

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**“Kistik Fibrozis Hastalarında İşitme ve
Vestibüler Sistemin Değerlendirilmesi”**

Dr. Mammad Nabiyev

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**ANKARA
2020**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**“Kistik Fibrozis Hastalarında İşitme ve
Vestibüler Sistemin Değerlendirilmesi”**

Dr. Mammad Nabiyev

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Münir Demir Bajin**

**ANKARA
2020**

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz branşında uzmanlık eğitimi almamda büyük rolü olan, başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tevfik Metin Önerci olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin yazılmasında, katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Münir Demir Bajin'e teşekkür ederim.

Çalışma süresince birlikte çalıştığımız ve teze büyük katkıları olan Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Deniz Doğru Ersöz'e, Uzm. Dr. Beste Özsezen'e yardım ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Çalışma süresinde hastalara odyolojik ve vestibüler testlerin yapılmasında büyük emeği olan Uzm. Odyolog Görkem Ertuğrul'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamızın istatistiksel araştırma kısmında tecrübe ve bilgilerini bizimle paylaştığı için Araştırma görevlisi Dr. Hanife Avcı'ya teşekkür ederim.

Tez çalışması süresinde emeği geçen tüm tıbbi personele teşekkür ederim.

ÖZET

Nabiyev, M. Kistik Fibrozis hastalarında işitme ve vestibüler sistemin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara 2020.

Kistik Fibrozis (KF) hastalarında meydana gelen akut pulmoner alevlenmelerin tedavisinde sıklıkla aminoglikozit grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Aminoglikozitler serbest oksijen radikalleri oluşturmakla iç kulaktaki tüylü reseptör hücreleri tahrip ederek, işitme duyusu ve vestibüler sistemde bozukluğa sebep olur.

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Çocuk Göğüs Hastalıkları bölümünde KF tanısı ile takipli 6-18 yaş arası 43 hastanın işitme ve vestibüler sistemlerinin değerlendirilmesinin yapıldığı prospektif çalışmadır. İşitme sistemini değerlendirmek için saf ses odyometri (SSO) ve Yüksek frekans odyometri (YFO), vestibüler sistemi değerlendirmek için video head impulse test (vHIT) ve dinamik görsel keskinlik (DGK) testleri yapıldı.

Çocuk Göğüs Hastalıkları bölümü tarafından hastaların çalışma tarihine kadar aldığı antibiyotik çeşitleri ve miktarı belirlendi. İnhaler aminoglikozit alan ve almayan, intravenöz aminoglikozit alan ve almayan, genel olarak aminoglikozit alan ve almayan gruplar oluşturularak işitme ve vestibüler test sonuçları karşılaştırıldı.

Test sonuçlarını etkileyecek olan iletim tipi işitme kaybı (İTİK) olan hastalar çıkarıldıktan sonra, geriye kalan 37 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde 125 - 8 kHz frekanslardaki SSO'da sadece bir hastada 8kHz'de 35 dB düşüş bulundu. Geri kalan tüm SSO testleri normal sonuçlandı. 37 hastanın YFO'sunda 26 sonuç normal, 11 hastada patolojik eşikler belirlendi. Bunlardan 7'sinde bilateral, 4'ünde tek kulak eşikleri

bozulmuştur. vHIT sonuçları değerlendirmeye dahil edilen 42 hastanın hepsinde normal sonuçlandı. DGK ise 42 hastanın 5'inde patolojik bulundu.

Çalışmamızı COVID-19 pandemisine kadar elde ettiğimiz test sonuçlarıyla yaptık. Bu nedenle gruplarda hasta sayısı yüksek olmadı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Fakat KF hastalarında aminoglikozit kullanımına bağlı işitme ile yanaşı vestibüler sistemi de değerlendiren çalışma sayısı az olduğu için, çalışmamızın verileriyle literatüre katkı sağlamış olduk.

Anahtar kelimeler: Kistik Fibrozis, Yüksek Frekans Odyometri, vHIT, Dinamik görsel keskinlik, Ototoksisite, Aminoglikozid

ABSTRACT

Nabiyev, M. Evaluation of hearing and vestibular system in patients with Cystic Fibrosis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Specialization Thesis, Ankara 2020.

Aminoglycoside antibiotics are frequently used in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with Cystic Fibrosis. By creating free oxygen radicals, aminoglycosides destroy hairy receptor cells in the inner ear and cause impairment of hearing and vestibular system.

Our study is a prospective study in the Department of Pediatric Chest Diseases in Hacettepe University Faculty of Medicine, with the diagnosis of Cystic Fibrosis and the evaluation of the hearing and vestibular systems of 43 patients aged 6 to 18 years. Pure tone audiometry and high frequency audiometry were used to evaluate the hearing system and video head impulse test (vHIT) and dynamic visual acuity tests were performed to evaluate the vestibular system.

The types and amount of antibiotics taken by the patients till the study date were determined by Pediatric Chest Diseases department . Hearing and vestibular test results were compared through creating groups which take and don't take inhaler aminoglycoside, intravenous aminoglycoside, and aminoglycoside in general.

After removing patients with conductive hearing loss, which would affect the test results , only one patient at 35 dB reduction in 8kHz was found in the pure tone audiometry at 125 - 8 kHz frequencies during the evaluation of the results of the remaining 37 patients. All remaining pure tone audiometry tests were normal. In the high frequency audiometry of 37 patients, 26 results were normal, and 11 patients had pathological

thresholds. 7 of them had bilateral and 4 of them had single ear thresholds damage. The vHIT results were normal in all 42 patients included in the evaluation. Dynamic visual acuity was pathological in 5 of 42 patients.

We conducted our study with the test results which we obtained until the COVID-19 pandemic. Therefore, the number of patients in the groups was not high and there was no statistically significant difference between the groups. However, since the number of studies evaluating the hearing and vestibular system associated with the use of aminoglycoside, we have contributed to the literature with the data of our study.

Keywords: Cystic Fibrosis, High Frequency Audiometry, vHIT, Dynamic Visual Acuity, Ototoxicity, Aminoglycoside

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
TABLO LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kistik Fibrozis	3
2.1.1. Epidemiyoloji ve Genetik	4
2.1.2 Patogenez	5
2.1.3. Klinik	7
2.1.4. Mikrobiyoloji.....	9
2.1.5. Tanı	10
2.1.6. Tedavi	10
2.2. Ototoksisite	12
2.3. İşitme sistemi ve odyolojik değerlendirilme	15
2.4. Vestibüler sistem ve değerlendirilmesi.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Vestibüler testlerin yapılması.....	24
3.1.1. vHIT yapılması	24
3.1.2. DGK testinin yapılması	26
3.2. Odyolojik testlerin yapılması	26

3.3. Etik Kurul İzni	27
3.4. İstatiksel Analiz	27
4. BULGULAR	29
4.1. Demografik Bulgular	29
4.2. KBB muayene bulguları	29
4.3. SSO sonuçları	30
4.4 YFO sonuçları	30
4.5 vHIT sonuçları	31
4.6 DGK testisonuçları	31
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

- Cl** : Klor
- DGK** : Dinamik görsel keskinlik
- DKY** : Dış kulak yolu
- ENaC** : Epitel Sodyum Kanalı
- FDA** : Federal Drug Administration
- Fe** : Demir
- HIT**: Head Impulse Test
- HÜTF** : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
- İTİK** : İletim tipi işitme kaybı
- KAE** : Konuşmayı Anlama Eşiği
- KAS** : Konuşmayı Ayırdetme Skoru
- KBB** : Kulak Burun Boğaz
- KF** : Kistik Fibrozis
- LARP**: Left Anterior–Right Posterior (Sol Anterior-Sağ Posterior)
- MET kanal** : Mekanotransduser kanal
- MSD** : Membrane spanning domain
- MSS** : Merkezi Sinir Sistemi
- NBD** : Nucleotide binding domaine
- P. aeruginosa** : Pseudomonas aeruginosa
- RALP**: Right Anterior–Left Posterior (Sağ Anterior-Sol Posterior)
- R** : Regulatory domain
- SSK** : Semisirküler Kanal
- SSO** : Saf ses odyometrisi
- vHIT** : video Head Impulse Test
- VOR** : Vestibulooküler Refleks
- VS** : Vestibüler Sistem
- VNG** : Videonistagmografi
- YFO** : Yüksek Frekans Odyometri

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: KFTR proteini	3
Şekil 2: KF için şüpheli klinik bulguları olan hastalarda tanı şeması	10
Şekil 3: Koklea koronal düzlem kesiti	13
Şekil 4: Aminoglikozitlerin serbest oksijen radikalleri oluşturma şeması	13
Şekil 5: Snellen görme keskinliği tablosu	20
Şekil 6: GSI odyometre cihazı ve SENNHEİSER HDA 200 kulaklığı	22
Şekil 7: Normal vHIT sonucu	24
Şekil 8: Örnek patolojik vHIT sonucu	25
Şekil 9: Vestibüler anatomi	25
Şekil 10: Semisirküler kanalların yerleşimi	27

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: KF'in değişik popülasyonlarda insidansı	4
Tablo 2: KFTR protein aktivitesinin fenotipik etkisi	5
Tablo 3: KF düşündüren klinik bulgular	7
Tablo 4: KF'li hastalarda akut pulmoner alevlenme bulguları	8
Tablo 5: Clark işitme kaybı derecelendirmesi	17
Tablo 6: YFO sonuçlarına uygulanan Ki – kare testi tablosu	28
Tablo 7: Patolojik YFO sonuçlarının frekanslar üzere ortalamaları	31

1.GİRİŞ

Kistik Fibrozis (KF) birden çok sistemi tutabilen, otozomal resesif geçiş gösteren, hayatın erken dönemlerinde kronik akciğer hastalığı ve ekzokrin pankreas yetersizliğine neden olabilen genetik bir hastalıktır. İlk tanımlandığında neredeyse her zaman erken dönemde lme sebep olan bir hastalık olarak düşünülse de, tedavi yöntemleri ve tanısıl tetkiklerin gelişmesiyle yaşam suresi belirgin olarak artmıştır. Hastalığın prevalansı toplumdan topluma değişmekte ve beyaz ırkta 1/2000-1/4000 oranında görülmektedir.

KF'te patolojinin sebebi hücre membranında cAMP bağımlı klor kanalı olarak görev yapan Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör proteinini (KFTR) kodlayan genin defekif olmasıdır. Bu nedenle havayollarına klor (Cl) ve su sekresyonu azalır, bu da akciğerlerde mukusun katılaşarak tıkaçlar oluşturmasına, mukosilyer klirenste azalmaya ve başta *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere bir çok mikroorganizmanın kolonizasyonuna neden olur.

KF hastalarında meydana gelen akut pulmoner alevlenmelerin tedavisinde sıklıkla antipseudomonal antibiyotik olan aminoglikozitler kullanılmaktadır ve aminoglikozit grubu antibiyotikler hastaların işitme ve vestibüler sistemine toksik etki yapmaktadır.

Aminoglikozitler endolenfe geçtikten sonra tüylü hcrelern mitokondrilerinde demir (Fe) ile birleşerek şelat oluştur ve bu şelat serbest oksijen radikallerinin oluşmasına yol açar. Eşleşmemiş elektrona sahip serbest radikaller, hücre membranı, protein ve DNA'dan elektron almaya çalışır ve sonuç olarak iç kulaktaki tüy hücreleri zedelenmiş olur.

Günümüzde antibiyotik tedavisi ile KF hastalarının ortalama yaşam süreleri uzamıştır. Ancak aminoglikozit kullanımı nedeniyle ortaya çıkabilen işitme kaybı ve vestibüler bozukluklar, hastaların hayat kalitesini belirgin şekilde etkileyebilmektedir. Kronik şekilde ilerleyen bu toksik süreç tamamen duymama ve desteksiz yürüyememe gibi ciddi sonuçlar vermeden erken evrede tespit edilip profilaktik önlemler alınması hastaların hayat kalitesini yükseltir.

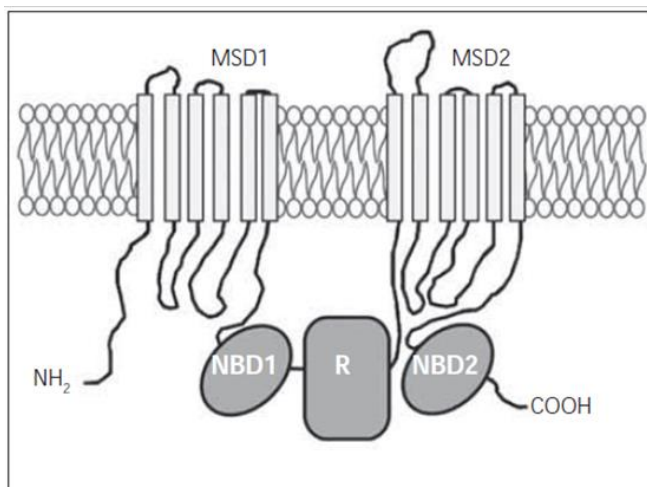
Ototoksik antibiyotik tedavisi alan KF hastalarında genelde araştırmalar işitme kaybını değerlendirme yönünde olmuştur. Literatüre bakıldığında KF hastalarında vestibüler patoloji araştıran çalışma sayısı azdır. Örnek olarak 1987 yılında Danimarkada Thomsen ve arkadaşları 32 KF hastasının 9'unda (28%) vestibulopati belirlemiştir. Diğer bir çalışmada Sheenestra ve arkadaşları 2009 senesinde Hollandada 23 erişkin KF hastasından 7'sinde (30.4%) vestibulopati belirlemişlerdir.

Çalışmamızda odyolojik değerlendirme ile beraberinde vestibüler değerlendirme de yaparak elde ettiğimiz verilerle literatüre katkı sağlayacağımızı düşünüyoruz. Bu çalışmadaki amacımız, hastanemizde KF nedeniyle takip edilen çocuklarda işitme kaybı ve vestibulopatinin prevalansının belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KİSTİK FİBROZİS TANIM

KF hastalığı 1938 yılında bir pediatri doktoru olan Dorothy Hansine Andersen tarafından “pankreasın kistik fibrozisi” olarak tanımlanmıştır. KF beyaz ırkta sık görülen genetik bir hastalıktır. Genetik kalıtım şekli otozomal resesif olup, 2000-4000 canlı doğumda bir görülür. Yapılan genetik araştırmalar sonucu 1989 yılında bu hastalıkla ilgili olan gen (KF geni, 7q31.3) tanımlanmıştır. KF geni 1480 amino asitlik Kistik Fibrozis Transmembran Regulator (KFTR) proteinini kodlar. Şekil 1’de KFTR proteini şematik olarak gösterilmiştir. KFTR proteini, havayolu epiteli, submukozal bezlerde, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme organları gibi birçok organ ve sistemde bulunmaktadır. KFTR proteini epitel dokuda sıvı ve elektrolit transferi yapan ABC (ATP-Binding Cassette) transporter ailesinin üyelerinden birisidir (1). Solunum yolu epitel hücre membranlarında bulunan bu protein klor kanalı olarak işlev yapmaktadır. Klor ile birlikte birçok iyonun transportunu da düzenlemektedir. İyon transportunda ortaya çıkan bozukluk, solunum epiteli yüzeyinde su absorpsiyonunda artışa, mukus kıvamının koyulaşmasına ve mukosilyer klirensin azalmasına yol açar. Genel olarak en çok akciğerler ve gastrointestinal sistem etkilenmektedir (2).



Şekil 1: KFTR proteini (222-243. Aminoasitler arası 1. Transmembran Domaini, 433-584. Amino asitler arası NBD1, 590-831. Amino asitler arası R

Domaini, 1135-1155. Amino asitler arası transmembran domain 2, 1219-1382. Amino asitler arası NBD2)

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK

Tüm ırkları etkileyebilen KF hastalığı beyaz ırkta nispeten daha sık görülmektedir. Tablo 1'de KF'in farklı ırklarda görülme sıklığı şematize edilmiştir.

Popülasyonlar	Görülme sıklığı	Taşıyıcılık oranı
Beyazlar	1/3.300	1/29
Hispanikler	1/9.000	1/46
Afrika kökenli Amerikalılar	1/15000	1/60
Asyalı kökenli Amerikalılar	1/32.100	1/90

Tablo 1. KF'in değişik popülasyonlardaki insidansı ve taşıyıcılık oranı

1480 aminoasitten oluşan KFTR proteininin kodlanmasında rol alan KF geni 7. kromozomun q22-31 bölgesindedir. Şimdiye kadar bu gende 1604 mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar arasında F508del (fenilalanin amino asidini kodlayan 508. kodonun delesyonu) en sık görülen mutasyondur(2) (3).

KF hastalığında KFTR proteininin ne derece mutasyona uğradığı da önemlidir. Başka bir deyişle mutasyona uğrayan KFTR proteini mutasyon derecesine göre çok az etkilendiği gibi, tamamen fonksiyon göstermeye debilir. Sonuç olarak KFTR aktivasyon derecesi KF hastalığının fenotipini belirler. Tablo 2'de KFTR aktivasyon yüzdesiyle KF hastalığının fenotipi arasındaki ilişki gösterilmiştir.

KFTR aktivitesi	Kistik fibrozisin fenotipik ifadesi
<%1	Klasik KF hastalığı
<%4,5	İlerleyici akciğer hastalığı
<%5	Ter testi bulgularında değişikliş
<%10	Erkek infertilitesi (Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu)
%10-49	Bilinen bir anomali yok
%50-100	Bilinen bir anomali yok (asemptomatik taşıyıcılar)

Tablo 2. KFTR protein aktivitesinin fenotipik etkisi

2.1.2. PATOGENEZ

KF epitel hücre membranındaki iyon ve su transferi bozukluğu sonucunda ortaya çıktığı için tüm ekzokrin epitele sahip organ ve sistemleri etkileyebilir. Ekzokrin kanallardaki defekt sonucunda yavaşlayan su hareketi mukus dehidratasyonu ve duktuslarda obstrüksiyona sebep olur. Bronşiyal obstrüksiyon ve staz kronik enfeksiyon, inflamasyon, fibrozis, bronşektazi ve kistik dilatasyona neden olur, ki hastalığın adı buradan gelmektedir. En sık tutulan organ akciğerdir.

Epitelyal mukusun normal fonksiyonu için en önemli unsurlardan biri hidrasyondur. Hidrasyon epitel sodyum kanalı (ENaC) ve KFTR tarafından belirlenen sodyum emilimi ve klor sekresyonu dengesine bağlıdır. KFTR normalde ENaC'ı baskılayarak sodyum emilimini azaltır. KF'te de KFTR fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle ENaC baskılanamaz, sodyum transportu artar, bu da epitel yüzeyden fazla miktarda suyun absorbe olmasına sebep olur. Hava yolu yüzeyinde oluşan dehidratasyon, siliyer fonksiyonu bozar ve mukus stazına neden olur. Hava yolu mukozasının yüzeyini kaplayan mukus, yüksek molekül ağırlıklı musinlerden ibarettir. Dehidratasyon sonucu koyu ve yapışkan hale gelen mukus, tıkaçların oluşmasına, bakteriyel kolonizasyon ve biyofilm oluşumuna elverişli bir ortam yaratır. Katılmış musin ikincil savunma mekanizmalarının etkinliğini de azaltır. Sonuç olarak kronik bakteriyel enfeksiyon başlar.

KFTR defekti klor absorpsiyonunu da bozar. ENaC'tan sodyum absorpsiyonu yanında, KFTR ve kalsiyum ile aktive olan klor kanallarından klor sekresyonu, hava yolu yüzey sıvısının hidrasyon dengesinin sağlanmasında temel mekanizmalardır (4).

KF patogenezinde persistan inflamatuvar süreç önemlidir. Patolojiye sebep olabilecek enfeksiyon yokluğunda bile, alınan bronkoalveoler lavaj sıvısında inflamatuvar hücreler ve interlökin (IL) 8'in arttığı, IL-10 ve lipoksinler gibi anti-inflamatuvar ürünlerin azaldığı görülür. IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerde artış ve bunun sonucunda enfeksiyondan bağımsız olarak ortaya çıkan inflamasyon, KF akciğer hastalığının önemli komponentlerindedir. Bunun dışında, oksidan ve anti-oksidanların birbirine dengesiz oranı oksidatif strese yol açarak inflamasyona katkıda bulunur (2) (5).

Proteazlar normalde bakterilerin öldürülmesinde önemli bir silahtır. Fakat KF gibi kronik hastalık durumunda proteaz ve antiproteazlar arasında dengesizlik oluşması akciğer hasarı ve amfizeme sebep olur. Ekstraselüler içeriği parçalayan lökosit elastaz, akciğer mikroçevresine hasar verir. Kronik şekilde süren bu inflamasyon sonucunda, akciğerlerde kronik hava yolu hasarı ve "re-modelling" gelişir. Bununla birlikte elastaz aktivitesinin artması nötrofil gibi bağışıklık sisteminin bir çok elemanını da olumsuz etkileyerek, pulmoner savunmayı azaltır. Bu yüzden KF'yi sadece epitelyal hastalık gibi değil, aynı zamanda bir nötrofil hastalığı olarak da düşünmek gerekir.

KF'li hastaların solunum yolunda biyofilm oluşturarak enfeksiyona sebep olan en önemli bakteriel ajanlardan biri *Pseudomonas aeruginosa*'dır. *P.aeruginosa*'nın virulans faktörlerinden biri olan pilyosyanin, siliyer hareketi ve mukosiliyer klirensi olumsuz etkiler. Diğer taraftan, oksidatif stresi artırır, KFTR ilişkili klor transferini bozarak KF'li kişilerde solunum semptomlarının artmasına neden olabilir (2).

2.1.3. KLİNİK

KF çok sayıda sistemi etkileyebildiği için klinik bulguları heterojenite gösterir. Hastalık KFTR proteinini kodlayan genin mutasyona uğrama derecesine göre hafiften ağıra doğru farklı derecelerde klinik tablolarla sahip olabilir. Tanı koymada yardımcı olan ve sık rastlanan tipik klinik bulgular Tablo 3'de gösterilmiştir (2).

	KF için spesifik bulgular	KF düşündüren ancak daha az spesifik bulgular
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Mekonyum ileusu • Ekzokrin pankreas yetmezliği • Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DIOS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Büyüme geriliği • Rektal prolapsus • Hipoproteinemi • Kolelitiazis • Biliyer siroz • Tekrarlayan pankreatit • Portal hipertansiyon • Primer sklerozan kolanjit
Sinopulmoner	<ul style="list-style-type: none"> • Mukoid P.aeruginosa ile akciğer enfeksiyonu • Üst loblarda bronşiektazi • Burcolderia cepacia ile enfeksiyon • Nazal polip 	<ul style="list-style-type: none"> • Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza, P.aeruginosa ile akciğer enfeksiyonu • Bronşiektazi, atelektazi, hiperinflasyon ve persistan infiltrasyonların varlığı • ABPA • Radyolojik olarak pansinüzit varlığı • Kronik, produktif öksürük
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> • Hipokloremik alkaloz • Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu 	<ul style="list-style-type: none"> • Parmaklarda çomaklaşma • <40 yaş osteopeni/osteoporoz • Atipik diyabet

Tablo 3: KF düşündüren klinik bulgular

KF kliniği yaş gruplarına göre değişmekle birlikte, tüm yaş gruplarında en sık görülen bulgular akciğer bulgularıdır. Bunu gastrointestinal sistem bulguları takip etmektedir. Yukarıda anlatılan patogeneze göre üst hava

yollarında gelişen kronik rinosinüzit ve nazal polipozis, solunum disfonksiyonuna, nefes alınan havanın iyi filtre edilememesine, nemlendirilememesine ve ısıtılamamasına sebep olur. Bunlar da ilave patolojilere zemin yaratır ve yaşam kalitesini düşürür. KF’te sinüzite sebep olan mikroorganizmalarla alt solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan mikroorganizma spektrumu aynıdır. Bu nedenle tedavide özellikle KF’ye özel patojenleri kapsayan, P. aeruginosa’yı da içeren antibiyotik tedavisi 3-6 hafta süreyle verilmelidir (2) (6).

KF nedeniyle gelişen kronik akciğer enfeksiyonu boyunca akut pulmoner alevlenmeler görülebilir. Tablo 4’te verilmiş olan akut pulmoner alevlenme bulgularından 2 ya da daha fazlasının olması tanı koydurucudur.

• Balgam miktarında artış, renginde değişiklik
• Öksürükte artış
• Dispne artışı
• Yeni gelişen veya artmış hemoptizi
• Halsizlik, düşünlük
• Yüksek ateş
• İştahsızlık veya kilo kaybı
• Akciğer fizik muayene bulgularında değişiklik
• Pulmoner fonksiyonlarda en az %10’luk azalma
• Akciğer enfeksiyonunu düşündüren yeni radyolojik bulgular

Tablo 4: KF’li hastalarda akut pulmoner alevlenme bulguları

%1-2 gibi küçük bir grup hastada KFTR proteini kısmen normal çalıştığı için klinikleri daha hafif olur. Bu hastalara “nonklasik” ya da atipik KF denir.

Hastaların büyük çoğunluğunda malabsorbsiyona sebep olan pankreatik yetmezlik görülür. Buna bağlı olarak bu hastalarda yağlı, pis kokulu gaita yapma, büyüme geriliği bulguları gözlenir. Rektal prolapsus da KF hastalarında görülen bulgulardan biridir. Hastaların %15’inde bu bulguya

rastlandığı için, rektal prolapsusu olan bireyde KF hastalığı araştırılmalıdır (2).

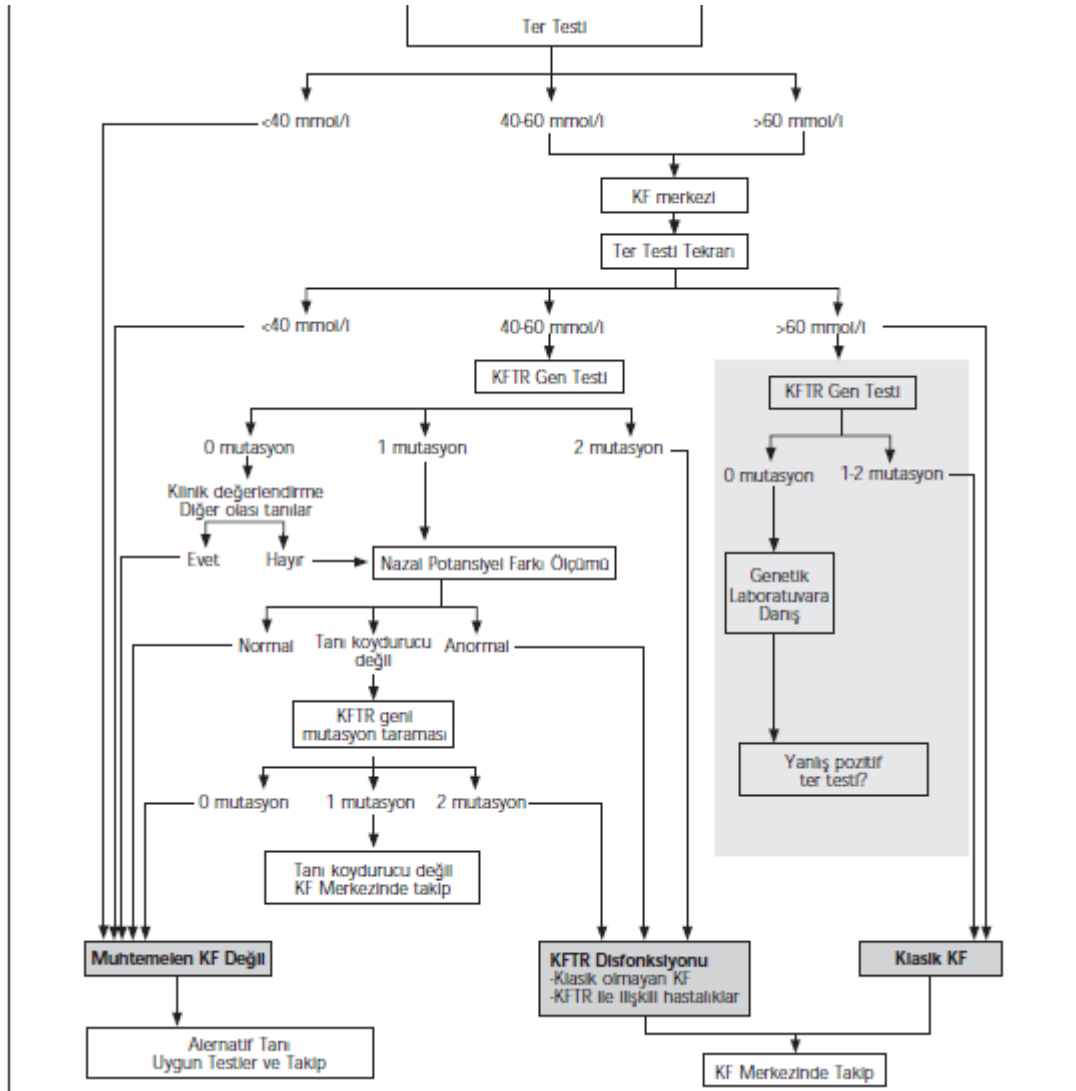
2.1.4 MİKROBİYOLOJİ

KF hastalarında solunum yolu enfeksiyonundan en çok sorumlu olan mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Burkholderia cepacia*'dır. Bunlardan sonra ikinci derecede sorumlu olanlar ise solunum sinsityal virus, influenza virus ve *Aspergillus fumigatus*dur. Patojenik mekanizmaları henüz tam olarak bilinmeyen Non-tüberküloz mikobakteriler (NTM), *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Achromobacter xylosoxidans* KF hastalarında son yıllarda artan sıklıkta karşılaşılmaktadır.

KF'li olguların solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu en önemli etkeni *P. aeruginosa*dır. Bu etken erken dönemde nonmukoid koloni tipindedir ve bir çok antibiyotiğe duyarlılık gösterir. Fakat zamanla hastaların çoğunda mukoid suş gelişir. Mukoid suşun gelişmesi hastalığın kronikleştiğinin göstergesidir ve tedavisi daha zordur (2).

2.1.5 TANI

İlk kez 1959 senesinde tanımlanan Ter testi KF tanısında günümüzde altın standart olarak kabul edilir. Tipik klinik bulgulara sahip olan KF vakalarında ter testiyle kolayca tanı koyulabilir, fakat atipik bulgular gösteren hastalarda tanı zorlaşabilir. Şekil 2'de KF'de şüpheli klinik bulguları olan hastalar için tanı şeması gösterilmiştir.



Şekil 2: KF’de şüpheli klinik bulguları olan hastalar için tanı şeması (2).

2.1.6 TEDAVİ

Kistik fibrozis tedavisinin temel parçalarından biri antibiyotiklerdir. Antibiyotik kullanımının ana hedefi hava yollarını mümkün olduğu kadar enfeksiyonsuz duruma getirmektir. KF hastalarında antibiyotikler aşağıdaki dört genel endikasyonla verilir:

- Belirli bir mikroorganizmaya bağlı gelişen enfeksiyonu önlemek
- Enfeksiyonun erken aşamasında mikroorganizmaları ortadan kaldırmak
- Akciğerdeki akut alevlenmeyi tedavi etmek

•Havayollarında kronik olarak bulunan mikroorganizmaların üremesini baskılamak

Antibiyotik seçimi akut alevlenme ve kronik kolonizasyonda genellikle alınan balgam kültürü ve kültürde üreyen mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılığı sonuçlarına dayanılarak yapılır. KF hastalarında Pseudomonas sebebiyle gelişen enfeksiyonların tedavi edilmesi için, direnç gelişiminin önüne geçmek ve bakteri öldürmede sinerjist etkiden yararlanmak için genellikle ikili antibiyotik kullanılır (2).

Aminoglikozit grubu antibiyotikler antipseudomonal etkileri, geniş spektrum ve düşük çapraz direnç gelişimi nedeniyle KF hastalarında yaygın kullanıma sahiptir (7). Aminoglikozitler sinerjistik etki oluşması ve direnç gelişiminin önlenmesi için özellikle beta laktam grubu ve karbapenem grubu ile kombine olarak kullanılmaktadırlar. Antipseudomonal etkinliğinin en yüksek olması nedeni ile en sık kullanılanı tobramisindir. Tobramisin ototoksisite, nefrotoksisite ve myelotoksisiteye gibi dezavantajları olan bir antibiyotiktir(2) (8) (9).

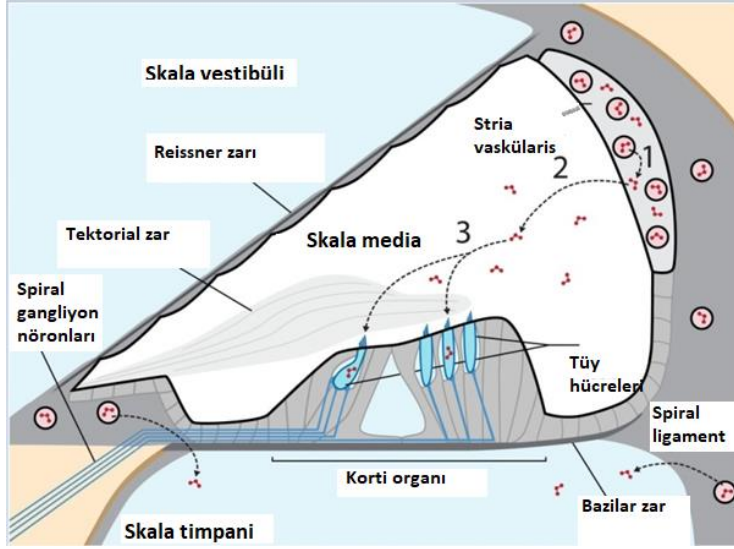
Aminoglikozitler 1940'lı geliştirilmiş bir antibiyotik grubudur. İlk geliştirilen ajan streptomisindir. Grubun diğer önemli üyeleri gentamisin, tobramisin, amikasin, kanamisin, dihidrostreptomisin, netilmisin ve neomisindir. Gastrointestinal emilimleri iyi değildir, bu yüzden daha çok lokal ve parenteral kullanılırlar. Ototoksisite ve nefrotoksisite önemli sorunlarıdır (10). En ototoksik olan neomisindir, bunu gentamisin, kanamisin ve tobramisin izler (11). Streptomisin ve gentamisin daha çok vestibulotoksik, diğerleri ise öncelikli olarak kokleotoksiktir (10). Yapılan insan çalışmalarında netilmisinin diğer aminoglikozitlerle oranda daha az ototoksik özelliği olduğu belirlenmiştir (12). Mitokondriyal genomda A1555G mutasyonu artmış aminoglikozit ototoksisitesi riski ile ilişkili bulunmuştur (11).

İnhale tobramisin ile intermitan idame tedavi kronik Pseudomonas enfeksiyonlu hastaların tedavisinde yararlı bulunmuştur. Bu tedavi şeklinin hastaların akciğer fonksiyonları, atak sıklığı ve hayat kalitesi üzerinde pozitif yönde etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu yüzden P. aeruginosa ile kronik kolonize olan hastalar düzenli şekilde nebulize antipseudomonal antibiyotikle tedavi edilmelidir. Ayrıca, nebulize tobramisin, yeni kazanılmış Pseudomonas enfeksiyonlarının ortadan kaldırılmasında da kullanılmaktadır (2) (13).

2.2 OTOTOKSİSİTE

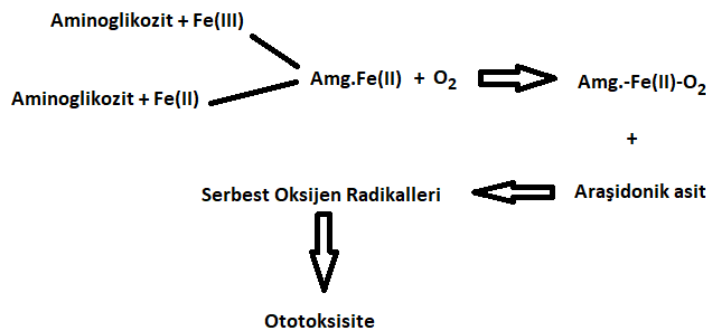
Ototoksisite kullanılan ilaç veya kimyasalın iç kulak disfonksiyonuna sebep olmasıdır. Kistik fibrozis tedavisinde aminoglikozit grubu antibiyotikler özellikle antipseudomonal etkisi için yaygın olarak kullanılır. Bundan başka aminoglikozit grubu antibiyotiklerin geniş spektrum, düşük çapraz direnç, çok nadiren alerji ve dirençli enfeksiyonlarda etkili olma gibi avantajları da vardır. En önemli dezavantajlarından biri ototoksisite, yani ilaca bağlı iç kulak hasarı yapmasıdır.

Aminoglikozitler stria vasküleristeki marjinal hücrelerden kan - labirent bariyerini geçerek endolenfe girer. Endolenften tüylü hücrelerin içerisine, membrandaki mekanotransdüser kanallar (MET) veya nonselektif katyon vasıtasıyla girer (7). Aminoglikozitlerin kokleanın koronal düzlem kesitinde, şematik olarak izlediği yol Şekil 3'te gösterilmiştir (14).



Şekil 3: Koklea koronal düzlem kesiti. Aminoglikozitlerin [1] endolenfe [2] ve tüylü hücelere [3] girişi (14).

Aminoglikozitler Fe (Demir) ile birleşerek şelat oluşturur. Aminoglikozit + Fe şelatı membran fosfolipidlerinden araşidonik asiti serbestler. Aminoglikozit + Fe + Araşidonik asit üçlü kompleksi lipid peroksidaz ve molekuler oksijen ile reaksiyona girer ve serbest oksijen radikalleri oluşturur (Şekil 4'te şematize hali gösterilmiştir). Serbest radikaller eşleşmemiş elektrona sahiptirler, bu yarım durumu tamamlamak için elektronu hücre membranı, protein ve DNA'dan alır, sonuç olarak elektron aldığı hücreleri zedeler ve fonksiyonlarının bozulmasına sebep olur, apoptozu tetikler (7).



Şekil 4: Aminoglikozitlerin Fe, araşidonik asit ve lipid peroksidaz ile reaksiyona girerek serbest oksijen radikalleri oluşturması.

Aminoglikozitler serbest radikal oluşturma reaksiyonunu mitokondri içinde yapar. Bu radikaller dış tüylü hücreleri daha çok tahrip eder. Çünkü doğal antioksidan olan glutatyon dış tüylü hücrelerde iç tüylü hücrelere göre daha düşük seviyededir. Glutatyon apikal dış tüylü hücrelerde bazaldekilere göre daha çoktur. Bundan başka, kokleanın alçak frekans ses sinyalleriyle uyarılan apikal bölgesiyle, yüksek frekanslarla uyarılan bazal bölümlerinin ilaç klirensleri de farklıdır. Apikal bölgenin klirensi daha yüksektir, bunun nedeninin apikal bölge kanlanması daha zengin olması olduğu düşünülür. Kokleanın apikal ve bazal bölümleri arasındaki saydığımız bu farklar, bize SNİK'in neden yüksek frekanslardan başladığını göstermektedir.

Aminoglikozitler stria vaskülarisi inceltir, koklear duyu sinirlerinin gangliyonu olan spiral gangliyonda hasar yapar. Vestibüler duysal sinirlerin gangliyonu olan skarpa gangliyonu ise önemli oranda etkilenmez (7).

Başka sebepler dışlandıktan sonra iki veya daha çok artçıl frekansta 20 dB ve üzeri SNİK ilaca bağlı işitme kaybı olarak kabul edilir (7).

2015 senesinde Cabezon ve arkadaşları Barselona Üniversitesinde altıncı his olarak adlandırdıkları denge, ototoksik ajanlar tarafından etkilenmesini hayvan deneyi üzerinde moleküler düzeyde araştırmışlardır. Sonuç olarak ototoksik etkinin erken aşamasında, vestibüler sistemde reseptör hücrelerle sinir arasında iletimin koptuğunu göstermişlerdir. Bu da erken aşamalarda vestibulotoksitenin belli bir seviyede geriye dönen bir patoloji olduğunu düşündürmüştür. Kronik süreçte ise reseptör hücreler geridönüşümsüz tahrip olmaktadır (15).

Aminoglikozit ototoksitesisi serumdaki doz seviyesi, dozlar arası intervalin süresi, alınan tedavi sayısı ve toplam doz ilişkilidir. Bunla ilgili kanıtlar belirlenmiş olsa da az tedavi sayısına rağmen ototoksitesite bildirilen vakalar da vardır (16).

2.3 İŞİTME SİSTEMİ VE ODYOLOJİK DEĞERLENDİRME

İnsan kokleası yaklaşık 25 mm uzunluğunda salyangoz şeklinde sarmal oluşturan skala vestibüli, skala media ve skala timpani adı verilen üç bölmeden oluşmaktadır. Skala vestibüli ve timpani içeriği itibariyle ekstrasellüler sıvıya benzeyen, perilenf sıvısıyla doludur. Skala media, Reissner membranı, baziller membran, kemik spiral lamina arasında kalan alandır. Skala medianın içeriği endosellüler sıvıya benzer endolenf ile doludur. Skala vestibüli ve timpani içerisindeki perilenf salyangozun apeksinde helikotrema isimli, küçük bir açıklık ile birbiriyle ilişkilidir. Baziller membranın eni, bazalde 0,12 mm iken, apeksde yaklaşık 0,5 mm'ye ulaşmaktadır. İçerisinde iç ve dış tüylü hücreleri barındıran korti organı baziller membran üzerinde yerleşir. Koklear sinirin hücre gövdesi olan spiral gangliyondan aksonlar beyin sapındaki koklear nukleuslara gider, dendritler ise korti organındaki tüylü hücrelerle sinaps yapar. Koklear sinire ait 50.000 nöronun %90-95'i iç tüylü hücrelerle, geri kalanı ise dış tüylü hücrelerle sinaps yapar.

Ses sinyali dış ve orta kulaktan geçerek stapesin piston şeklinde hareket ettirir. Bu perilenfin dalgalanmasına, baziller membranın hareket etmesine sebep olur. Bazal kıvrımdaki baziller membran apikaldekine göre daha serttir. Dalgalar baziller membranda bazalden apekse doğru ilerler ve bu yolda maksimal amplitüdün olduğu nokta, akustik uyarının frekansının bir fonksiyonu olarak değişkenlik göstermektedir. Yüksek frekanslı ses bu amplitüde bazal kıvrımda, düşük frekanslı ses ise apikal kıvrımda ulaşır. Yüksek frekanslı ses apikal bölgeye ulaşmazken, düşük frekanslar baziller membranın hemen tüm uzunluğu boyunca ilerler. İlerleyen bu dalgalar tüylü hücrelerdeki stereosilyaların defleksiyonuna sebep olur. Defleksiyon stereosilyanın ucunda spesifik olmayan iyon kanallarını açmakta ve kapamakta, dolayısıyla reseptör hücreye potasyum akımına sebep olmaktadır. Ortaya çıkan intraselüler depolarizasyon, kalsiyum içeren enzimlerin salınmasına, sinapslardan kimyasal enzimlerin salınmasına ve bu da sinir liflerinin aktivasyonuna sebep olur (17).

Aminoglikozitlerin oluşturduğu serbest oksijen radikalleri korti organındaki tüylü hücreleri tahrip ederek ve apoptozu hızlandırarak işitme kaybına sebep olur (7).

Subjektif bir test olmasına rağmen, işitme kaybını değerlendirmek için en temel test saf ses odyometrisidir (SSO). SSO testinin güvenilir olması için aşağıda belirtilenlerin sağlanması gerekir:

- Test öncesi otoskopik muayene (buşon varsa temizlenmeli, akıntılı kulakta test yapılmamalı)
- Testin sessiz ortamda yapılması
- Odyometri cihazının kalibre edilmiş olması
- Teste başlamadan önce hastadan kısa hikaye alınması
- Kulaklık ve kemik vibratörün uygun bir şekilde yerleştirilmesi
- Teste başlamadan önce hastanın bilgilendirilmesi
- Gerekli durumda maskelemenin yapılması

Teste kulaklıklar aracılığıyla 125 ile 8000 Hz arasındaki oktav frekanslarında tonal uyaran verilerek havayolu işitme eşiklerini bulunması ile başlanır. Daha sonra kemik vibratörle 500 ile 4000 Hz arasındaki oktav frekanslarında kemik yolu işitme eşikleri bulunur. Saf ses ortalaması 500, 1000, 2000, 3000 ve 4000 Hz frekanslardaki işitme eşiklerinin aritmetik ortalamasıdır (18). SSO sonuçlarının değerlendirilmesinde Clark işitme kaybı derecelendirmesine göre yapılır (Tablo 5) (19).

İşitme kaybı derecesi	Saf ses ortalaması (Db HL)
Normal işitme	(-)10 - 15
Hafif derecede işitme kaybı	16 – 25
Hafif - orta derecede işitme kaybı	26 – 40
Orta derece işitme kaybı	41 – 55
Orta-ileri derecede işitme kaybı	56 – 70
İleri derecede işitme kaybı	71 – 90
Çok ileri derecede işitme kaybı	91 +

Tablo 5: Clark işitme kaybı derecelendirmesi

SSO tamamlandıktan sonra canlı veya kayıtlı ses kullanılarak konuşma testleri, yani konuşmayı alma eşiği (KAE) ve konuşmayı ayırtetme skoru (KAS) yapılır. KAE 3 heceli kelimelerin %50'sinin anlaşıldığı eşik seviyesidir. Saf ses ortalaması ile aralarında +/- 10dB'lik bir uyum olması beklenir. KAE'nin elde edilemediği veya saf ses odyometrisinden çok yüksek olduğu durumlarda retrokoklear patoloji düşünülmelidir. KAS tek heceli kelimelerden ibaret 25 kelime eşik üstü şiddet seviyesinde okunarak belirlenir. Hastanın bu kelimelerin yüzde kaçını doğru anladığı kaydedilerek skor bulunur. Retrokoklear patoloji veya nöral etkilenme varlığında düşük skor elde edilir.

Timpanometri orta kulak ve kulak zarı ile ilgili objektif bilgi veren bir testtir. DKY'de basınç değişikliği oluşturarak, bu sırada kulak zarının akustik uyarana verdiği cevabın ölçülmesi ile çizilen grafiğe göre değerlendirme yapılır. Liden - Jerger sınıflandırmasına göre 5 tip cevap alınabilir:

Tip A – normal basınç alanında normal amplitüdümlü timpanogram

Tip Ad – normal basınç alanında yüksek amplitüdümlü timpanogram. Kemikçik dislokasyonunda görülür.

Tip As – normal basınç alanında düşük amplitüdümlü timpanogram. Otokleroz, kemikçik fiksasyonu ve orta kulak efüzyonlarında görülür.

Tip B – Düz timpanogram, tepe noktası vermeyen. Buşon, perforasyon, efüzyon, kolesteatom nedenli olabilir.

Tip C – negatif basınç olduğunu, yani östaki disfonksiyonunu gösterir (20).

Yüksek frekans odyometri (YFO) ile, SSO testinde kullanılan standart kulaklıklardan farklı olan, özel kulaklıklar ile 8kHz ile 16 kHz arasındaki frekanslardaki işitme eşikleri bulunur. Özellikle ototoksisitenin değerlendirilmesinde önemlidir (18).

Aminoglikozit grubu antibiyotikler kokleanın bazal kısmını apikal kısmından daha erken zamanda tahrip eder. Buna sebep apikal bölgenin klirens hızı, yani ilacın yan etkilerinden arınma hızının bazal kısma göre daha hızlı olmasıdır. Klirensin hızlı olmasında apikal kısmın daha iyi kanlanması rolü vardır. Diğer bir sebep ise kokleada antioksidan rolü gören glutatyonun apikal kısımda daha fazla olmasıdır. Bazal kısım ilk etkilenen bölge olduğu için işitme kaybı da bu bölgede başlar, yani yüksek frekanslar ilk önce etkilenir (7). Bu yüzden YFO KF hastalarının aldığı aminoglikozitlere bağlı gelişen işitme kaybının erken monitorize edilmesinde çok önemlidir. YFO 9-20 kHz aralığını kapsar ve 1960' lı yıllarda klinik pratiğe girmiştir (21).

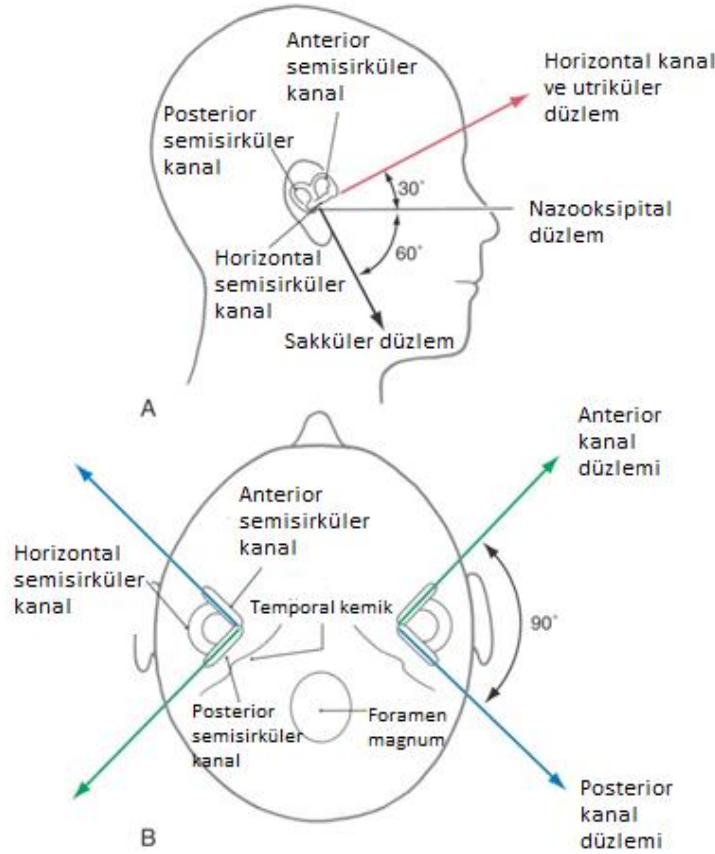
Aminoglikozit kullanımına bağlı işitme kaybı oluşmuşsa bu geri dönüşsüzdür. YFO sonucunun değerlendirilmesinde tek frekansda >20 dB veya iki artçıl frekansta >10 dB olması ototoksisiteye bağlı patoloji olarak kabul edilir (22). Toksisite hassas bireylerde tedavinin ilk birkaç günü içinde oluşabileceği gibi, ilacın kesilmesinden 2-6 ay sonra da meydana gelebilir. Bu nedenle bu hastalarda uzun dönem takip yapılmalıdır.

2.4 VESTİBÜLER SİSTEM VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Vestibüler sistem işitme sistemi gibi fiziksel uyarıları nöral sinyallere çevirir. Vestibüler sistem hareketleri algılar ve MSS'nin bu hareketlere uygun motor refleksleri oluşturabilmesini, göz, baş ve gövdenin koordine hareket edebilmesini, oryantasyonu algılamasını sağlar. Oryantasyonu algılaya bilmemiz için vestibüler sistemin üç doğrusal ve üç rotasyonel düzlemde hareketleri kontrol edebilmesi gerekir.

Sağ ve sol vestibüler labirent birbirinin aynasal görüntüleridir. Sistemdeki üç adet semisirküler kanal açısız ivmeyi denetler. Kanallar birbirleriyle 90 derece açı yaparlar. Horizontal kanalın pozisyonu yatay düzleme 30 derece yukarı açıdadır. Başın üst tarafından aşağıya bakıldığı zaman anterior kanallar yaklaşık orta sagittal hatta 45 derece açılı ve 45 derecelik açı ile kulaklararası hattın ön tarafındadır. Bu yüzden sol taraftaki anterior kanal ile sağ taraftaki posterior kanal hafifçe birbirlerine paraleldir, sol posterior ve sağ anterior kanal da benzer şekildedir (Şekil 8). Kemik kanalların bir ucunda krista ve kupulayı içinde bulunduran ampulla bulunur. Posterior ve superior semisirküler kanalın ampulla olmayan uçları birleşerek ortak krusu oluşturur (23).

Doğrusal ivme vestibülde bulunan utrikül ve sakkül tarafından algılanır. Sakkül, utriküle dik yerleşimlidir. Utriküler makula horizontal düzleme, sakküler makula sagittal düzleme duyarlıdır (Şekil 7).



Şekil 5: Semisirküler kanalların açısal yerleşimi (24).

Vestibüler sistemde krista ve makulalarda bulunan nöroepitel kokleadakine benzer şekilde tüylü hücreler içerir. Ototoksiste durumunda aminoglikozitler serbest oksijen radikalleriyle vestibüler sistemin nöroepitelini tahrip ederek denge bozukluklarına sebep olabilir (7).

Denge; görsel, somatosensoryel ve vestibüler duyuların beyinsapında birleştirilmesi ve uygun motor yanıtın oluşturulması ile sağlanır. Bu sistemin herhangi bir yerinde olan bozukluk dengesizlik ve baş dönmesi ile sonuçlanır. Yapılan denge testlerinin amacı lezyonun yerini ve şiddetini belirlemektir.

Çalışmamıza dahil edilecek hastaların vestibüler sistemini değerlendirmek için çocukların daha kolay uyum sağlaması ve pratik uygulanımı açısından vHIT ve DGK testi yapılmasına karar verildi.

Video Head Impulse Test (vHIT) testi Halmagyi ve Curthoys tarafından 1988 senesinde geliştirilen Head Impulse Testine (HIT) video-okülografi eklenerek yapılmasıyla ortaya çıkmıştır. HIT diğer isimleriyle Halmagyi-Curthoys testi, “Doll’s eye test” veya baş savurma testi olarak da bilinir. Bu testte vestibüler sistemin yapıtaşı olan vestibülooküler refleks (VOR) hızlı kafa rotasyonları yapılarak değerlendirilir. VOR baş hareket halindeyken retinada sabit görüntü elde edilmesini sağlayan refleksdir. Bu fonksiyonu semisirküler kanalların ampullaları (kanal-oküler refleks) ve otolit organlar (otolit-oküler refleks) ile göz kasları arasındaki refleks arkları sağlar (25) (26).

HIT yapmak için hastanın başını tutarak hastanın yüzüne bakarız ve ani hareketlerle hastanın başını sağa ve sola döndürürüz. Normalde hastanın bakışı, muayene edenin gözlerine kilitlenmiş olarak kalır. Hızlı baş hareketlerinde, hastanın bakışı testi yapanın bakışınıdan sekiyorsa test anormal olarak değerlendirilir. Bu durumda göz eski baktığı noktayı yakalama hareketi yapar ki, buna yakalama sakkadı (catch-up sakkad) veya Halmagy belirtisi denir. Eğer test sonuçları kafa sağa döndüğünde bozursa sağ, sola döndüğünde bozursa sol periferik vestibüler etkilenme mevcuttur .

Klinisyen tarafından uygulanan HIT testi subjektif bir testtir ve bazen sakkadlar en deneyimli kişi tarafından bile görülemeyebilir. Bu testi daha kantitatif hale getirmek için video-okülografi eklenmiş ve vHIT testi ortaya çıkmıştır (27). Sonuç itibarile baş ve göz hareketlerini tespit edebilecek sensör ve kameraların eklenmesi ile oluşturulan ekipmanlar sayesinde vHIT, göz hareket hızını ve gizli sakkadları ölçebilen, basit uygulanan objektif bir test haline gelmiştir. Şekil 4’te vHIT’in yapılışı örnek olarak gösterilmiştir.

Sağlıklı insanlarda başın dönme hızının gözlerin hareket hızına olan oranı yaklaşık 1,0’dır. Alt sınırın 0,79 üst sınırın ise 1.2 olması sağlıklı bireylerde normal olarak kabul edilir (28).

Dinamik görsel keskinlik testini 1987 senesinde Londridge tarafından klinik uygulamaya dahil edilmiş bir testtir. Testin yapılma şekli; hasta Snellen tablosundan yaklaşık 2-3 metre uzakta oturtulur. Hasta ilk önce baş sabitken tablodaki harfleri sırayla okur. Kaç sırayı okuduğu kaydedilir. Ardından testi uygulayan kişi hastanın başını yanlardan tutarak 2Hz (yaklaşık bir saniyede 2 baş çevirme) hızla 30 derece sağa ve sola döndürür. Hastadan bu şekilde tabloyu sırayla okuması istenir ve okuyabildiği sıra kaydedilir. 1-2 satır fark normal sınır olarak kabul edilir, 3-4 satır fark unilateral, 5-6 satır ise bilateral vestibüler zayıflık ile ilişkilendirilir (29).

VOR vücudun ve kafanın hareketi sırasında, bakılmakta olan nesnenin retina üzerindeki sabitliğini sağlamak için göz hareketlerinin ayarlanmasıdır. Saniyede iki dereceden fazla retinal kayma görme keskinliğinde azalmaya yol açar. Hastalar sıklıkla baş hareketleri ile görsel çevrede bulanıklaşma, görme keskinliğinde azalma ve osilopsiden yakınır (30).

E	1	20/200
F P	2	20/100
T O Z	3	20/70
L P E D	4	20/50
P E C F D	5	20/40
E D F C Z P	6	20/30
F E L O P Z D	7	20/25
D E F P O T E C	8	20/20
L E F O D P C T	9	
F D P L T C E O	10	
F E Z O L C F T D	11	

Şekil 6: Snellen görme keskinliği tablosu

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda KF sebebiyle takipte olan 6 – 18 yaş arası 43 hasta dahil edilmiştir. KF nedeniyle genel durumu hastaneye gelmeye el vermeyecek düzeyde ağır, sürekli oksijen ihtiyacı olan, 6 yaşından küçük ve 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya alınmamıştır. 6 yaşından küçük hastalar yapılacak testlere uyum zorluğu açısından çalışmaya dahil edilmemiştir.

Her bir hastaya testlerden önce Kulak Burun Boğaz polikliniğinde KBB muayenesi yapıldı. KF hastalarında üst solunum yollarının mukosilyer klirensi azaldığı için KBB hastalıkları sık görülme eğilimindedir. Kulak muayenesinde DKY'de buşon olan hastalarda buşon temizliği yapıldı. Timpanik membran durumu değerlendirilerek not edildi. Burun muayenesinde anterior rinoskopi ve fiberoptik muayene kullanıldı, nazal patolojiler ve polipozis durumu değerlendirildi. Boğaz muayenesinde görülen herhangi patolojinin olup olmadığı ve tonsil hipertrofisi 0 ile 4 arası derecelendirilerek not edildi. Tonsil hipertrofisi sınıflandırması: grade 0-Tonsillektomize, grade 1-Ön ve arka plika arasında saklanmış, grade 2-Ön ve arka plika kenarından çıkmış, grade 3- Ön ve arka plika kenarından çıkmış fakat orta hatta ulaşmamış tonsiller, grade 4-iki taraflı orta hatta ulaşan tonsiller.

Çalışmada test sonuçlarını karşılaştırmak için aminoglikozit alma şekillerine göre üç grup belirlendi: inhaler aminoglikozit alan ve almayan, intravenöz aminoglikozit alan ve almayan, genel olarak aminoglikozit alan ve almayan. 20 inhaler aminoglikozit alan ve 23 almayan, 15 intravenöz aminoglikozit alan ve 28 almayan, 24 genel olarak aminoglikozit alan ve 19 almayan şeklinde gruplar oluştu. YFO, SSO, vHIT ve DGK test sonuçlarını bu gruplarda istatistiksel olarak değerlendirmek için sonuçlar 0- yok, 1- normal, 2- tek taraflı patolojik, 3- bilateral patolojik şeklinde kodlandı. Gruplar arasında fark olup olmadığı, istatistiksel olarak Fisher kesin testinin çok gözlü

tablolarla genişletilmiş biçimi olan Fisher-Freeman-Halton kesin testi kullanılarak yapıldı.

3.1 VESTİBÜLER DEĞERLENDİRME TESTLERİNİN YAPILMASI

3.1.1 Video Head Impulse Test uygulananımı

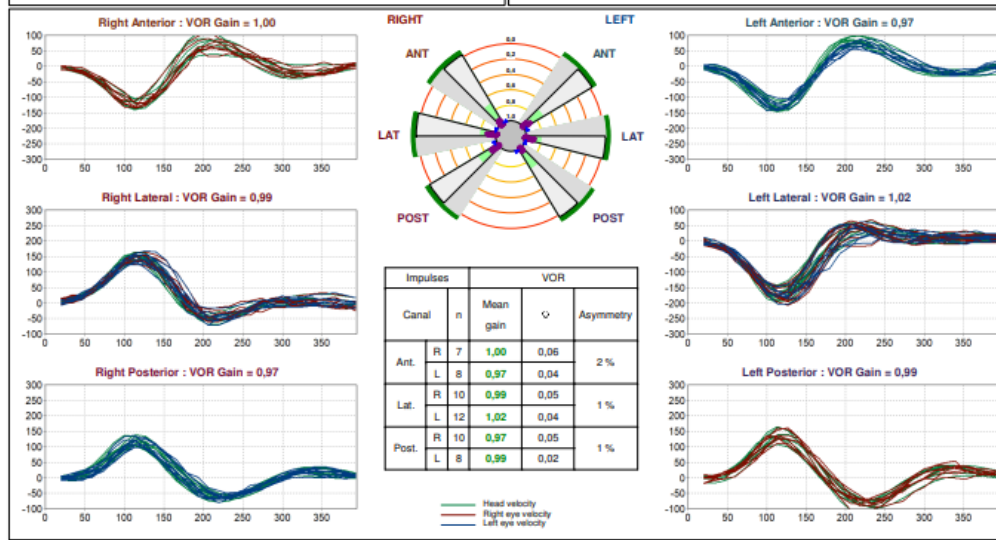
Hastalara Synapsis Ulmer sistemi kullanılarak vHIT testi yapıldı. Bireyler göz ve baş hareketlerini algılayan kameradan yaklaşık 1 metre uzakta oturtuldu. Kameranın üzerine gözle görülebilir nesne koyularak hastaya test boyunca bu nesneye bakması istendi. Testin bilgisayardaki yazılımında vorteque sensör mekanizması lateral vHIT esnasında horizontal düzleme, LARP (left anterior right posterior) ve RALP (right anterior left posterior) kanal çiftleri değerlendirilirken vertikal düzleme alındı.

Uygulayıcı tarafından Lateral SSK'ların uyarılması amacı ile bireyin başı iki el ile tutularak, hastanın tahmin etmeyeceği şekilde olmak şartıyla sağa ve sola 20 derecelik açıyla yaklaşık 20 kez hızlı bir şekilde döndürüldü.

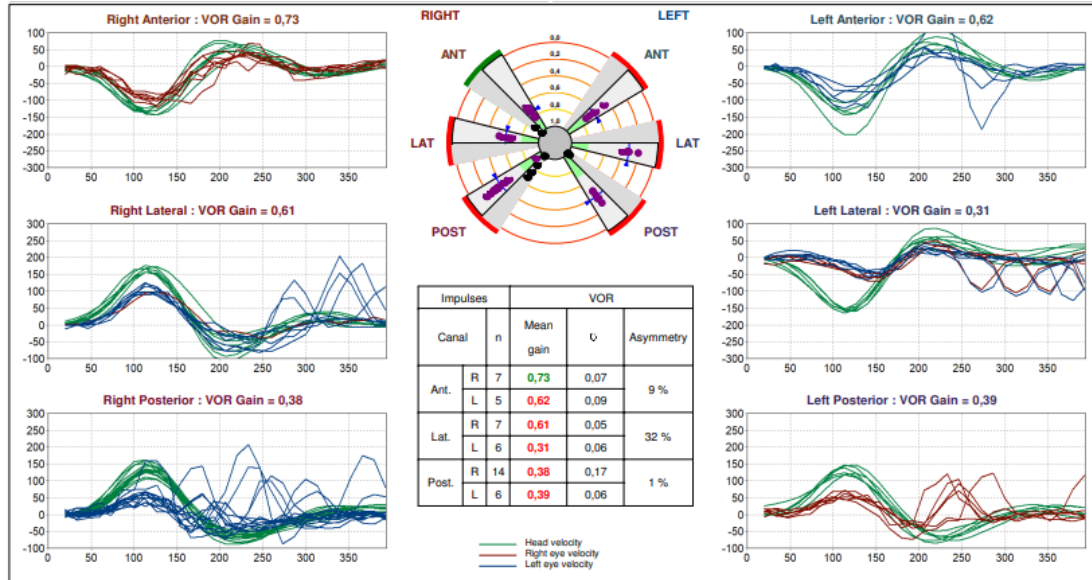


Şekil 7: vHIT testi yapılıım şekli

LARP için uygulayıcı bireyin başını sağ tarafa 30-40 derece çevirerek, başın saçlı bölgesi ve çenesinden tutarak, 10 adet aşağı, 10 adet yukarı yönde sırasız uyarım yapıldı. RALP için uygulayıcı bireyin başını sol tarafa 30-40 derece çevirerek, başın saçlı bölgesi ve çenesinden tutarak, 10 adet aşağı, 10 adet yukarı yönde sırasız uyarım yapıldı.



Şekil 8: Normal vHIT sonucu



Şekil 9: Örnek normal olmayan vHIT sonucu

3.1.2 DİNAMİK GÖRSEL KESKİNLİK TESTİ

Hasta Snellen tablosuna karşıdan bakacak şekilde 2 m mesafede oturtuldu. Normal oturur pozisyonda baş hareket etmeden tablodaki harfler sırayla okutularak kontrol edildi. Okuya bildiği maksimum satır sayısı not edildi. Daha sonra uygulayıcı hastanın başını yanlardan tutarak saniyede bir kez sağa ve bir kez sola olacak hızda 30 derecelik açıyla hareket ettirmeye başladı. Hastanın başı hareketli şekilde okuyabildiği sıra sayısı not edildi.

3.2 ODYOLOJİK TESTLERİNİN YAPILMASI

Bireylere işitme değerlendirilmesi için SSO, Konuşma Odyometrisi, Timpanometri ve YFO testleri yapıldı.

SSO ve Konuşma odyometrisi GSI (Grason-Stadler) odyometri cihazında TDH 39 kulaklığı kullanılarak yapıldı. Testte standart hava yolu ölçümü 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz frekanslarında, kemik yolu ölçümü ise 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz frekanslarında gerçekleştirildi. Çalışmamızdaki SSO sonuçlarının değerlendirilmesi Clark işitme kaybı derecelendirmesine göre yapıldı (Tablo 5) (19).

YFO GSI (Grason-Stadler) odyometri cihazında SENNHEISER HDA 200 kulaklığı kullanılarak 10000, 12500, 14000 ve 16000 Hz frekanslarda gerçekleştirildi. Tek frekansta >20 dB veya iki artçıl frekansta >10 dB olması ototoksisiteye bağlı patoloji olarak kabul edildi (22).

Timpanometri 226 Hz. klasik akustik immitansmetri cihazı kullanılarak yapıldı. Değerlendirme Jerger sınıflamasına göre yapıldı.



Şekil 10: GSI odyometre cihazı ve YFO'da kullanılan SENNHEİSER HDA 200 kulaklığı.

3.3 ETİK KURUL İZİNİ

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2019/25-27 numaralı kararıyla gerçekleştirilmiştir.

3.4 İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (IBM SPSS Statistics 23) programı kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında hastalardan elde edilen sayısal değişkenlere (yaş, tanı yaşı, mutasyon vb.) ilişkin dağılımların normal dağılıma uyup uymadığını test etmek için Kolmogrov-Smirnov testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlere ilişkin dağılımlar normal dağılım göstermediği için tanımlayıcı istatistik olarak ortanca, 25. Yüzdeler (1.çeyrek), 75. Yüzdeler (3. çeyrek), minimum, maksimum ve gözlem sayıları verilmiştir.

Çalışmada kullanılmış olan işitme ve denge test sonuçları açısından (YFO, SSO, vHIT, DGK) inhaler aminoglikozit alan ve almayan, intravenöz aminoglikozit alan ve almayan, genel olarak aminoglikozit alan ve almayan gruplar arasında fark olup olmadığı, bazı gözlerdeki sıklık sayısının oldukça

az olmasından dolayı Fisher kesin testinin çok gözlü tablolara genişletilmiş biçimi olan Fisher-Freeman-Halton kesin testi kullanılarak incelenmiştir.

Ki - Kare Sonuç Tablosu

	Test istatistiği	Serbestlik derecesi	Asimptotik p değeri	Çift yönlü p değeri	Tek yönlü p değeri
Pearson Ki - Kare	4.572 ^a	3	.206	.228	
Olabilirlik oranı	4.597	3	.204	.278	
Fisherin kesin testi	4.385			.212	
Doğrusal bağlantı (Eğilim)	2.174 ^b	1	.140	.162	.096
N	43				

Tablo 6. İntravenöz aminoglikozit alan ve almayan gruplar arasında uygulanan Ki Kare testi. p değeri (Exact Sig. 2-sided) büyük olduğu için gruplar arası farklılık yoktur.

Bir diğer denge testi olan vHIT sonuçları açısından, inhaler alan ve almayan, intravenöz alan ve almayan, aminoglikozit alan ve almayan gruplar arasında fark olup olmadığını incelemek için beklenen sıklık değerleri 5' in altında olduğu için Fisher kesin testinden yararlanılmıştır. Yapılan testler sonucunda gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark çıkmadı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1.DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmaya 6-18 yaş arasında toplam 43 KF tanılı hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 12'dir. En küçük hasta altı yaşında, en büyük hasta 17 yaşındadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde işitme kaybı şikayeti yoktu. Hastalarda belirgin baş dönmesi şikayeti yoktu. Sadece sekiz yaşındaki bir hasta nadiren hafif düzeyde baş dönmeleri hissettiğini söyledi. Fakat vestibüler ve odyolojik testleri normal olarak sonuçlandı. Toplam 43 hastaya test yapıldı. Bunlardan bir tanesine hasta katılımı ile ilgili vestibüler değerlendirme yapılamadı. 43 hastanın işitme değerlendirilmesi ve 42 hastanın vestibüler değerlendirilmesi elde edilmiş oldu. Altı hastada İTİK belirlendi (beş hastada efüzyon ve bir hastada perforasyon sebebiyle) ve bu hastalar sonuçların değerlendirilmesine dahil edilmedi.

İntravenöz aminoglikozit alan 15 hastanın en büyüğü 14, en küçüğü yedi yaşında olmakla ortalama yaşları 10,5'dir. Bu hastaların 14'ü amikasin, bir hasta ise tobramisin tedavisi almış. Bir kür iki hafta olmak kaydıyla, dokuzu bir kür, ikisi iki kür, bir hasta yedi, bir hasta dört ve bir hasta üç kür amikasin almış. İntravenöz tobramisin alan hasta bir kür almış.

İnhaler aminoglikozit alan 20 hastanın en büyüğü 17, en küçüğü sekiz yaşında olmakla ortalama yaşları 11'dir. Hastaların hepsinde inhaler tobramisin kullanılmış. En çok alan 19 ay, en az alan bir ay olmak kaydıyla her hastada ortalama 6,5 ay kullanılmış. İki hasta inhaler tobramisin dışında üç ay inhaler gentamisin tedavisi de almış.

4.2 KBB MUAYENE BULGULARI

Kulak muayenesi : Test için çağrılan 43 hastadan birinde her iki kulakta yaklaşık 2-3 mm santral perforasyon ve beş hastada bilateral hafif

mat (şüpheli) görünümde zar muayenesi vardı. Bu hastalara da rutin diğer katılımcılara yapılan testler yapıldı. Fakat bu altı hastada iletim tipi işitme kaybı olduğu için sonuçların değerlendirilmesine işitme testi sonuçları güvenilir bulunmadı ve değerlendirmeye dahil edilmedi. Fakat bu hastaların vHIT ve DGK sonuçları orta kulaktan bağımsız olduğu için değerlendirmeye dahil edildi.

Burun muayenesi : Muayene edilen 43 KF hastasının sekizinde farklı evrelerde nazal polipozis durumu belirlendi. Nazal polipozisi olan çocuklarda genelde orta meayı dolduracak düzeyde (evre 2) nazal polipozis vardı. Bir hastanın nazal polipozis nedeniyle cerrahi hikayesi vardı, muayenesinde polipozis saptanmadı.

Boğaz muayenesi : Tonsil hipertrofisi durumu değerlendirildi. Muayene edilen 43 hastandan iki hastada - grade 0, 31 hastada - grade 1, 10 hastada - grade 2 tonsil muayene bulgusu elde edildi.

4.3. SSO bulguları

125-8000 kHz frekansları arasında 37 hastanın SSO'si değerlendirildi. 36 hastada bu frekanslarda işitme normal sınırlarda alındı. Bir hastada sadece 8 kHz frekansda 35 dB olarak sonuçlandı.

4.4. YFO bulguları

Çalışmada 37 hastanın 10, 12.5, 16 ve 20 kHz frekanslarda YFO'si değerlendirilmiş oldu. 26 hastanın YFO sonuçları normal sınırlar dahilinde belirlendi. 11 hastada YFO'da patoloji belirlendi. Bunlardan yedi hastada bilateral, dört hastada tek kulak eşikleri normalden yüksek sonuçlandı.

Frekanslar	Hasta sayısı	Sağ kulak	Sol kulak
10 kHz	11	18,18 dB	22,72 dB
12,5 kHz	11	23,18 dB	19,54 dB
16 kHz	11	24,09 dB	27,72 dB
20 kHz	11	11 dB	13 dB

Tablo 7: Patolojik YFO sonuçlarının frekanslar üzere ortalamaları.

4.5. vHIT bulguları

Toplam 42 hastaya uygulanan vHIT testi sonucunda tüm hastalarda normal değerler bulundu.

4.6. DGK bulguları

Toplam 41 hastaya uygulanan DGK testinde 34 hastada normal sınırlar dahilinde sonuçlandı. Beş hastada Snellen tablosunun statik ve dinamik okunması arasında üç satır, iki hastada ise dört satır fark vardı. Bir-iki satır fark normal sınır olarak kabul edilir, üç-dört satır fark unilateral, beş-altı satır ise bilateral vestibüler zayıflık ile ilişkilendirilir (29).

5. TARTIŞMA

KF hastalarında patogenezi yukarıda anlatılan şekilde kronik akciğer enfeksiyonlarına sebep olur. Tedavide geniş yer alan aminoglikozitler serbest oksijen radikalleri oluşturarak tüylü hücreleri hasara uğratar. Böylece işitme organının reseptör tüylü hücrelerini zedelemekle işitme kaybına, vestibüler organ reseptör tüylü hücrelerini zedelemekle denge bozukluğuna sebep olabilir.

Yaptığımız çalışmayla Hacettepe Üniversite Hastanesinde takipte olan KF tanılı çocukların aldığı tedavinin işitme ve denge sistemlerini etkileme prevalansını belirledik. Literatürde KF'li hastalarda aminoglikozit kullanımının yan etkileri araştırılırken daha çok işitme disfonksiyonu ve nefrotoksik etki üzerine odaklanılmıştır. Vestibüler patoloji üzerine yapılan çalışmalar da mevcut olmasına karşın örneklem sayılar çok azdır. Bizim de bu çalışmayı yapmaktaki amacımız aminoglikozitlerin hem işitme hem de vestibüler sisteme olan ototoksik etkilerinin hastanemizin takibinde olan KF hastalarında prevalansını belirleyerek literatüre katkı sağlamaktır. Vestibüler sistemin etkilenip etkilenmemesine dair literatürde bilgi ve kanıt düzeyinin artması uzun dönemde KF hastalarının denge sorunu sebebi azalan hayat kalitesini yükselmesinde etkili olacaktır. Çünkü vestibüler sistemi kronik ototoksik etki altında olan bu hastalar uzun süreçte denge bozukluklarından dolayı zorluk yaşayabilir. Kronik olarak gelişen bu süreç santral vestibüler sistem tarafından kompanse edilmekle birlikte, erken aşamada bulgu veren hastalarda tedavi değişimi veya rehabilitasyon tedavisine başlanması uzun dönem sonuçlarını daha da iyi yönde etkileyebilir.

1984'te Fausti ve ark. 77 vakalık çalışmalarında gentamisin, tobramisin ve streptomisin ile ilgili konvansiyonel odyometri ile saptanamayan, fakat yüksek frekanslarda patoloji tespit ettikleri vakaların olduğunu yayımladılar. Bu çalışmada streptomisin alan ve hiçbir

semptomu olmayan 20 hastanın %20'sinde YFO'da düşüş bulunmuştur (31).

Fausti 1994'te 123 aminoglikozit ve sisplatin alan hastalara SSO ve YFO testi yapmış ve %62.5 hastada YFO'da işitme kaybı başlangıcı, %13.5 hastada sadece SSO, %24'ünde ise her ikisinde bozulma bulunmuş (32).

Yukarıdaki çalışmalarda gördüğümüz gibi ototoksik tedavi alan hastalarda işitme değerlendirme yapılmıştır. Hem işitme sisteminin hem de vestibüler sistemin ototoksik durumdan etkilenimini araştıran literatürde az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalarda daha çok intravenöz aminoglikozit kullanımının etkisi araştırılmıştır.

Scheenstra ve ark. tobramisin ilişkili vestibülopatiye araştırmak için en az bir kür intravenöz tobramisin tedavisi alan 23 hastayı çalışmaya dahil etmiş. Vestibüler değerlendirme için kalorik test kullanılmış. 23 hastadan yedisinde (%30.4) periferik vestibülopati belirlenmiş (33). Bu çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca yaşı 32.5 (24-45) olmuştur. Bizim çalışmamızdan diğer farkı ise hastaların hepsinin sistemik intravenöz tobramisin almasıdır.

Handelsman ve ark. Michigan Üniversitesinde takipli sekiz yaş üzerinde 71 KF hastasını vestibüler ve odyolojik testlerle ototoksisite açısından değerlendirmişler (34). Onlar da çalışmalarında literatürde KF hastalarının vestibüler sistemini değerlendiren sadece iki çalışmaya rastladıklarını ve bununla ilgili bilgi azlığının olduğunu belirtmişler. Hasta popülasyonlarını testlere adaptasyon açısından sekiz yaşın üzerinde seçtiklerini bildirmişler. Hastaların aldığı tedavi büyük çoğunluğunda intravenöz aminoglikozit, bazılarında ise inhale ve intravenöz karışık tedavidir. Bu çalışmanın sonucunda 56 hastada vestibüler disfonksiyon ve 16 hastada işitme kaybı tespit etmişler. Vestibüler fonksiyonların değerlendirilmesi için DGK, VNG bataryası, rotatuar sandalye ve kalorik test kullanılmış. İşitme değerlendirilmesi SSO ile yapılmış ve 16 hastada patolojik

(25 dB üzerinde) bulunmuş. YFO yapılmamış. Tartışma bölümünde daha önce Scheenestra ve ark. tarafından yapılan çalışmaya değinerek onların çalışmaya aldığı hastaların aminoglikozit tedavisine daha az maruz kaldıklarını bildirmişler. Scheenestra ve ark. yaptığı çalışmada çoğunlukla bir kür IV tobramisin alan hastalar dahil edilmiş, fakat Handelsman kendilerinin dahil ettiği hastalarda birden fazla kez ve farklı aminoglikozit grubu ilaçlara maruz kaldıklarını ve bu nedenle de çalışmadaki vestibulopati sonucunun 79% gibi yüksek bir rakam olduğunu belirtiyor (34).

Yukarıda örnek verdiğimiz çalışmaların hepsinde aminoglikozit kullanımı sistemiktir. Yani intavenöz olarak bu ilacı alan hastalar çalışmalara dahil edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise dokuz hastamız sadece inhaler tobramisin almış, 19 hastamız ise hiç aminoglikozit tedavisi almamış. İn hale tobramisin bronşlardaki Pseudomonas kolonizasyonlarını aminoglikozitlerin sistemik yan etkilerinden kaçınarak tedavi etmek için kullanılır. Sadece böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda serum konsantrasyonu toksik dozlara ulaşabilir, normal böbrek fonksiyonu olanlarda ise serum konsantrasyonu önemli dozlara ulaşmaz (35).

İnhale tobramisin 1997 senesinde KF hastalarında kullanım için FDA onayı almıştır. Onay alma sürecinde yapılan randomize çalışmalarda toplamda 258 hastadan hiç birinde vestibulopati, işitme kaybı ve kalıcı böbrek patolojisi belirlenmemiştir. Yan etki olarak sekiz hastada tinnitus, 33 hastada ise ses değişikliği belirlenmiştir. İnhaler tobramisin ile tedavi sonrası serum tobramisin seviyesi ölçülemeyecek düzeyde az bulunmuş ve ilacın sistemik birikimi tespit edilmemiştir (36). 2019 senesine kadar inhale tobramisin kullanımına bağlı ototoksisite sadece 3 olguda tanımlanmış, ancak bunların hepsinde böbrek yetmezliği olduğu bildirilmiştir. Sadece 75 yaşında bir hastada inhale tobramisin kullanımı sonrası vestibulopati vakası yayınlanmıştır (37).

Hastaların vestibüler ve işitme test sonuçları, intravenöz aminoglikozit alan ve almayan, sistemik aminoglikozit alan ve almayan, genel olarak aminoglikozit alan ve almayan gruplar arasında karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Bizim çalışmamızdaki 43 hastanın 15 tanesi sistemik aminoglikozit tedavisi almıştır. Sistemik tedavi alan hastaların işitme değerlendirmesinde dokuz hastada sonuç normal, üç hastada YFO patolojisi, bir hastada SSO patolojisi belirlenmiş, dört hasta İTİK nedeniyle işitme sonucu değerlendirilmesine dahil edilmemiştir. Vestibüler değerlendirmede 15 hastanın hepsinde vHIT normal, iki hastada DGK patolojik olarak sonuçlanmıştır.

Sadece inhaler aminoglikozit alan dokuz hastadan ise birinde tek taraflı yüksek frekans eşikleri patolojik sonuçlandı. İntravenöz ve inhaler karışık olmakla aminoglikozit alan 24 hastanın (11'i hem IV hem inhaler, dördü sadece IV ve dokuzu sadece inhaler olmakla) dördünde YFO, birinde SSO, beşinde DGK patolojisi belirlendi. Hiç aminoglikozit almayan 19 hastadan ise yedisinde YFO, ikisinde DGK patolojisi bulundu. Gruplarda patolojik sonuçların dağılımı hasta sayısı az olduğu için anlamlı değildir.

Yukarıda KF hastalığının klinik kısmını anlatırken gastrointestinal, genitoüriner ve pulmoner sistemlerin etkilenmesinden bahs etmiştik. Çalışmamızda aminoglikozit almayan hasta grubu içerisinde patolojik işitme ve vestibüler sonuçların olması KF hastalığının aminoglikozit olmadan da iç kulağa zarar verebilmesi konusunu düşünmemize sebep oldu. Literatüre baktığımızda bu konuyla ilgili bilginin az olduğunu görüyoruz . 2018 senesinde Malcolm ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada 84 aminoglikozit almayan ve 34 tek doz intravenöz aminoglikozit alan hastaların işitme sonuçları değerlendirilmiştir. Aminoglikozit alan grupta % 43, almayan grupta ise % 23 hastanın YFO sonuçlarının patolojik olduğu belirlenmiştir. Fakat ortalama maksimal eşik değişikliğinin ve ortalama yüksek frekans eşik

değişikliğinin aminoglikozit alan grupta daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (38). Bizim de çalışmamızda aminoglikozit almayan hasta grubunda hem işitme hem vestibüler değerlendirme sonuçlarında elde ettiğimiz patolojik sonuçlar KF hastalığının iç kulağa aminoglikozit olmadan da zarar verebileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar bize KF hastalarında ototoksisite araştırılırken çalışmaya sadece aminoglikozit alan KF hastalarının değil, almayanların da dahil edilmesinin gerekliliğini göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1) KF hastalarında aminoglikozit kullanımı hastaların en çok ölüm nedeni olan akciğer enfeksiyonlarının tedavisi için çok önemlidir. Akut alevlenmelerin tedavisinde ve kronik mukoid suşların oluşumunu önlemek için idamede kullanılan bu antipseudomonal antibiyotiklerin diğer taraftan işitme ve vestibüler sisteme zarar verme gibi bir dezavantajı var. Özellikle intravenöz aminoglikozit alanlarda işitme ve denge sisteminin gelişebilecek patolojiler açısından takipte tutulması gerektiğini vurgulamak gerekir. Bu dezavantajı minimumda tutmak için ilacın ototoksik etkisi daim göz önünde bulundurulmalı, hasta bilgilendirilmeli, denge ve işitmeye bağlı şikayetler açısından düzenli olarak sorgulanmalı, şüpheli durumlarda gerekli testlerin yapılması için KBB bölümüne yönlendirilmelidir.
- 2) COVID-19 pandemisi nedeniyle çalışmamızı pandemi dönemine kadar test yaptığımız hastaların sonuçlarıyla yaptık. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasının sebebi gruplarda hasta sayısının yüksek olmaması ile alakalıdır. Aminoglikozit kullanımına bağlı KF hastalarında işitme ile birlikte vestibüler sistemin de değerlendirildiği çalışma sayısının az olduğunu göz önüne alırsak, yaptığımız çalışma verilerinin literatüre katkıda bulunacağını düşünüyoruz.
- 3) Literatürde daha önce aminoglikozit alan ve almayan KF hastalarının karşılaştırıldığı işitme sistemini değerlendiren çalışma bulunsa da vestibüler sistemin değerlendirildiği çalışmaya rastlamadık. Hasta sayısı dezavantajı nedeniyle anlamlı farklılık olmamakla birlikte, aminoglikozit almayan hasta grubunda da patolojik test sonuçları elde etmemiz aminoglikozit alan hastaların, aminoglikozit almayan kontrol grubu ile karşılaştırılmasının gerekliliğini düşündürüyor.

7. KAYNAKLAR

1. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature*. 2006;440(7083):477-83.
2. Derneği TT. Kistik Fibrozis Tanı Ve Tedavi Rehberi. *Turk Thorac J*. 2011;12(2):1-140.
3. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med*. 2007;58:157-70.
4. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis· 1: epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-7.
5. Chen J, Kinter M, Shank S, Cotton C, Kelley TJ, Ziady AG. Dysfunction of Nrf-2 in CF epithelia leads to excess intracellular H₂O₂ and inflammatory cytokine production. *PLoS One*. 2008;3(10):e3367.
6. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009;8:S10-S4.
7. W.Flint P. Vestibular and Auditory Ototoxicity. In: J.Brenner LPRaM, editor. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery, Sixth Edition*. 1. Sixth ed. Canad: Elsevier Saunders; 2010. p. 2369-84.
8. Rosenfeld M. Serum and lower respiratory tract tobramycin concentrations produced by inhaled tobramycin. *Pediatr Pulmonol*. 1999;19:106-7.
9. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *The Journal of pediatrics*. 2006;148(2):259-64.
10. Aynali G. Aminoglikozit ototoksitesini önleme. *Medical Journal of Suleyman Demirel University*. 2009;16(2).
11. Kızmazoğlu D, Olgun Y, İnce D. Çocukluk Çağında Tedavi İlişkili Ototoksositeye Yaklaşım.
12. Kocyigit M. Ototoxic Drugs and Their Effect to Inner Ear. *İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN TIP DERGİSİ (IKSST)*.9(3):91-5.
13. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(6):841-9.
14. Jiang M, Taghizadeh F, Steyger PS. Potential mechanisms underlying inflammation-enhanced aminoglycoside-induced cochleotoxicity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017;11:362.
15. Sedó-Cabezón L, Jedynak P, Boadas-Vaello P, Llorens J. Transient alteration of the vestibular calyceal junction and synapse in response to chronic ototoxic insult in rats. *Disease models & mechanisms*. 2015;8(10):1323-37.
16. Laurell G. Pharmacological intervention in the field of ototoxicity. *Hno*. 2019;67(6):434-9.
17. T.Johnson BJBaJ. Baş Boyun Cerrahisi, Otolarengoloji, Dördüncü baskı, İştmenin Anatomisi ve Fizyolojisi 1883-905 p.

18. **Önerci TM.** İşitmenin ölçme ve değerlendirilmesi. In: Kırkım G, editor. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi, Nörotoloji, Cilt 1. Ankara: Matsa Basımevi; 2016. p. 58-68.
19. Clark JG. Uses and abuses of hearing loss classification. *Asha*. 1981;23(7):493-500.
20. R.Ramakrishnan MASV. İşitme Değerlendirilmesi. In: Sandra Abott Gabbard SP, Kristin Uhler, editor. KBB Sırları, Dördüncü baskı. 1. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018. p. 227-35.
21. Mehrparvar AH, Mirmohammadi SJ, Ghoreyshi A, Mollasadeghi A, Loukazadeh Z. High-frequency audiometry: a means for early diagnosis of noise-induced hearing loss. *Noise and Health*. 2011;13(55):402.
22. Konrad-Martin D, Gordon JS, Reavis KM, Wilmington DJ, Helt WJ, Fausti SA. Audiological monitoring of patients receiving ototoxic drugs. *Perspectives on hearing and hearing disorders: research and diagnostics*. 2005;9(1):17-22.
23. j.Bailey B. Baş Boyun Cerrahisi, Otolarengoloji, Dördüncü baskı, Vestibüler Fonksiyonlar ve Anatomisi 1905-1915.
24. Haines DE, Mihailoff GA. The Vestibular System. In: J.D.Dickman, editor. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications E-Book*: Elsevier; 2017. p. 320-34.
25. Önerci TM. Vestibüler Sistemin Anatomisi ve Fizyolojisi, . In: Güneri EA, editor. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi, Nörotoloji Cilt 2. Ankara: Matsa Basımevi; 2016. p. 393-404.
26. Halmagyi G, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The video head impulse test. *Frontiers in neurology*. 2017;8:258.
27. Mossman B, Mossman S, Purdie G, Schneider E. Age dependent normal horizontal VOR gain of head impulse test as measured with video-oculography. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2015;44(1):29.
28. Weber PC. Computerized Testing of the Vestibular Patient In: Galatioto RJAJ, editor. *Vertigo and Disequilibrium, A Practical Guide to Diagnosis and Management*. 2 ed: Thieme Medical Publishers; 2017. p. 18.
29. Weber PC. Office Examination of the Vestibular Patient. In: Jameson K. Mattingly LW, and Stephen P. Cass, editor. *Vertigo and Disequilibrium, A Practical Guide to Diagnosis and Management* 2ed: Thieme Medical Publishers; 2017. p. 8.
30. Armağan O. İki Taraflı Vestibulopatiye Vestibuler Rehabilitasyon. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2017; 23(1): 1-9.
31. Fausti SA, Rappaport BZ, Schechter MA, Frey RH, Ward TT, Brummett RE. Detection of aminoglycoside ototoxicity by high-frequency auditory evaluation: selected case studies. *American journal of otolaryngology*. 1984;5(3):177-82.
32. Fausti SA, Larson VD, Noffsinger D, Wilson RH, Phillips DS, Fowler CG. High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear and hearing*. 1994;15(3):232-9.

33. Scheenstra RJ, Rijntjes E, Tavy DL, Kingma H, Heijerman HG. Vestibulotoxicity as a consequence of systemically administered tobramycin in cystic fibrosis patients. *Acta oto-laryngologica*. 2009;129(1):4-7.
34. Handelsman JA, Nasr SZ, Pitts C, King WM. Prevalence of hearing and vestibular loss in cystic fibrosis patients exposed to aminoglycosides. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52(9):1157-62.
35. Edson RS, Brey RH, McDonald TJ, Terrell CL, McCarthy JT, Thibert JM, editors. Vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a patient with renal insufficiency. *Mayo Clinic Proceedings*; 2004: Elsevier.
36. Kaufman AC, Eliades SJ. Vestibulotoxicity in a patient without renal failure after inhaled tobramycin. *American Journal of Otolaryngology*. 2019;40(3):456-8.
37. Abusamra R, Gupta A. National survey of hearing assessment in patients with cystic fibrosis in the UK. *Eur Respiratory Soc*; 2016.
38. Gleser MA, Zettner EM. Negative hearing effects of a single course of IV aminoglycoside therapy in cystic fibrosis patients. *International journal of audiology*. 2018;57(12):923-30.