

ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların işitme üzerine etkileri

O. Güçlü, R. Sargın, K. Duman, A. Ayçiçek, F. S. Dereköy, V. Kavuncu

Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hearing

Objectives: Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use with high dose and long time for chronic inflammation. It was well known that these drugs have ototoxic effects. The more study about ototoxic effects of acetyl salicylic acid (ASA) and quinine has been at the literature. In this study, the effects to hearing of NSAID except ASA and quinine were evaluated.

Methods: Twenty-three patients with started chronic medication for the pathology of muscle-skeleton system were included the study. Pure tone audiometry and otoacoustic emissions were made in the beginning and a month after using drugs.

Results: Audiometric findings were compared by considering frequency scale and the hearing loss over 10 dB was accepted significant. At the low frequencies (250, 500, 1000 Hz) were not observed any statistically significant change ($p>0.05$). There was a significant hearing loss at 12 ear (26%) in 8 kHz, 9 ear (19.5%) in 4 kHz, 6 ear (13%) in 2 kHz ($p<0.05$).

Conclusion: After using the medication emissions of only two ears were lost. NSAID like diclofenac potassium, etadolac, meloxicam ve diflunisal have ototoxic effects and especially high frequencies are affected. In our opinion if clinicians prefer NSAID especially for long term and high dose, they must be careful for ototoxicity.

Key Words: Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), hearing loss, ototoxicity, otoacoustic emission.

Türk Arch Otolaryngol, 2012; 50(1):1-4

Dr. Oğuz Güçlü, Dr. Fevzi Sefa Dereköy

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

Dr. Ramazan Sargın

Siverek Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa

Dr. Kürşat Duman

Süleymaniye Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Sivaz

Dr. Abdullah Ayçiçek

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon

Dr. Vural Kavuncu

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Afyon

Özet

Amaç: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), kronik inflamasyona bağlı durumlarda uzun süre ve yüksek dozda kullanılırlar. Bu ajanların ototoksik özellikleri bilinmektedir. Literatüre bakıldığında, asetil salisilik asit (ASA) ve kininin ototoksik özellikleri ile ilgili daha fazla sayıda araştırmayla karşılaşılır. Çalışmamızda, ASA ve kinin dışındaki NSAİ kronik kullanımının işitme üzerine etkileri incelendi

Yöntem: Kas iskelet sistemine ait patoloji için kronik ilaç kullanımına başlanan 23 hastada ilaç kullanımı öncesi ve sonrası saf ses odyometri ve otoakustik emisyon ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Odyometri sonuçları, frekansları dikkate alınarak karşılaştırıldı ve 10 dB'den fazla kayıplar anlamlı olarak kabul edildi. Düşük frekanslarda (250, 500, 1000 Hz) istatistiksel olarak anlamlı bir kayıp gözlenmedi ($p>0.05$). 8000 Hz'de 12 kulakta (%26), 4000 Hz'de 9 kulakta (%19.5), 2000 Hz'de ise 6 kulakta (%13) anlamlı bir kayıp mevcuttu ($p<0.05$). İşitme üzerine etkilerin elektrofizyolojik olarak incelenmesi için uygulanan otoakustik emisyonlarda ise sadece 2 kulakta başlangıçta emisyonları mevcutken sonrasında alınamadı.

Sonuç: Diklofenak potasyum, etadolak, meloksikam ve diflunisal türü NSAİ'nin ototoksik etkileri gözlenmektedir. Özellikle yüksek frekanslarda işitme kaybı belirgindir. Sık tercih edilen ve uzun süreli olarak kullanılan bu ilaçların takibinde işitme kaybı göz önünde tutulması gereken önemli bir yan etkidir.

Anahtar Sözcükler: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç, işitme kaybı, ototoksikite, otoakustik emisyon.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2012; 50(1):1-4

Giriş

Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri ile medikal tedavide en sık kullanılan preparatlardır. Vane ve arkadaşları¹, 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada, dünya genelinde Asetil salisilik asit (ASA) tüketiminin yılda 15×10^{12} tablet olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu kadar sık tercih edilen NSAİ'nin kullanımında bazı yan etkiler görülür.

Gastrointestinal sistem iritasyonları, kulaklarda çınlama ve işitme kaybı, renal disfonksiyon ve alerjik reaksiyon yan etkiler arasında sayılabilir.

Ototoksosite açısından en çok bilinen ve araştırma yapılan NSAİ, ASA ve kinindir. Aspirin ototoksitesine 1000 hastada 11 oranında rastlandığı bildirilmiştir.² Ortaya çıkan tablodaki işitme kaybı ve tinnitus genellikle bilateral olup geçicidir. Odyometrik bulgu olarak sıklıkla yüksek frekansları tutan, ancak bazı vakalarda flat tarzında da olabilen, hafif veya orta şiddet de bir sensorinöral işitme kaybı bulunur.³ Multifaktöryel olarak düşünülen etyopatogenez kesin olarak belirlenebilmiş değildir. Elektrofizyolojik ve histolojik çalışmalar salisatların etkilerini başlıca dış saçlı hücrelerde (DSH) gösterdiğini bildirmekte ve bu etki otoakustik emisyonlardaki değişikliklerle anlaşılmaktadır.⁴ Ayrıca koklear kan akımının bozulması, prostaglandin (PG) gibi siklooksijenaz ürünlerinin azalması ve lökatrien (LT) düzeylerinin artması gibi faktörlere bağlı olabileceğine inanılmaktadır.⁵

Literatürde ASA dışındaki NSAİ'a ait olarak da ototoksik yan etkiler bildirilmektedir.⁶ Ancak bu durum ASA toksitesi kadar incelenmemiştir. Bu ilaçlar kronik inflamasyon durumlarında uzun süre ve yüksek doz olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda ASA ve kinin dışındaki NSAİ'in kronik kullanımının işitme üzerine etkileri, odyolojik testlerle araştırıldı. Ayrıca kokleadaki DSH'in fonksiyonları otoakustik emisyon ölçümleriyle değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR) polikliniğine başvuran ve kas-iskelet sistemine ait yeni tanı konularak ilk kez NSAİ ilaç önerilen 24 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyet dağılımı 16 (%67) bayan, 8 (%33) erkek şeklindeydi. Çalışma grubunun yaşları 27 ile 76 aralığındaydı (Ortalama yaş 57). Olgular FTR Anabilim Dalı'nda tanıları konduktan ve NSAİ'larla tedavileri düzenlendikten sonra, tedaviye başlamadan Kulak Burun Boğaz (KBB) Anabilim Dalı'nda değerlendirildiler. İlaç kullanımını gerektiren tanıları arasında ankilozan spondilit, romatoid artrit, adeziv kapsüllit ve disk hernisi mevcuttu. Kullandıkları ilaçların etken maddeleri ise diklofenak potasyum, etadolak, meloksikam, diflunisaldi. İlaç kullanım süresi 2 ile 8 ay arasında (ortalama 3.7 ay) tespit edildi. KBB polikliniğinde öyküleri alınan ve kulak burun boğaz, baş ve boyun muayenesi yapılan hastalarda daha sonra

odyolojik testler ile otoakustik emisyon ölçümleri gerçekleştirildi. Çalışma grubunun dışına alınma kriterleri, çalışma öncesinde antiinflamatuvar tedaviye başlanmış olması, düzenli olarak ilaç kullanılmaması, kronik kulak hastalığına sahip olma ve herhangi bir nedene bağlı işitme kaybı saptanmasıydı.

Odyolojik incelemede saf ses odyometri ile duyma eşikleri belirlendi (Interacoustics AD 229 audiometer, Danimarka). Konuşmayı ayırt etme skorları saptandı. Akustik empedans ve refleks testleri yapıldı (Maico MI34, Danimarka). Hastaların test sonuçlarını etkileyebileceği için orta kulak patolojisi olanlar çalışma dışına alındı.

1000, 2000 ve 4000 Hz de transient evoked otoakustik emisyonlar (TEOAE) ve bozulmuş ürünler (DPO-AE) değerlendirildi (Homoth T-OAE Diagnostic System, Almanya). İlaç kullanımı sonrası tüm odyolojik testler tekrarlanarak başlangıç değerleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Saf ses odyometri sonuçları arasındaki farklılıklar, frekanslara göre değerlendirildi ve 10 dB'den fazla kayıplar işitmede azalma olarak kabul edildi. TEOAE sonuçları geçti ya da kaldı olarak değerlendirilmeye alındı. İlaç öncesi ve sonrası odyolojik değerlendirme sonuçlarının ortalamaları (500, 1000, 2000 Hz) istatistiksel olarak Ki-kare testi ile, frekanslara göre eşiklerin dağılımı arasındaki fark ise varyans analizi ile (ANOVA) karşılaştırıldı.

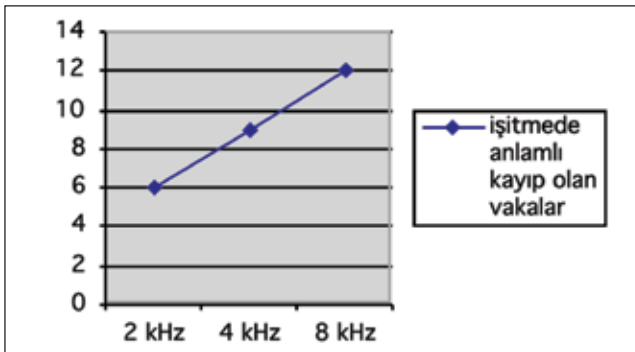
Bulgular

Toplam 46 kulak değerlendirilmeye alındı. Düzensiz ilaç kullanımı nedeniyle bir hasta çalışma grubuna dahil edilmedi.

Çalışma grubuna dahil edilen tüm kulaklarda NSAİ'la tedavi öncesi saf ses eşiklerinde normal bulgular elde edildi. TEOAE tüm olgularda elde edildi. NSAİ'la tedavi sonrasında olguların saf ses odyogramlarında ortalama işitme eşiklerinde (500, 1000, 2000 Hz) tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$). 2000, 4000 ve 8000 Hz de ise tedavi sonrasında sensorinöral işitme kayıpları saptandı ($p<0.05$) (Tablo 1). Bu frekanslarda sırasıyla 6 (%13), 9 (%19), 12 (%26) kulakta işitmede azalma gözlendi. Frekans yükseldikçe işitme kaybının ortaya çıkma oranı artmaktaydı (Şekil 1). Otoakustik emisyonlar NSAİ ile tedavi sonrasında 2 (%4) kulakta kaydedilemedi.

Tablo 1. İlaç kullanımı sonrasında, frekanslara göre 10 dB'den fazla işitme kaybı olan olgular ve otoakustik emisyonları alınmayan olgular.

Olgular	Sağ Kulak				Sol Kulak			
	2 kHz	4 kHz	8 kHz	OAE	2 kHz	4 kHz	8 kHz	OAE
Olgular 1	*	*	*		*			
Olgular 2			*				*	
Olgular 3		*						
Olgular 4		*	*					
Olgular 5								
Olgular 6	*	*	*	+		*	*	
Olgular 7					*			
Olgular 8								
Olgular 9								
Olgular 10						*		
Olgular 11		*						
Olgular 12								
Olgular 13	*						*	
Olgular 14		*						
Olgular 15					*			
Olgular 16			*				*	
Olgular 17		*	*					
Olgular 18			*	+			*	
Olgular 19								
Olgular 20								
Olgular 21								
Olgular 22								
Olgular 23								



Şekil 1. Frekanslara göre 10 dB'den fazla işitme kaybı gözlenen olgu sayıları.

Tartışma

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar inflamasyon durumlarında, sık ve uzun süreli olarak tercih edilen preparatlardır. Bu çalışmada FTR AD'da işitme üzerine etkileri incelendi. İşitme üzerindeki olumsuz etkisi

açısından NSAİ'nin en çok bilinen tipi ASA'dır. Salisilat ototoksitesisi olarak da bilinen bu tablo genellikle bilateral, geçici, doza bağlı olarak şiddeti değişen işitme kaybı ile karakterizedir. ASA'ya bağlı işitme kaybının etyopatogenezinde morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu ilaçlar araziidonik asit metabolizması üzerinden etkilerini gösterirler ve sikloksijenaz enzimini inhibe ederler. Sonuçta PG düzeyleri azalırken LT miktarları artar. Escoubet ve ark.⁷ salisilata maruz kalan guinea pig kokleasının lateral duvarında PG düzey ve sentezlerinin azaldığını saptamışlardır. Çoğu NSAİ'ler benzer şekilde sikloksijenazı inhibe ederler ve bu yönüyle salisilat benzeri ototoksitesite göstermeleri beklenir. Naproksen kullanan 5 olguda işitme kaybına rastlanırken uzun dönem ibuprofene maruz kalan guinea piglerin beyin sapı işitsel potansiyellerinde değişiklik kaydedilmediği bildirilmiştir.^{8,9} Malotte ve ark.¹⁰ yuvarlak pencereye indometazin

uygulaması sonrası koklear kan akımında azalma ile birlikte işitmede kayıp saptamışlardır. Salisilat kullanan romatoid artritli 31 olgunu 21'inde sensorinöral işitme kaybı bulunmuş ve bu olgulardaki ototoksitenin serum salisilat düzeylerinden bağımsız geliştiği ileri sürülmüştür.¹¹ Rawool ve Harrington osteoartritli olgularda kontrol grubuna göre orta kulak empedansında değişikliklerle yüksek frekanslarda işitme kayıpları saptamışlar ve bu etkinin ototoksitenin bağımlı olmadığını ileri sürmüşlerdir.¹² Takatsu ve ark.¹³ göre sistemik enflamasyon sensorinöral işitme kaybına neden olmaktadır. Sunulan çalışmamızda diklofenak potasyum, etadolak, meloksikam ve diflunisal kullanılan olgularda bu ilaçların işitme üzerine olan etkileri odyolojik testlerle incelendi. İlaç kullanımı sonrasında saf ses odyometride ortalama işitme eşiklerinde farklılık saptanmadı. Yüksek frekanslarda ise, 2000 Hz de 6 (%13) kulakta, 4000 Hz de 9 (%19) kulakta, 8000 Hz de ise 12 (%26) kulakta sensorinöral nitelikte istatistiksel olarak anlamlı işitme kayıpları gözlemlendi. Bu kayıpların sıklığı frekans yükseldikçe artmakta olup 8000 Hz'de pik yapmaktaydı. Hastaların ilk kez tanı almaları ve ilaç kullanımı sonrasında ortaya çıkan bu bulgular, ilaçların yüksek frekanslarda ototoksik etki gösterebileceğini düşündürdü.

Dış saçlı hücrelerdeki oluşabilecek değişiklikler, otoakustik emisyon test sonuçlarını etkilemektedir. Çalışmamızda da ilaç öncesi ve sonrası bu test yapılarak değişiklikler incelendi. Yalnızca 2 (%4) kulakta başlangıçta OAE'lar alınırken ilaç kullanımı sonrasında kaydedilemediği saptandı. Çok düşük bir oran da olsa bu bulgu bu tür ilaçların kullanımı sonrasında kokleanın etkilendiğini göstermektedir. Bu bulgularla yüksek frekans işitme eşiklerindeki değişikliklerin korelasyon göstermemesi beklenir bir sonuçtu. Çünkü OAE kayıpları 30 dB'lik kayıplarda gerçekleşirken, çalışmamızda kayıp olarak belirlendiğimiz eşik fark değeri 10 dB'di. Parazzini ve ark.¹⁴ 72 saatlik bir periyotta 11.7 gr ASA alan 20 erkekte DPOAE amplitüdlerinin tüm frekanslarda anlamlı olarak düştüğünü bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, bu çalışmada NSAİ tedavisi alan olguların işitmelerinde yüksek frekanslarda anlamlı kayıplar

saptanmıştır. Bu tür ilaçların kullanımı sonrasında OAE sonuçlarının değerlendirildiğine dair literatürde bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönüyle düşük bir oranda da olsa NSAİ'nin dış saçlı hücrelerde değişikliklere neden olduğu kanaatine varılmıştır. Daha uzun süreli ilaç kullanımları sonrası bu tür etkilerin araştırılmasının bu yan etkilerin ortaya konmasında yararlı olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. **Vane JR, Botting RM.** Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998; 47: 78-87.
2. **Miller RR.** Deafness due to plain and long-acting aspirin tablets. *J Clin Pharmacol* 1978; 14: 468-71.
3. **Akyıldız N.** Ototoksik antiinflatuar ilaçlar. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi, cilt 2. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002.
4. **Huang ZW, Luo Y, Wu Z, Tao Z, Jones RO, Zhao HB.** Paradoxical enhancement of active cochlear mechanics in long-term administration of salicylate. *J Neurophysiol* 2005; 93: 2053-61.
5. **Rhee CK, Park YS, Jung TT, Park CI.** Effects of leukotrienes and prostaglandins on cochlear blood flow in the chinchilla. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 479-83.
6. **Jung TT, Rhee CK, Lee CS, Park YS, Choi DC.** Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and quinine. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 791-810.
7. **Escoubet B, Amsellem P, Ferray E, et al.** Prostaglandin synthesis by the cochlea of the guinea pig: Influence of aspirin, gentamicin, and acoustic stimulation. *Prostaglandins* 1985; 29: 589-99.
8. **Chapman P.** Naproxen and sudden hearing loss. *J Laryngol Otol* 1982; 96: 163-6.
9. **Koopman CF Jr, Glatke TA, Caffrey JD.** Effect of ibuprofen upon hearing in the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982; 90: 819-23.
10. **Malotte M, Jung TTK, Miller SK, et al.** Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cochlear blood flow. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103: 187.
11. **Halla JT, Hardin JG.** Salicylate ototoxicity in patients with rheumatoid arthritis: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 134-7.
12. **Rawool VW, Harrington BT.** Middle ear admittance and hearing abnormalities in individuals with osteoarthritis. *Audiol Neurotol* 2007; 12: 127-36.
13. **Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, Koizuka I.** Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Otol Neurotol* 2005; 26: 755-61.
14. **Parazzini M, Hall AJ, Lutman ME, Kapadia S.** Effect of aspirin on phase gradient of 2F1-F2 distortion product otoacoustic emissions. *Hearing Research* 2005; 205: 44-52.

Bağlantı Çakışması:

Bağlantı çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

İletişim Adresi: Dr. Oğuz Güçlü

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ÇANAKKALE
Tel: (0542) 270 78 66
e-posta: droguzguclu@botmail.com