

Gabapentin Kullanımına Bağlı Sensorinöral İşitme Kaybı

The Sensorineural Hearing Loss Due to Gabapentin: Case Report

Dr. Cihan TOP,^a
Dr. Hakan TEREKECİ^a

^aİç Hastalıkları Servisi,
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
İSTANBUL

Geliş Tarihi/Received: 14.03.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 01.05.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Cihan TOP
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,
İç Hastalıkları Servisi, İSTANBUL
tpcihan@gmail.com

ÖZET Antiepileptik ilaçların önemli bazı yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve dar bir tedavi aralığı vardır. Son dekatta bu problemlerin bazılarının üstesinden gelmek için yeni antiepileptik ilaçlar geliştirilmiştir. Gabapentin gibi yeni antiepileptiklerin tolerabiliteleri daha iyi, etkileşim potansiyeli düşük ve enzim indüksiyon ve inhibisyonu etkisi daha azdır. Antiepileptik ilaçların nöropatik ağrı tedavisinde kullanımının artmasıyla birlikte yeni yan etkiler rapor edilmiştir. Antiepileptik ilaçların sık görülen yan etkilerine ilave olarak, nadir görülen ciddi yan etkilere dikkat artmıştır. Gabapentin geri dönüşümlü işitme kaybı yapabilir. Gabapentine bağlı işitme kaybının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, genellikle tedavi gerekmemektedir. Gabapentine bağlı işitme kaybının, ilacı kestikten sonra bir ay kadar devam ettiği bulunmuştur. Bu olgu sunumu gabapentinin işitme kaybı gibi nadir yan etkilerine dikkati çekmek için yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gabapentin; işitme kaybı, sensorinöral

ABSTRACT The antiepileptic drugs have several significant adverse effects, drug interactions, and a narrow therapeutic index. New antiepileptic drugs have been developed in the last decade to overcome some of these problems. These newer generation antiepileptics like gabapentin have better tolerability profiles, low interaction potential, and significantly less enzyme inducing or inhibiting properties. As the use of antiepileptic drugs has expanded to include treatment of neuropathic pain, newer side effects have been reported. In addition to the common side effects of antiepileptic drugs, uncommon serious side effects have been brought to attention. Gabapentin may cause reversible hearing loss. The pathophysiology of hearing loss due to gabapentin is poorly understood and treatments are often not necessary. The hearing loss due to gabapentin was found to persist and intensify over one month after discontinuing the drug. This case report is an attempt to highlight the uncommon side effect of gabapentin such as hearing loss.

Key Words: Gabapentin; hearing loss, sensorineural

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008, 3:23-25

Gabapentin, nöropatik ağrı sendromlu hastalarda sıkça tercih edilen yeni kuşak antiepileptik bir ilaç olup, gama-aminobütirik asite (GABA) yapısal olarak benzeyen bir lipofilik analogdur. Gabapentinin, beyinde voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt üniteleri ile ilişkili bağlanma bölgelerine yüksek afinitesi vardır. In vitro olarak, gabapentin, GABA sentezleyen glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi ile glutamat sentezleyen enzimi modüle eder. Gabapentin postherpetik nevralji, epilepsi, ağrılı diyabetik nöropati, miks nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır.^{1,2} Gabapentin, tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu nöropatik ağrılı hastalarda umut veren bir ilaçtır ve ilk seçenek ilaç olarak mevcut te-

davilere göre üstünlüklere sahiptir.¹⁻⁵ Gabapentinin proteinlere bağlanmaması, metabolize edilmemesi, karaciğer enzimlerini indüklememesi ve inhibe etmemesi nedeniyle diğer ilaçlarla etkileşime girmesi beklenmez. Oral biyoyararlanımı %60'dır ve yiyeceklerden etkilenmez.⁵ Gabapentin tedavisi; ağrı skorlarında anlamlı azalma, uyku bozukluğu skorunda anlamlı düzelme, yaşam kalitesi ve duygudurum üzerine olumlu etki sağlamıştır. Gabapentin iyi tolere edilen bir ilaçtır. Gabapentine bağlı yan etkilerin çoğu hafif-orta şiddette olup genellikle tedavinin ilk 10 günü içerisinde ortadan kalkmaktadır. Hemoglobina1c düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşmamıştır. Gabapentine bağlı sık görülen yan etkiler başdönmesi, somnolans, ataksi, sersemlik, gastrointestinal huzursuzluk, periferik ödem ve dispnedir.^{1,4,6,7} Daha az görülen yan etkiler yürüme güçlüğü, tremor, sinirlilik, disfazi, amnezi, depresyon, baş ağrısı ve konfüzyondur (Tablo 1). Nadir yan etkiler çift görme, güneş ışığına hassasiyet, konstipasyon, susama, ağızda tükürük miktarında artış, öksürük, burun kanaması, menstrüel düzensizlik, kan basıncında değişiklik, göğüs ağrısı, gözlerde kuruma, işitme kaybı, iştah ve tat değişikliği, ağız ve dudaklarda ağrı, burun akması, zorlu nefes alma, idrar çıkışında zorluk, seksüel fonksiyonda bozulma, kalp atım hızında artıştır. Postherpetik nevralsi nedeni ile gabapentin kullanılan hastaların ele alındığı üç klinik çalışmanın ortak değerlendirmesinde en sık gözlenen yan etkiler baş dönmesi, periferik ödem ve somnolans olmuştur.^{4-6,8,9} Aynı çalışmalarda periferik ödemin >1800 mg/gün gabapentin dozunda, somnolans ve baş dönmesinin de <1800 mg/gün gabapentin dozunda daha fazla görüldüğü saptanmıştır.^{8,10,11}

Gabapentin, kullanan hastanın yaşından ve karaciğer fonksiyon bozukluğundan bağımsız olarak iyi tolere edilmektedir. Erişkinlerde nöropatik ağrıda kullanımı: Başlangıç dozu 900 mg/gün (günde 3 doza bölünerek) değerlendirme günlük doz 1 hafta içerisinde 1800 mg/gün'e, gerekli görüldüğünde maksimum 3600 mg/gün'e kadar yükseltilebilir. Gabapentinin yarılanma ömrü 5-7 saattir ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Biyoyararlanım 300 mg ile %60'lar civarındadır. Metabolize edilmez ve değişmeden böbrek ile atılır. Gabapentin ile ilişkili işitme kaybı daha önce bildirilmemiştir.^{2,3,12}

TABLO 1: Gabapentine bağlı yan etkiler.¹

	Gabapentin n= 84	Plasebo n= 81
Baş dönmesi	20 (%23.8)	4 (%4.9)
Somnolans	19 (%22.6)	5 (%6.2)
Baş ağrısı	9 (%10.7)	3 (%3.7)
Diyare	9 (%10.7)	7 (%8.6)
Konfüzyon	7 (%8.3)	1 (%1.2)
Bulantı	7 (%8.3)	4 (%4.9)

OLGU SUNUMU

56 yaşında ki kadın hastamızın, 12 yıldır diabetes mellitus ve hipertansiyon tanıları mevcuttur. Olgumuz 4 yıldır insülin kullanmakta olup 6 yıldır diyabetik retinopatiden yakınmaktadır. 1.5 yıl önce koroner arter baypas greft operasyonu uygulanan hastaya 9 ay önce her iki göze fako emulsifikasyon ve iol işlemi yapılmış. Olgumuz mevcut hastalıkları ile takip edilirken nöropati nedeni ile 2 yıl önce gabapentin başlanmış ve dozu 1800 mg olarak sürdürülürken son on ay içerisinde 2400 mg a çıkarılmış ve son 1.5 ay içerisinde hastada daha önce olmayan belirgin işitme kaybı gelişmiş. Olgumuza yapılan od-yometri sonucunda orta ileri derecede nörosensoryal işitme kaybı saptandı. Weber testi normal kulağa lokalize iken Rinne testi pozitif bulundu.

İşitme kaybı geliştiğinde hastanın kullanmış olduğu ilaçlar; insülin lispro %25 +insülin lispro protamin %75 sabah: 40 ünite akşam 22 ünite (Humalog mix 25), Roziglitazon maleat 4 mg 2x1 (avandia), Gabapentin 2400 mg tb 1x1, Otilonyum bromur 40 mg (spasmomen tb) 3x1, Klopidoğrel 75 mg tb 1x1 (plavix), Trazodon HCL 50 mg 1x1 (Desyrel), İrbesartan 300 mg + hidroklorotiyazid 12.5 mg tb 1x1 (Karvezide), Atorvastatin 20 mg 1x1 (Ator), Essitalopram tb 1x1 (Cipralext). Gabapentin dışında hastanın almakta olduğu diğer ilaçların yan etkileri arasında işitme kaybı bulunmamaktadır. Bunun üzerine hastanın kullanmış olduğu ilaçlar gözden geçirilip gabapentin kesildi. Hastanın bir ay sonra yapılan değerlendirmesinde işitmesinde belirgin düzelme olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

İşitme kaybının birçok nedeni vardır. Bu nedenler iletim tipi işitme kaybı ve sensorinöral işitme kaybı

olarak 2 ana gruba ayrılabilir. İletim tipi işitme kaybı sesin dış kulaktan iç kulağa geçişini engelleyen nedenlerle oluşurken, sensörinöral işitme kaybında ise sorun vestibulokoklear sinir, iç kulak ve buradan beyine giden yollarda ya da beyindedir. Bu işitme kaybı genelde kalıcı olup ani ya da kademeli olarak ortaya çıkabilir, hafif ya da ağır olabilir, bazen düzelme gözlenebilir. Sensorinöral işitme kaybı tüm işitme kayıplarının %90'ını oluşturur. 65 yaşından büyük insanların %23'ünde görülmektedir.¹⁰⁻¹³ Konjenital ya da akkiz olabilir. Akkiz nedenler:

1. İnflamatuvar (Supuratiflabyrinthitis, Menenjitis, Kabakulak, Kızamık, Sifiliz, Sitomegalovirüs, İnfluenza)
2. Ototoksik ilaçlar (Aminoglikozidler-tobramisin, Loop diüretikler-furosemid, Antimetabolitler-metotroksat, Salisilatlar-aspirin)
3. Fiziksel travma (Temporal kemik, kohlea, orta ve iç kulak ve 8. kranial sinir hasarı)
4. Yüksek ses (4000 Hz frekansda başlayan >90 dB)
5. Presbiakuzi (Yaşla ilişkili işitme kaybı, 4000-8000 Hz)
6. Otoimmün (SLE, Temporal arteritis vs)

7. Serebellopontin köşe tümörü (Akustik nöroma, menenjioma vs)

8. Menier Hastalığı

9. Vasküler Hastalıklar (Lösemi, Sickle cell anemi)

Sensorinöral tipi iletim kaybı teşhisi iletim tipi işitme kayıpları dışlandıktan sonra tam bir kulak muayenesi, hastanın medikal hikayesi, yaşı, işitme testleri, kranial tomografi ya da kranial manyetik rezonans görüntüleme ve EEG ile yapılmaktadır. Weber testi normal kulağa lokalize iken Rinne testi pozitifdir ve hava iletimi >kemik iletimidir. İşitme kaybına yol açabilecek bir takım ilaçlar mevcuttur. Ancak gabapentin dışında hastanın almakta olduğu diğer ilaçların yan etkileri arasında işitme kaybı bulunmamaktaydı. İşitme kaybına yol açan ilaçlar arasında özellikle son yıllarda daha sık kullanım alanı bulan gabapentinin de yer alabileceği unutulmamalıdır. Gabapentine bağlı ciddi olmayan yan etkilere oranla daha nadir görülse de işitme kaybının ciddi bir yan etki olduğu bilinmelidir. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan gabapentinin ciddi yan etkilerine çok sık rastlanmasa da, bu hastalarda gelişen işitme kayıpları da göz önünde bulundurulmalıdır. İşitme kaybı gelişen hastalarda gabapentinin vakit kaybetmeden kesilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998;2:1831-6.
2. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuro-pathic pain. *Clin Therap*; 2003;25:81-104.
3. Lazarini PR, Camargo AC. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: etiopathogenic aspects. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2006;72:554-61.
4. Parsons B, Tive L, Huang S. Gabapentin: A pooled analysis of adverse events from three clinical trials in patients with post herpetic neuralgia. *Am Geriatric Pharmacother* 2004;2:157-62.
5. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of post herpetic neuralgia. *JAMA* 1998;2:1837-42.
6. Vinik A. Use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4936-45.
7. Kanbay M, Kaya A, Bozalan R, Aydogan T, Uz B, Isik A, et al. Gabapentin induced edema in a geriatric patient. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:186.
8. Durnian JM, Clearkin LG. Gabapentin may cause reversible visual field constriction: GABA transaminase inhibitors may cause irreversible visual field loss. *BMJ* 2006;332:1511.
9. Gidal BE. New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care* 2006;12(9 Suppl):S269-78.
10. Witsell DL, Hannley MT, Stinnet S, Tucci DL. Treatment of tinnitus with gabapentin: a pilot study. *Otol Neurotol* 2007;28:11-5.
11. Bauer CA, Brozoski TJ. Assessing tinnitus and prospective tinnitus therapeutics using a psychophysical animal model. *J Assoc Res Otolaryngol* 2001;2:54-64.
12. Walia KS, Khan EA, Ko DH, Raza SS, Khan YN. Side effects of antiepileptics- a review. *Pain Pract* 2004;4:194-203.
13. Dunner DL. Safety and tolerability of emerging pharmacological treatments for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:307-25.