

Romatooid Artritli Hastalarda Kullanılan Antimalaryal Tedavi Sonucu Gelişen Ototoksisite: İki Olgu Sunumu

Ototoxicity Due to Antimalarial Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis: Two Case Reports

Dilek KESKİN, Ümit SEÇKİN, Hatice BODUR, Murat ÖZCAN*, Aykut İKİNCİOĞULLARI*

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği ve *4. Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Klorokin ve hidroksiklorokin kinin türevi ilaçlardır ve malarya, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematosus'lu hastalarda kullanılmaktadır. Bu yazıda RA tedavisinde hidrosiklorokin ve klorokin kullanımı sonrası sensorinöral işitme kaybı ve tinnitus gelişen iki hasta sunulmuştur. İlk olgumuz RA tanısıyla 4 yıldır hidrosiklorokin, ikinci olgumuz ise 11 yıldır RA tanısı ile klorokin kullanmakta idi. Hastaların ani gelişen işitme kaybı ve çınlama şikayetleri mevcuttu. Her iki hastanın odyolojik testlerinde işitme eşikler ortalamasının ve konuşmayı ayırt etme skorlarının azaldığı gözlemlendi. Hidrosiklorokin ve klorokin tedavisinin kesilmesinden sonra işitme eşikler ortalamasının değişmediği ancak konuşmayı ayırt etme skorlarının düzeldiği gözlemlendi. Sonuç olarak, hidroksiklorokin veya klorokin kullanan hastalarda ilaca bağlı ototoksisite gelişebileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. Antimalaryal ilaçlarla tedaviye başlamadan önce hastalara odyolojik test yapılmasını ve düzenli aralıklarla odyolojik testlerle takip edilmelerini öneriyoruz. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008;54:27-9.*

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, hidroksiklorokin, klorokin, ototoksisite

Summary

Chloroquine and hydroxychloroquine are quinoline compounds used in patients with malaria, rheumatoid arthritis (RA), and systemic lupus erythematosus. Herein, we report two cases with bilateral sensorineural hearing loss and tinnitus due to hydroxychloroquine and chloroquine therapy for RA. The first patient with RA had used hydroxychloroquine for four years and the second patient had used chloroquine for 11 years. The patients had sudden onset hearing loss and tinnitus complaints. In audiologic tests, both patients had reduced mean hearing threshold and speech discrimination scores. After the withdrawal of hydroxychloroquine and chloroquine treatment, the mean hearing threshold scores were not changed but the speech discrimination scores were improved in both patients. In conclusion, the possibility of drug induced ototoxicity should always be kept in mind in patients receiving hydroxychloroquine and chloroquine. We recommend a baseline audiometric test before prescribing antimalarial drugs and regular follow-ups with audiologic tests. *Turk J Phys Med Rehab 2008;54:27-9.*

Key Words: Rheumatoid arthritis, hydroxychloroquine, chloroquine, ototoxicity

Giriş

Klorokin ve hidroksiklorokin 4 aminokinolin türevi bileşiklerdir, antimalaryal etkilerinin yanı sıra romatoid artrit (RA) tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. RA tedavisindeki etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Bu ilaçların uzun süreli kullanımı sonrasında başta retinopati olmak üzere görme bozuklukları gelişebilir (1). Literatürde klorokin kullanan hastalarda tinnitus, ani baş hareketleri ile dengesizlik ve işitme kaybı bildirilmiştir (2). Sistemik lupus eritematosus'lu iki hastada hidroksiklorokin kullanımı sonrası

irreversible işitme kaybı (3), RA'li bir olguda ise hidroksiklorokin tedavisi ile reversible işitme kaybı bildirilmiştir (4).

Olgu Sunumu

Olgu 1

42 yaşında kadın hasta, 4 yıldır RA tanısı ile hidroksiklorokin 400 mg/gün, prednisolon 5 mg/gün ve meloksikam 15 mg/gün kullanıyordu. Hastanın sağ kulağında ani gelişen işitme kaybı, kulak çınlaması ve kulağında dolgunluk şikayeti mevcuttu. Son gün-

lerde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu veya kafa travması hikayesi yoktu. Yapılan laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 49 mm/saat (0,00-12 mm/sa), C-reaktif protein (CRP) 6,46 mg/dl (0,00-5,00 mg/dl), romatoid faktör (RF) 34,7 IU/ml (0,00-15,00 IU/ml), diğer laboratuvar incelemeleri normal değerlerdeydi. Kulak Burun Boğaz (KBB) uzmanı tarafından yapılan fizik ve nörolojik muayene bulguları normaldi. Odyolojik değerlendirmede sağ kulakta işitme eşikleri ortalaması 12 dB, sol kulakta ise 25 dB idi. Konuşmayı ayırt etme skorları sağ kulakta %92, sol kulakta %84 olarak tespit edildi. Bulguların hidrosiklorokin ototoksisitesine bağlı olabileceği düşünülerek hidrosiklorokin tedavisi kesildi. Prednisolon ve meloksikam tedavisine ek olarak metotreksat 7,5 mg/gün başlandı. Hastanın üç ayda bir odyogram tetkiki yapılarak takibe alınmasına karar verildi. Hidrosiklorokin kesildikten 12 ay sonra hastanın tinnitus şikayeti düzeldi. 15. ayda yapılan odyolojik incelemede işitme eşiklerinin aynı olduğu ancak konuşmayı ayırt etme skorlarının her iki kulakta %100 olduğu tespit edildi.

Olgu 2

55 yaşında kadın hasta, 11 yıldır RA tanısı ile klorokin 200 mg/gün, prednisolon 5 mg/gün ve indometazin 100 mg/gün kullanıyordu. Hastanın ani başladığını ifade ettiği, her iki kulakta işitme kaybı, çınlama şikayetleri mevcuttu, sadece yüksek sesle konuşmaları duyabiliyordu. Son günlerde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu veya kafa travması hikayesi yoktu. Yapılan KBB muayenesinde otoskopik bulgular normaldi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde ESR 32 mm/saat (0,00-12 mm/sa), CRP 5,99 mg/dl (0,00-5,00 mg/dl), RF 133 IU/ml (0,00-15,00 IU/ml) idi. Odyolojik değerlendirmede işitme eşiklerinin ortalaması her iki kulakta 37 dB, konuşmayı ayırt etme skorları sağ kulakta %52, sol kulakta %60 olarak tespit edildi. Klorokin tedavisi kesildi. Prednisolon ve meloksikam tedavisine ek olarak metotreksat 7,5 mg/gün başlandı. Klorokin kesildikten 6 ay sonra hastanın çınlama şikayetinde azalma oldu. 9. ayda yapılan odyolojik incelemede işitme eşiklerinin değişmediği ancak, konuşmayı ayırt etme skorlarının ise sağ kulakta %88, sol kulakta %80 olduğu tespit edildi.

Tartışma

Vestibülökohlear sistemde toksik etkiye sahip olduğu bildirilen birçok ilaç vardır (5). Literatürde malarya tedavisinde kullanılan kinin ile ototoksisite geliştiğini bildiren yayınlar olmasına rağmen klorokin ve özellikle de hidrosiklorokin kullanımı ile ototoksisite geliştiğini bildiren çok az sayıda yayın bulunmaktadır (2). Klorokin tedavisi sırasında gelişen işitme kaybının iç kulak endarterlerinde vazokonstriksiyon sonucunda kokleada hasar oluşması nedeniyle gelişebileceği bildirilmiştir (6,7). Tinnitus klorokin kullanan hastalarda oluşabilen diğer bir semptomdur ve antimalaryal ilaçların kulakta melanin içeren pigmentlere bağlanması sonucu geliştiği düşünülmektedir (8). Bu semptomların ortaya çıkması farmakolojik ajanların etkisiyle olabileceği gibi romatolojik hastalıkların aktivasyonu nedeniyle de olabilir.

RA diartrodial eklemlerin sinovial membranlarının inflamasyonu ile karakterizedir ve kartilaj destrüksiyonuna veya kemik erozyonuna neden olabilir (9). Odyovestibuler sistemde inkudomalleolar ve inkudostapedial eklemler de diartrodial yapıdadır ve vücuttaki diğer eklemler gibi RA nedeni ile tutulabilir. RA nedeni ile gelişen işitme kaybının patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. İşitme kaybı ile hastalık süresi, yaş, hastalık aktivasyonu, kullanılan ilaçlar arasında ilişki net olarak gösterilememiştir.

Özcan ve ark. (11) RA'lı 37 hastada işitme fonksiyonlarını ve orta kulak tutulumunu araştırmışlar hastalarının %35'inde sensörinöral (S/N), %24'ünde ise iletim tipi işitme kaybı tespit etmişlerdir. Elwany ve ark. (12) iletim tipi işitme kaybının orta kulaktaki kemikçikler arası eklemlerin tutulumuna bağlı olduğunu, S/N işitme kaybının ise nörit veya vaskülit sonucu oluşabileceğini bildirmiştir. Kastanioudakis ve ark. (13) da RA'lı hastalarında %44 oranında S/N işitme kaybı tespit etmişler ve S/N işitme kaybının hastaların %33'ünde bilateral olduğunu bildirmişlerdir.

Johansen ve ark. (3) SLE nedeni ile uzun süre hidrosiklorokin kullanan iki hastada irreversible S/N işitme kaybı bildirmişlerdir. Ancak hamilelikleri boyunca klorokin veya hidrosiklorokin kullanan SLE'li annelerin bebeklerinde ototoksisite bulgularına rastlanmamıştır (14-16). Coutinho ve ark. (6) idipatik pulmoner hemosiderozis tanısıyla 2 yıl hidrosiklorokin kullanan 7 yaşındaki hastada tek taraflı irreversible S/N işitme kaybı geliştiğini bildirmişlerdir. Seçkin ve ark. (4) ise RA nedeni ile 5 aydır hidrosiklorokin kullanan hastalarında bilateral S/N tip işitme kaybının ilacın kesilmesinden iki ay sonra düzeldiğini bildirmişlerdir. Literatürde non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla ototoksisite gelişmesiyle ilgili olarak bir olgu sunumu mevcut. Periarteritis nodosa tanısıyla takip edilen bir hastada intravenöz ketodolak kullanımından 25 dakika sonra bilateral S/N işitme kaybı geliştiği bildirilmiştir. İşitme kaybının ketodolakin direk ototoksik etkisine ve kullandığı ilaçlarla etkileşimine bağlanmıştır (17). İndometazinin deney hayvanlarında lokal uygulamaları sonucunda geçici işitme kaybına neden olduğunu bildirilmiştir (18). Bizim iki vakamızda da bilateral hafif derecede S/N işitme kaybı mevcuttu. İlaçların kesilmesinden sonra işitme eşiklerinde değişiklik olmadı ancak iki hastamızda da tinnitus şikayeti azaldı ve konuşmayı ayırt etme skorları düzeldi. Bu nedenle odyolojik bulguların RA tutulumuna bağlı olmadığı ototoksisite nedeniyle oluştuğu düşünüldü. Yaptığımız literatür incelemesinde, antimalaryal ototoksisite nedeniyle gelişen işitme azlığının ilaç kesildikten sonra değişmeyip tinnitus ve konuşmayı ayırt etme skorlarının düzeldiğini belirtilen başka vakaya rastlayamadık.

Sonuç olarak, klorokin veya hidrosiklorokin kullanan hastalarda ilaca bağlı ototoksisite gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Tedaviye başlamadan önce ve tedavi devam ettiği sürece düzenli aralıklarla odyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Hastalar tinnitus ve işitme kaybı olabileceği ve bu durumda hemen doktorlarına bilgi vermeleri konusunda uyarılmalıdır. Semptomların ortaya çıkması halinde zaman kaybetmeden odyolojik testler yapılmalı ve gerekirse ilaç kesilmelidir.

Kaynaklar

1. Genovese M.C, Harris E. D. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Harris ED, Budd RC, editors. Kelly's Textbook of Rheumatology. 7 th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005. p. 1079-100.
2. Obiako MN. Chloroquine ototoxicity: an iatrogenic problem. Mater Med Pol 1985;17:195-7.
3. Johansen PB, Gran JT. Ototoxicity due to hydroxychloroquine: report of two cases. Clin Exp Rheumatol 1998;16:472-4.
4. Seçkin U, Ozoran K, İkinçioğulları A, Borman P, Bostan EE Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2000;19:203-4.
5. Scott PM, Griffiths MV. A clinical review of ototoxicity. Clin Otolaryngol Allied Sci 1994;19:3-8.
6. Coutinho MB, Duarte I. Hydroxychloroquine ototoxicity in a child with idiopathic pulmonary haemosiderosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2002;62:53-7.

7. 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.
8. Bernard P. Alterations of auditory evoked potentials during the course of chloroquine treatment. *Acta Otolaryngol* 1985;99:387-92.
9. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In Harris ED, Budd RC, editors. *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 7 th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005. p. 996-1042.
10. Colletti V, Fiorino FG, Bruni L, Biasi D. Middle ear mechanics in subjects with rheumatoid arthritis. *Audiology* 1997;36:136-46.
11. Ozcan M, Karakus MF, Gunduz OH, Tuncel U, Sahin H. Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2002;22:16-9.
12. Elwany S, el Garf A, Kamel T. Hearing and middle ear function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:878-81.
13. Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, Tsiakou E, Drosos AA, Moustopoulos MH. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol* 1995;109:713-8.
14. Borba EF, Turrini-Filho JR, Kuruma KA, Bertola C, Pedalini ME, Lorenzi MC, et al. Chloroquine gestational use in systemic lupus erythematosus: assessing the risk of child ototoxicity by pure tone audiometry. *Lupus* 2004; 13:223-7.
15. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DL, Lechat P, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rev* 2005;4:111-5.
16. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC. Pleading to maintain hydroxychloroquine throughout Lupus pregnancies. *Rev Med Interne* 2005;26:467-9.
17. 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.
18. Gordon DA, Hastings DE. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJS, editors. *Rheumatology*. 3 rd ed. Spain: Mosby; 2003. p. 765-80.