzerine kıvrılmış kemik helezondur. Kıvrımlar bazal, medial ve apikal diye birbirlerinden ayrılırlar. Kokleanın eksenini yapan, modiulus denen kemik bir koni bulunur. Bu tabandan tepeye kadar uzanır, çevresine kokleanın spiral kanalı sarılır ve kokleanın damar ve sinirleri modiulus içinde ilerler. Kokleanın spiral kanalı içindeki boşluk, spiral bir kemik levha (lamina spiralis ossea) ile 2'ye ayrılır. Öndeki kanala scala vestibüli, arkadakine scala tympani adı verilir. Kemik lamina kanalı tam olarak bölmez. Ancak açıklığın 1/3'lik kısmını kapar. Bundan sonra spiral kemik laminanın periostundan başlayan bir fibröz bölme dış duvara doğru uzanır ve spiral kemik kanal 2 parçaya ayrılır. Bu fibröz tabaka zar labirentin basiler membranıdır. Bu membran dış duvarın periostunun kalınlaşmasından meydana gelmiş bir fibröz tabaka ile kanalın dış duvarına bağlanır. Kalınlaşmış bu tabakaya ligamentum spirale ossea adı verilir. Spiral ligamanın üst kısmından ayrılan ince bir zar tabakası lamina spiralis ossea'nın periostu ile birleşir. Bu suretle ke -

sitlerde üçgen biçiminde görülen, zar kokleanın duktusu oluşur. Koklear kanalı scala vestibüliden ayıran bu ince zara "Reissner membranı" adı verilir(Şekil:2).



Şekil:2 -Koklea turlarından birinin kesiti.

Zar koklea apikal turun sonunda kör olarak sonlanır. Buna "cupula" adı da verilmektedir. Bunun etrafında scala vestibüli ve scala timpani birleşir. Bu kısma helicotrema denir. Zar kokleanın alt ucu da vestibüle doğru uzanır ve burada kör olarak sonlanır ki buna caecum vestibülare adı verilir. Çekumun biraz iç tarafına duktus reuniens açılır, böylece koklear kanal sakkulusla birleşmiş olur(1,3,6,11).

Zar labirent kemik labirentin içine yerleşmiştir. İçi endolenf dolu kanallar ve boşluklardan oluşur. Kanallardan önde bulunanı işitme organını içerir ve duktus koklearis adını alır. Denge organını içeren kısım, yarım daire kanalları ile utrikulus ve sakkulus diye anılan iki küçük boşluktan ibarettir. Ayrıca vestibüler kanal yolu ile kafa içine, duramater arasına uzanan endolenfatik kesede zar labirentin bir parçasıdır. Zar labiren-

tin çeşitli parçaları arasında bağlantıyı küçük çaplı kanali -
küller sağlar. Bunlar utrikuler duktus, sakkuler duktus ve duktus
reuniens'dir. Endolenfatik kese ile bağlantıyı endolenfatik duk-
tus sağlar. Koklear duktusu araknoid aralıklarla birleştiren kana -
la da aquaeduktus koklei adı verilir.

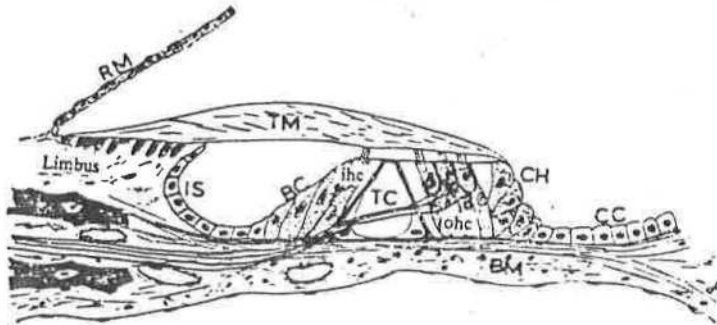
- Utriculus: Kemik labirentin recessus ellipticus adı verilen
çukuruna yerleşmiş, oval biçimli, yassıca bir kesedir. Ön-yan ta -
rafı biraz kalınlaşır ve buraya macula acustica utriculi denir
ve utrikulusun sinir liflerinin bulunduğu bölgedir. Arka duvarı -
na yarım daire kanalları açılır. Ön duvardan ince bir kanalcık
çıkarak ve sakkulusa giderek her ikisini birleştirir (ductus
utriculo-saccularis).

- Sacculus: Utrikulden biraz daha küçük, oval biçimli bir kesedir.
Vestibülün ön-alt tarafında recessus sphericus denen çukura o -
turur. Ön tarafında macula acustici sacculi bulunur. Alt yüzünde
duktus reuniens denen kanalcıkla, duktus koklearis ile birleşir.
Arka yüzüne utrikulo-sakkuler duktus açılır. Bu duktusun arkaya
doğru olan kısmından duktus endolenfatikus başlar ve petroz ke -
miği geçerek kafa içine varır. Burada duranın iki yaprağı ara -
sında genişleyerek endolenfatik keseyi oluşturur. Sakkulun re -
cessus sacculi'ye uyan bölümünde oval ve beyazımtırak leke şek -
linde n. sakkuli'nin başladığı makula sakkuli bulunur. Makula
sakkuli ve makula utrikulinin ikisine birden "macula staticae"
denir.

- Yarım daire kanalları ve otolithler: Denge fonksiyonunu yarım
daire kanalları yapar. Otolithler kalsiyum birikintileri (otoconia)
olup, yalnız makula statika ve az miktarda krista ampullariste

bulunan tüylü sinir hücreleri üzerine dayanırlar. Otolithler tüylü hücrelerin tepesindeki jelatinöz örtünün içindedirler. Utrikuldeki otolith organ horizontal düzlem içinde, sakkuldeki ise vertikal düzlem içindedir. Otolithler istirahat halindeki başın vaziyet değiştirmesi ile veya döndürülmeden yapılan baş hareketlerinde olduğu gibi, durumla ilgili kinetik bir fonksiyona sahiptirler.

- Corti organı: Duktus koklearis içinde basiler membran üstüne yerleşmiştir. Corti hücreleri terminal işitme organını yaparlar. Transvers kesitte üçgen biçiminde olan koklear duktusun tabanında titrek tüylü hücreler vardır. İç tarafta yer alanlara, iç titrek tüylü hücreler denir. Tek sıradan ibaret olup, sayıları 5000 civarındadır, şiddetli uyaranlara karşılık verirler, testi biçimindedirler. Dış titrek tüylü hücreler ise 3 sıralıdır. Apekte doğru 4, hatta 5 sıraya yükselirler, dikdörtgen biçimindedirler. Bunların dışında deiters, hansen ve en dışta spiral ligamana yakın claudius destek hücreleri vardır. İç titrek tüylerin iç yanında bulunan oluk ve titrek tüyler tektoryal membran tarafından örtülür (Şekil:3), (1,3,6,11,29).



Şekil:3 -Corti organı

RM:Reissner membranı, TM:Tectorial membran, IS:İç sulkus, BC:Sınır hücreler, TC:Corti tüneli, CC:Claudius hücreleri, CH:Hansen hücreleri, BM:Basiler membran, ohc:Dış tüylü hücreler, ihc:İç tüylü hücreler.

- İç kulak fizyolojisi:Kemik ve zar labirentin iini çeşitli sıvılar doldurur.Bugünkü bilgilerimize göre i kulakta 4 farklı sıvı vardır;perilenf,endolenf,kortilenf ve 4 nc sıvı.

Perilenf:Kemik ve zar labirentlerin arasını doldurur.Aquaeductus koklea veya kanalikulis denen bir kanal aracılığı ile likrle birleşir.Fakat bazı özellikleri ile likrden farklıdır. Protein,sodyum,klor ve potasyum iyon miktarları hemen hemen likrnki kadardır.Salgılanma yeri scala vestiblide,buna kar - ılık emilmesi scala timpanidedir.

Endolenf:Zar labirentin iini ve scala medıayı doldurur.Duktus endolenfatikus denen bir kanalla kafa içine geçer ve dura al - tında yerleşmiş endolenfatik keseyi doldurur.Likrdeki protein seviyesinin 1/3  kadar proteine sahiptir.Buna karşılık sodyumdan fakir potasyumdan zengindir.

Kortilenf:Korti tüneli ve nel aralıklarında yer alır.Perilenfe benzer,fakat yapısı perilenften farklıdır.

4 nc sıvı:Sulkus internusta bulunur.Ancak varlığı herkes ta - rafından kabul görmemektedir.

- Diğerk önemli bir noktada elektriki potansiyelde görülen farklılıktır.Koklea kanalında elektriki yk +80 mV.iken,sakku - lusta +13 mV. ve utrikulusta +16 mV.olmaktadır.Perilenfte ise elektriki yk yoktur.Kortilenfte de elektriki yük 0 olarak ka - bul edilir(1,3,4,29).

İç kulak sıvılarının görevleri:Kan ile iç kulak arasındaki bağ - lantıyı kurarlar.İç kulaktaki hücrelerin beslenmesi için gerek - li maddeleri ve oksijeni sağladıkları gibi artıkların atılması - na da yardım ederler.

Akustik enerjinin elektrik akımına dönüşmesinde rol oynarlar. Bu dönüşüm için gerekli olan iyondan zengin bir ortamın oluşturulmasını sağlarlar.

Stapes tabanından gelen ses titreşimlerini basiler membrana ulaştırır.

İç kulak içinde basınç dağılımını kontrol eder, ani basınç değişikliklerinde, basıncın bütün sisteme eşit olarak dağılmasını sağlar(1,3,4).

Vibrasyonlar basiler membrana sıvılar aracılığı ile iletilir. İlk defa Helmholtz frekans analizinin periferde yapıldığını ve basiler membranın tıpkı bir rezonatör gibi çalıştığını ileri sürdü. Bekesy(1960) vibrasyonların basiler membrana iletilmesine ait teorileri 3 grupta topladı:

"U" tüp teorisi: Titreşen sıvıların ve basiler membranın, elastiklikleri arasındaki fark nedeniyle titreşimlerin basiler membrana ulaştığını kabul eder.

Titreşen levha teorisi: Basiler membran ve yapıları bir seri rezonatör gibidir. Titreşen sıvı kitlesi, kendisine uyan rezonans frekanslarının titreşme eşiğini düşürmeye yarar.

Hidrodinamik teori: Koklear parçaların elastikliği ile sıvıların hidrodinamik özelliklerini hesaba katar.

Bekesy, koklea modeli yaparak bu teorileri incelemiş ve hidrodinamik teorinin gerçeğe yakın olduğu kanısına varmıştır.

Özet olarak, çeşitli frekanslardaki ses titreşimleri, basiler membranın çeşitli bölgelerini titreştirir. Titreşimlerin iç kulakta yayılması, sıvıların hidrodinamik özellikleri ile basiler membranın elastikliğine ve kalınlığına bağlı değişir. Çeşitli

frekanslardaki ses,basiler membran boyunca çeşitli yerlerde titreşime neden olur.

İç kulakta mekanik enerjinin,elektrik enerjisine dönüşüm mekanizması bugün kesinlikle bilinmiyor.Ancak istirahatte bile iç kulak sıvılarında var olan elektriki potansiyel(resting activity) enerji dönüşümü için gereklidir.Bugün için enerji dönüşümünde önemli rolü membrana tectoria oynamaktadır.Tektoryal membran,titrete tüylerin üstünde,jel kıvamında,su bakımından zengin bir yapıdır.Osmotik değişikliklere ve titreşimlere son derece hassastır.İyon bakımından endolenften farklıdır,potasyum iyonları az,magnezyum iyonları çok fazladır.Titreşimlerin tektoryal membranda yarattığı osmotik basınç değişiklikleri iyon akımlarına yol açarki,bu da elektrik yüklerini değiştirir ve kendisine komşu olan titrete tüyleri uyarır(1,29).Gibson'a göre tektoryal membran bir çeşit akustik amplifikatördür.

- İşitme fizyolojisi:

Kulak kepçesinin topladığı ses enerjisinin,kulağın çeşitli bölümlerinde değişikliklere uğradıktan sonra,aksiyon potansiyelleri halinde beyine gönderilip,burada ses halinde algılanması olayına işitme denir.Sesin saniyedeki titreşim sayısına sesin frekansı,tonu ya da perdesi denir.İnsan kulağı 16-20000 arası frekansları işitebilir,yüksek frekanslı seslere tiz,düşük frekanslı seslere pes sesler denilir.Konuşma sesleri 500-4000Hz arasındadır.Sesin yüksekliği,fizik şiddetine bağlıdır ve birimi desibeldir(dB).İşitme organı fonksiyonel bakımdan iki kısımda incelenir: 1-İletim aygıtı,

2-Persepsiyon(algı) aygıtı.

iletim aygıtı,dış kulak ve orta kulak,persepsiyon aygıtı ise iç kulak,işitme siniri ve onun santral bağlantıları ile işitme merkezinden oluşur.İşitme sırasında kulakta 3 fonksiyon yerine getirilmektedir.İlk olarak orta kulakla ses titreşimleri iç kulak sıvılarına iletilmektedir.İkinci olarak iç kulakta frekansların periferik analizi yapılmakta(basiler membran) ve üçüncü olarak da mekanik enerji iç kulaktaki silyalı hücreler tarafından elektrik enerjisine dönüştürülmektedir.Fizik deyimlerle ifade edilirse;orta kulak bir impedans adaptörü,iç kulak ise bir frekans analizatörü ve transdüserdir.

Kokleaya giren titreşimler scala vestibülde ilerlerken perilenfin karşı koyuculuğu ile her frekanstaki titreşim için özel bir yerde olmak üzere,membrana basilaris üzerine yöneltirilirler.Böylece koklea kanalı scala timpaniye doğru itilir.Bu sırada scala timpaninin sonunda bulunan yuvarlak pencere zarından giren orta kulak havasındaki titreşimler bu harekete kısmen karşı koyarlar.Ayrıca yuvarlak pencere zarının esneklik özelliğinin farklı olmasında etkisi buna eklenerek,iki skala arasında bir dalgalanma hareketi,corti organında uyaran bir dalgalanmaya neden olur.Basiler membran titreşirken,üstündeki silyalı hücreler tektoryal membrana çarpıp ayrılırlar ve sonuçta uyarılan koklea kısmında ses dalgalarının mekanik enerjisi,elektro-kimyasal enerjiye dönüşür.Bu enerjide sinir impulsları doğurarak sesin VIII. sinir lifleriyle merkeze iletilmesine sebep olur(6,19).

OTOTOKSİSİTE:

iç kulak için zararlı etkileri olan ilaçlara ototoksik ilaçlar adı verilir. Ototoksisite tedavi amacıyla kullanılan ilacın yan etkisi olarak meydana çıkar, yani ilacın istenmeyen, amaç dışı bir ürünüdür. Ototoksik ilaçları ve kimyasal maddeleri başlıca şu şekilde özetleyebiliriz;

-Antibiotikler:	Streptomisin	Dihidrostreptomisin
	Gentamisin	Neomisin
	Kloramfenikol	Farmisetin
	Kanamisin	Vankomisin
	Capreomisin	Polimiksin B
	Viomisin	Colistin

-Diüretikler : Ethacrynic acid, Furosemide

-Çeşitli ilaçlar: Kinin, Salisilatlar, Nitrojen mustard

-Kimyasal maddeler ve madenler:

Civa	Karbonmonoksit
Kurşun	Karbontetraklorid
Altın	Karbondisülfid
Arsenik	Alkol ve tütün
Benzen	Anilin boyaları
Kenapod yağı	

Ayrıca chloroform, iodoform, striknin, opium türevleri, pilocarpin, scopolamine ve tetanoz antitoksinine ait ototoksiste bulguları tespit edilmiştir.

- Klinik: Bir ilacın iç kulak üzerine zararlı etki yapması şu belirtilerle kendini belli eder; tinnitus, çeşitli derecelerde işitme kaybı ve baş dönmesi.

Tinnitus: İlacın alınmasından hemen sonra başlar ve derece derece artar. Fakat her vakada bulunmaz. Bunun aksine sadece tinnitus gösteren ilaçlarda vardır.

İşitme kaybı: Genellikle sensorinöral tiptedir, geçici veya kalı-

cı olabilir.İşitme kaybının geçici veya kalıcı olması,ilacın cinsine ve dozuna bağlı olabilir.Az miktarda verilen aynı ilaçla geçici sağırılık elde edilirken,dozun fazla ve verilme süresinin uzun olması sağırılığı kalıcı hale getirir.

Baş dönmesi:Genellikle sağırılıktan sonra meydana çıkar.Fakat bu da ilaca bağlı olarak değişiklik gösterir.Özellikle vestibüler sisteme toksik etki yapan ilaçlarda bu etki ilk olarak ortaya çıkar.Buna rağmen ilaç verilmekte devam edilirse işitme kaybıda ortaya çıkar.Başlangıç vakalarda odyogramda bir değişiklik bulunmazken,kalorik testte nistagmus süresinde azalma bulunur.

İlaç sağırılığına etki yapan faktörleri şu şekilde özetleyebiliriz;

- 1- İlacın dozu,
- 2- Verilme sıklığı,
- 3- Verilme süresi,
- 4- Hastanın yaşı:Ne kadar yaşlı ise toksisite olasılığı o kadar fazladır.
- 5- Hastada degeneratif bir kulak hastalığının bulunması:Akustik travma veya presbycusis bulunan kimselerde ototoksik ilaçların etkisi daha fazladır.
- 6- Böbrek fonksiyonları:Bozuk olan kişilerde ilaç seviyesi giderek artar,kan-beyin bariyerini yıkarak perilenfe geçer.
- 7- Septisemi:Kapiller permeabilitiyi bozarak ilacın perilenfe geçmesine neden olur.
- 8- Bir kaç ototoksik ilacın aynı anda kullanılması:Ototoksisite olasılığını yükseltir.

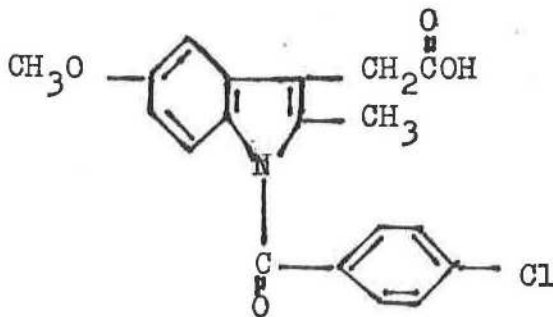
İlacın verilmesi ile ototoksisitenin görülmesi arasında geçen süre değişiktir. Burada 3 olasılık söz konusu olabilir;

- 1- İşitme kaybı, ilacın verilmesi sırasında meydana çıkar,
- 2- İşitme kaybı, ilaç kesildikten sonra meydana çıkar,
- 3- İşitme kaybı, ilaç kesildikten ve aradan uzun bir süre geçtikten sonra meydana çıkar(2,5,17,22).

İNDOMETASİN:

Üç pozisyonda asit zincire bağlı indol bileşikleri üzerinde, analjezik ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle yoğun olarak çalışılmakla birlikte, ana dikkat indometasin üzerinde toplanmıştır. 1963'de sentez edilen indometasin diğer non-steroid antiinflamatuvar drogalar arasında hala önemini korumaktadır (14,15).

-Kimyası: İndometasin bir, 1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3 acetic acid'dir. Yapısal formülü aşağıda gösterildiği şekildedir (Şekil:4).



Şekil:4 -İndometasin

-Farmakolojik özellikler: İndometasinin başlıca etkileri, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar aktivitesidir. Antipiretik etkisi insan ve hayvanlarda gösterilmiştir. Eş dozlarda aspirin

ve acetaminophenden daha fazladır.Çocuklarda indometasin ürün -
leri ateşi aspirinden daha hızlı düşürür ve etkisi daha uzun
sürer.Ateş düşürücü mekanizma bilinmemekte fakat aspirine ben-
zer olduğu tahmin edilmektedir.

İndometasinin analjezik etkisi,inflamatuar cevaba eşlik
eden ağrılı durumlarda aşıkardır.50 mg.'lık tek doz,aspirinin
600 mg.nın analjezi etkinliğine eşittir.Akut ağrılar için indo-
metasinin kısa süreli uygulanmasından sonra bir kaç yan etki
kaydedilmiştir,fakat orta şiddette ağrılar için,kronik kullanı-
mında ciddi yan etkilerin yüksek insidansı kabul edilmiştir.

İndometasinin mevcut antiinflamatuvar etkileri insan ve
hayvan deneylerinde gösterilmiştir.Eşit dozlarda antiinflamatu-
ar etkisi,hydrocortisone ve aspirinden daha fazladır;bu etki
kortikosteroidlerle kombinasyonda daha da belirginleşir.İndome-
tasin kartilaj ve hepatik mitokondrilerde oksidatif fosforilas-
yon ile çözülür ve etki mekanizması bu olayla ilgili olabilir
(Whitehouse,1965).İndometasin gecikmiş hipersensivite reaksiyo-
nunda lenf nodu permeabilite faktörünü baskılar ve kolsişin gi-
bi polimorf nüveli lökosit motilitesini inhibe eder.İnsanlarda
antiinflamatuvar etkisi,romatoid artrit ve akut gut gibi hasta -
lıklar için kullanıldığında aşıkardır.

İndometasin;oral alınmayı takiben,tamama yakını gastro-
intestinal traktustan hızlı şekilde absorbe edilir.Alınan ma -
teryalde partiküllerin büyüklüğüne bağlı olarak 1-4 saatte
plazma pik düzeyine ulaşır.Absorpsiyonu etkileyen faktörler,as-
pirin için tartışılanlara benzerdir.İndometasinin sert tablet -
lerinin alınımı düzensiz çözünme ve absorpsiyonla sonuçlanır,

ince toz drog içeren kapsüllerle değiştirildiğinde absorpsiyon daha düzenli ve plazma seviyesi aynı dozlardan sonra daha yüksektir. Absorpsiyondan sonra indometasin, %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. 48 saat içerisinde yaklaşık %50 oranında idrarla ekskrete edilir, kalanı feçeste bulunur, başlıca serbest formdur.

İndometasin biotransformasyonunun bir kısmı, karaciğerde olur; O-desmetyl ve N-deschlorbenzoyl derivelerine dönüşür. Değişmeyen drog ve biotransformasyon ürünleri safrayla bağırsak sistemine atılır ve tekrar kana absorbe edilir, mütabiken böbrekte konjuge edilerek, acylglucuronides halinde idrarla ekskrete edilir. İnsanlarda indometasin atılımı tamamen glucuronide şekline bağlıdır. Glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyonu kapsar; probenecid indometasinin tubuler sekresyonunu inhibe eder ve bu suretle plazma seviyesi artar. İndometasin probenecidin ürikozürik etkileriyle çatışmaz(21).

İndometasin suda erimeyen, beyaz, ince kristal yapısında bir tozdur. Kapsül(25-50mg.), retard kapsül(75mg.), suspansiyon (25mg/5ml.), supposituvar(100mg.), enjeksiyon formları mevcut olup, günlük doz 75-150 mg. olarak önerilmiştir. Oral kapsüller, supposituvar formlardan daha düzenli terapötik etki sağlarlar. Drog gastrik irritabilitiyi azaltmak için yiyeceklerle birlikte veya yemeklerden hemen sonra alınmalıdır(21,23).

İndometasin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Kronik uygulananında ciddi yan etkiler ve yüksek insidans nedeniyle, hafif şiddetli ağrılarda veya antipiretik olarak kullanılması

önerilmemektedir. Bununla birlikte Hodgkin hastalığında diğer terapilere inatçı ateş bulunduğunda antipiretik ajan olarak kullanılabiliirliği ispatlanmıştır. Droğun majör kullanımı roma - toid ve nonromatoid inflamatuvar hastalıklarla sınırlandırılmış - tır. Çift-kör çalışma romatoid artritli hastalarda, günlük 100-150 mg. indometasinin antiinflamatuvar etkisinin, aspirin ve fenil - bütazonun tolera edilen dozlarının eşit miktarları ve plesebo - dan daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. İndometasin ağrıyı ra - hatlatır, şişlik ve eklem hassasiyetini azaltır ve kavrama gücü - nü arttırır(21).

-Toksik etkiler:İndometasinin yan etkileri kronik kullanımda en fazladır. Olağan terapötik dozlarda, hastaların yaklaşık %35-50 - sinde yersiz semptomlar görülmüş ve yaklaşık %20 sinde kullanım kesilmiştir. Gastrointestinal şikayetler ve komplikasyonlar, ano - reksi, bulantı, abdominal ağrı ve sıklıkla kanama ve perforasyon - la sonuçlanan peptik ülserden oluşmuştur. Akut pankreatit ve he - patik tutulum nadirdir. Diare oluşabilir ve bazen bağırsaktaki ülseratif lezyonlarla birlikte dir. En sık santral sinir sistemi etkileri, ciddi frontal baş ağrılarıdır, kronik drog kullanan has - taların %25-50 sinde oluşmuştur. Dizziness, vertigo, sersemlik his - si, tinnitus ve mental konfüzyon görülebilir. Ciddi depresyon, psikoz, hallusinasyonlar ve intihar bildirilmiştir.

Hemopoetik reaksiyonlar nötropeni ve nadiren aplastik anemiden oluşur. Çocuklarda ölüm, latent infeksiyonların aktivas - yonuna bağlı sepsislerden oluşabilir.

Kornea opasitesi, optik disk solgunluğu droğun toksik visual etkileri arasındadır.

Hipersensivite reaksiyonları,minör döküntüler,kaşıntı, ürtiker ve ciddi akut astım atakları şeklinde görülür.

İndometasin hamilelerde,çocuklarda,makina operatörle - rinde,psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalarda,epilepside veya parkinsonizmde kullanılmamalıdır.Renal hastalığı,mide veya ba- ğırsaklarında ülseratif lezyonları olan kişilerde de kontrin - dikedir(7,21,25).

M A T E R Y A L ve M E T O D

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine 1-6-1988 ve 1-6-1990 tarihleri arasında başvuran, klinik muayene, laboratuvar ve radyolojik tetkikler ile romatoid artrit tanısı konarak, kliniğe yatırılan 32 vaka çalışmamızın materyalini teşkil etmektedir. Vakalarımızın hepsi gerek klinikte yattıkları sürede, gerekse hastalıkları seyrinde devamlı, intermitan veya düzensiz indometasin kullanmış olup, olanaklar dahilinde kooperasyonu iyi olan kişilerdir.

Vakaların cinsiyeti 11 erkek, 21 kadın şeklindedir. Yaş ortalaması 41,1 olup, en küçük hasta 20, en büyük hasta 60 yaşındadır (Tablo-1). Her vaka ile en az iki kez karşılaşmış, muayeneler titizlikle tekrarlanmıştır (Tablo-2).

Tablo-1:

Yaş grubu	Hasta sayısı
10-20	1
21-30	7
31-40	8
41-50	7
51-60	9
Toplam	32

Tablo-2:

Vakalarımızla karşılaşma sayısı	Hasta sayısı
1 kez	-
2 kez	15
3 kez	11
4 kez	4
5 ve daha fazla	2
Toplam	32

Vakalarımız aşağıdaki diagnostik protokole göre değerlendirildi.

1- Anamnez

2- Genel otorinolarengolojik muayene

3- Akustik impedansmetre ile stapes refleksinin muayenesi

4- Koklea muayenesi

a-Diapazon testleri

b-Odyometrik muayene

5- Vestibüler muayene

1-Anamnez:Hastanın kendisinden veya ailesinden başvuru şikayetleri dinlendikten sonra,hasta hakkında tam bir değerlendirme yapabilmek için aşağıdaki sorular soruldu;

-Sigara,alkol kullanıyormu,

-Kulaklarında ağrı,çınlama,akıntı,işitme kaybı olup olmadığı,

-Daha evvel kulaklarıyla ilgili bir müdahale geçirip geçirmediği,

-Baş dönmesi,unutkanlık,boşlukta gezer gibi olup olmadığı,

-Mesleki yönden gürültülü yerlerde çalışıp çalışmadıkları,

-Avcılık,su sporları ve benzerlerini yapıp yapmadıkları,

-Erkek hastaların askerlikteki sınıfları sorularak,balistik

yönden akustik travmaya maruz kalıp kalmadıkları,

-Ailevi işitme kaybı hikayesi var mı,

-Bilinen ototoksik ilaçlardan bir süre kullanıp kullanmadıkları,

-Sistemik bir hastalığının olup olmadığı(özellikle renal kaynaklı).

2-Otorinolarengolojik muayene:Muayenede aurikula,dış kulak yolu ve membrana timpanide o anda bir patolojinin mevcudiyeti veya önceden geçirilmiş kulağa ait bir hastalığın olup

olmadığı araştırıldı. Ayrıca septum deviasyonu, sinüzit, farenjit, tonsillit ve adenoid kalıntıları gibi araştırmamızı etkileyecek patolojilerin olup olmadığı titizlikle gözlemlendi.

3-Akustik impedansmetre cihazı ile stapes refleksi muayenesi: Tüm vakalarda tuba öztaki fonksiyonunu belirlemek ve stapes refleksinin bulunup bulunmadığını araştırmak için, kliniğimizde mevcut Peters 61-C elektroakustik impedansmetre cihazı ile muayeneler yapıldı.

4-Koklea muayenesi:

a-Diapazon testleri: Araştırma grubunu oluşturan tüm vakalarda, 512 frekanslı diapazon ile weber, rinne ve schwabach testleri uygulandı.

b-Odyometrik muayene: Tüm vakalarımızda pür ton odyometri yapılarak, her vaka için en az iki kez çekilen odyogramlar sağ ve sol kulak için değerlendirildi(18). Odyometrik muayeneler kliniğimizde mevcut, klinik tipi, sessiz kabinli, Amplaid 300 odyometri cihazı ile yapıldı.

5-Vestibüler muayene: Vakalarda spontan belirtiler (spontan nistagmus, past-pointing, düşme) bulunup bulunmadığı araştırıldıktan sonra romberg, durum testleri gibi muayeneler uygulandı. Ayrıca tüm vakalarda Hallpike ve Fitzgerald'ın minimal kalorik testi uygulanarak vestibüler sistemin eksitabilitesi hakkında bilgi sahibi olundu(1).

B U L G U L A R

Araştırmamız,Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniğinde yatan ve 1987-Amerikan Romatizma Birliği tarafından,klasik romatoid artrit tanısı için yayınlanan kriterlere göre(8,20),belirli veya kesin romatoid artrit tanısı konan ve indometasin kullanan 32 hasta üzerinde yapıldı.

Vakalarımızın 21(%65,6)'i bayan,11(%34,4)'i erkek hastalardı(Grafik-1).En genç hasta 20,en yaşlı hasta 60 yaşındaydı.Yaş ortalaması 41,1 olarak saptandı.Vakalarımızın ortalama hastalık süreleri 4,9yıl olup,en yeni vaka 6 aylık,en eski vaka 15 yıllık tespit edildi(Grafik-2).Hastaların 20(%62,5)'si çalışmayan,12(%37,5)'si meslek sahibi kişilerden oluştu.

Vakalarımızın tümünde önce dikkatli bir şekilde anamnez alındıktan sonra,genel bir kulak-burun-boğaz muayenesi yapıldı.30(%93,7) hastada,gerek anamnez gerekse ayrıntılı kulak-burun-boğaz muayenelerinde,araştırmamızı etkileyecek kayda değer bir bulgu saptanmadı.Özgeçmişlerinde 1(%3,1) hastada askerlik sırasında akustik travmaya maruz kalma,1(%3,1) hastada da sol kulakta kendini bildiğinden beri total sağırılık tespit edildi.Sol

total sağır olan hastamızın sağılam kulağı değerdendirmemize alındı.

Hastaların 15(%46,8)'i ile 2 kez, 11(%34,4)'i ile 3 kez, 4(%12,5)'ü ile 4 kez, 2(%6,25)'si ile de 5 veya daha fazla karşılaşılarak araştırmayı yönlendirecek tetkikler yapıldı. Ayrıntılı muayeneler esnasında hastaların nezle, akut sinüzit, tubal disfonksiyon gibi araştırmayı yanıltacak patolojilerden uzak olmasına dikkat edildi.

14(%43,7) hastada ilk defa bizim kontrolümüz altında indometasin tedavisine başlandı. 18(%56,3) hasta ise bizle ilk karşılaştıklarında daha evvel çeşitli dozlarda ve sürelerde indometasin kullandıklarını ifade ettiler. Ancak ilk ayrıntılı kulak-burun-boğaz muayenelerinde araştırmamızı etkileyecek kayda değer bir patolojiye rastlamadığımızdan bu grubu da değerdendirmemize aldık.

İndometasinin vakalarımızın 4(%12,5)'ünde oral, 14(%43,7) ünde supposituvar, 14(%43,7)'ünde oral+supposituvar uygulandığı tespit edildi. Uygulanan total indometasin dozu en az 2 gr., en fazla 206 gr. olarak saptandı. İndometasin kullanım şekli 17 (%53,2) hastada devamlı, 8(%25) hastada intermitan, 7(%21,8) hastada düzensiz olarak değerdendirildi (Grafik-3, Tablo-3).

Vakalarımızın otoskopik muayenesi 2(%6,25) hasta dışında tamamen normal bulundu. %6,25 hastada görülen timpan zardaki matlaşma anlamlı bir nedene bağlanmadı. Vakalarımızın hepsinde, mikroskop altında timpan zardaki hareketlilik gözlenerek, tuba öztaki fonksiyone olarak değerdendirildi.

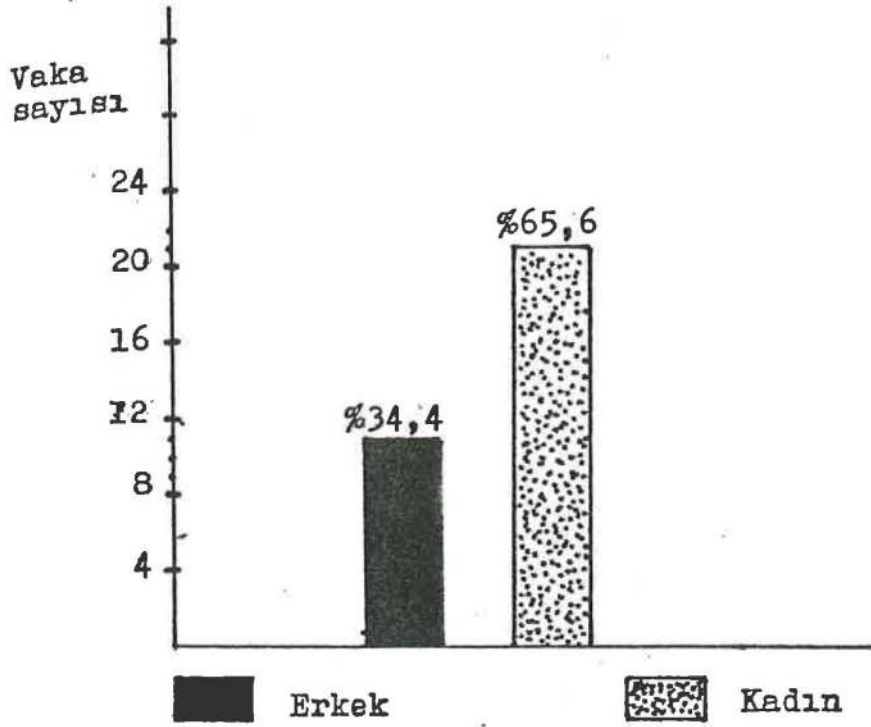
Tüm vakalarda stapes refleksinin olup olmadığı araştırıldığında, fizyolojik farklı sonuçlar dışında patolojik bir bulgu tespit edilmedi.

Vestibüler sistem hakkında bilgi edinmek amacıyla uygulanan klasik muayenelerde, 31(%96,8) vakada patolojik bulguya rastlanmadı. 1(%3,1) vakada minimal dengesizlik saptandı. Tüm vakalara uygulanan kalorik test sonuçlarında; vestibül hepsinde (%100) normeksitabl olarak değerlendirildi.

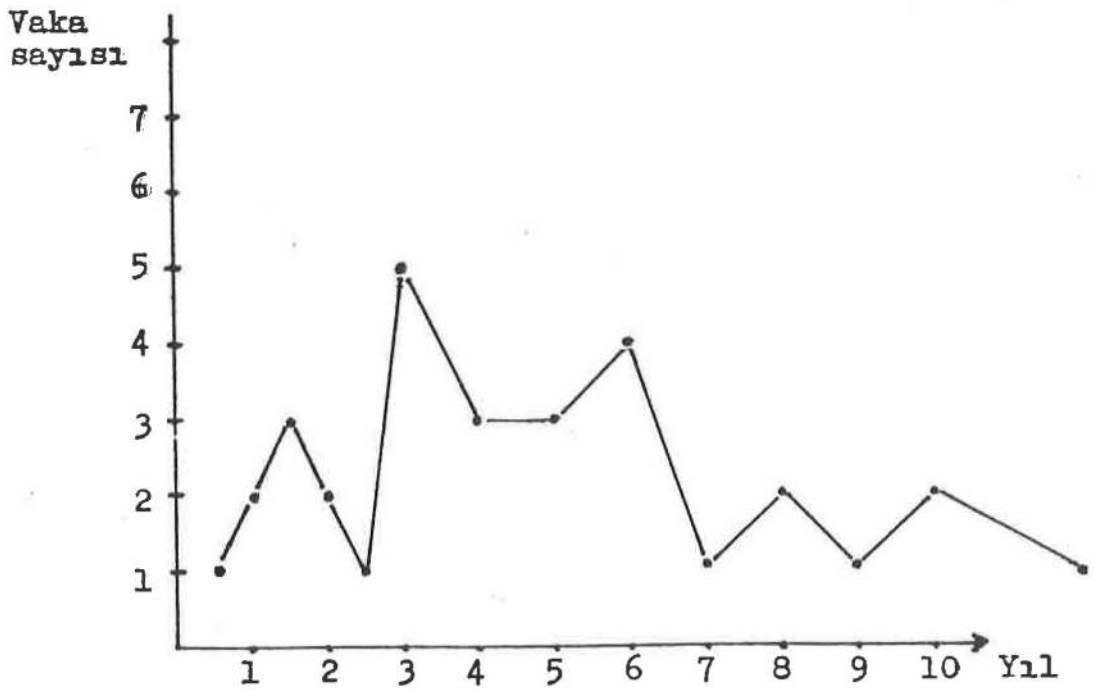
Çeşitli dozlarda, uzun süre indometasin kullanan hastaların işitme durumlarını saptamak amacıyla uygulanan diapazon testleri sonucunda; weber, rinne ve schwabach testleri tüm vakalarda (%100) normal olarak değerlendirildi. İleri tetkik olarak tüm hastalar, belirli aralıklarla odyometrik muayenelere de çağırılarak, işitme duyusu kontrol edildi ve hepsinde (%100), ilk odyogramlarla karşılaştırıldığında, son odyogramların normal sınırlar içinde olduğu saptandı.^(x)

İlk ve son odyometrik bulgular, istatistiki olarak bağımsız iki ortalamayı karşılaştıran student's t testi ile analiz edildi (Tablo-3a). Tüm frekanslar için odyometrik verilerin anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p > 0,05$).

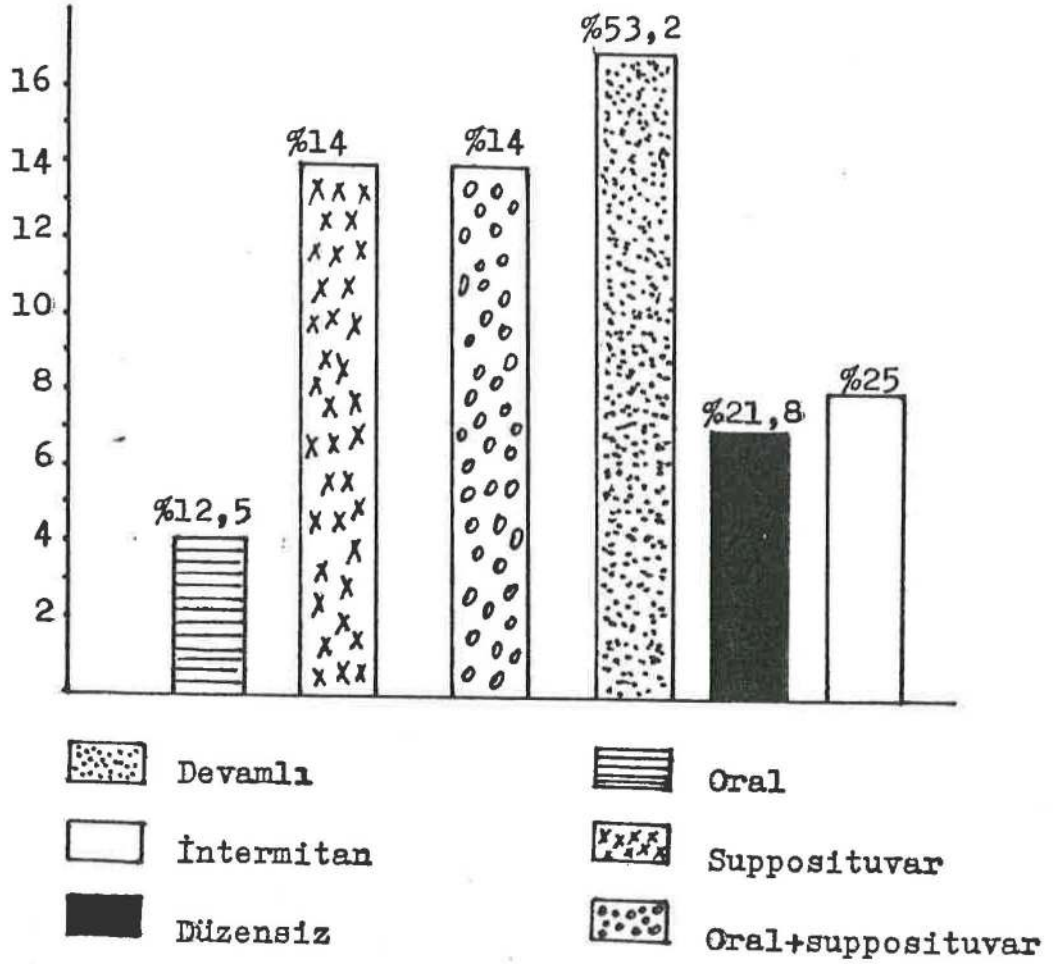
(x) Araştırma sonu odyogram traseleri 36-46 ıncı sayfalar arasında gösterilmiştir.



Grafik-1: Vakaların cinsiyete göre dağılımı.



Grafik-3: Hastalık sürelerinin dağılımı.



İndometasin kullanım şekli İndometasin veriliş yolu
Grafik-3: İndometasin kullanımının değerlendirilmesi.

Tablo-3: Vakalarımızın K.B.B.muayenesi ve indometasin kullanımı.

Vaka no	Adı soyadı	K.B.B. muayenesi	Total indometasin dozu ve kullanımı	
			Bizden önce	kontrolümüzde
1	N.K	N	-	2gr. devamlı supp.
2	C.T	zarda matlaşma	>10gr.intermitan oral+supp	2gr. devamlı supp
3	H.A	N	>40gr.devamlı oral+supp	6gr. devamlı supp
4	H.D	N	>20gr.intermitan supp	6gr. devamlı supp
5	H.B	N	>200g.intermitan oral+supp	6gr. devamlı supp
6	R.B	N	-	6gr. devamlı supp
7	H.Y	N	>50gr.intermitan oral+supp	5gr. devamlı supp
8	F.Y	N	>80gr.düzensiz oral+supp	1gr. devamlı supp
9	N.B	N	>36gr.devamlı oral+supp	2gr. devamlı supp
10	İ.O	N	>24gr.intermitan supp	2gr. devamlı supp
11	F.Ç	N	-	9gr. devamlı supp
12	G.Y	N	>12gr.intermitan supp	6gr. devamlı supp
13	S.Ç	N	-	36gr. devamlı supp
14	S.T	sol total kofoz	>50gr.düzensiz oral+supp	2gr. devamlı supp
15	R.A	N	-	3gr. devamlı supp
16	N.B	N	-	18gr. intermitan oral+supp
17	L.Y	N	>36gr.devamlı oral+supp	6gr. devamlı supp
18	G.Ö	N	>80gr.düzensiz supp	1gr. devamlı supp

Vaka no	Adı soyadı	K.B.B. muayenesi	Total indometasin dozu ve kullanımı	
			Bizden önce	kontrolümüzde
19	G.I	N	>120g.düzensiz oral+supp	2gr. devamlı supp
20	M.E	N	-	6gr. devamlı supp
21	H.D	zarda matlaşma	>20gr.devamlı oral+supp	12gr. devamlı supp
22	M.S	sol akus- tik travma	-	13,5g.devamlı oral
23	A.T	N	>50gr.intermitan oral+supp	6gr. devamlı supp
24	İ.Y	N	>120g.düzensiz oral+supp	2gr. devamlı supp
25	İ.B	N	-	7,5gr.devamlı oral
26	Ö.T	N	-	6gr. devamlı supp
27	D.G	N	-	18gr. devamlı supp
28	H.Y	N	>80gr.düzensiz supp	6gr. devamlı supp
29	R.B	N	>150g.düzensiz oral+supp	2gr. devamlı supp
30	M.Ü	N	-	4,5gr.devamlı oral
31	M.D	N	-	13,5g.devamlı oral
32	A.G	N	-	18gr. devamlı supp

Tablo-3a:

VERİLERİN STUDENT'S t TESTİNE GÖRE ANALİZİ

sağ kulak					
frekanslar	n	ilk odimetri (x _{SD})	son odimetri (x _{SD})	t	P
250	32	14.53 ±3.44	14.375 ±4.35	0.159	P > 0.05 NS
500	32	10.78 ±4.233	10.356 ±5.156	0.529	P > 0.05
1000	32	7.206 ±4.06	9.218 ±4.598	1.693	P > 0.05
2000	32	8.75 ±4.21	10.469 ±5.136	1.46	P > 0.05
4000	32	13.59 ±3.64	14.84 ±4.66	1.195	P > 0.05

NS = NotSignificant (anlamsız)

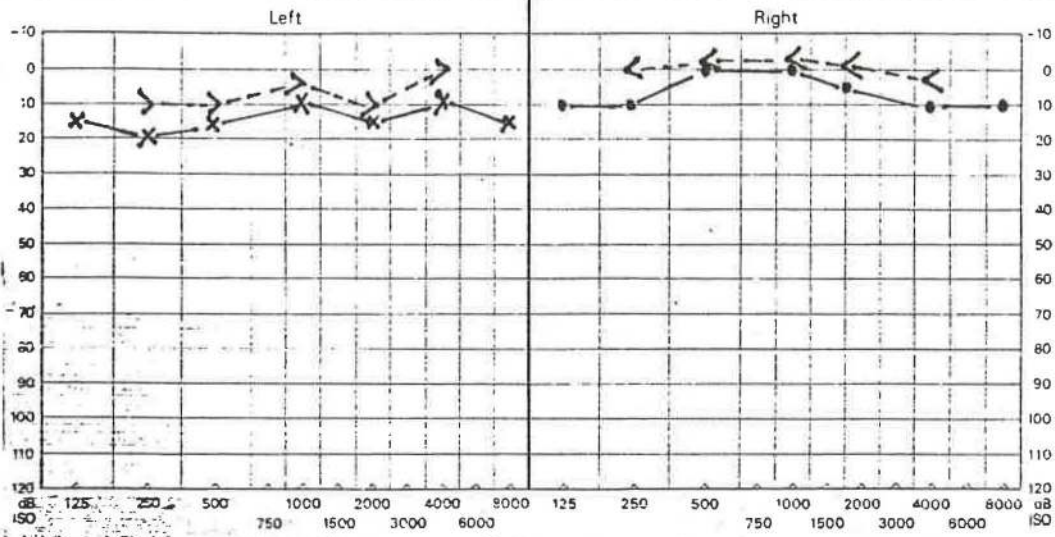
sol kulak					
frekanslar	n	ilk odimetri (x _{SD})	son odimetri (x _{SD})	t	P
250	31	15.48 ±3.95	15.00 ±5.16	0.414	P > 0.05 NS
500	31	10.96 ±3.52	11.77 ±3.99	0.844	P > 0.05
1000	31	7.419 ±4.448	8.548 ±4.122	1.037	P > 0.05
2000	31	9.19 ±4.67	10.00 ±4.65	0.68	P > 0.05
4000	31	13.87 ±4.418	14.67 ±1.241	0.649	P > 0.05

NS = NotSignificant (anlamsız)

Protokol no:

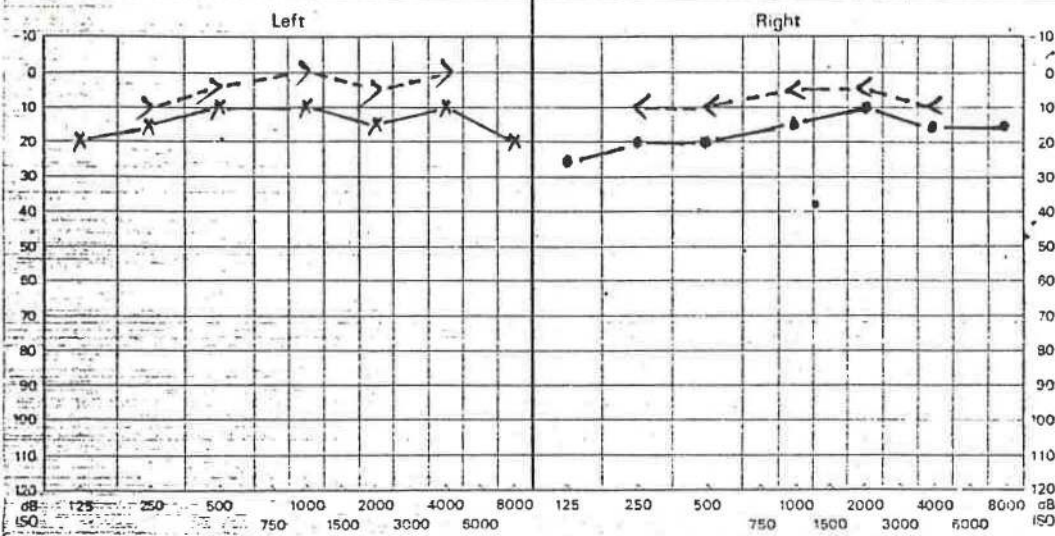
Necdet KUŞAK

14887



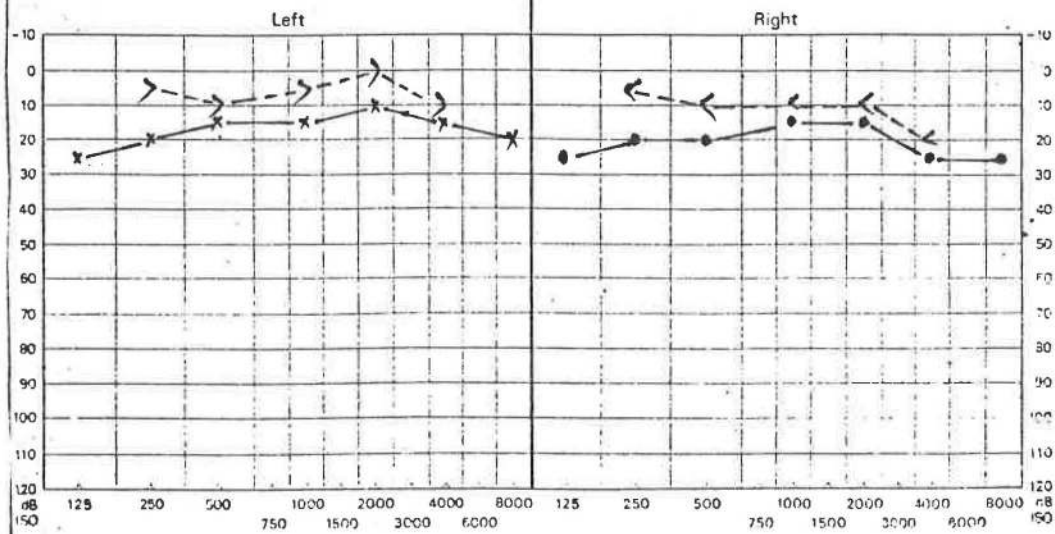
Cüneyt TANRIVERDİ

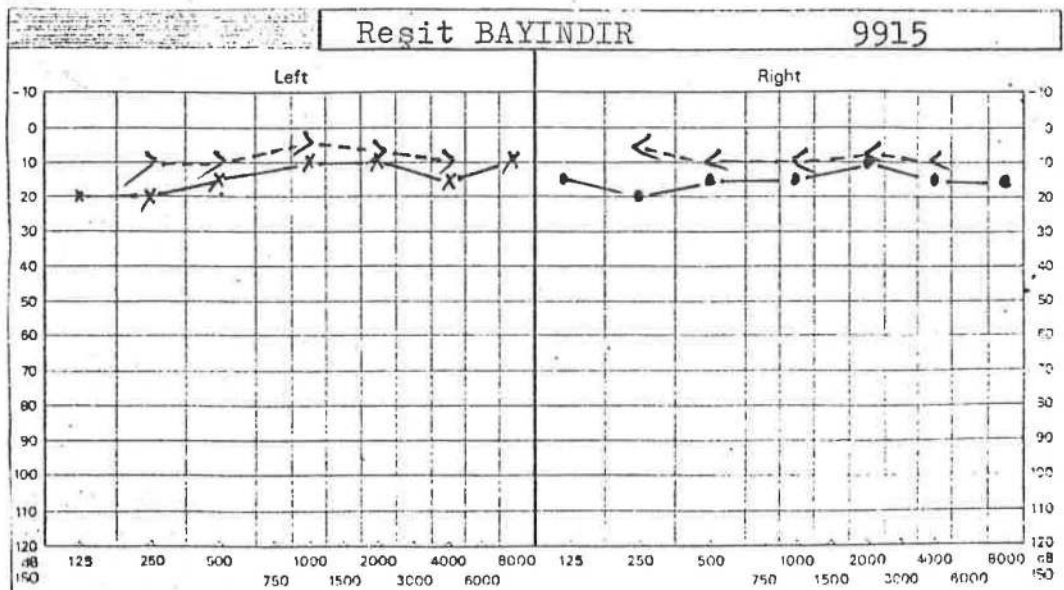
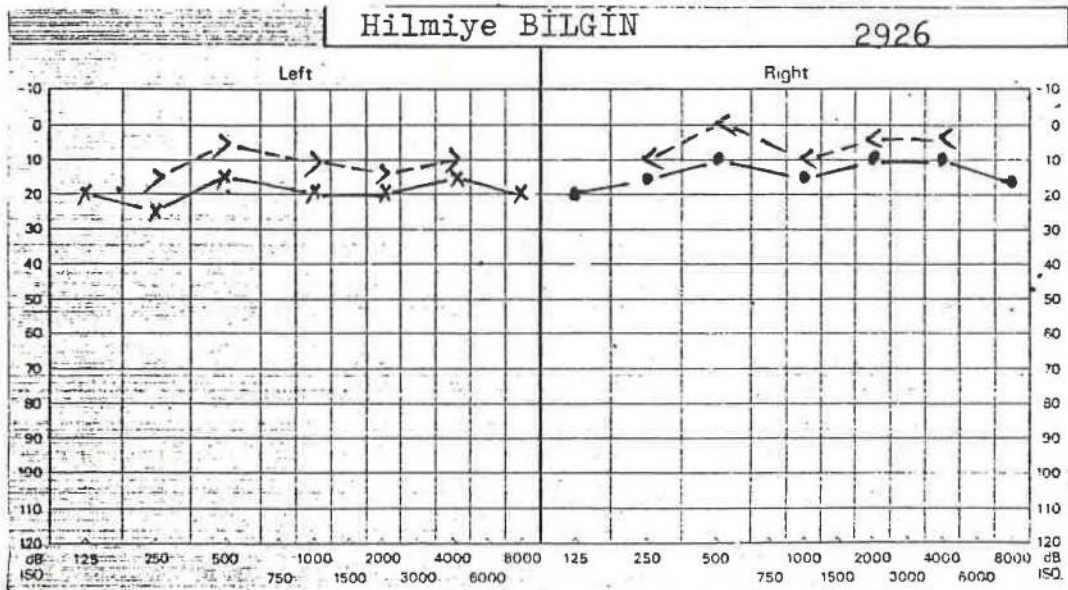
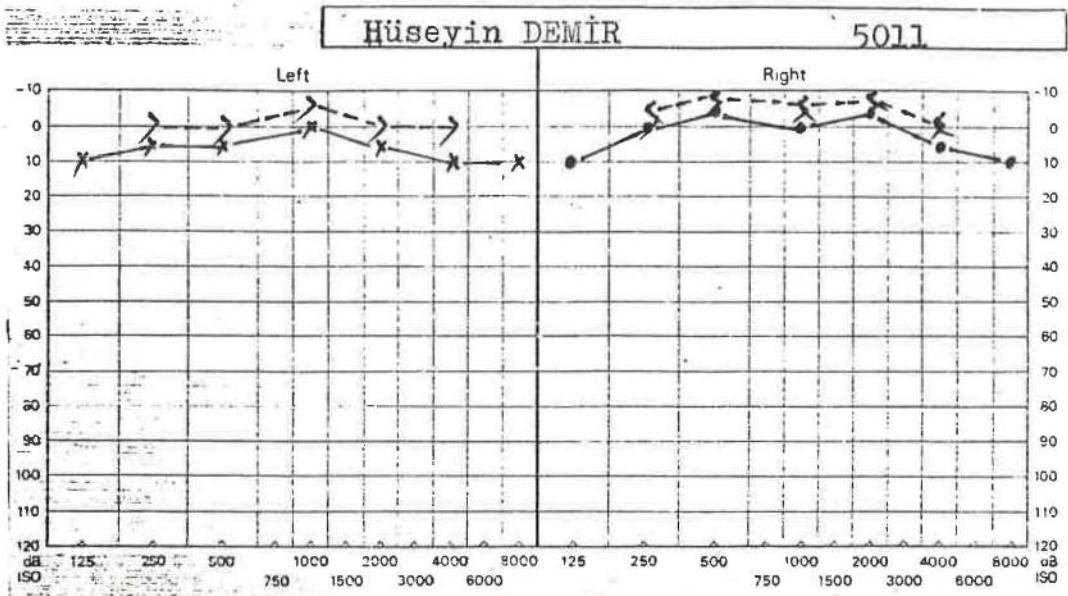
15346

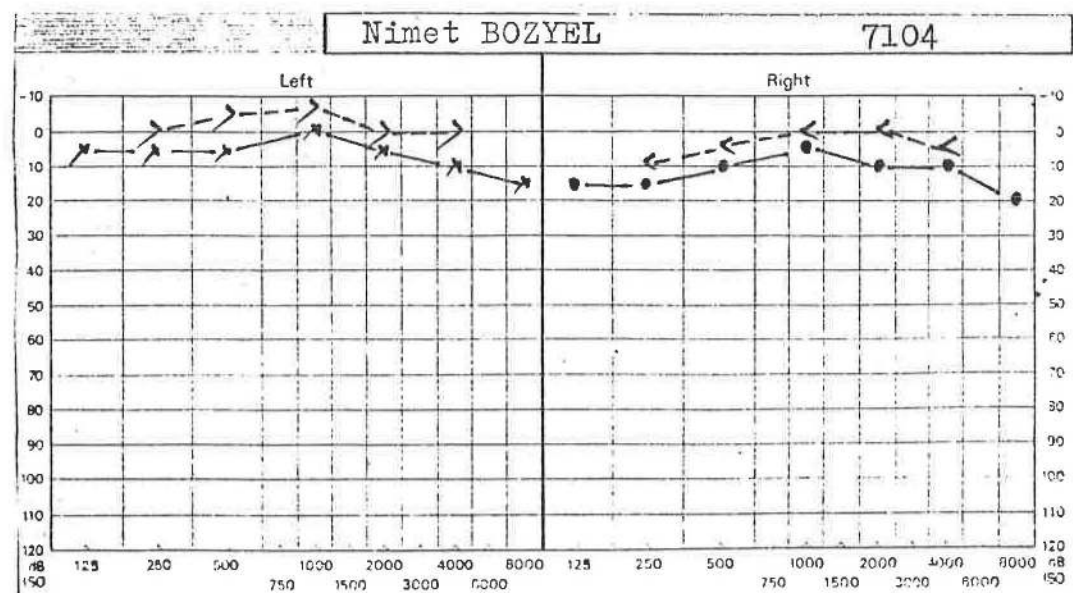
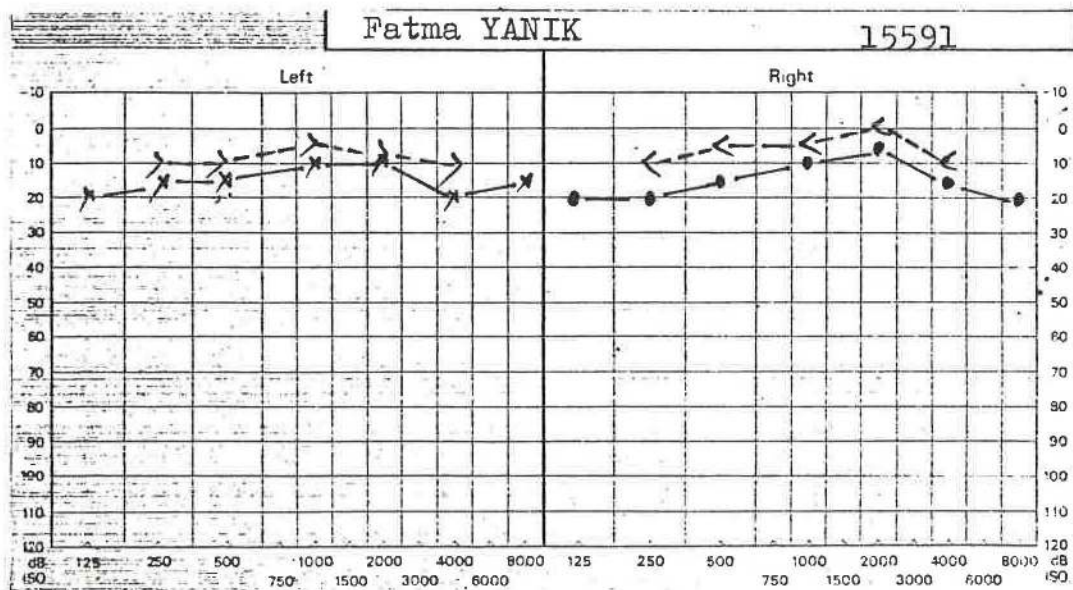
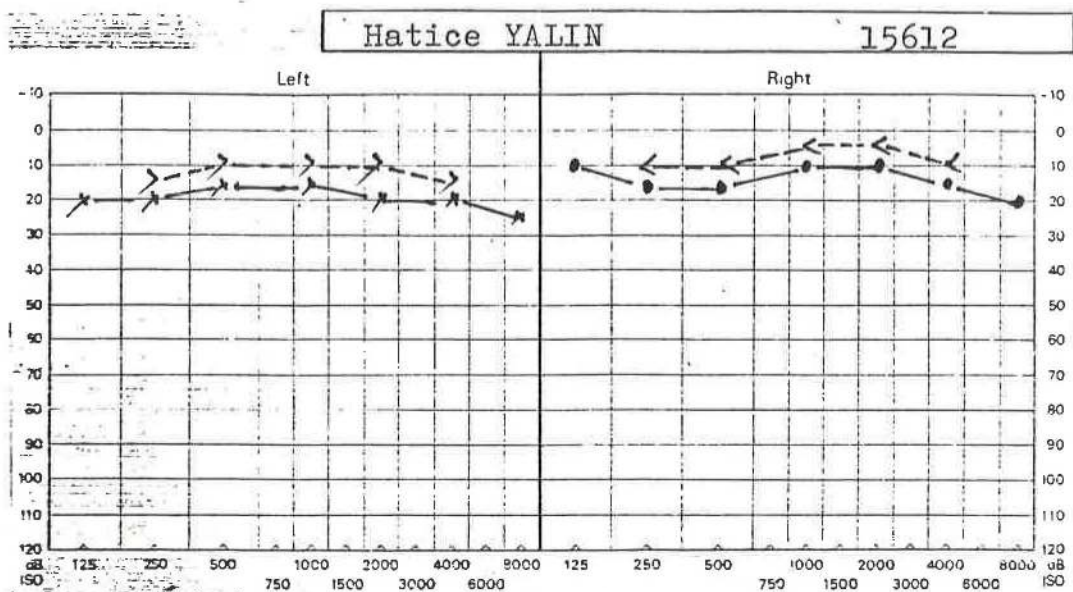


Hikmet AKTAŞ

15017

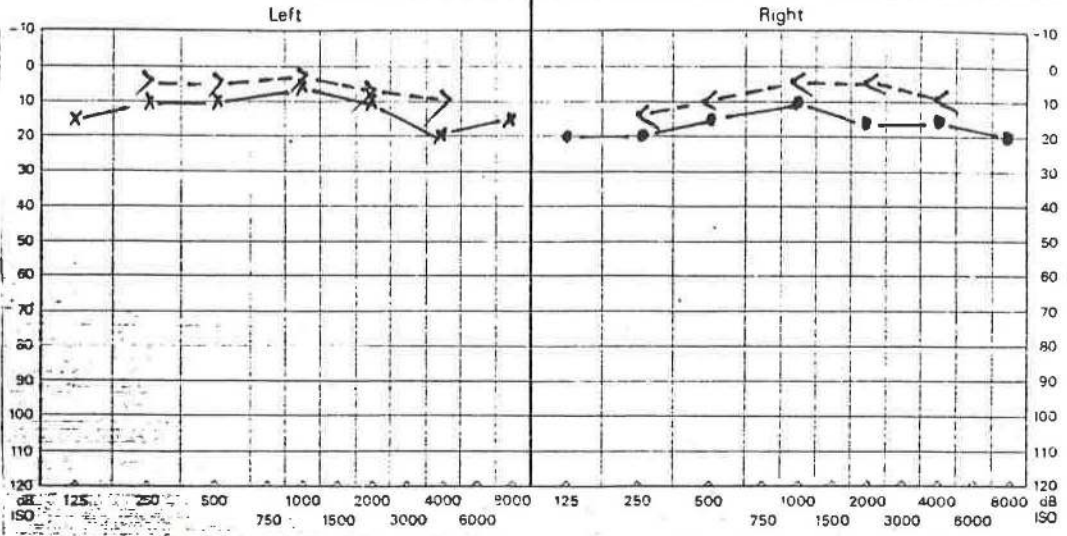






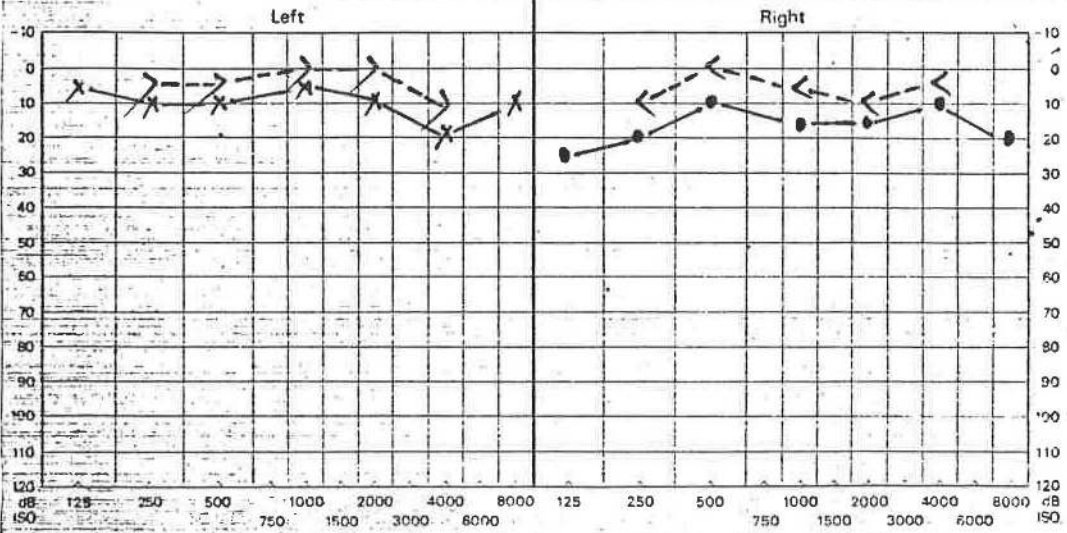
İstenen OKUR

1895



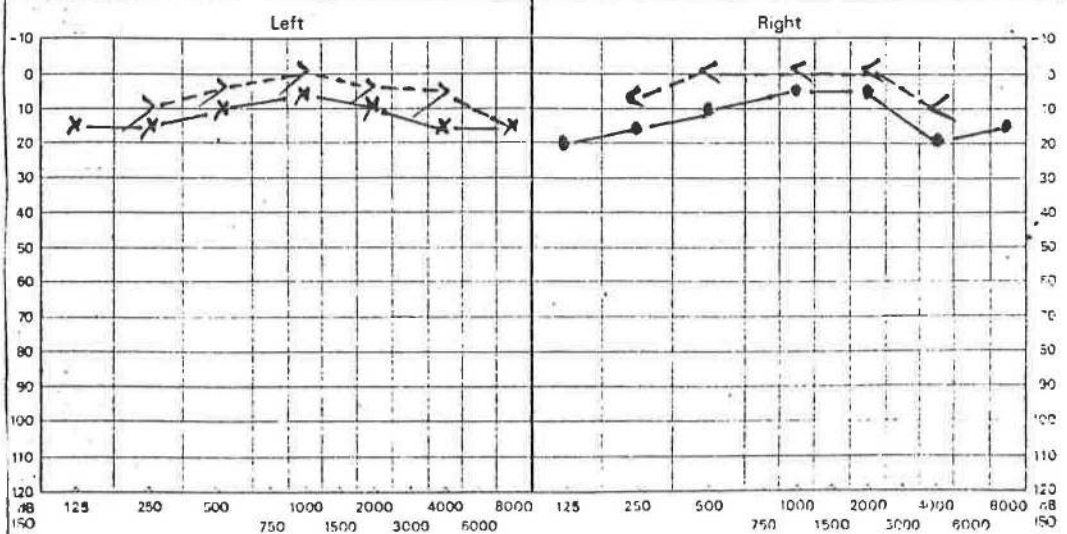
Fatma ÇELİK

3149



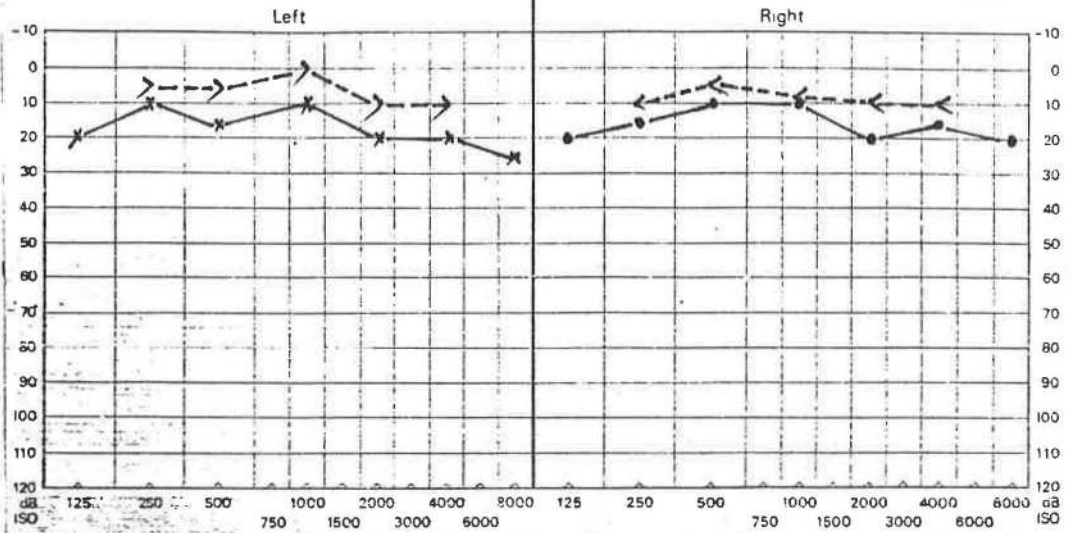
Güllü YAHŞİ

13111



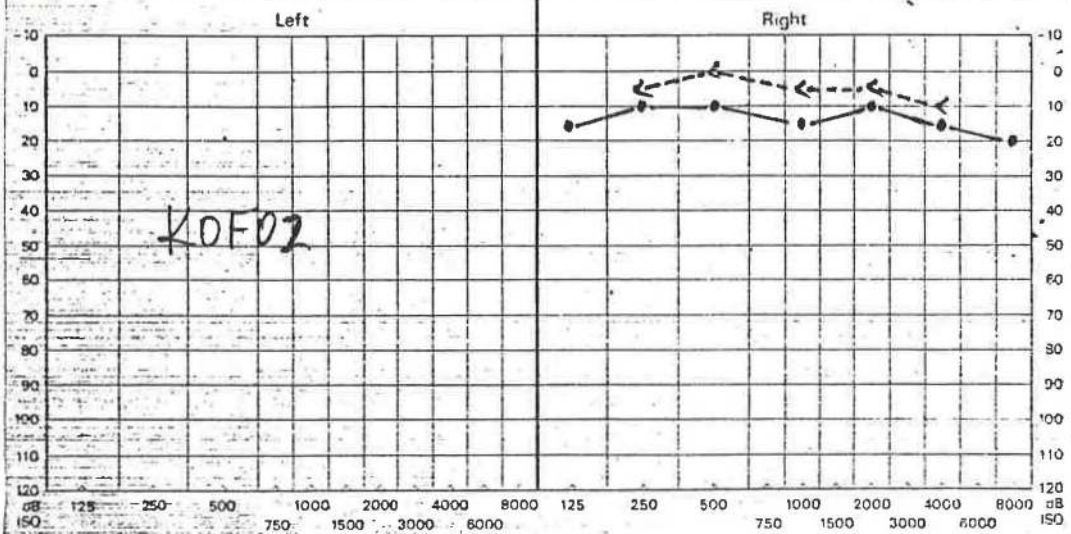
Sitti ÇUBUKÇU

13229



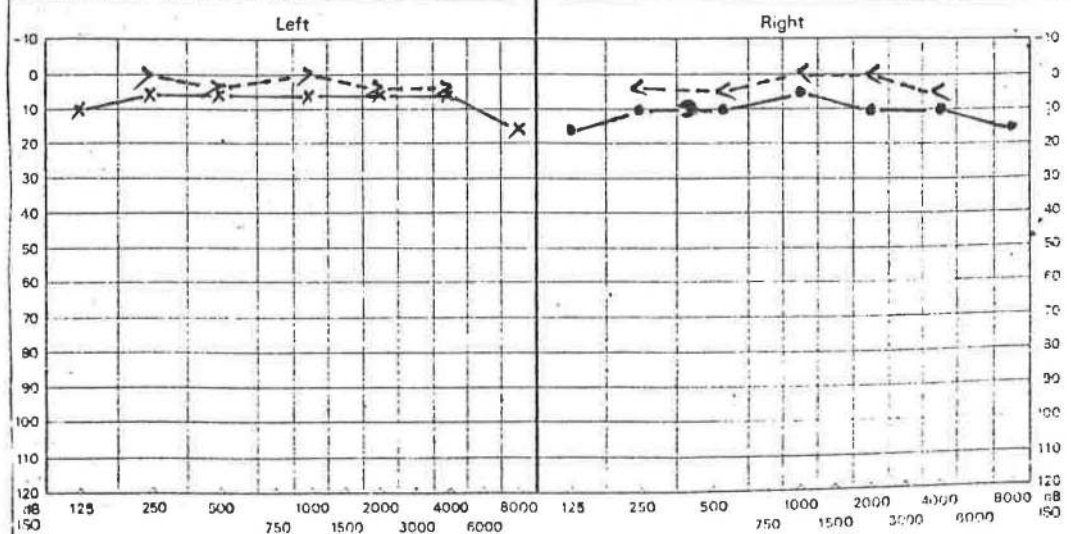
Sabriye TEK

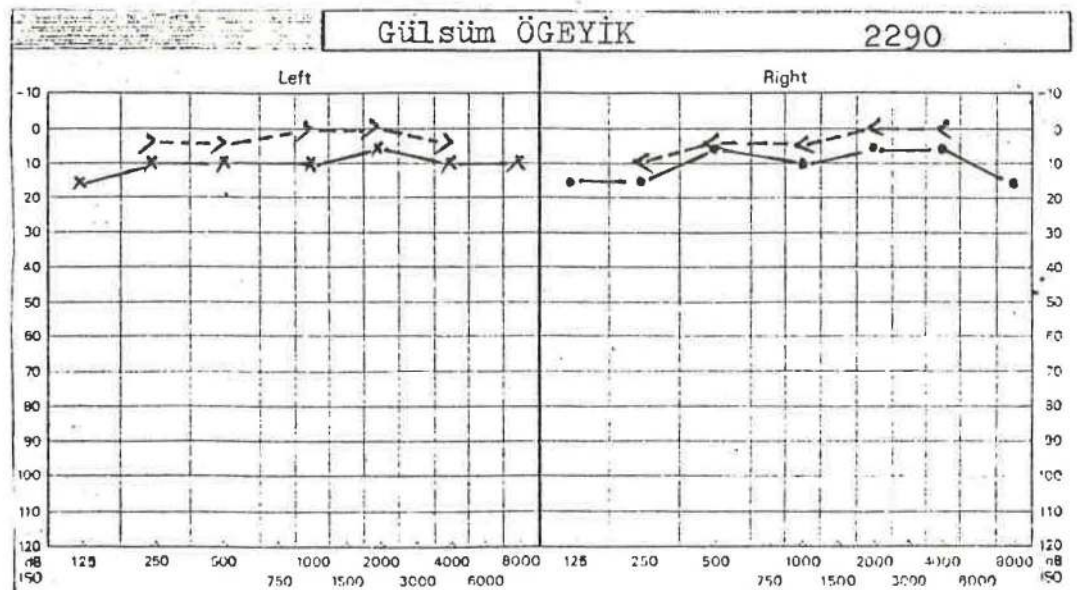
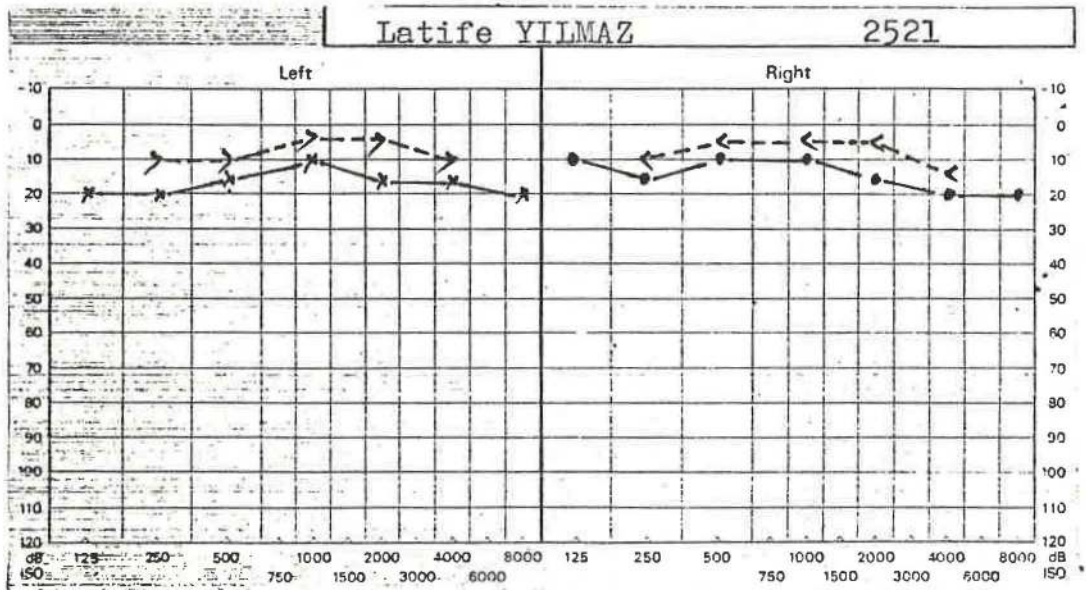
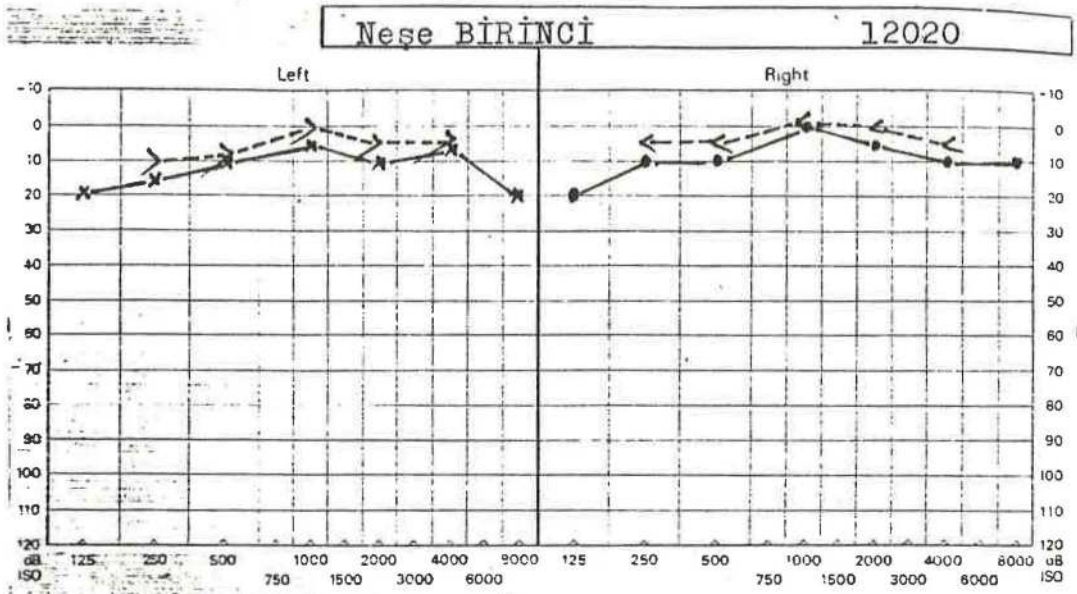
13960

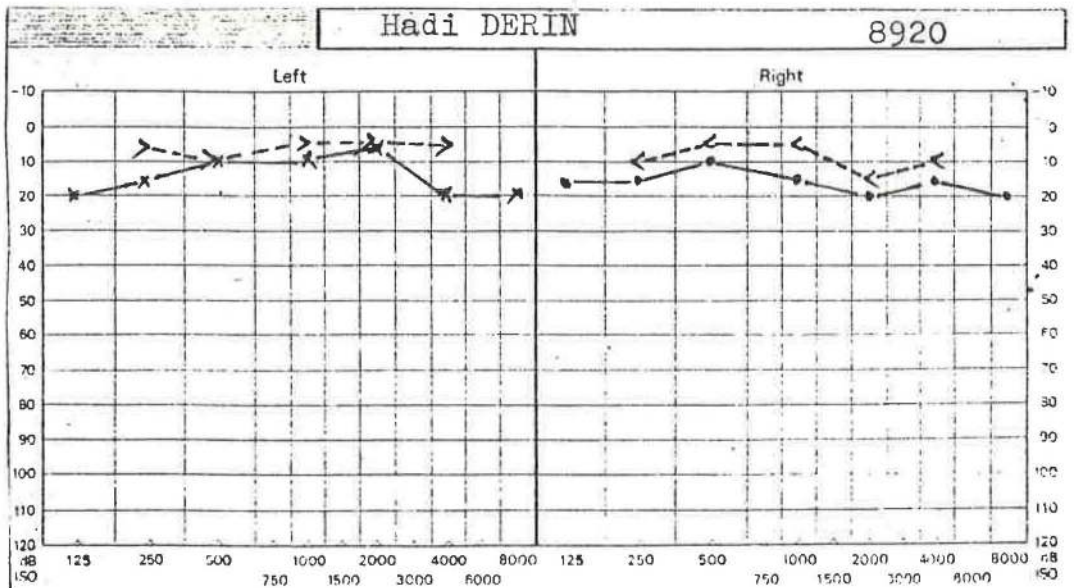
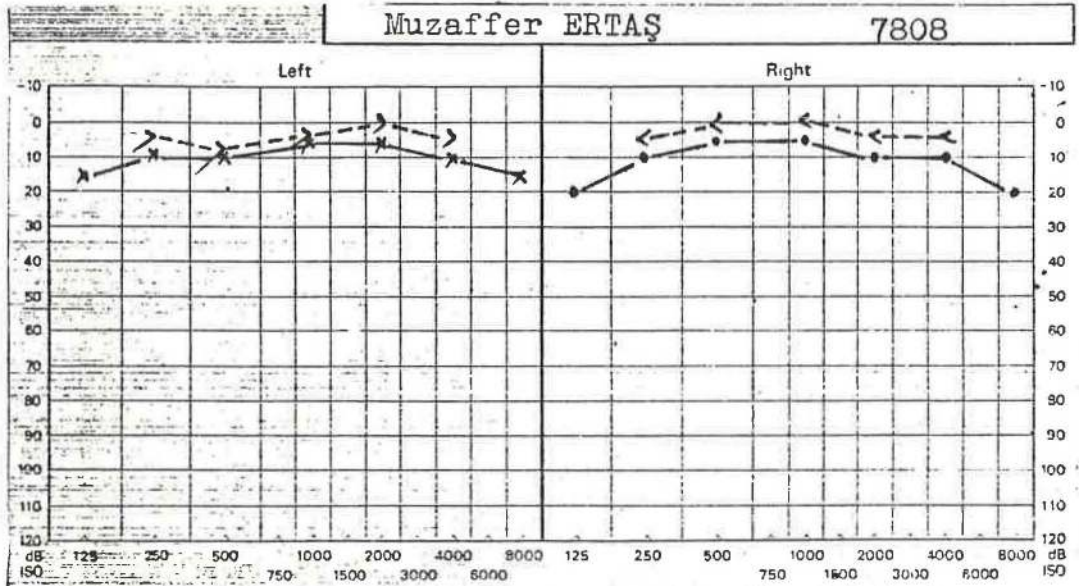
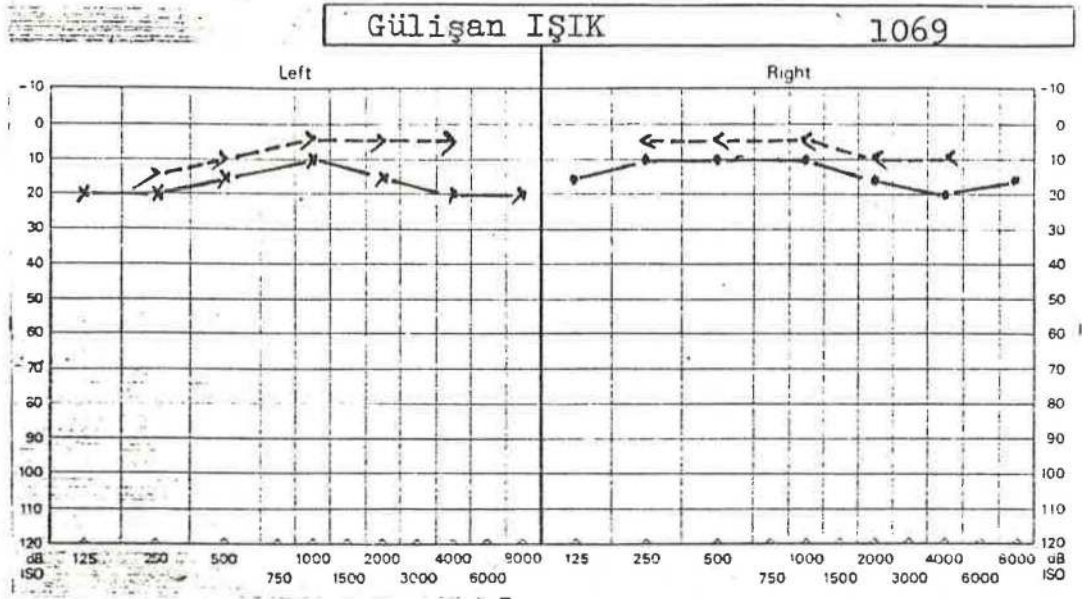


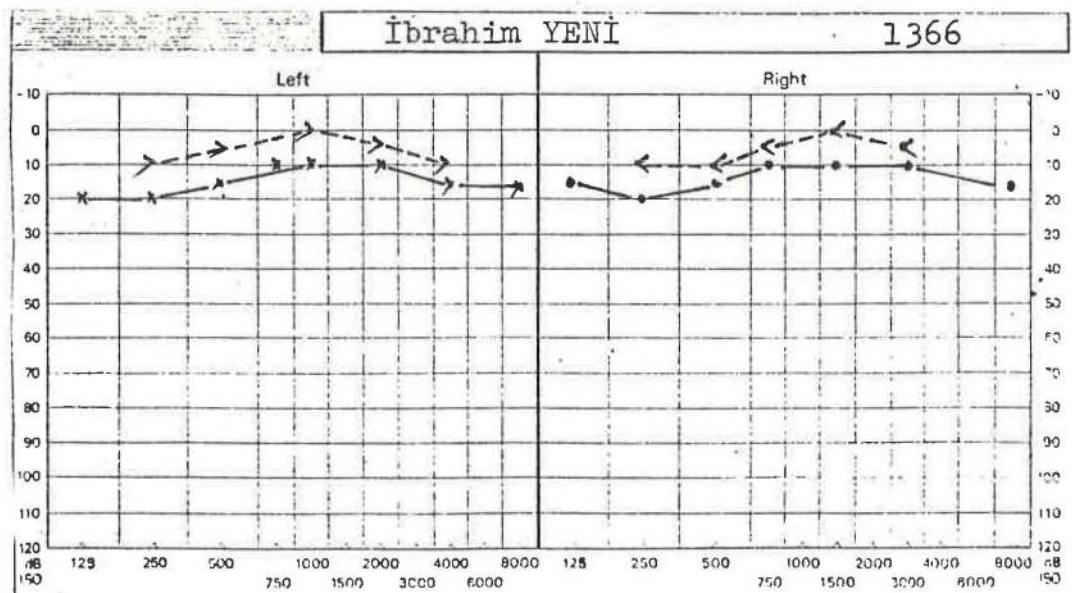
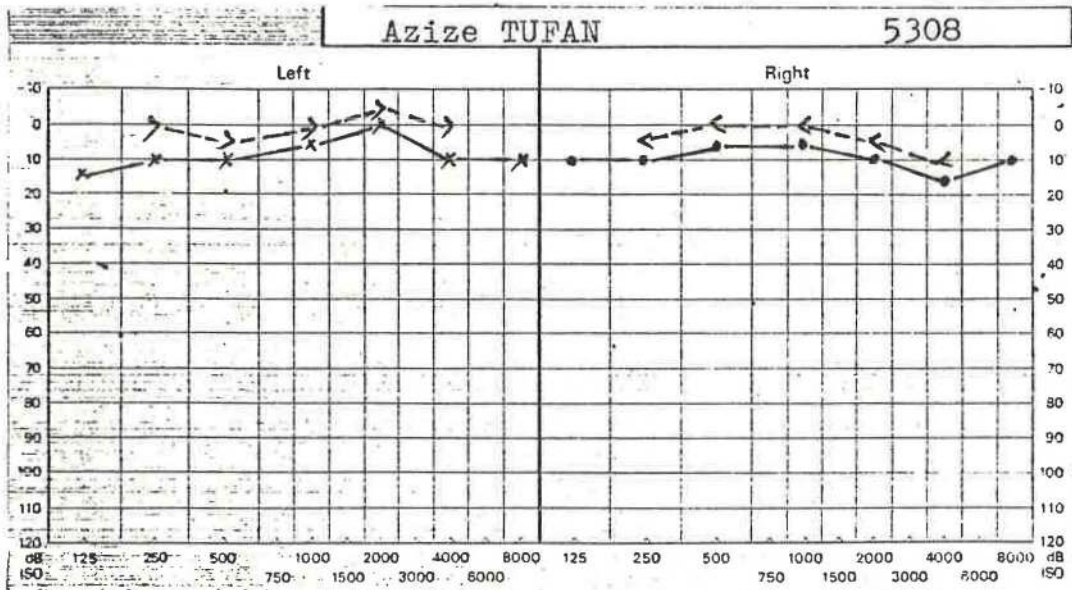
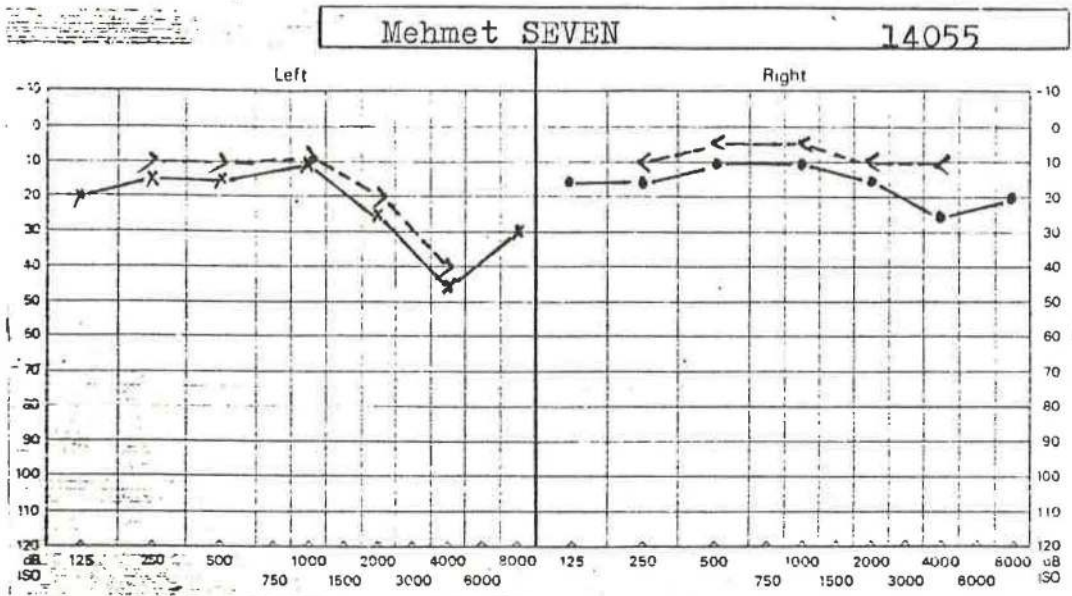
Rahime AKSU

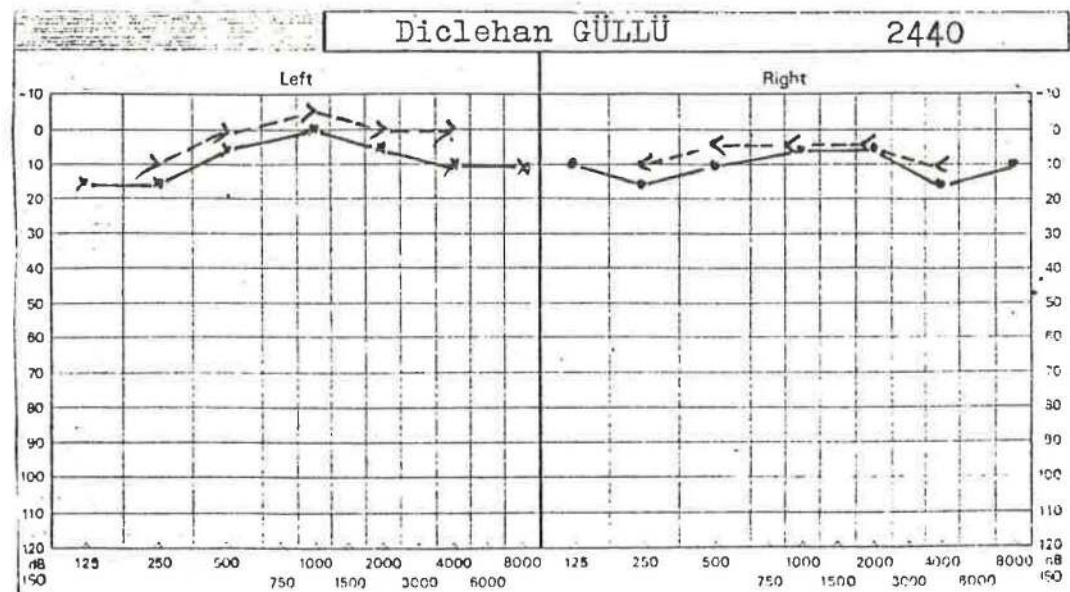
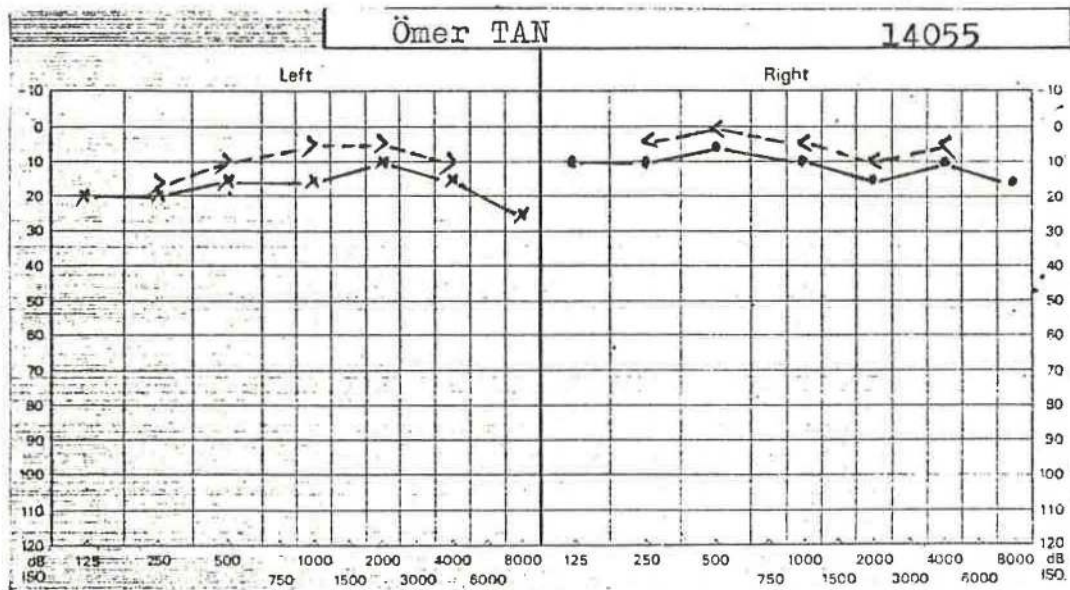
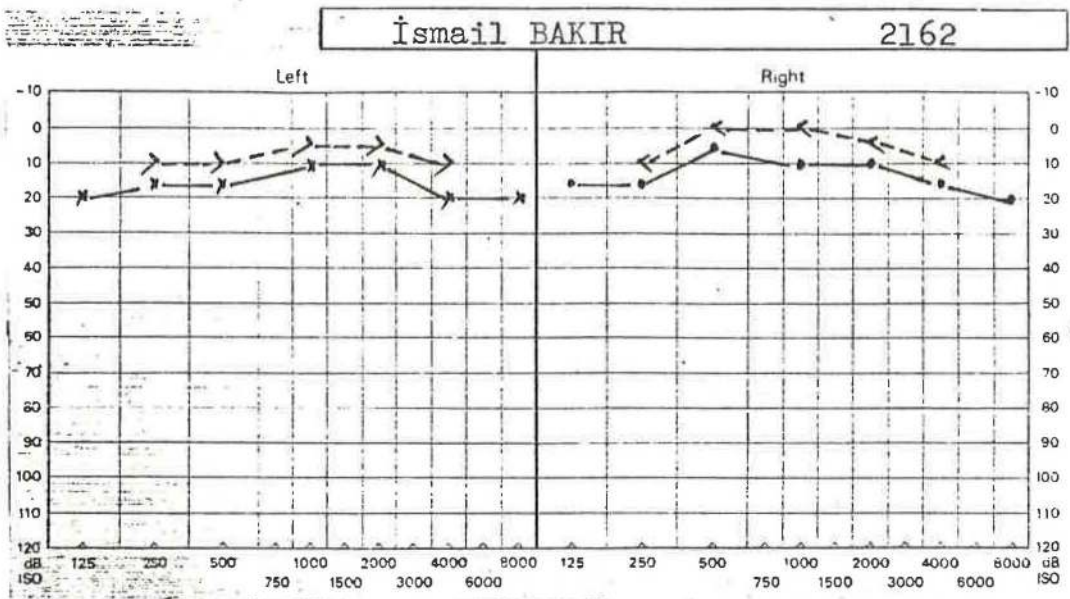
15361

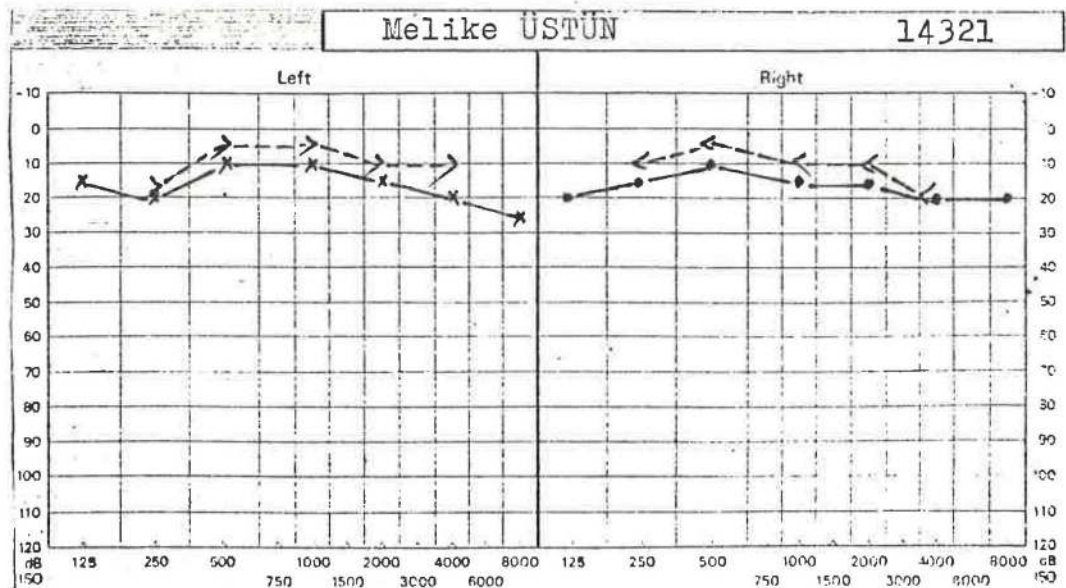
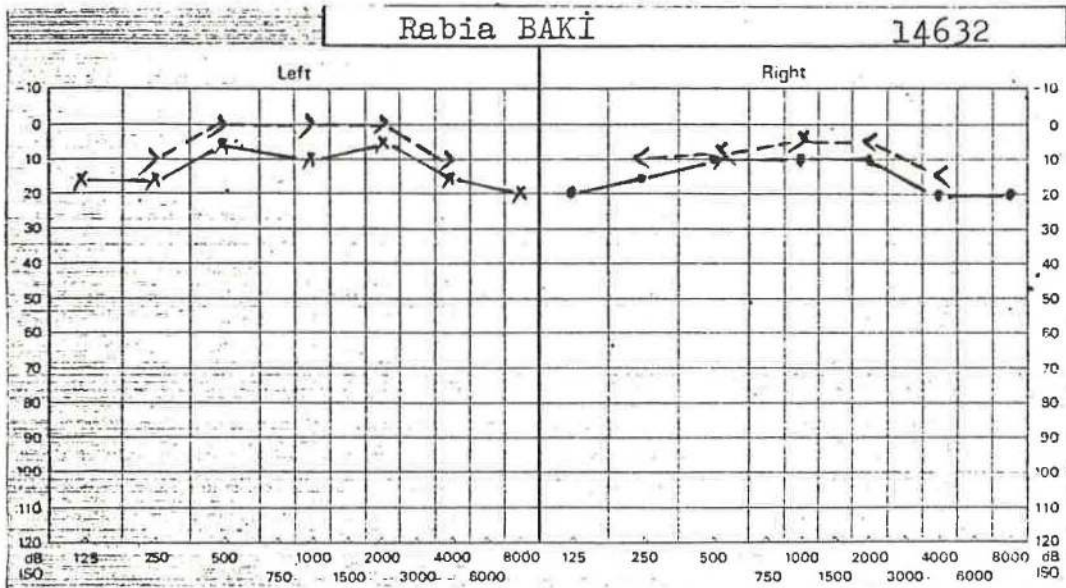
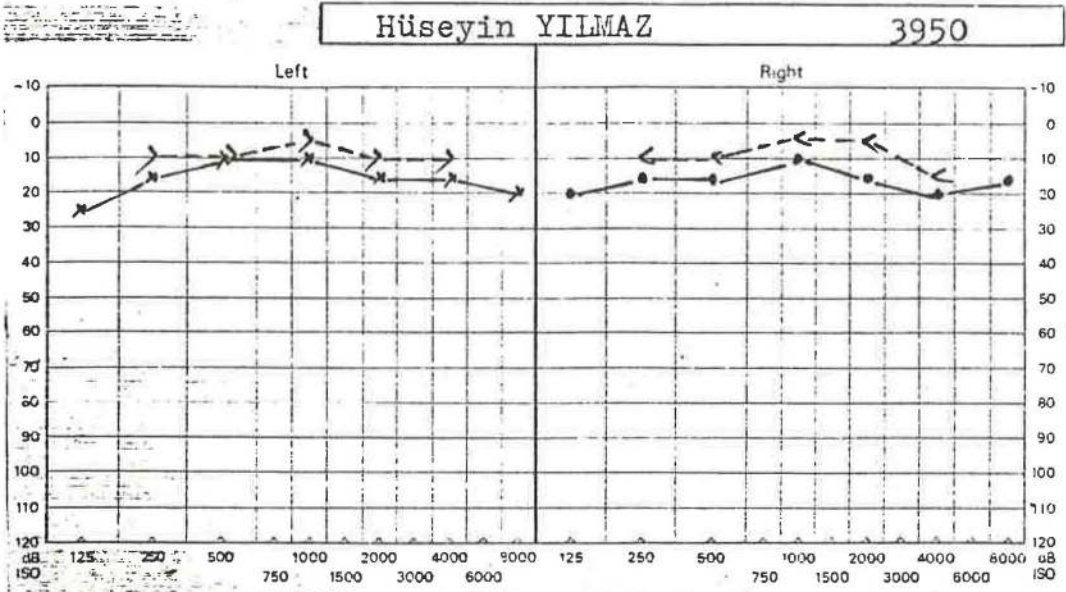


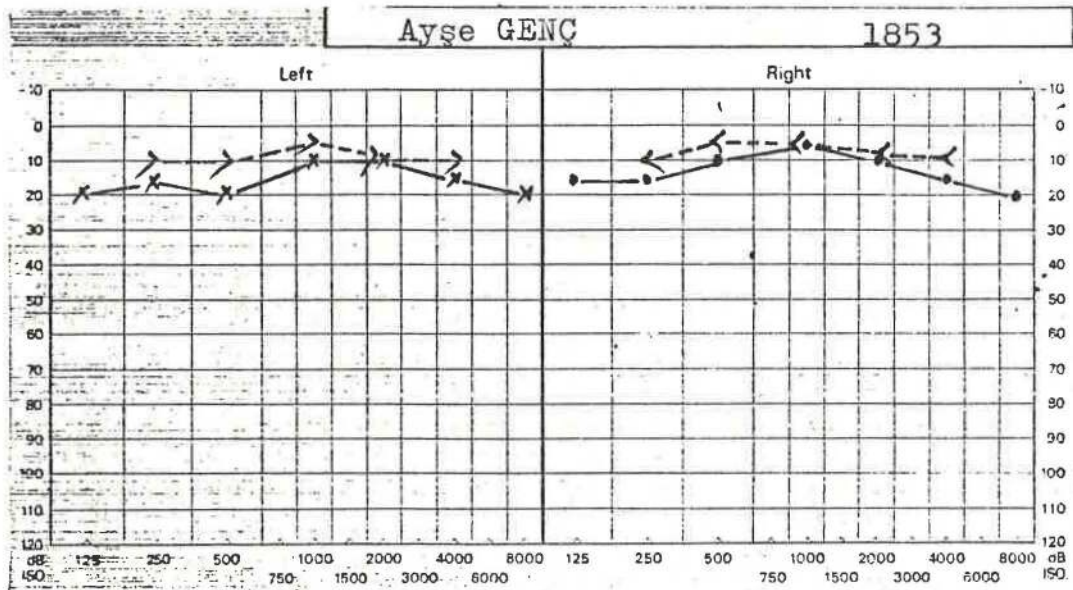
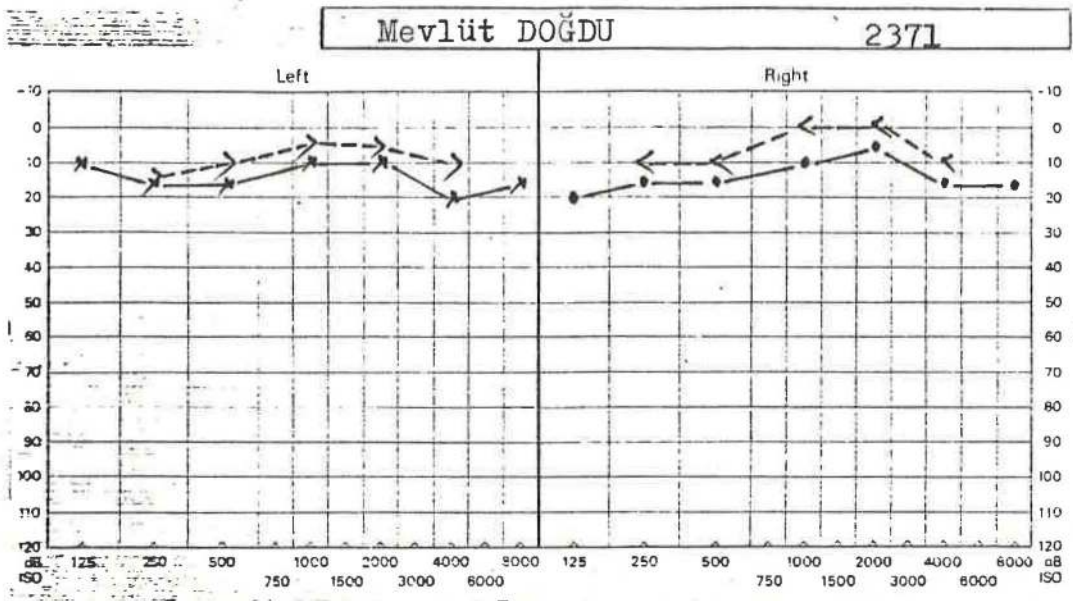












T A R T I Ş M A

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniğinde, 1-6-1988 ve 1-6-1990 tarihleri arasında yatarak, indometasin kullanan romatoid artrit tanılı 20-60 yaşlarındaki 11'i erkek, 21'i kadın 32 vakanın yaş ve cinse göre dağılımları, Grafik-1 ve Tablo-1'de gösterilmiştir. Vakalar sıklıkla 31-40 yaş grubunda olup, kooperasyonu iyi olan, çalışmayı destekleyebilecek ve genel kulak-burun-boğaz muayenesi sonucu araştırmayı etkileyecek patolojisi olmayan, kişilerden seçildi.

Tüm vakalarımızın ilk karşılaşmada ayrıntılı kulak-burun-boğaz muayeneleri ve vestibülo-koklear testleri yapıldıktan sonra, çalışma süresince 15(%46,8) vakaya 1 kez, 11(%34,4) vakaya 2 kez, 4(%12,5) vakaya 3 kez, 2(%6,25) vakaya da 4 veya daha fazla olmak üzere aynı muayeneler tekrarlandı. Tüm vakalarımız uzun süreli indometasin kullanan hastalar olup, total en düşük doz 2 gr., en yüksek doz 206 gr., ortalama indometasin dozu 44,1 gr. olarak saptandı.

İndometasin ototoksisitesi hakkında yaptığımız araştırmalar ve literatür taramalarında direkt bu konu ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu yüzden indometasinin kulağa

ait etkilerini, ilgili diğer literatürler ve kendi bulgularımız ışığı altında değerlendirmeyi uygun gördük.

Çalışmamız süresince yapılan tüm muayeneler sonucunda 30(%93,7) vakada ototoksisite açısından, patolojik sayılabilecek herhangi bir bulguya rastlamadık. 1(%3,1) vakada son kontrolde subjektif tinnitus şikayeti, 1(%3,1) vakada ise indometasin kullanım süresince "başında ağırlaşma hissi" şeklinde yakınma tespit ettik.

Subjektif tinnitus şikayeti, araştırmamızda total en yüksek doz(206 gr.) indometasin kullanan, 48 yaşındaki bayan hastamızın son kontrolünde saptandı. İlacın kesilmesiyle tamamen kayboldu ve tarafımızca indometasinin kulağa ait yan etkisi olarak değerlendirildi. 1 vakada görülen başta ağırlaşma hissi ise plasebo ile de mevcut olduğundan, psişik nedene bağlanarak, kulağa ait yan etki olarak değerlendirilmedi.

32 vakanın hepsinde vestibüler testler ve işitme durumunu gösteren odyogram traseleri, ilk muayene bulgularıyla karşılaştırıldığında tüm kontrollerde, tamamen normal sınırlar içinde görüldü.

İndometasinin ototoksik etkisi ile ilgili literatür taramalarında; indometasin hakkında günümüze kadar yapılan çalışmalardan birinde, indometasinin karşıt reaksiyonları iki grup halinde düzenlenerek tablo halinde sınıflandırılmıştır(16), (Tablo-4). Tablonun santral sinir sistemi ve özel duyumlar bölümünde diziness, vertigo, tinnitus, işitme düzensizlikleri ve sağırılık bildirilmektedir. Sınıflandırma karşıt reaksiyonların

görülme sıklığının,%1 den daha fazla(1.grup) veya %1 den daha az(2.grup) olmasına göre yapılmıştır.1.grup için görülme sıklığı,ilacın piyasaya sunulmadan önce literatürlere kaydedilen 1092 hastalık klinik çalışmalardan elde edilmiştir.2.grup için görülme sıklığı,ilacın pazarlanmasından sonra yapılan gönüllü çalışmalar,literatürler ve klinik çalışmalardaki kayıtlardan elde edilmiştir(16,23).

Tablo-4: Literatürde kaydedilen ototoksisite bulguları.

<u>1.grup(%1 den fazla)</u>	<u>2.grup(%1 den az)</u>
Dizziness	İşitme bozuklukları
Vertigo	Sağırılık
Tinnitus	

Bizim çalışmamızda ilgili patolojilerden sadece tinnitus'a 1(%3,1) vakada rastlandı.Bu da literatürle uyumlu olarak değerlendirildi.Aynı literatüre göre karşıt reaksiyonlar kapsül yerine supposituvar kullanımıyla da oluşabilir.Bizim çalışmamızda da kapsül ve supposituvar formlar arasında anlamlı bir fark saptamadık.

1978 yılında Morrison ve Blakley kobayların iç kulak morfolojisi üzerinde indometasinin etkilerini araştırmışlardır.Yapılan deneysel çalışmada,bir kaç hayvanda kesin olmayan Reissner's membran distansiyonu gösterilmiştir.Ancak korti organının elektron mikroskobisinde herhangi bir anormal bulgu saptanmamıştır(12).

L.Ejstrup ve arkadaşları 1984 yılında birden fazla merkezde,klasik veya belirli romatoid artrit tanısı konan 30

hasta üzerinde, indometasinin etkinliği ve yan etkileri konusunda literatür çalışması yapmışlar; yaşları 38-74 arasında değişen hastalara günlük indometasin dozu 100 mg. olacak şekilde 14 günlük tedavi uygulamışlardır. Sonuç olarak aynı literatürde kulağa ait hiç bir yan etki bildirilmemiştir(13). Bizim çalışmamızda da düşük dozlarda ve kısa süreli kullanımlarda kulağa ait herhangi bir toksisite bulgusuna rastlamadık.

İndometasin-ketoprofen hakkında 140 hastalık çift-kör mukayeseli çalışma yapılmış ve indometasin kullanan 70 hastaya günlük doz 100-150 mg. olacak şekilde 12 haftalık bir tedavi uygulanmıştır. 19(%27,1) hastada gastrointestinal, 31(%44,3) hastada nörolojik, 8(%11,4) hastada genel, 4(%5,7) hastada deriye ait, 2(%2,8) hastada respiratuar, 1(%1,4) hastada da kardiovasküler yan etkiler saptanmıştır(9).

Görüldüğü gibi yukarıdaki çalışmada da konumuza ait yan etkiler bildirilmemiştir. Aynı doz seviyelerinde, bizim araştırmamızda da hiçbir ototoksisite bulgusuna rastlamadık. Her iki literatür çalışmasında eş dozlarda ve sürelerde olguların hiçbirinde ototoksisite bulgusu saptanmayan çalışmamız ile uyumlu olarak değerlendirildi.

L. Maxwell Lockie, romatoid artritli 67 hastanın retro - spektif incelenmesiyle, indometasinin uzun süreli etkinliğini ve tolerabilitesini değerlendirmiştir. 3-20 yıl boyunca, periyodlar halinde günlük total 50-150 mg. dozlarda indometasin kullanan hastalar seçilmiştir. İndometasin aldıkları sürece diğer anti - inflammatuar ajanlardan kullanılmamıştır. İndometasin tedavisinin

ilk 10-14 gününde yan etki tespit edilmeyen hastalar değ erlen - dirmeye alınmıştır.67 hastanın hiç birinde çalışmamızla ilgili ş ikayetlere rastlanmamıştır.Klinik sonuç olarak tolerabilite etkinlik ve yan etki ile ilgili olarak,indometasinin ototoksi - site açısından uzun süreli uygulananından faydalanılabileceğ i ortaya çı kmıştır(24).

İndometasinin ototoksisite açısından emniyet ve tolerabilitesi,uzun süreli tedavi için çok uygun olup,bütün zararlı reaksiyonlar aspirin baş ta olmak üzere diğ er nonsteroid antiinflamatu ar droglarla karşılaştırıldığında daha az sıklık - tadır(26,27,28,30).

S O N U Ç

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniğinde yatarak, indometasin tedavisi gören, 11 erkek, 21 kadın toplam 32 hasta üzerinde yaptığımız araştır - mada:

1- En genç vakamız 20, en yaşlı vakamız 60 yaşındadır.

2- Vakaların anamnezlerinde ve genel kulak-burun-boğaz muayenelerinde işitmeyi etkileyebilecek, patolojik bir bulgu saptamadık.

3- Vakalarımızın hastalık süreleri 6 ay ile 15 sene arasında değişmektedir.

4- Hastaların total indometasin dozu en az 2 gr., en çok 206 gr. olacak şekilde tedavi gördüklerini saptadık.

5- Vakalarımızın hepsinde vestibüler ve kalorik testler sonucu vestibül normeksitabl değerlendirilerek, indometasinin vestibüler sistemi etkilemediğini tespit ettik.

6- Uzun süre indometasin kullanan 48 yaşındaki 1(%3,1) vakamızda reversibl subjektif tinnitus şikayeti saptadık.

7- Subjektif tinnitus saptanan hasta; vakalarımız içinde en yüksek indometasin dozunu(206 gr.) kullanan hastaydı.

8- Tüm vakalara uygulanan odyometrik muayenelerde; vakaların tamamında son odyogram traselerinin, ilk kontrol odyogram traselerine göre anlamlı bir farklılık göstermediğini tespit ettik.

9- 32 vakalık çalışmamız indometasinin işitmeyi etkileyen ototoksik bir ajan olmadığını gösterdi.

Ö Z E T

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon kliniğinde yatarak romatoid artrit tedavisi gören 32 hasta üzerinde yaptığımız araştırmada, indometasinin iç kulak üzerindeki zararlı etkilerini araştırdık.

1 vakada subjektif tininitus şikayetine rastlamakla birlikte, vakaların tümünde vestibülo-koklear testler tamamen normal sınırlar içinde tespit edildi.

Bu çalışmamızda bulgularımız literatürlerle uyumlu bulunarak, indometasinin ototoksik bir ajan olmadığını ancak uzun süreli ve yaşlılarda kullanımında reversibl subjektif tininitus yapabileceğini vurguladık.

L İ T E R A T Ü R

- 1- AKYILDIZ,N.:Kulak hastalıkları ve mikroşirurjisi,Cilt-1,
Ongun kardeşler matbaacılık sanayi,Ankara.1977,pp:89-116.
- 2- AKYILDIZ,N.:Kulak hastalıkları ve mikroşirurjisi,Cilt-2,
Ongun kardeşler matbaacılık sanayi,Ankara.1977,pp:711-719.
- 3- ALTUĞ,M.H.,ŞENOCAK,F.,SUNAR,O.:Kulak Burun Boğaz hastalıkları ders kitabı.İ.Ü.Tıp Fak.yayınları.İstanbul.1973,pp:12-19.
- 4- ATAV,N.:Kulak Burun Boğaz hastalıkları,Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi neşriyatı,No:3,1960,pp:3-17.
- 5- BALLANTYNE,C.JOHN,et al.:A synopsis of otolaryngology,third edition.John Wright & Sons Ltd.Bristol,1978,pp:151-153.
- 6- BALLANGER,J.JOHN,M.S.,M.D.:Diseases of the nose,throat,ear, head and neck.13th.edition.Lea & Febiger,Philadelphia.1985, pp:877-1035.
- 7- BOARDMAN,P.L.,DUDLEY HART,F.:Side effects of indomethacin. Ann.Rheum.Dis.26:127,1967.
- 8- BOYLE,J.A.,BUCHANAN,W.W.:Clinical Rheumatology,first edition, Blackwell scientific publications,Oxford and Edinburgh, 191-192,1971.
- 9- CALDWELL,J.R.,et al.:Ketoprofen versus indomethacin in

- patients with rheumatoid arthritis:A multicenter double blind comparative study,J.Rheumatol.;15:10,1476-9.1988.
- 10- CİNGİ,E.:Kulak Burun Boğaz hastalıkları,Diyarbakır Üniv. Tıp Fak.yayınları,1977,pp:11-22.
 - 11- COLMAN,H.:Kulak Burun Boğaz hastalıkları el kitabı.Çeviren: Behbut CEVANŞİR,Güven kitabevi yayınları,Ankara,1978,pp:231-9.
 - 12- CUMMINGS.,W,CHARLES.:Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Volume IV.The C.V.Mosby Company.Toronto,1986,pp:3167.
 - 13- EJRUP,L.,et al.:Controlled release indomethacin(İndotard), Clinical trial in patients with rheumatoid arthritis,Scand. J.Rheumatology.13:147-150,1984.
 - 14- GOTZSCHE,PC.:Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double blind trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis.Controlled Clin. Trials.The Lancet,pp:52-5,1989.
 - 15- GOTZSCHE,PC.:Patients preference in indomethacin trials:An overview.The Lancet,14:88-91,1989.
 - 16- Information on the MERCK SHARP & DOHME Products listed on these pages is the full prescribing information from product circulars in use August 31,page:1347,1988.
 - 17- JOHN,R.AUSBAND,M.D.:Ear nose and throat disorders.Second edition,medical examination publishing Co.,Inc.1982,pp:49-50.
 - 18- KARATAY,S.:Odyolojiye giriş.Anıl yayınevi,İstanbul.1958,12-29.
 - 19- KARASALİHLİOĞLU,R.AHMET.:Kulak Burun Boğaz hastalıkları, Beta basım yayım dağıtım A.Ş.,İstanbul.1988,pp:3-14.
 - 20- KATZ,W.A.:Rheumatic diseases,Diagnostic and Management,J.B. Lippincott Company,Philadelphia.Toronto,279-288.1977.

- 21- LOUIS, S. GOODMAN and ALFRED GILMAN.: The pharmacological basis of therapeutics. Fourth edition, 337-339. June 1970.
- 22- MARSHALL STROME, M. D., et al.: Manual of otolaryngology. Little Brown and Company. Boston-Toronto, 1985. pp: 74-75.
- 23- MARTINDALE, The ekstra pharmacopedia, 29th edition, pp: 22-23. 1989.
- 24- MAXWELL, L. LOCKIE.: Tolerability and efficacy of long term daily administration of indomethacin for moderate to severe chronic arthritic disorders. Clin. Ther. Vol: 8, (4), 398-405. 1986.
- 25- MEYLER, L and HERXHEIMER, A.: Side effects of drugs, Volume: VI, page: 131. 1978.
- 26- MOSKOWITZ, R. W.: Sustained-release indomethacin in the comprehensive management of osteoarthritis. Am. J. Med. 79 (Suppl 4c): 13-23. 1985.
- 27- SIMON LS, MILLS JA.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Part 1, N. Engl. J. Med.; 302(21): 1179-1185. 1980.
- 28- SIMON LS, MILLS JA.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Part 2, N. Engl. J. Med.; 302(22): 1237-1243. 1980.
- 29- SUNAR, M. ORHAN.: Vestibüler sistem ve Vertigo, Hilal matbaacılık, İstanbul, 1971. pp: 31-42.
- 30- WASNER C, BRITTON MC, KRAINES RG, et al.: Nonsteroidal antiinflammatory agents in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. J. Am. Med. Assoc.; 246: 2168-2172. 1981.
- 31- YÖNDEMLİ, F.: Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi, Çeviri, Nobel Tıp kitabevi. 1989. pp: 2-5.
- 32- ZEREN, Z.: İnsan Anatomisi. İst. Üniv. Tıp Fakültesi yayınları, İstanbul, 1958. pp: 186.