

بنام خداوند بخشنده مهربان

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
دانشکده پزشکی



پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا

موضوع:

اثر سمی مواد مختلف بر روی گوش

استاد راهنما:

استاد ارجمند آقای دکتر پرویز روزبه زاده

نگارش:

صمد قانع فرد

«۱۳۷۲»

۱۷۰۲۵۹

تقدیر الیم بک

پدر و مادر بزرگوارم

تقدیم به

همسر فداکار و دختر عزیزم

استاد ارجمند جناب آقای دکتر روزبه زاده

«فهرست مطالب»

۱	مقدمه
۲	تعریف اتوتوکسیسیته
۲	علائم عمده اتوتوکسیسیته
۵	آمینو گلیکوزیدها
۶	استرپتومايسين
۶	کانامایسین
۷	جنتامایسین
۷	توبرامایسین
۸	نتومايسين
۸	آمیکاسین
۹	نتیل مایسین
۹	سیسومايسين
۹	فارما کولوژی و فارما کودینامیک
۱۱	مکانیزم اتوتوکسیسیته
۱۴	جلوگیری از اتوتوکسیسیته
۱۶	سایر آنتی بیوتیکها
۱۶	وانکومايسين
۱۷	اریترومایسین
۱۸	آنتی بیوتیکهای متفرقه
۱۹	دیورتیکها
۲۰	فارما کولوژی و فارما کودینامیک
۲۱	مکانیزم اتوتوکسیسیته
۲۳	پیشگیری از اتوتوکسیسیته
۲۴	داروهای ضد التهابی
۲۵	مکانیزم اتوتوکسیسیته

۲۷	داروهای ضدسرطان
۲۸	سیس پلاتینم
۳۰	نتیروژن موستارد
۳۱	پیشگیری از اتوتوکسیسیته
۳۲	داروهای اتوتوکسیک موضعی
۳۶	سیپروفلوکساسین
۳۶	داروهای ضد مالاریا
۳۸	داروهای قلبی عروقی
۳۸	مواد شیمیایی و فلزی
۳۹	دفروکسامین
۳۹	کاربرد مواد شیمیایی در پیشگیری از اتوتوکسیسیته
۴۰	بیماریهای کلیوی و اتوتوکسیسیته
۴۱	تستهای شنوای
۴۴	تست وستیبولار
۴۷	ریسک فاکتورهای اتوتوکسیسیته
۴۹	مکانیزم داروهای اتوتوکسیک
۵۳	فهرست

• مقدمه

مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها و سایر داروهای شیمیایی در جامعهٔ امروزی ماسیر روزافزون دارد. متأسفانه علاوه بر تجویز بی‌مورد و گاه‌بادهای نامناسب توسط پزشک موارد زیادی از مصرف خودسرانه داروها توسط بیماران نیز مشاهده می‌شود که نوعاً تمام این‌ها می‌تواند توأم با ایجاد عوارض روی سایر ارگانهای حیاتی باشد.

در مورد گوش و حلق و بینی متأسفانه شروع عوارض و ظهور علائم بالینی ناشی از مواد اتوتوکسیک گاه‌دی‌ررس و بی‌سروصداست و بیمار ممکن است مدتها آنرا تحمل کرده و یا اصلاً به اهمیت آن پی‌نبرد و وقتی که به پزشک مراجعه می‌کند که دیگر عوارض دائمی شده‌اند.

• تعریف اتوتو کسپسیتته:

عبارت است از گرایش يك عده از داروها و مواد شیمیایی به تداخل در فعالیت حیاتی سلولهای ارگان تعادلی و شنوایی گوش که نهایتاً باعث دژنرسانس بافتی در سلولهای حساسه انتهایی و تخریب نورونهای شاخه‌های وستیبولار و کولتار عصب هشتم می‌شود.

در مورد داروهای اتوتو کسپک با توجه به پیشرفت علم و کاربرد آن در فارما کولوژی و نیز بررسی آشکار داروهای طی سالیان دراز هر روز بر تعداد داروهای اتوتو کسپک اضافه می‌شود، کما اینکه طی سالهای ۷۱-۱۹۶۶ لیستی در حدود صد داروی اتوتو کسپک تهیه شد که در مقایسه با امروز این لیست دو برابر شده است و کماکان در حال افزایش است. لذا تهیه لیست دقیق از این دسته داروها امکان پذیر نیست.

• علائم عمده اتوتو کسپسیتته:

وزوز گوش، کاهش شنوایی و سرگیجه علائم اصلی اتوتو کسپسیتته هستند. سرگیجه اغلب همراه با اکثر کریهای حسی عصبی است و در کری ناشی از داروهای اتوتو کسپک معمولاً اولین علامت است. وزوز گوش معمولاً همراه با کاهش شنوایی از نوع حسی، عصبی وجود دارد. وزوز گوش به طور تپیک شدید وهای پیچ است و در موقع اندازه گیری فرکانسی در حدود ۶-۴ هزار هرتر نشان می‌دهد.

در آسیبهای غیر قابل برگشت با گذشت زمان ممکن است از شدت وزوز گوش کاسته شود، اما به طور کامل هرگز از بین نمی‌رود. دیورتیکهای لوپ ممکن است بعد از تزریق وریدی باعث وزوز گوش فوری و شدیدی بشوند. این عارضه توسط بیمار بیشتر شبیه ترومبت یا مورتورجت یا جیغ زدن توصیف می‌گردد. در انواع متوسط منحنی ادیومتری این بیماران از نوع فلات و با وزوز متوسط است که گاهاً با اختلالات پسیکولوژیک ناشی از وزوز گوش همراه می‌باشد.

ندرتاً یک دارو ممکن است ایجاد وزوز گوش نماید بدون آنکه کاهش شنوایی بوجود بیاید، مانند ماندلا مین، ساسیلاتها و کینین که اغلب وزوز به صورت صدای ریز و زنگ توصیف می‌شود.

اختلالات شنوایی همیشه از نوع حسی-عصبی است و در ابتدا بیمار احساس می‌کند که صدای خودش در گوش می‌پیچد و مانع از شنیدن می‌شود و باید به عنوان یک زنگ خطر توسط پزشک به آن توجه شود. البته وزوز گوش همیشه غالبترین و شایعترین شکایت بیمار است. وزوز و کاهش شنوایی قابل برگشت ممکن است با مصرف سالیلاتها و کینین اتفاق بیافتند. کاهش شنوایی ایجاد شده در مصرف آمینو گلیکوزیدها به طور شایعی دائمی است (یافقط بهبودی نسبی بوجود می‌آید) اگرچه در موارد نادری بهبودی وجود داشته است. فوروزوماید و اتا کرینیک اسید در مراحل اولیه کاهش شنوایی قابل برگشت می‌دهند ولی در مراحل نهایی دائمی می‌شود. این کاهش معمولاً حاد و سریع بوده، ظرف چند دقیقه شروع می‌شود

و ممکن است با قطع فوری درمان بهبودی حاصل شود.

باید توجه داشت که کاهش شنوایی و حتی کری کامل ممکن است با تأخیر بعد از چند روز، چند هفته و یا چند ماه بعد از قطع دارو ایجاد شود. شکل منحنی در مصرف آمینو گلیکوزیدها و دیورتیکها متفاوت است. در مصرف آمینو گلیکوزیدها فرم منحنی ادیومتری با شیب به سمت پایین است که در مراحل پیشرفته فرکانسهای پایینی هم گرفتار می شوند و منحنی فلات می شود. در مصرف دیورتیکها اغلب منحنی فلات داریم و اکثر فرکانسها گرفتار شده اند.

کاهش شنوایی اکثر آسیمتریک و دو طرفه است، البته بعد از مصرف کانامایسین کاهش شنوایی یک طرفه بیشتر از سایر آمینو گلیکوزیدها گزارش شده است. سرگیجه در نتیجه صدمه به سیستم وستیبولار ایجاد می شود و بیشتر متعاقب مصرف جنتامایسین و استرپتومایسین ظاهر می شود. اخیراً اختلالات عمیق وستیبولار توسط مینوسیکلین گزارش شده است. سرگیجه ندرتاً به صورت سرگیجه چرخشی توصیف می شود و بیشتر به عنوان عدم تنظیم بینایی، ثابت نبودن دید متعاقب حرکت سرویابدن و یا مشاهده یک جسم مات جلو چشم که باعث اختلال دید می شود تعریف شده است. شروع آن معمولاً بی سرو صدا است و ممکن است بعد از چند روز از مصرف دارو آغاز شود.

عدم تعادل و آتاکی را بیماران بصورت عدم قدرت بینایی ثابت توصیف می کنند. راه رفتن با چشم بسته و یا در محیط تاریک برای این بیماران با مشکلات زیادی

همراه است. اگرچه اختلالات سیستم وستیبولار متعاقب مصرف يك دوز دارو نیز گزارش شده، ولی اغلب تابع دوز دارو و مدت مصرف آن است.

• آمینو گلیکوزیدها

آمینو گلیکوزیدها عمدتاً فعالیت باکتری‌سیدال در مقابل باکتریهای هوازی گرم منفی دارند.

این داروها روی ریبوزوم باکتری عمل می‌کنند و سنتز پروتئین دیواره باکتری را متوقف می‌کنند که نتیجه آن تجمع مواد متابولیکی است که برای دیواره باکتری توکسیک هستند.

ساختمان آمینو گلیکوزیدها عبارتست از يك رشته قند آمینی که به يك گلوکوزید باند شده است. در سال ۱۹۴۴ استرپتومایسین کشف شده و بدنبال آن نئومایسین در ۱۹۴۹، پارامایسین در ۱۹۵۶، کانامایسین در ۱۹۵۷، جنتامایسین در ۱۹۶۳، توبرامایسین در ۱۹۶۷ و آمیکاسین در ۱۹۷۲ تولید شده و جدیداً سیستم‌های نئومایسین و نتیل‌مایسین ساخته شده‌اند. اغلب مطالعات آینده‌نگر بیانگر اینسیدانسی در حدود ۱۰٪ اتوتوکسیسیته بدنبال مصرف آمینو گلیکوزیدهاست.

کاهش شنوایی معمولاً دو طرفه و در فرکانسهای بالاست و رابطه مستقیمی با از بین رفتن سلولهای مویی در قاعده کوکلئار دارد. معذالك اختلالات وستیبولارو یا کوکلئار ممکن است يك طرفه باشد. سرعت شروع و میزان کاهش شنوایی معمولاً وابسته به دوز است و بستگی به میزان عملکرد کلیه دارد. شروع کاهش

شنوایی ممکن است در ادیومتری ۲-۱ روز بعد از دوز اولیه آشکار شود. کاهش شنوایی به طور تپیک دائمی است، معذالك در موارد کمی تغییرات قابل برگشت نیز گزارش شده است.

• استرپتومايسين :

اولین آمینو گلیکوزیدی بود که به طور کلینیکی جهت درمان توبرکلوز مورد استفاده قرار گرفت. این دارو عمدتاً دارای اثرات توکسیک روی وستیبول است و این اثرات آن قدر شدید است که استفاده از آن در حال حاضر بی نهایت محدود شده است. اگرچه استرپتومايسين عمدتاً وستیبوتوکسیک است، ولی تبدیل آن به دی هیدرواسترپتومايسين سبب صدمه شدید به کوکلئار می شود و بنابراین استفاده طولانی از آن جایز نیست. دژنرسانس اپیتلیوم حساسه گوش داخلی راعلت آن دانسته اند که اگر همراه با اشکالات کلیوی و مصرف بادوز بالا و طولانی مدت باشد اتوتوکیسیسیته آن افزایش می یابد.

علائم مسمومیت ممکن است ۶-۲ ماه بعد از قطع دارو نیز ایجاد شود.

• کانامایسین :

در سال ۱۹۵۷ تولید شده و در سال ۱۹۵۸ در کنگره ای در نیویورک معرفی گردید.

نیمه عمر آن در سرم ۹۰-۸۰ دقیقه، ولی در پری لنف به چند ساعت می رسد. شبیه نئومايسين دارای اثرات عمده روی کوکلئار است که در نتیجه باعث کاهش

شنوایی شدیدی می‌شود. آسیب و ستیبولار نادر است. این دارو ابتداء روی سلولهای مویی خارجی اثر می‌گذارد و فرکانسهای بالا را گرفتار می‌کند. عوامل مؤثر در تسریع اتوتوکسیسیتة آن عبارتند از اختلال کلیوی، وجود سابقه سایر انواع کاهش شنوایی در بیمار، تروما، پیرگوشی مصرف‌قبلی سایر داروهای اتوتوکسیک و سن بیمار.

در مصرف آن باید دقت زیادی بعمل آید. دوز صحیح و حساب شده، زمان کوتاه و کافی و کنترل بیمار با دیومتری باید رعایت شود.

• جنتامایسین:

مصرف زیادی در درمان باکتریهای گرم منفی دارد. در سال ۱۹۶۹ کنفرانس بین‌المللی در مورد آن برگزار شد. میزان توکسیسیتة آن در حدود ۲٪ است. مثل استرپتومایسین بیشتر عوارض و ستیبولار دارد و متعاقب آن عوارض کوکلئار ظاهر می‌شود. دوسوم بیمارانی که عارضه پیدا کرده‌اند نارسایی کلیه داشته‌اند. افزایش سن، درمان قبلی با آمینر گلیکوزیدها، تب شدید، عفونت قبلی گوش، کاهش شنوایی قبلی از عوامل مستعد کننده اتوتوکسیسیتة هستند.

• توبرامایسین:

طیف ضد میکروبی شبیه جنتامایسین دارد، ولی اتوتوکسیسیتة آن مشابه کانامایسین است. علائم و ستیبولار کمتر شایع است و کاهش شنوایی در فرکانسهای بالا است و منحنی ادیومتریک شیب‌دار به سمت پایین ایجاد می‌کند.

عوامل مساعد کننده شامل سایر آمینو گلیکوزیدهاست. میزان توکسیسیتة آن نسبت به جنتامایسین کمتر است (البته در حیوانات آزمایشگاهی و در انسان ثابت نشده است)

• نتو مایسین :

بخطرات توکسیسیتة بالا از طریق رگ مصرف نمی شود، بنابراین باید فقط به طور خوراکی به منظور استریل کردن روده و یا به صورت موضعی در سوختگی ها و زخمهای پوستی مصرف شود. عوارض آن در مصارف موضعی و خوراکی گزارش شده است، حتی مصرف محلولهای رقیق شده ۰/۲۵٪ آن نیز برای زخمهای موضعی اولسرها و تماسی و زخمهای بستر غلظتی برابر غلظت توکسیک در سرم خون ایجاد می کند. مانند سایر آمینو گلیکوزیدها هم اتوتوکسیک است. وهم نفروتوکسیک. بیشتر مواقع در موارد جراحی گوش که نزدیک پرده تمپان بکار می رود نیز اتوتوکسیک است.

• آمیکاسین :

یک مشتق نیمه سنتتیک از کانامایسین است. ممکن است باعث کاهش شنوایی شود، اما میزان آن نسبت به جنتامایسین کمتر است. فعالیت ضد میکروبی آن شبیه جنتامایسین است و نسبت به آنزیمهایی که جنتامایسین و توبرامایسین را از بین می برد مقاوم است. توکسیسیتة کوکلئار دارد و عوارض وستیبولار کمتر است. مانند کانامایسین تمایل به ایجاد کاهش شنوایی یک طرفه دارد.