

NAŠA OPAŽANJA
NA STATOAKUSTIČNOM APARATU KOD
BOLESNIKA LIJEČENIH STREPTOMICINOM

Već kod prve kliničke primjene streptomicina opazio se njegov toksičan utjecaj na kohleovestibularni sistem. Ti su bolesnici bili poremećene ravnoteže s vrtoglavicama, povraćanjem, mučninama, a žalili su se na šumove u ušima i gubitak sluha. To je i razlog, koji je odmah od početka naveo otologe da se pozabave tim problemom. Nastala je vrlo obilna literatura, iz koje jasno izbija sva težina problema i raznolikost gledanja pojedinih autora. To nas je potaklo da svoj bolesnički materijal brižljivo promatramo te tako stečemo i svoja vlastita iskustva.

Kod iznošenja svojih rezultata ne ćemo se zadržavati na subjektivnoj simptomatologiji, koju smo prikazali 1950. g. na Colloquium Streptomycinicum (FEMENIĆ B. i SALAJ B.: Oštećenje statoakustičnog aparata pri uzimanju streptomicina. — Tuberkuloza, Vol. IV, br. 5–6, 1952.). U ovom radu iznijet ćemo objektivne rezultate dobivene istraživanjem rutinskim kliničkim metodama. Sluh smo istraživali audiometrijski (Auidometar ADC), a funkciju vestibularisa kaloričkim podraživanjem labirinta po *Cawthorneu*, *Fritzgéraldu* i *Halpikeu*. Kod arefleksije labirinta po prije spomenutoj metodi primijenili smo jači kalorički stimulus, t. j. vodu od 18° C. Kod svih bolesnika, gdje je bio kalorički pokus negativan, nadraživali smo labirint još i galvanskom strujom.

Za ovaj rad promatrali smo 60 bolesnika liječenih streptomycinom i dihidrostreptomycinom zbog respiratornih, kožnih, renalnih i meningealnih forma tuberkuloze i skleroma. Dob se bolesnika kretala od 7–56 godina. Broj muških bio je 25, a ženskih 35. Svaki pacijent bio je pregledan prije početka streptomicingne terapije, u toku terapije svakih 20–30 dana, na svršetku terapije i mjesecima nakon završene terapije.

Bolesnički materijal podijelili smo u dvije grupe prema načinu primjene antibiotika.

U prvoj su grupi 32 bolesnika, kojima je davan isključivo dihidro-streptomycin samo intramuskularno u dnevnim dozama od 0,5–1 gram. Ukupno aplicirane doze kretale su se od 25–280 grama.

U drugoj je grupi 28 bolesnika, koji su primali streptomycin intratekalno (intralumbalno i subokcipitalno), i dihidrostreptomycin intramuskularno. Dnevne doze su se kretale kod male djece 20 mg intramuskularno i 2 mg intratekalno pro kilogram. Veća djeca i odrasli primali su 10–15 mg intramuskularno i 1–1,5 mg intratekalno pro kilogram. U intratekalnoj primjeni $\frac{2}{5}$ antibiotika davane su subokcipitalno, a $\frac{3}{5}$ intralumbalno. Intratekalna je aplikacija trajala 6–8 mjeseci. U ovoj grupi radilo se isključivo o bolesnicima oboljelim od tuberkuloznog meningitisa.

Tabela I.

Rezultati pregleda bolesnika tretiranih isključivo dihidrostreptomycinom intramuskularno

Ukupni broj istraženih bolesnika			32
Oštećenje sluha i vestibularna arefleksija na kalorične podražaje	4	Raniji nastup oštećenja sluha	5
	1	Raniji nastup vestib. arefleksije	
Vestibularna arefleksija na kalorična podraživanja s intaktnim sluhom			1
Oštećenje sluha sa fiziološkom vestibularnom reakcijom			4
Bez oštećenja kohleovestibularnog sistema	18	do 50 god. starosti	22
	4	od 50 god. starosti	

Pregledanjem bolesnika prve grupe dobili smo ove rezultate (Tabela I.). Kod 5 bolesnika utvrdili smo oštećenje sluha i arefleksiju labirinta na kalorička nadraživanja. Kod tih 5 slučajeva u 4 nastupilo je ranije oštećenje sluha. Nereagiranje labirinta na kalorične podražaje uz normalan sluh vidjeli smo u 1 slučaju. Kod 4 bolesnika našli smo oštećenje sluha uz fiziološku vestibularnu reakciju. Najveći broj bolesnika, t. j. njih 22 nisu pokazivali nikakvih oštećenja kohleovestibularnog sistema. Kod utvrđenih oštećenja sluha lezija ipak nije bila tolika, da bi ti bolesnici izgubili socijalni kontakt.

U slučajevima, gdje smo utvrdili kaloričnu arefleksiju labirinta, on je bio uvijek galvanski podražljiv.

*Rezultati pregleda bolesnika tretiranih dihidrostreptomycinom intramuskularno
i streptomycinom intratekalno. (Bolesnici sa Tbc. meningitisom)*

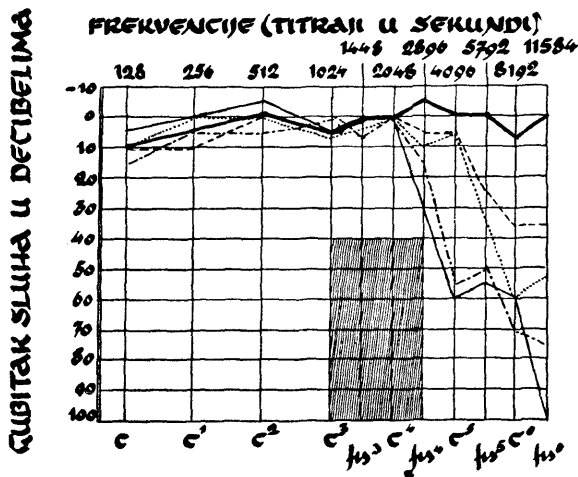
Ukupni broj pregledanih bolesnika			28
Oštećenje sluha i vestibularna arefleksija na kalorične podražaje	5	Raniji nastup oštećenja sluha	15
	10	Raniji nastup vestib. arefleksije	
Vestibularna arefleksija na kalorična podraživanja s intaktnim sluhom			1
Oštećenje sluha sa fiziološkom vestibularnom reakcijom			8
Teško oštećenje sluha i vestibularna arefleksija na kal. podraživanja			4
Bez oštećenja kohleovestibularnog sistema			0

U drugoj grupi (Tabela II.) kod 15 bolesnika došlo je do oštećenja kohlearnog i vestibularnog sistema zajedno. Kod toga je u 10 slučajeva počelo najprije oštećenje na vestibularnom aparatu, a kod 5 slučajeva na kohlearnom aparatu, da nakon kraćeg ili dužeg vremena zahvati čitav statoakustični sistem. Samo u jednom slučaju mogli smo opaziti, da je uz oštećenje vestibularnog sistema sluh ostao intaktan. Kod 8 bolesnika vidjeli smo oštećenje samo sluha uz normalan vestibularis. Teško oštećenje statoakustičnog aparata, t. j. praktičnu gluhoću i kaloričku arefleksiju labirinta našli smo u 4 slučaja. I u ovoj grupi mogli smo kod kalorične arefleksije uvijek nadraživati labirint galvanskom strujom.

Ako analiziramo rezultate naših istraživanja, vidimo, da smo u drugoj grupi uvijek utvrdili oštećenje ili cijelog statoakustičnog aparata ili bar samo kohlearnog, odnosno vestibularnog njegovog dijela. Nasuprot tome mogli smo u prvoj skupini od 32 bolesnika naći 22 slučaja, kod kojih statoakustični sistem nije bio povrijeđen. To nam jasno govori za to, da veće opće doze povećavaju mogućnost afekcije statoakustičnog aparata, koji je osobito izložen u svim slučajevima intratekalnog davanja, gdje je titar streptomicina u centralnom nervnom sistemu naročito visok. Kod toga treba stalno imati na umu, da i specifični tuberkulozni proces može dovesti do promjena u oktavusu, kao što se to vidi na mikrofotografiji preparata VIII. živca, koji smo dobrotom kolege dra *Zimola* dobili iz našeg Patološkog instituta (fig.

1 i 2). Radilo se o djetetu, koje je umrlo od Tbc. meningitisa, a bilo je liječeno streptomycinom na našoj Pedijatričkoj klinici.

Nadalje su u objema skupinama oštećenja sluha brojnija od oštećenja vestibularnog sistema. Ona započinju u najvišim frekvencijama i daljim davanjem antibiotika proširuju se sve više u areale nižih tonova, kraj čega se jednakomjerno pogoršava percepcija u čitavoj skali oštećenja (sl. 1).



Sl. 1. Audiogram pac. B. K. - Tbc. pulmonum et luposa. DHSM. 1 g dnevno i. m. od 12. II. 1951. - 16. V. 1952. Ukupno aplicirano 296 grama.

Na audiogramu gornja ispunjena krivulja prikazuje sluh prije streptomincinske terapije, a ispunjena donja krivulja pokazuje oštećenje sluha nakon završenog liječenja. Isprekidane krivulje označuju nam postepeno pogoršavanje percepcije sluha u čitavom arealu oštećenja.

Kako smo već naveli, bolesnici prve grupe primali su isključivo dihidrostreptomycin. Radovima Gloriga i van Goidsenhovena, Stevensa i drugih dokazan je elektivni toksicitet dihidrostreptomicina na kohlearni dio oktavusa, odnosno na Cortijev organ u dozama od 2-3 grama pro die, ako je davan 3 mjeseca i više. Glorig je kod doza od 1 gram dihidrostreptomicina na dan mogao u 6 slučajeva utvrditi teške promjene kohlearnog sistema. Zato možda nije bez interesa upozoriti na naš slučaj, gdje je kod 20-godišnje pacijentice N. N., prot. br. 1214/51 pored arefleksije vestibularisa kohlearni aparat ostao neoštećen i kraj doze od 1 grama pro die, davane kroz 200 dana.



Fig. 1. Mikrofotografija poprečnog prijesjeka VIII. živca. U perineuriumu i u samom živcu oko krvnih žila brojna upalna sitnostanična infiltracija.

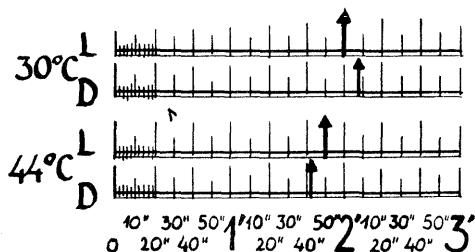


Zapazili smo zatim, da uz dnevnu dozu od 0,5 grama ($2 \times 0,25$) dapače i dihidrostreptomycin ne djeluje toksično ni na kohlearni ni na vestibularni dio statoakustičnog sistema, kao što to vidimo kod naše 22-ojice bolesnika, među kojima je četvoro njih bilo u dobi od preko 50 godina.

Najmanja količina dihidrostreptomicina, kod koje smo utvrdili početak oštećenja statoakustičnog sistema, iznosila je 17,4 grama, a tu količinu bolesnik je primio u 28 dana u dnevnim dozama po 600 mg, t. j. 18 mg pro kilogram.

Najveća pak ukupna količina dihidrostreptomicina, kod koje nismo mogli opaziti baš nikakvih oštećenja statoakustičnog aparata bila je 120 grama davana u dnevnim dozama po 1 gram, t. j. 22 mg pro kilogram kroz 120 dana.

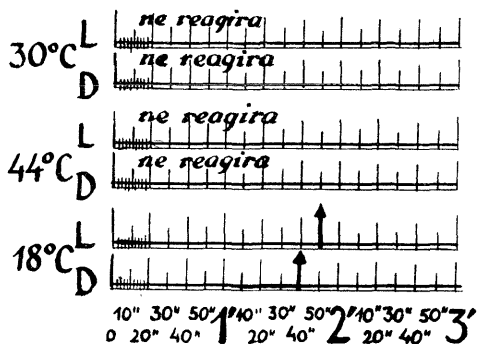
Jednom utvrđeno oštećenje sluha nije pokazivalo tendencu popravljanja. Nasuprot tome mogli smo u 2 slučaja nesumnjivo ustanoviti, da se povratila kalorična funkcija nakon ranije utvrđene arefleksije.



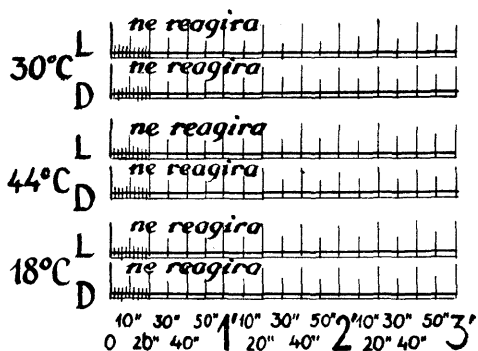
Sl. 2a. Kalorički pokus pacijenta B. Đ. izvršen 8. VI. 1951.

To se jasno vidi na kaloričnom pokusu (sl. 2a do 2d) kod 12-godišnjeg pacijenta B. Đ., koji je bolovao od tuberkuloznog meningitisa, a streptomycin je primao od 2. VI. 1951. do 27. II. 1952. u dnevnim dozama od 10 mg pro kilogram intramuskularno i intratekalno u ukupnoj količini od 198 grama.

Kod pregleda kalorički pokus dao je 8. VI. 1951. fiziološku reakciju. Pregled 4. VIII. 1951. pokazao je, da labirint nije reagirao na rutinske kaloričke nadražaje, t. j. vodu od 30° C i 44° C, ali je reagirao na jači kalorički stimulus, vodu od 18° C. Od 18. XI. 1951. do 7. II. 1952. labirinti pacijenta nisu uopće reagirali ni na kakvu kaloričku stimulaciju. Dne 27. II. 1952. bila je završena streptomicińska terapija, ali je pacijent ostao pod našom kontrolom. Kod kaloričkog istraživanja labirinta 7. V. 1952. nesumnjivo smo mogli utvrditi vraćanje kaloričke reakcije na stimulus od 18° C.



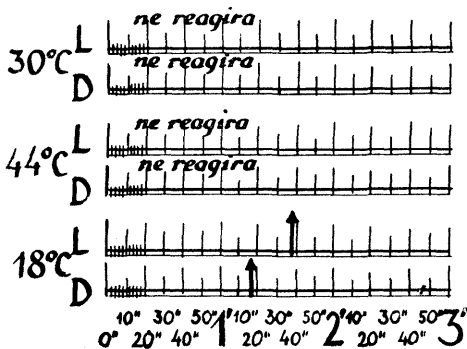
Sl. 2b. Kalorički pokus pacijenta B. Đ. izvršen 4. VIII. 1951.



Sl. 2c. Kalorički pokus pacijenta B. Đ. izvršen 18. XI. 1951., 9. I. 1952.
i 7. II. 1952.

Vrijedno je istaknuti, da kohleovestibularni sistem reagira individualno na streptomycin, što se jasno vidi iz naših iznijetih nalaza.

Pitanje o mjestu lezije nije još raščišćeno. Ima autora, koji su u eksperimentu dokazali, da kod vrlo velikih i letalnih doza streptomicina nastaju nesumnjiva teška oštećenja u centralnom nervnom sistemu, pa i u centrima statoakustičnog aparata i malog mozga, a osjetni periferni organi kohlearisa i vestibularisa u tim slučajevima nisu pokazivali nikakvih patoloških promjena (CHRISTENSEN, HERTZ, RISKAER, VRA JENSEN).



Sl. 2d. Kalorički pokus pacijenta B. Đ. izvođen 7. V. 1952.

Nasuprot tome mogli su Rüedi i Glorig utvrditi upravo promjene u osjetnim stanicama, a centralne su promjene tumačili sekundarnom atrofijom.

Nama se čini na temelju kliničkog promatranja, da oštećenja streptomycinom zahvaćaju i osjetne organe i njihove putove i centralne jezgre, t. j. čitav kohleovestibularni sistem.

Smatramo za našu dužnost, da se zahvalimo kolegama s Pedijatričke i Dermatovenerološke klinike i Patološko-anatomskog instituta za pruženu suradnju.

LITERATURA

1. Bloch A. & Zha J., Remarques sur la streptomycinothérapie en ORL. Incidents et accidents cochleo-vestibulaires au cours du traitement. – Les Annales d'ORL. Tom. 67, No. 7, 1950. (481–486).
2. Christensen E. & Hertz H. & Riskaer N. & Vra Jensen G., Histological investigation in chronic streptomycin poisoning in Guinea Pigs. – The Annals of ORL. – Vol. 60, No. 2, 1951 (343–349).

3. *Escher E. & Roost H. P.*, Streptomycinintoxication und Streptomycinanscheidung. – *Practica ORL.*, Vol. XIII. No. 5–6, 1951 (300–312).
4. *Femenić B.*, Ménièreova bolest. – *Zbornik radova drugog Kongresa otolaringologa Jugoslavije*, Zagreb, 1951 (11–24).
5. *Femenić B.*, Klinička audiometrija II. – *Zbornik radova II. skupa otolaringologa Jugoslavije*, Zagreb 1949 (113–144).
6. *Femenić B. & Salaj B.*, Oštećenja statoakustičkog aparata pri uzimanju streptomicina. – *Tuberkuloza*, Vol. IV, br. 5–6, 1952 (511–529).
7. *Glorig A. & Fowler E.*, Tests for labyrinth function following streptomycin therapy. – *The Annals of ORL*, Vol. 56, No. 2, 1947 (379–394).
8. *Glorig A.*, The effect of Dihydrostreptomycin Hydrochloride and Sulfate on the Auditory Mechanism. – *The Annals of ORL*, Vol. 60, No. 2, 1951 (327–335).
9. *Van Goidsenhoven F. & Stevens R.*, Gravité et importance des troubles auditifs dans les cures prolongées à la dihydrostreptomycine. – *Schweizerische Medic. Wochenschrift*, Jhrg. 80, No. 38, 1950 (1021–1024).
10. *Graf K.*, Die Schädigungen des Vestibularis und Kochlearis durch Streptomycin. – *Practica ORL.*, Vol. X, No. 6, 1948 (527–533).
11. *Jatho K.*, Über Vestibularis und Kochlearisschädigungen bei Streptomycinbehandlung und deren Bedeutung für die Otologie. – *Archiv für Ohren-Nasen- und Kehlkopfheilkunde*. – *Zeitschr. f. HNO.*, Bd. 157, No. 3, 1950 (276–300).
12. *Jongkees L. B. W. & Hulk J.*, The action of Streptomycin on Vestibular Function. – *Acta ORL*, 38:225–52, 1950.
13. *Lansberg P.*, Considérations sur l'intoxication par la streptomycine et sa localisation déterminée par des tests fonctionnels. – *Acta ORL. Belgica*, Tome 4, Fasc. 2, 3, 4 1951 (329–332).
14. *Leroux L. M.*, Existe-t-il une surdité congénitale acquise due à la streptomycine? – *Les Annales d'ORL*, Tome 67, No. 2–3 (194–196), 1950.
15. *Moffitt O. P. & Norman B.*, Streptomycin toxicity to the labyrinth. – *The Annals of ORL.*, Vol. 57, No. 4, 1948 (999–1006).
16. *Pagliarini F.*, Frühe Vestibularissymptome bei Streptomycinbehandlung. – *Monatsschr. für Ohrenheilkunde*. – Jhrg. 84, H. 7, 8, 9, 1950 (223–224).
17. *Pražić M.*, Klinička audiometrija I. – *Zbornik radova drugog skupa otolaringologa Jugoslavije*, 1949 (87–113).
18. *Rüedi L. & Furrer W. & Escher F. & Lüthy F.*, Toxische Wirkungen des Streptomycins. – *Acta Otolaryngologica Suppl.* 78, 1949 (66–77).
19. *Širota H. & Jenes H.*, The effect of streptomycin on the cochlear and vestibular mechanism in patients treated primarily for renal tuberculosis. – *The laryngoscope*, Vol. 58, No. 12, 1948 (1287–1293).
20. *Steyaert L.*, La streptomycine et la fonction vestibulaire. – *Acta ORL. Belg.* Tome 5, Fasc. 4, 1951 (373–383).
21. *Tompsett R.*, Relation of dosage to streptomycin toxicity. – *The Annals of ORL*, Vol. 57, No. 1, 1948 (181–188).

*Iz Otorinolaringološke klinike Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Predstojnik: akademik prof. dr. B. Gušić*

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke dne 11. II. 1953.