

UNELE ASPECTE DE CONDUITĂ ÎN TRATAMENTUL RINOSINUZITELOR POLIPOASE

Eusebiu Sencu, Ruslan Eşanu, Carolina Vorotilă
USMF "Nicolae Testemițanu", Clinica O.R.L., IMSP SCR

Summary

Some aspects of behavior in the treatment of polypoid rhinosinusitis

The article is focused on a theoretical study with concepts evaluation of ethiopathogenesis, paraclinical and clinic-therapeutic diagnosis. It is presented the results of medical and surgical treatment of polypoid rhinosinusitis. The authors studied a group of 143 patients with polypoid rhinosinusitis for a period of 36 months. The right surgical treatment associated with the one based on drugs gives good results which concern the life quality and the improvement of symptomatology.

Rezumat

Articolul este axat asupra unui studiu teoretic cu evaluirea noțiunilor de etiopatogeneză, diagnostic, paraclinic și clinico-terapeutic. Se prezintă rezultatele tratamentului chirurgical și medicamentos a rinosinuzitei polipoase. Autorii studiază un grup de 143 de pacienți cu rinosinuzită polipoasă pe o perioadă de 36 luni. Tratamentul chirurgical corect și asociat cu cel medicamentos, oferă rezultate bune în cea ce privește calitatea vieții și ameliorarea simptomatologiei.

Actualitate temei

Rinosinuzita polipoasă (RSP) este o afecțiune inflamatorie cronică rinosinuzală, caracterizată prin vegetații polipoide ale mucoasei cavitații nazale și a sinusurilor paranasale.

Prevalența bolii este de 1-2% în populația generală. La pacienții cu astm bronșic prevalența este de 7-15%. Dupa Larsen, astmul bronșic precede rinosinuzitei polipoase în 69% din cazuri. Spector subliniază că 1/3 din cazurile de RSP se asociază cu astmul bronșic, iar 15% din cazuri prezintă triada Widal [4]. Orice copil sub 16 ani cu rinosinuzită polipoasă va fi evaluat pentru excluderea mucoviscidozei. Settipane susține că la pacienții astmatici care au peste 40 de ani, frecvența RSP este de 4 ori mai mare decât la astmaticii sub 40 de ani (12,4% versus 3,1%, p < 0,01). Actualmente RSP este bine cunoscută ca o afecțiune ce apare datorită unor variații de factori etiologici, pentru care tratamentul medicamentos este important. În același timp, tratamentul chirurgical are un rol deosebit în majoritatea cazurilor.

Scopul lucrării

Studierea rinosinuzitei polipoase cu evaluirea noțiunilor de etiopatogeneză, diagnostic clinic și paraclinic, tratamentul medicamentos și chirurgical, confruntate cu sursele bibliografice selective cu efectuarea unui studiu clinic-statistic pe un lot de pacienți cu rinosinuzită polipoasă și optimizarea tratamentului în cadrul rinosinuzitei polipoase.

Etiopatogenia este complexă și multifactorială. În fiziopatologia RSP li-se incriminează un rol factorilor externi precum poluarea și factorii climatici, dar studiile efectuate nu au relevat corelații semnificative. Multă vreme afecțiunea a fost considerată alergică. Actualmente terenul alergic este considerat un factor agravant al evoluției bolii. In plus s-a demonstrat că alergiile Ig E dependente nu sunt mai frecvente la pacienții cu rinosinuzită polipoasă comparativ cu populația generală [8].

Patogeneza exactă a RSP nu este deocamdată pe deplin cunoscută, însă specialiștii au stabilit o corelație între apariția polipilor cu o serie de afecțiuni din sfera respiratorie, alergică și ORL. Factori de risc, printre care : astmul bronșic, prezent la 25 - 50% din pacienții cu RSP; fibroza chistică este prezentă la 6 - 48% din pacienți. (o tulburare genetică care duce la producerea și secreția de fluide anormale, inclusiv mucus dens secretat de pituitatara rinosinuzală), RSA; rinosinuzita cronică bacteriană; dischinezia ciliară primară; intoleranța la aspirină, care este

prezentă la 30% din pacienți; sindromul Churg-Strauss(o boala rară care cauzează inflamarea vaselor de sânge). 50% din pacienții cu acest diagnostic suferă de RSP.

Factorul comun regăsit în RSP este inflamația cronică a mucoasei nazale. Inflamația mucoasei rinosinuzale produsă de obstrucția complexului ostiomeatal, apoi urmând leziuni de tip ruptură a membranei bazale. Reparația se face prin proliferarea țesutului conjunctiv de la suprafață spre profunzime. Această remaniere aduce în zona respectivă și celule inflamatorii care produc mici cavități în zona laminei propria. Aceste microcavitați se maresc și fuzionează producând un plan de clivaj epitelial care determină individualizarea unui polip.

Sимptomатология

În cazul în care polipii au dimensiuni semnificative, ei pot determina obstrucția căilor respiratorii aeriene nazale și a sinusurilor paranasale. Dimpotrivă, dacă polipii au dimensiuni reduse sau sunt foarte mici, nu este simțită prezența lor de către subiecții afectați de patologia menționată.

Cele mai frecvente acuze prezентate de pacienții cu polipoză rinosinuzală sunt: respirație pe gura, senzație de nas înfundat, de obstrucție nazală, rinoree, secreție mucoasă sau mucopurulentă uneori cu miros fetid, reducerea olfactiei, sau chiar abolirea miroslui (hiposmie sau anosmie), pierderea senzației gustative, cefalee, algie facială, mai ales în zona periorbitală și maxilară, sforât și iritație conjunctivală.

In general, pacienții se adreseaza pentru doua simptome majore: obstrucția nazală (nas înfundat) și pierderea miroslui (anosmie). Aceste simptome pot fi recente sau tardive. Alte motive care determină solicitarea consultației: algie (frontală, orbitală, maxilară), în caz de infecții asociate, rinoree și strănut. Este necesar de a confirma o alergie cunoscută, un astm bronșic, o intoleranță la aspirină.

Clasificarea

Polipii nazali sunt clasificați în funcție de corelația cu sinusurile paranasale în modul următor:

- antrocoanali
- etmoidali

Astfel, polipii antrocoanali sunt ce-i care au origine în sinusurile maxilare (sunt mai rar întâlniți), uneori sunt unici, iar cei etmoidali au origine în celulele etmoidale și sunt mulți și deseori bilaterali.

Clasificarea rinosinuzitei polipoase în funcție de gradul de răspândire:

- Gradul I - polipi edematoși în meatus mijlociu
- Gradul II - polipi edematoși la nivelul marginii inferioare a cornetului mijlociu.
- Gradul III - polipi edematoși sau fibroși la nivelul marginii superioare a cornetului inferior.
- Gradul IV - polipi edematoși sau fibroși care ocupă întreaga fosă nazală.

Diagnosticul rinosinuzitei polipoase

Investigarea pacientului trebuie începută cu colectarea detailată a anamnezei. Este foarte important de precizat, care sunt acestea, cum au debutat și care a fost evoluția lor ulterioară, întrebări referitoare și la antecedentele personale patologice.

Examenul fizic se va concentra pe inspectarea cavații nazale. La examinarea ei se pot observa unul sau mai mulți polipi mici sau voluminoși, cu aspect translucid, care au originea în tavanul cavații nazale. Originea polipilor pare a fi adesea în regiunea etmoidală. Polipii voluminoși, cu caracter obstractiv, pot îngreuna semnificativ aceste examinări. Ocazional se poate observa prelingerea unor secreții mucopurulente în regiunea etmoidală, semn foarte sugestiv pentru existența unei rinosinuzite bacteriene concomitente. Orice deformare a septului nazal (congenitală sau dobândită) îngreunează examinarea.

Pe baza datelor obținute, în urma anamnezei, precum și a informațiilor clinice, medicul poate formula diagnosticul de suspiciune. Există însă o serie de investigații paraclinice care pot fi foarte utile în stabilirea certitudinii diagnosticului de polipi rinosinuzali, și care pot ajuta medicul să excludă și alte afecțiuni cu un tabou clinic similar. Bolile cu care se face diagnosticul diferențial

și care trebuie excluse sunt: RSP, papiloamele nazale, tumorile maligne ale cavității nazale, angiofibromul nazofaringian juvenil.

Polipii nazali sunt formațiuni tumorale moi cu o suprafață netedă, edematoase, translucide, polipoide ce afectează ambele cavități nazale și regiunea etmoidală, asociată de obicei rinosinuzitelor. Când se depistează în cavitatea nazală posterioară se numesc polipi choanali

Examenul imagistic este indispensabil actului chirurgical, evoluției polipozei sub tratament și urmaririi eventualelor recidive. De obicei se efectuează secțiuni axiale, coronale și imagini în fereastra de os. Reconstrucțiile sunt uneori utile. Zonele de maxim interes sunt complexul ostiomental, lamina papiracea, rinobaza, sinusul frontal, nervul optic și artera carotidă internă. De asemenea, este esențial să cunoaștem dacă există o diferență între tavanul etmoidal și lama ciuruită sau o diferență de „înalțime” între tavanele etmoidale între cele două fosse nazale.

Fibroscopie nazală flexibilă: este investigația care poate furniza medicului mult mai multe informații cu privire la aspectul și integritatea mucoasei nazale și sinusurilor paranasale. Medicul poate ghida astfel tubul în regiunile care îl interesează și poate surprinde cât mai multe eventuale modificări.

Biopsia polipilor nu este întotdeauna necesară. Doar dacă aspectul acestora este suspect, inflamația este generalizată și nu răspunde corespunzător la tratament.

Alte examene complementare

- examenul bacteriologic și fungic cu antibiogramă sau antifungigrama
- examenul citologic cu determinarea eozinofiliei nazale
- examenul alergologic

Material și metode

Materialul prezintă un studiu prospectiv clinic-statistic a 143 cazuri de rinosinuzită polipoasă de gradul III-IV (54 pacienți cu afectare unilaterală) pe o durată de 3 ani a pacienților operați în clinica ORL universitară IMSP SCR. Vârsta pacienților varia între 26 și 68 ani cu spitalizare mai frecventă în a 2 și a 4 decadă (76%). Repartitia pacienților după sex: b - 119, f - 24.(fig.1)

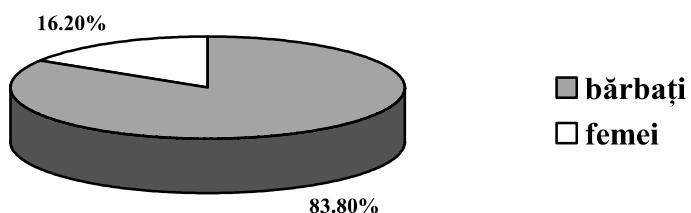


Fig.1 Repartitia pacienților după sex în caz de RSP

Un teren alergic a fost apreciat la 86 pacienți cu următoarele date: astm bronșic cortico-dependent (n-45), rinosinuzita alergică (n-22), sindromul Widal (n-19). (fig.2).

Pe plan clinic: circumstanțele diagnostice în studiu efectuat cu certitudine prezentă semne clinice variabile. Anosmia a fost constatată la 124 pacienți. Obstrucția nazală era prezentă la 128 bolnavii. Alte semne relevante ca rinoreea (n-76), cefalee (n-59), sufebrilitate (n-31), tusa iritativă (n-27). Forme clinice de rinosinuzită supurato-polipoasă sa constatat la 31 bolnavi (Fig. 3).

Rinoscopia a permis de a diagnostica după tabloul clinic o polipoză rinosinuzală la 142 pacienți. Cu scop de diagnostic la 46 de pacienți s-a efectuat puncția sinusurilor maxilare și numai la 31 bolnavi s-a confirmat forma clinică de rinosinuzită supurato-polipoasă.

Semnele clinice obiective la rinoscopie nu puneau la îndoială, că polipii prezenti în cavitatea nazală sunt de o natură inflamatorie banală. La un pacient a fost efectuată biopsia pentru certificarea suspectă a polipilor. Examenul histologic a confirmat diagnosticul de rinosinuzită polipoasă.

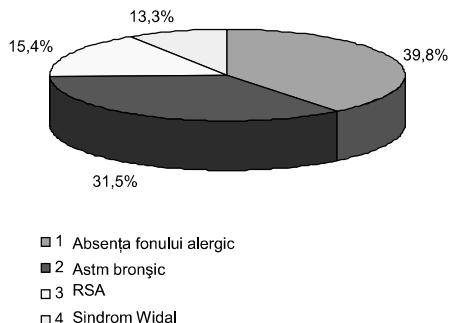


Fig.2 Prevalenta fonului alergic

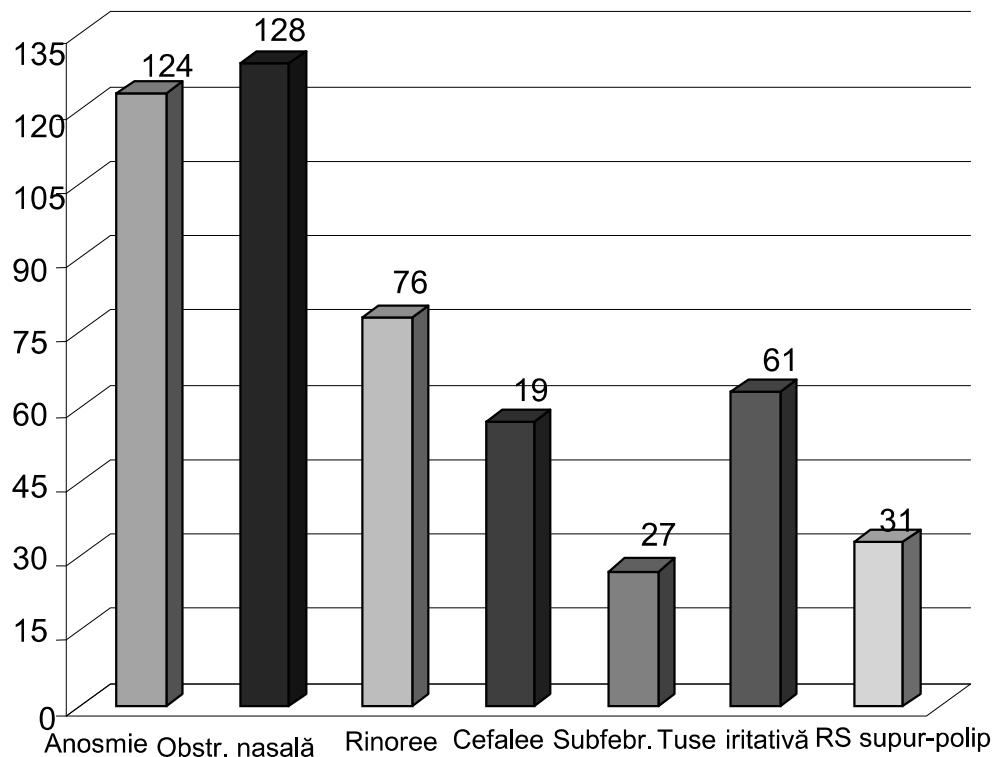


Fig.3 Incidența simptomelor clinice

Pe plan radiologic: la toți pacienții sau efectuat radiografia de sinus standart, iar 39 bolnavi aveau efectuat un CT, care a permis de a efectua un bilanț pre-chirurgical. Tratamentul chirurgical efectuat, constă în polipectomie cu ansa (n=94), polipectomie concomitent cu etmoidectomie (n=13), polipectomie concomitent cu cura radicală maxilară (n=36).

Trebuie de accentuat asupra faptului că să folosit un tratament mixt medico-chirurgical. Tratamentul medicamentos s-a efectuat pre-operator și mai ales post-operator. Schema pre-operatorie constă în cure scurte terapie cortizonică per os sau paracetamol cu doze medii, corticoterapie topică, antihistaminice per os sau topice. Post-operator se continuă corticoterapia topică pe parcursul a 2 luni și 10-14 zile antibioticoterapie în cazurile de rinosinuzită supurato-polipoasă confirmată. De asemenea am folosit lavajul nazal cu soluție salină, care a ameliorat procesele metabolice a pituitarei nazale și a permis evitarea formării crustelor.

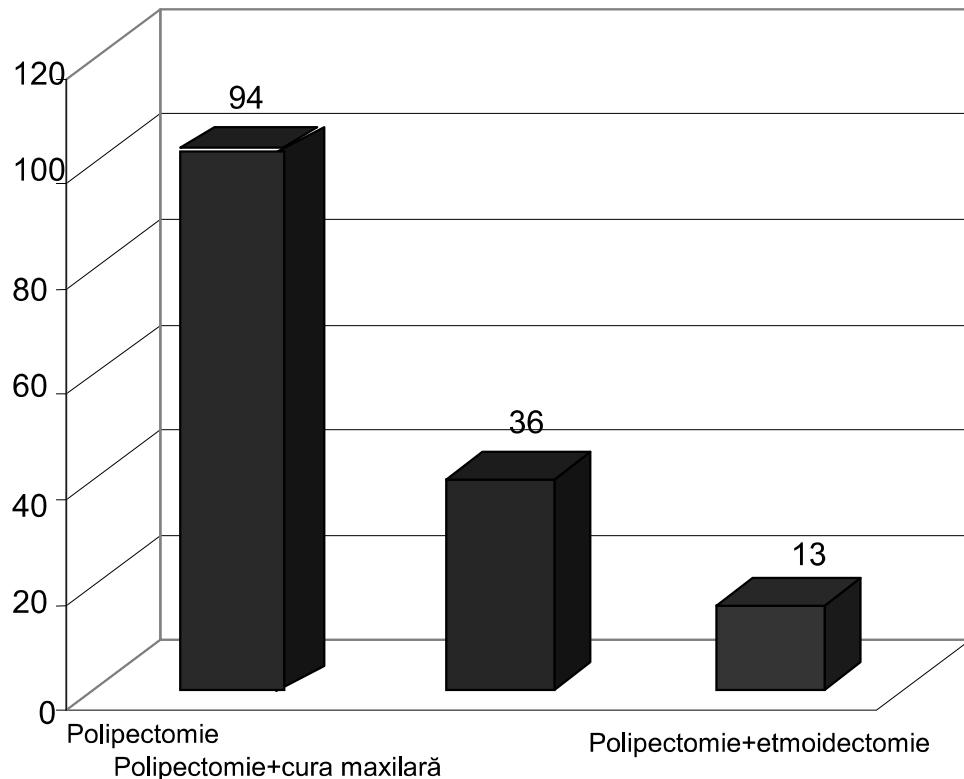


Fig.4 Tratamentul chirurgical

Post-operator la 6 luni este necesar de reluat o nouă cură scurtă de terapie cortizonică 12-14 zile și reluarea în mod obligatoriu a curei cortizonice topice pentru o lună cu remedii homeopatice (euphorbium spray). Acești pacienți au fost reevaluați la 6 luni post-operator (tabel 1). În principiu, este necesar de continuat urmărirea acestor pacienți de la intervenția chirurgicală pe parcursul a 3ani, pentru un efect medical bun, se indică cure medicale cortizonice de 2 ori pe an cu examinări periodice.

Tabel 1 Reevaluare la 6 luni post-operator

Număr total de pacienti	86
Recidive	21(24,4%)
Ameliorarea simptomatologiei	65(65,5%)
Ameliorarea astmului bronhic	45(52,3%)

Algoritmul de tratament al rinosinuzitei polipoase de etiologie alergică confirmată

Discuții

În ciuda faptului că tratamentul medicamentos poate reduce dimensiunile polipilor, doar tratamentul chirurgical este cel, care poate vindeca aceste afecțiuni. Din păcate însă, vindecarea nu are întotdeauna caracter definitiv, în numeroase cazuri polipii având caracter recurrent. Tratamentul este medical și chirurgical în ideea unui act terapeutic conservator, funcțional și minim agresiv. În ciuda progreselor realizate atât pe planul cercetării fundamentale și implicit al tratamentelor medicamentoase, această afecțiune rămâne prin definiție recidivantă, imprevizibilă și uneori greu de stăpânit terapeutic.

Tratamentul medical sistemic se bazează în principal pe corticosteroizi. Se preferă curele scurte de 10-12 zile, cu remedii având timp de înjumătățire redus precum Prednison, Prednisolon. Doza uzuală este de 1 mg/kg/corp dimineața în priză unică. Cura se poate repeta anual de trei ori. Se vor respecta contraindicațiile relative și absolute.

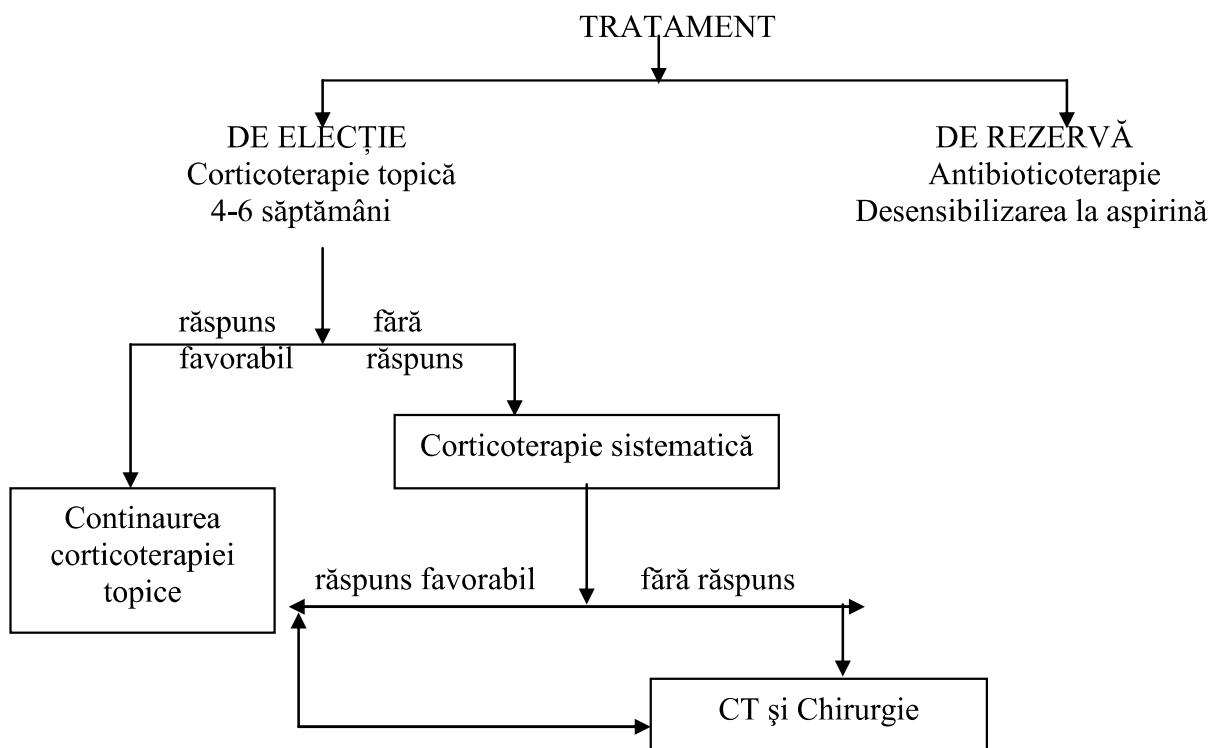


Figura 5 Tratamentul rinosinuzitei polipoase

In mediul spitalicesc sau cu urmărire ambulatorie zilnică se poate opta pentru cure scurte cu administrare parenterală. Antibioterapia este rezervată complicațiilor infecțioase. Este preferabil să se administreze după antibiogramă.

Antihistaminicele se prescriu când există asociată o alergie diagnosticată [8].

Tratamentul medical topic, lavajele cu soluții saline izotone sau hipertone vor fi folosite bicotidian înainte de aplicarea de spray nazal. Spray-urile nazale cortizonice reprezintă tratamentul topic de bază a polipozelor. Ritmul administrării este bicotidian. Dozele variază de la un produs la altul. Tratamentul trebuie facut pe durata a 1-2 luni, inițial, în combinație cu corticoterapia generală. Se poate repeta administrarea de 3-4 ori pe an.

Tratamentul chirurgical se adresează cazurilor la care tratamentul medical corect efectuat a eșuat. Abordul este endoscopic, iar examenul CT și endoscopic preoperator vor orienta spre tipul de intervenție chirurgicală. În polipozele de grad mare.(IV) se poate opta uneori pentru un abord în doi timpi cu o polipectomie cu ansa pentru dezobstrucția foselor nazale în primul timp și abordul endoscopic endonazal pansinuzal în timpul II. Existenta microdebriderului în dotare, evită practicarea timpului I cu ansa permitând un abord endoscopic sub anestezie generală.

In polipoza rinosinuzala de gradul I tratamentul medical este în majoritatea cazurilor suficient. Corticoterapia generală 10 zile asociată la nevoie antibiotică și corticoterapie topică reprezintă tratamentul cel mai eficace. În ciuda acestei scheme terapeutice 20% din cazuri evoluează spre gradul II sau III.

- In polipoza rinosinuzala de gradul II este necesară uneori o etmoidectomie anterioară și o meatotomie medie după efectuarea tratamentului medical conform schemei anterioare.
- Polipozele de gradul III și IV necesită intervenții chirurgicale mai ample, uneori adevarate evidari pansinuzale endoscopice.[8]
- Intervențiile chirurgicale pe sinusuri necesită o mare precizie, deoarece, acest lucru implică deseori un risc mare de afectare a țesuturilor orbitei
- Tratamentul postoperator este esențial pentru vindecare. Local se efectuează lavajul cu soluții saline, aplicarea de meșe cu descongestionante și lubrefiante, aspirație și extragerea crustelor. Aceste ingrijiri durează în medie 4-6 zile. Ulterior, se recomandă pacientului spălături nazale timp

îndelungat. Corticoterapia topică se v-a începe la 7-10 zile postoperator. Preoperator și în primele 5-7 zile post-operator se poate efectua o scurtă cură cortizonică parenterală.

- Vindecarea clinică, endoscopică și imagistică apare la circa 1 lună după intervenția chirurgicală.
- Urmărirea pacienților se face lunar în primele 3 luni, cu examen endoscopic după o lună și apoi la 3 luni postoperator. Ulterior, controalele se fac la 3 luni în primul an și bianual ulterior.
- La apariția semnelor de recidivă se instituie corticoterapia locală și generală și se reevaluatează pacientul după acest tratament atât endoscopic cât și imagistic.
- Consolidarea vindecării se face și prin imunostimulare nespecifică (IPS-19, Ribomunyl, Bronhovaxom) și prin cure termale.

Prognosticul pacienților este în mare parte favorabil, mai ales dacă se alege varianta chirurgicală. După intervenție se va restabili permeabilitatea căilor aeriene și respirația va fi mult mai ușoară. Din păcate însă, în foarte multe cazuri, polipii au tendință la recurență, ceea ce înseamnă că reapar, iar pacientul trebuie să se prezinte din nou la medic pentru îndepărțarea lor. În astfel de cazuri prognosticul variază foarte mult în funcție de afecțiunea de baza care determină această recurență. Rinosinuzita polipoasă este o afecțiune inflamatorie cronică. Boala menționată, care frecvent afectează sinusurile maxilo-etmoidale, este de etiologie necunoscută, dar se înscrie într-un context cu rinosinuzita alergică, astmul bronșic și uneori cu o intoleranță la aspirină. Suferă de afecțiunea dată adulților între 25-70 ani, mai frecvent sunt afectați bărbații decât femeile.

Sимптомы базы включают обструкцию носа и anosmia. Anosmia становится постоянной даже с момента появления первых симптомов, а обструкция носа становится очевидной на протяжении всего течения заболевания. Большое значение для диагностики имеет риносинузит полипоза аллергического характера, связанного с anosmиею и риносинузитом полипоза. Anosmia может быть результатом массивных полипов в этмоидах. Обструкция носа, особенно если она частичная, становится причиной инвалидности.

Este necesar de menționat că până în prezent nu a fost unanim acceptat nici un singur agent etiologic responsabil de formarea polipilor nazali. Tratamentul medicamentos are drept scop inhibarea inflamației și uneori a infecției bacteriene, iar deseori este combinat cu intervenția chirurgicală. Intervenția chirurgicală are drept scop lărgirea ostiumului și ca urmare reducerea exudatului inflamator intrasinusal și posibil scăderea colonizării bacteriene. Tratamentul medical și chirurgical al pacienților cu rinosinuzita polipoasă impune cunoașterea detailată să precizeze evoluției diferitor forme clinice de polipoză rinosinuzală pentru a decide momentul interventiei, în raport cu terapia combinată topico-sistemică și la necesitate antibioticoterapie.

Concluzii

1. Rinosinuzita polipoasă este o afecțiune cronică frecventă, iar diagnosticul este clinic și uneori poate fi confirmat prin examen histologic, endoscopic sau prin CT. Cu scop de diagnostic diferențial, este justificată și indicată punția sinusurilor maxilare.
2. Tratamentul medical și chirurgical al pacienților cu rinosinuzita polipoasă impune cunoașterea detailată să precizeze evoluției diferitor forme clinice de polipoză rinosinuzală.
3. Deseori singura soluție de a rezolva cazul este intervenția chirurgicală, iar pentru a decide momentul interventiei, în raport cu terapia combinată topico-sistemerică și antibioticoterapie este necesară cunoașterea detailată să precizeze evoluției diferitor forme clinice de polipoză rinosinuzală.

Bibliografie

1. Bernstein DI. Nasal Polypsis,sinusitis, and nonallergic rhinitis. În Grammer LC, Greenberger PA. Patterson's Allergic Diseases, 6th ed. Lippincott, Williams, & Wilkins, 2002
2. Boner AL. Effects of intranasal corticosteroids on hypotalamic-pituitary-adrenal axis in children. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S32-39
3. Bousquet J, van Cauwenbergh P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:147-336
- 4.Caversaccio M. , Hartnell A., Colnan d., Jose P., Maskay I., et al. The role of chemokines in nasal polyps. //Schweiz Med. Wochensch., 2000,125 (Suppl.5): 92-5.

- 5.Helquist H.B. Nasal polyps update. Histopathology// allergy Asthma Proc., 1996, 17(5): 237-15.
- 6 .Kakoi H., Hiraide F. A histological study of formation and growth of nasal polyps. //Acta Otolaryngol., 1987,103(1-2).
- 7.Myging N et al. Mode of action of intranasal corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S16-25
8. Sarafoleanu C. Rinologie, Editura medicală, 2003, p. 284-355
9. Shanmugaratnam K.et al., "Histological Typing of tumors of the upper Respiratory Tract and Ear", WHO-Int. Histol. Clasif. Of Tum.,1991, 2th ed.
- 10.Silviu Albu " Rinosinuzitele", Editura Medicală Națională, 2001, p. 75

EVOLUȚIA MORBIDITATII PROFESIONALE PRIN EXPUNERE LA ZGOMOT **Eusebiu Sencu, Ruslan Eșanu**

Catedra ORL USMF "Nicolae Testemițanu", Clinica O.R.L., IMSP SCR

Summary

The evolution of professional morbidity by exposure to noise

Harmful effects of noise, combined exposure to noise and mechanical vibrations are well known, leading to a high risk perception deafness. It brings into question the data on EU legislation and the Moldovian legislation relating to health surveillance. The authors present data on professional perception deafness. In conclusion stated that the work safety and health of workers exposed to occupational noise and mechanical vibration must be a current priority.

Rezumat

Efectele nocive ale zgomotului inclusiv, expunerea combinată atât la zgomot cât și la vibrațiile mecanice sunt bine cunoscute, care determină un risc înalt de surditate de percepție. Se aduce în discuție date despre legislație europeană și legislație europeană și legislația din R. Moldova referitor la supravegherea sănătății. Autorii prezintă date, privind morbiditatea profesională a surdităților de percepție. În concluzie se menționează, că securitatea muncii și sănătatea salariaților expuși la zgomot profesional și vibrații mecanice trebuie să fie o prioritate actuală.

Actualitatea temei

Efectele nocive ale zgomotului asupra analizatorului auditiv sunt cunoscute și menționate încă din sec. XVIII. Zgomotul afectează atât celulele auditive la nivelul urechii interne, iar ultimele cercetări confirmă afectarea centrilor corticali ai auzului.

Surditatea sensoro-neurală este una din cele mai frecvente boli profesionale din Europa, fiind pe locul 3 (după bolile aparatului respirator și bolile pielii și țesutului celular subcutanat).

Manifestările apar, în general, ca urmare a expunerii la zgomot ce depășește valoarea de 87 dB expunere personală zilnică. Primele semne constau în inconveniență de a percepe sunetele înalte, urmată de o percepție impedimentă în condițiile de expunere a sunetelor joase.

Hipoacuzia devine bilaterală și ireversibilă. Afectarea auzului poate fi intensă în expuneri de scurtă durată la zgomote violente (arme) care determină pierderea auzului și acufene continuu.

În această situație, tinnitus-ul impulsiv poate provoca ruperea de timpan, otalgie, otoragie și céfalee.

Acufenele pot fi uneori primul semn al pierderii de auz datorită expunerii la zgomot.

În condiții de expunere la agenți toxici de tipul: toluen, stiren, sulfură de carbon, plumb, mercur, mangan, arsen, tricloretilena, poate fi afectat auzul, aceste substanțe fiind ototoxic.