

# ANI İŞİTME KAYIPLARINDA PROSTOGLANDİN ANALOGLARININ KULLANIMI

## PROSTAGLANDIN ANALOGOUS IN THE TREATMENT OF SUDDEN SENSORINEURAL HEARING LOSS

Dr. M. Umut AKYOL, Dr. Şefik HOSAL, Dr. Levent SENNAROĞLU  
Dr. Oğuz ÖGRETMEÑOĞLU, Ody. Gonça SENNAROĞLU,  
Dr. Soner ÖZKAN, Dr. Bülent GÜRSEL(\*)

**ÖZET:** Son yıllarda kokleadaki prostoglandin sentez mekanizmasının gösterilmesi ile bu ajanların iç kulak fonksiyonlarındaki yerleri araştırılmaya başlanmıştır. İç kulak patolojilerinde prostoglandinlerin eksikliklerinin tespiti tedavide de bu ajanlardan yararlanılabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmada bu fikirden yola çıkılarak ani işitme kayıplarında PGE1, misoprostol tedavisinin yeri araştırılmış ve umut vaat eden ön sonuçlar yayınlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Ani işitme kaybı, prostoglandin, tedavi

**SUMMARY:** Prostoglandin synthesis capacity of the cochlea was shown in the literature recently. Prostoglandins were also suspected to relate with inner ear malfunctions and their capability in the treatment of inner ear diseases were considered. This pilot study is designed to investigate the use of synthetic PGE 1, misoprostol in a group of patients with sudden sensorineural hearing loss and promising results were obtained.

**Key Words:** Sudden sensorineural hearing loss, prostoglandins, treatment

### GİRİŞ

Son yıllarda iç kulak patolojilerinin mekanizmasının aydınlatılması amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda kokleanın kendi içerisinde kuvvetli bir prostoglandin (PG) sentez metabolizmasına sahip olduğu gösterilmiş ve bu PG'lerin fonksiyonel etkileri üzerine çalışmalar yapılmaya başlanılmıştır. Ani işitme kaybı, tinnitus gibi iç kulak fonksiyon bozukluklarının iç kulaktaki araşidonik asit metabolizmasının bozulması sonucu PG yoğunluğundaki azalmaya bağlı olduğunu düşündüren klinik çalışmalar vardır (468).

Bu ön çalışmanın amacı iç kulak hemostazisindeki bozukluğa bağlı olduğunu bildiğimiz ani işitme kayıplı küçük bir hasta serisinde tedavi protokolümüzü sentetik bir prostoglandin analogu olan misoprostol ekleyerek PG analoglarının ani işitme kaybı tedavisinde kullanılabileceği hipotezinin prospektif olarak araştırmaktır.

### YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya 1.2.1995 - 1.8.1995 tarihleri arasında H.Ü.T.F. Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na ani işitme kaybı şikayeti ile başvuran ve yapılan incelemeler ve girişimler sonucu kesin etyolojisi belli olmayan 10 hasta alınmıştır. Hastaların ayrıntılı anamnez, fizik muayene, KBB muayenesi, odyolojik tetkikleri

(\*) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı - ANKARA

yapılmış, travma gibi bariz bir neden bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Perilenf fistülü düşünülen hastalarda gerekirse eksploratris timpanotomi yapılmış ve fistül varlığı ekarte edilen hastalar çalışmaya alınmıştır.

Hastalarda rutin olarak ani işitme kaybı nedeni olabileceği düşünülen vasküler ve/veya viral etiyolojiye yönelik tedavi ajanları (vazodilatör ve/veya steroid, tuzsuz diyet, diüretik ajanlar) kullanılmış; ek olarak misoprostol (Cytotec, Ali Raif İlaç Sanayi) 600-800 mcg/gün verilmiştir.

Kontrol grubu olarak daha önce ani işitme kaybı nedeniyle benzer protokol ile tedavi edilen ve fistül varlığı ekarte edilen 9 hasta alınmıştır. Bu seride 3 hastada belirgin iyileşme görülmüş idi (5). Hastaların işitmeleri günlük/günaşırı odyogramlar ile takip edilmiş, 250-6000 Hz. arasındaki frekanslar değerlendirilmiştir. Değerlendirmede hastaların ilk ve son odyogramlarındaki bu frekansların ortalamaları arasındaki değerler kullanılmıştır.

### BULGULAR

Çalışmaya katılan 6 kadın 4 erkek hastanın yaş dağılımı 23 ile 67 arasında, yaş ortalaması 38 idi. Çalışmaya katılan 10 hastanın misoprostol kullanım süreleri 10-45 gün arasında değişiyordu. Hastalar 10 gün -7 ay arasında değişen bir zaman aralığında ortalama 2.5 ay süre ile takip edildi. 250-6000 Hz aralığındaki işitme ortalamalarında -20 ila + 70 dB arasın-

da ortalama 45 dB lik bir kazanç ortaya çıktı. 10 hastanın 9'unda ortalama 45 dB lik iyileşme saptanırken işitme kaybının 5. gününde çok ileri sensörinöral işitme kaybı ile başvuran bir hastada 10 dB lik bir düşüş saptandı ve kontrollerde işitmedeki çok ileri derecede sensörinöral kayıp geri dönmedi.

## TARTIŞMA

İç kulak patolojilerine bağlı işitme kaybı, tinnitus, vertigo şikayetlerinin altında yatan mekanizmalar otoloji ve nörootolojinin uzun yıllardır üzerinde çok çalışılmasına rağmen aydınlatılamamış temel sorunlarından. Etiyolojisi ve fizyopatolojisi aydınlatılamamış bu patolojilerin tedavilerinde de bilimsel anlamda geçerli bir yol olamayacağı ve bazen birbiri ile de çelişen bir çok değişik uygulamanın varlığı ortadadır (1). Son zamanlarda iç kulak homeostasisini bozarak vertigo, tinnitus ve işitme kaybı semptomlarının ortaya çıkmasında etken olan non-steroid antiinflamatuar ajanlar (NSAA), aminoglikozidler, loop diüretikleri ve gürültü gibi birçok etkenin ortak iç kulaktan salınan PG miktarlarını değiştirdiğini öne süren bazı çalışmalar yayınlanmıştır (4).

Aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuar ajanların (NSAA) yüksek dozlarda ototoksik etkileri ile işitme kaybı ve tinnitusa neden oldukları eskiden beri bilinmektedir. Salisilat ototoksitesi sonrası bu etkilerin geri dönebilir nitelikte olması ve kalıcı morfolojik anormallik gösterilememesi bu fonksiyon bozukluklarının biyokimyasal ve metabolik bir kökeni olması gerektiğini gösterir. Jung ve Arkadaşları (6) yüksek dozlarda ototoksik etki ile SN işitme kaybı ve tinnitusa neden olduğu bilinen salisilat ve diğer NSAA ilaçların iç kulak fonksiyonları üzerindeki etkilerini kokleadan PG sentezini bloke ederek ortaya koyduklarını öne süren çalışmalar yapmışlardır.

Meniere hastalığının erken evrelerinde, endolenfatik hidropsa bağlı semptomların furasemide olumlu cevap verdiği, işitme eşliğinin geçici olarak yükseldiği saptanmıştır. Michel ve Matthias (8) furasemidin bu etkisini perilenfdeki PG miktarını arttırarak yaptığını belirtmişlerdir. Aranberg ve Goodfriend (2) de furasemidin bu etkisinin PG sentezini inhibe eden indometazin ile birlikte kullanıldığında görülmediğini saptamışlardır.

Hayvan deneplerinde stria vaskülarisdeki PG konsantrasyonunun furasemid ile direkt olarak arttığı ve aspirin ile düştüğü, bu etkilerin işitme kaybı ile koreleasyon gösterdiği yayınlanmıştır (7). PG lerin bu etkisini hücre duvarlarındaki elektrolit pompalarının çalışması, dolayısı ile sıvı-elektrolit dengesinin değişmesine neden olarak gösterdiği düşünülmektedir (8). Bobbin ve Thompson (3) PG lerin koklear affe-

rent transmisyonunda nöfomediyatör etkileri olduğuna inanmaktadır. House Klinik'de yapılan klinik bir çalışmada misoprostolün tinnitus tedavisinde başarılı olduğu belirtilmiştir.

Misoprostol piyasada uzun süreli NSAA kullanımına bağlı gastrointestinal ülser oluşumuna engel olmak amacıyla kullanılan bir prostoglandin E 1 analogudur (PGE-1). PGE-1 kokleadan sentezlenen PG ler arasında yer almamakla birlikte bunlar ile benzerlik göstermektedir ve halen yurdumuzda insan kullanımına müsaade edilen tek ajandır. Misoprostol kullanımı gebelerde düşüğe neden olacağından gebelik ve gebelik şüphesinde kesinlikle kontrendikedir. Misoprostolün yan etki profili son derece düşüktür. Serimizde hiç bir hastada yan etki saptanamamıştır. Ciddi bir yan etkisinin olmaması ve diğer ilaçlarla etkileşiminin de minimal oluşu kullanım kolaylığı getirmektedir.

İdeal şartlarda misoprostolün etkisini ispatlayabilmek için istatistiki olarak sonuç almaya yetecek vaka sayısına sahip gruplar ile çift kör, bilimsel bir çalışma yapmak gerekir. Ancak 1. Hasta sayısının yetersiz oluşu, 2. Hastalığın kendi kendine iyileşen (self limiting) karakteri ve daha önemlisi 3. Etik olarak bazı hastalara plasebo vererek, elimizdeki tedavi edici etkisi olduğunu düşündüğümüz (bilimsel çalışmalarla kanıtlanmamış da olsa) ajanları kullanmayarak olası bir tedaviden alıkoyma riski, böyle bir çalışmaya engel olmaktadır. Biz bu nedenle aynı hastalığa yakalanan ve yıllardır aynı tedaviyi uyguladığımız bir kontrol grubuna sahip olmanın verdiği avantajı kullandık. Bu kontrol grubu ile aynı tedaviyi verdiğimiz çalışma grubumuza değişken olarak misoprostol tedavisi de ekledik. Kontrol grubunda iyileşme 3/9 (%33) iken çalışma grubundaki iyileşme 9/10 (%90) idi. Aradaki farkın misoprostol kullanımına bağlı olduğunu düşündük.

Bilgimiz dahilinde ani işitme kayıplarında PG analogu tedavisi çalışmasını literatürde ilk kez yayınlanmaktadır. Çalışmamızda grupların ve tedavinin heterojen yapısı, bilimsel kıstaslara uymaması, haklı olarak eleştirilebilirse de nedeni ve tedavisi bilinmeyen ve birçok hipotetik tedavi yöntemi geliştirilmiş, kendiliğinden iyileşme şansı yüksek, böyle bir patolojide bilimsel anlamda geçerli bir çalışma yapmanın zorlukları ortadadır (3).

## SONUÇ

Bu ön çalışmada, PG'lerin iç kulak homeostasisinde ve gelecekte iç kulak patolojileri tedavisindeki yerlerinin kesinlikle belli olmamasına rağmen, ani işitme kaybının tedavisinde bir PGE-1 analogu olan misoprostolün olumlu etkisi olduğu hipotezi klinik olarak ispata çalışılmış ve olumlu sonuç alınmıştır.

PG'lerin, iç kulak patolojileri tedavisindeki umut vaat eden rolleri, daha geniş klinik ve laboratuvar çalışmalarla araştırılmalıdır.

**Yazışma Adresi:** Dr. M. Umut Akyol  
Hacettepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
KBB Anabilim Dalı  
Sıhhiye-ANKARA 06100

#### **KAYNAKLAR**

1. AKYOL MU, KOÇ C, ÖZCAN M, ÖZDEM C Vertigo'da medikal tedavi. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 2(1): 59-92, 1994.
2. ARENBERG IK, GOODFRIEND TL Indometasine blocks acute audiologic effects of furasemide in Meniere's disease. Arch Otolaryngol 106:383-6, 1980.
3. BOBBONR, THOMPSON M Effects of putative transmitters on afferent cochlear transmission. Ann Otol 87: 185-90, 1987.
4. BRINER W, HOUSE J, O'LEARY M Synthetic prostoglandin E 1 misoprostol as a treatment for tinnitus. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119:652-4,1993.
5. GÜRSEL B, SENVAR A, YESILDAĞLAR R Akut işitme kaybının etiyojisi, Türk ORL Bülteni 2 (3), 1977.
6. JUNG TTK, PARK YM, MILLER SK, ROZEHNAL S, W00 HY, BAER W Effect of exogen arachidonik acid metabolites applied on round window membrane on hearing and their levels in the perilymph. Acta Otolaryngol Suppl 493, 171-176, 1992.
7. MATTHIAS R, MICHEL O, NIGAM S Influence of intraarterial infusions of PGE 2 and PGE 1 on furasemide and acetylsalisilic acid toxicity in guine pigs. Katori M, Yamamoto S, Hayashi O (eds) Challenging frontiers in prostoglandin research. Gendayi-Iryosha. Tokyo 1985. P 131.