

Etofenamat Kullanımına Bağlı Gelişen Ani İşitme Kaybı: Olgu Sunumu

Sudden Hearing Loss Due to Etofenamate: A Case Report

Şule Şahin Onat¹, Ömer Tarık Selçuk², Sibel Ünsal Delialioğlu¹

¹Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye

²Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Antalya, Türkiye

ÖZET

Gelişmiş ülkelerde romatizmal hastalıkların giderek artan yaygınlığı ve artan yaşam beklentisi nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların reçetelenmesinde ciddi bir artışa yol açmıştır. Bu ilaçların gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek, kalp ve damar sistemi, cilt gibi organlardaki yan etkileri daha sıklıkla bilinmesine rağmen işitme kaybı yapıcı etkileri çok bilinmemektedir. Elli beş yaşında bayan hasta lomber diskopati nedeniyle intramusküler etofenamat uygulamasından sonra sağ kulağında ani gelişen çınlama ve işitme kaybı şikayetleri ile başvurdu. Yapılan odyogram tetkikinde sağ kulakta orta-ileri derecede işitme kaybı tespit edilirken 1 mg/kg/gün prednizon, pirsasetam ve dextran tedavisi uygulandıktan sonra altıncı aydaki odyogramında işitme kaybının devam ettiği gözlemlendi. Ani sensoröral işitme kaybı yapan nedenler arasında aspirin, naproksen, piroksikam, ketorolak, indometazin işitme kaybı yaptığı gösterilmiş olan nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar olarak literatürde yer almaktadır. Bu ajanların yaptığı lokalize ilaç birikimi ve antiprostoglandin aktiviteleri aracılığı ile PGE2 ve PGI2 gibi vazodilatör prostoglandinlerin üretimini inhibisyonunun, kulak mikrovaskularitesinde yaptığı vazokonstrüksiyona bağlı kokleadaki kan akımının azalmasının, kokleanın dış saçlı hücrelerinin ve stereosiliaların eğilme hareketlerinin hasarlanmasının vakamızdaki etofenamatın ototoksitesini açıkladığı kanaatindeyiz. Sonuç olarak literatürde etofenamatın ani işitme kaybı yaptığına dair bir bilgiye ulaşamamıza rağmen bu ilacı klinikte oldukça sık kullandığımız için ve diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların da işitme kaybı yan etkilerine dikkat çekmek için bu olguya yer verdik.

Anahtar sözcükler: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç, etofenamat, yan etki, işitme kaybı

ABSTRACT

In developed countries increasing prevalence of rheumatic diseases and increasing life expectancy have led to a significant rise in non-steroidal anti-inflammatory drug prescriptions. Adverse effects of these drugs on gastrointestinal system, liver, kidney, cardiovascular system and skin are well known. These drugs also cause hearing loss, which is a fact not commonly known. 55 year-old female patient admitted with sudden onset of tinnitus and hearing loss at the right ear after administration of intramuscular etofenamate for lumbar discopathy. Right ear audiogram revealed moderate to severe sensorineural hearing loss and six months after treatment with 1 mg/kg/day of prednisone, pirsasetam and dextran the audiogram showed that hearing loss was persistent. Aspirin, naproxen, piroxicam, ketorolac and indomethacin are reported in the literature as nonsteroidal anti-inflammatory drugs causing sudden sensorineural hearing loss. We believe that the localized drug accumulation and anti activity of these agents causing the inhibition of production of vasodilator s such as PGI2 and PGE2 and reduced cochlear blood flow due to vasoconstriction at the ear microvasculature, damage of the bending movement of outer hairy cells of cochlea and stereocilia explain the ototoxicity of etofenamate in our case. As a result even though no information regarding sudden hearing loss due to etofenamate was found in the literature, we reported this case in order to draw attention to the hearing loss side effect of other non-steroidal anti-inflammatory drugs since we use them frequently in the clinic.

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory drug, etofenamate, side effects, sensorineural deafness

Yazışma Adresi Corresponding Author

Şule Şahin Onat

Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Eğitim Araştırma Hastanesi,
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü,
Ankara, Türkiye

Tel: 0 505 313 68 48

E-posta: sahinulester@gmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 15.04.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 28.06.2013

Sunulduğu Kongre:
5. Ulusal Osteoporoz
Sempozyumu, 26-29 Eylül 2013,
Dalaman-Sarıgerme

Giriş

Gelişmiş ülkelerde romatizmal hastalıkların giderek artan yaygınlığı ve artan yaşam beklentisi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) reçetelenmesinde ciddi bir artışa yol açmıştır. Bu ilaçlar etkili olmalarına karşın kullanımlarındaki gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek, kalp ve damar sistemi, cilt gibi organlardaki yan etkileri klinikte geniş bir yelpaze oluşturmaktadır ve kullanımlarını sınırlandırmaktadır (1, 2). Etofenamat erken başlayan ve uzun devam eden etkiye sahip olduğu için oldukça sık tercih ettiğimiz NSAİİ'lar arasında yer almaktadır. Bu ilacın kullanımında epigastrik şikayetler, baş ağrısı, baş dönmesi, asteni, görme bozukluğu, göğüs ağrısı, deride döküntü, allerjik reaksiyonlar, karaciğer fonksiyon bozuklukları, böbrek yetersizliği, ödem, sersemlik, depresyon gibi yan etkiler görülebilmektedir (3). Ancak literatürde aspirin başta olmak üzere naproksen, piroksikam, ketorolak, indometazin gibi NSAİİ'ların işitme kaybı yaptığı rapor edilirken etofenamatin böyle bir etkisinden söz edilmemektedir (4, 5, 6, 7). Bu sunumun amacı da etofenamat ve beraberinde diğer NSAİİ'ların işitme kaybı yapıcı etkilerini, mekanizmalarını gözden geçirmektir.

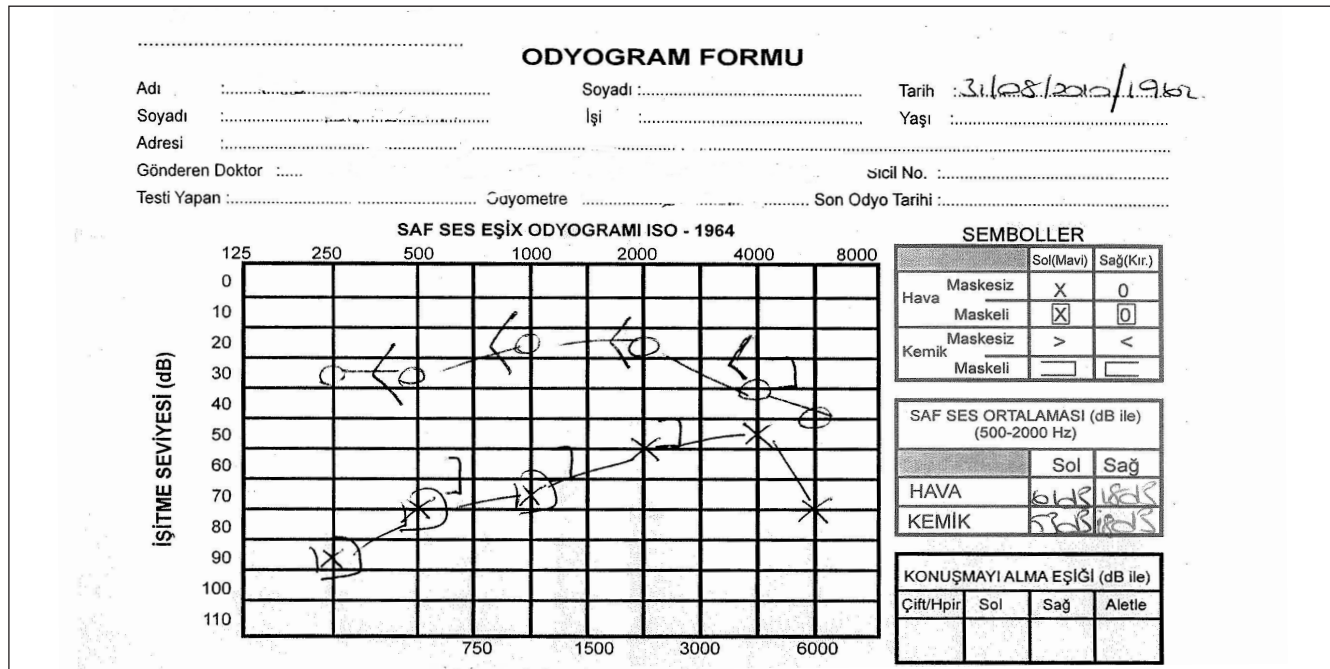
Olgu

Elli beş yaşında kadın hasta lomber diskopati nedeniyle intramüsküler etofenamat uygulamasından sonra sağ kulağında ani gelişen çınlama, işitme kaybı şikayetleri ile başvurdu. Hasta mevcut diabetes mellitus

ve hipertansiyonuna yönelik metformin 2000 mg/gün, glimepirid 2 gram/gün, amlodipin 5 mg/gün kullanırken işitme kaybından önce buna neden olabilecek yeni bir ilaç kullanımı olmamıştı. Hastanın yapılan muayenesinde her iki dış kulak yolu ve timpanik membranlar doğal, diapozon testlerinde Weber testi sol kulağına lateralizeydi. Rutin laboratuvar incelemeleri normaldi. İstenen odyogram tetkikinde sağ kulakta orta-ileri derecede sensorinöral işitme kaybı tespit edildi (Şekil 1). İşitme kaybından sorumlu tuttuğumuz etofenamati kestikten sonra hastaya iki haftalık 1 mg/kg/gün prednizon, pirsasetam ve dextran tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası kontrolünde işitme kaybında düzelme olmadığı altıncı ay sonunda yapılan odyogramında işitme kaybının devam ettiği gözlemlendi.

Tartışma

Ani işitme kaybı (AİK) son birkaç yıldır literatürde oldukça tartışılan bir konu olmuştur (8,9). Ani işitme kaybı üç gün veya daha kısa sürede birbirini izleyen en az üç frekansta ortalama 30 desibel veya daha fazla işitme kaybı gelişmesi şeklinde tanımlanmaktadır. İnsidansı yıllık 100.000 kişide 5-20 vaka olarak bildirilmekle birlikte bu oranların gittikçe arttığı gözlemlenmektedir(8,9). Etiyolojisini genellikle tespit etmek zordur. AİK yapan nedenler arasında vestibülökohlear sistemde toksik etkiye sahip olduğu bildirilen kinin, asetilsalisilik asit, aminoglikozidler, loop diuretikleri (furosemid), antitüberküloz ilaçlar, sisplatin gibi antineoplastik ilaçlar ve nonsteroidal antiinflamatuvar (aspirin, naproksen, piroksikam, ketorolak, indometazin) ilaçlar yer almaktadır (10).



Şekil 1. Hastanın sensorinöral işitme kaybını gösteren odyogramı.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların ve salisilatların işitme kaybına yol açma mekanizması net değildir ancak multipl faktörün neden olduğu düşünülmektedir (10). Salisilatların toksitesinin patofizyolojisinde, ilaçların lokalize birikiminin yaptığı antiprostoglandin aktiviteleriyle kulak mikrovasküleritesinde vazokonstriksiyonla oluşturulan biyokimyasal değişiklikler, sonrasında iç kulak ve sekizinci kranial sinir uyarılarının iletiminde oluşturulan elektrofizyolojik değişiklikler, işitsel korteks ve inferior kollikulustaki nöral aktivitedeki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (11). Hem salisilatlarla hem de NSAİİ'lerle kokleanın dış saçlı hücrelerinin ve stereosilyaların eğilme hareketlerinin hasarlandığı hayvan çalışmalarında gösterilmiş olup somatik elektromobilite cevabı olan prestin molekülündeki değişiklikler de saptanmıştır (11). Jung TT ve ark.ları işitme kaybında hem salisilatlar hem de indometazinle perilenfte prostoglandinlerin azalmasına bağlı kokleadaki kan akımının azalmasını sorumlu tutmaktadır (12). Ahmad S ve ark.(7)'ları NSAİİ'lerin korti organındaki iç ve dış saçlı hücrelere direk toksitesini, diğer çalışmalar da iç kulakta (kokleada) PGE₂ ve PGI₂ gibi vazodilatör prostoglandinlerin üretiminin inhibisyonu sonucunda koklea kan akımının otoregülasyonunun bozulmasını sorumlu tutmaktadır (13, 14, 15, 16). Bu nedenle AİK'nın tedavisinde sistemik prostosiklin (PGI₂) kullanılabileceği öne sürülmüştür. Yine işitme kaybına NSAİİ'lerin böbrek toksitesiyle PGE₂ ve PGI₂'nin intrarenal üretiminin azaltılmasının da katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (7). Sonuç olarak hem salisilatların hem de NSAİİ'lerin işitme kaybı yapıcı ototoksite mekanizmaları multipldir ve birbirine çok benzemektedir (7).

Literatürde NSAİİ'lara bağlı rapor edilen AİK olguları ototoksik ilaç kullanan, ileri yaşta, azalmış renal fonksiyonu veya otoimmün hastalığı olan vakalardır. Buna rağmen bizim olgumuzda olduğu gibi öncesinde sağlıklı olan naproksen kullanımı sonrası kalıcı, piroksikam kullanımı sonrası geçici sensörinöral işitme kaybı gelişen vakalar da sunulmuştur (4, 5). Ahmad S ve ark.larının vakasında postviral dilate kardiomyopatisi olan 43 yaşında, warfarin, amiodaron, furosemid, ramipril, bisoprolol, sipiranolakton, metazonon kullanan hastada akut gut tablosunun gelişmesiyle tedaviye 25 mg/gün indometazin eklenmesinden üç gün sonra baş dönmesi, kulak çınlaması, işitme kaybı, kusma ve oligüri gelişmiş, tedaviden sonra kardiyak semptomların gerilediği, kreatinin seviyeleri normale geldiği fakat odyogramdaki sensorinöral işitme kaybının devam ettiği gözlenmişti (7). Burada indometazinin yaptığı ototoksiteyi açıklamada altta yatan böbrek fonksiyonlarının bozuk olmasının, vaskülitik hastalığının olmasının, ototoksik ilaç (furosemid) kullanımının predispozisyon oluşturması yer almaktadır (7). Başka bir vakada da 20 yaşında, 2 yıldır poliarteritis nodoza (PAN) tanısıyla takip edilen, metotrexat ve prednizon alan, hipertansiyonu, mononöritis multipleksi,

iskemik barsağa bağlı ileostomisi olan hastanın 30 miligram intravenöz ketorolak uygulamasından sonra aniden olan bilateral işitme kaybının sağda düzeldiği, solda ise onsekizinci ay kontrolünde devam ettiği rapor edilmiştir (6). Buradaki AİK'da da hastanın diğer komorbiterlerinin, kullandığı ilaçların (metotrexat, prednizon) ve PAN'ın anterior inferior serebellar arter veya baziller arteri etkilemesinin predispozisyon oluşturmasıyla, ketoralakın vazodilatör prostoglandin sentezini inhibe edip kokleanın mikrosirkülasyonunu bozduğunu düşünmek oldukça kolaydır (7,16). Fakat bizim hastamızın ileri yaşta olmaması, böbrek fonksiyonlarının normal olması, başka ototoksik ilaç kullanımının olmaması, altta yatan vaskülitik bir hastalığının bulunmaması AİK'nı açıklamayı güçleştirmektedir. Tüm NSAİİ'ler siklooksijenazı inhibe ederek araşidonik asit metabolizmasını etkileyerek prostoglandin sentezini inhibe etmektedirler (13). Etofenamatın da iç kulakta vazodilatör prostoglandinlerin sentezini inhibe ederek, iç kulağın lokal mikrosirkülasyonunun bozulması ile işitme kaybına yol açtığı kanaatindeyiz. İç kulaktaki hücrelere toksik etkisi, lokal serbest oksijen radikallerinin oluşumuna etkisi, böbreği etkileyip intrarenal PGE₂, PGI₂ üretiminin inhibisyonu gibi mekanizmaların da araştırılması gerektiğine, bunun içinde NSAİİ kullanımına bağlı olan işitme kaybı vakalarının bildirilmesi gerektiğine inanıyoruz. Çünkü literatürlerde AİK'nın insidansının net olmamasının bu vakaların kliniğe başvurmamasından kaynaklandığı belirtilmektedir (1, 2). Dolayısıyla reçeteli ya da reçetesiz sıkça kullanılan NSAİİ'ler işitme kaybının etiolojisinde daha büyük oranlarda yer almaktayken bildirim ve dikkat eksikliğinden bu yan etki gözden kaçmaktadır. İncelenen literatürlerde NSAİİ'lerin açıklanan ototoksite mekanizmalarının tüm NSAİİ'ler için geçerli olması daha önce böyle bir yan etki bildirilmemesine rağmen etofenamatı suçlamamıza neden olmaktadır.

Ani işitme kaybı tedavisinde altta yatan nedeni bulup ortadan kaldırmanın yanında steroidler, vazodilatörler, volüm genişleticiler, oral antiviral ajanlar, diüretikler, antikoagülanlar ve hiperbarik oksijen tedavisi kullanılmaktadır (15). Daha önceki çalışmalarda işitme kaybında karbojen inhalasyonu ve oral steroid tedavisinin faydalı olduğu görüşü hakimken, son zamanlarda vazodilatörler, diüretikler, antikoagülanlar, plazma genişleticiler, kortikosteroidler, kontrast madde, karbojen inhalasyonu tedavilerinin spontan tedavisiz iyileşen hastalardan farklı oranlarda olmadığı gösterilmiştir (9, 15). Hastamızda da öncelikle işitme kaybından sorumlu tuttuğumuz etofenamatı kestikten sonra iki haftalık 1 kg/gün prednizon tedavisine başlandı.

Sonuç olarak literatürde etofenamatın ani işitme kaybı yaptığı bir olguya ulaşamamakla birlikte, klinikte oldukça sık kullandığımız bir ilaç olması nedeniyle bu yan etkisine dikkat çekmek için bu vakayı sunduk.

Kaynaklar

1. Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39:433-64.
2. Jukić A, Kaliterna DM, Radić M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of cardiovascular diseases. *Reumatizam.* 2010;57:26-8.
3. Guevara-López U, Uscanga-Sánchez S, Márquez J, Bárcenas-Olivares J, Martínez-Arenas A, Palma-Aguirre JA. Comparative clinical multicenter study to evaluate analgesic effectiveness of intramuscular etofenamate and diclofenac in patients with post-surgical pain. *Cir Cir.* 2004 ;72:483-90.
4. McKinnon BJ, Lassen LF. Naproxen-associated sudden sensorineural hearing loss. *Mil Med.* 1998 ;163:792-3.
5. Vernick DM, Kelly JH. Sudden hearing loss associated with piroxicam. *Am J Otol.* 1986 ;7:97-8
6. Schaab KC, Dickinson ET, Setzen G. Acute sensorineural hearing loss following intravenous ketoralac administration. *J Emerg Med.* 1995 ;13:509-13.
7. Ahmad S, Bhanji A, Pal S, Karim M. Irreversible sensorineural hearing loss: an unusual side effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48:514-6.
8. Schweinfurth JM, Parnes SM, Very M. Current concepts in the diagnosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1996;253:117-21.
9. Krupala JL, Amedee RG. Sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *J La State Med Soc.* 1994;146:373-6.
10. Wrześniok D, Buszman E, Matusiński B. Drugs ototoxicity. Part II Loop diuretics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antineoplastic and antimalarial drugs. *Wiad Lek.* 2003;56:369-74.
11. Prepageran N, Rutka JA. Salicylates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, quinine, and heavy metals. In:Roland PS, Rutka JA, editors. *Ototoxicity.* Hamilton, Ontario,Canada:C.Decker;2004:28-34.
12. Jung TT, Miller SK, Rozehnal S, Woo HY, Park YM, Baer W. Effect of round window membrane application of salicylate and indomethacin on hearing and levels of arachidonic acid metabolites in perilymph. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1992;493:81-7.
13. Escoubet B, Amsallem P, Ferrary E, Tran Ba Huy P. Prostaglandin synthesis by the cochlea of the guinea pig. Influence of aspirin, gentamicin, and acoustic stimulation. *Prostaglandins* 1985;29:589-99.
14. Umemura K, Takiguchi Y, Nakashima M. Altered effect of arachidonic acid on inner ear blood flow in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991;100:389-93.
15. Schweinfurth JM, Parnes SM, Very M. Current concepts in the diagnosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1996;253:117-21.
16. Bomholt A, Knudsen JB, Permin H, Tommerup B, Gormsen. Profound sensorineural hearing loss in polyarteritis nodosa. An atypical case of Cogan's syndrome. *Arch Otorhinolaryngol.* 1982;236:53-8.