

Flurbiprofene bağlı tek taraflı perioküler kanama: Nadir bir ilaç yan etkisi

Unilateral periocular hemorrhage caused by flurbiprofen: A rare drug side effect

Zeyneb İrem Yüksel Salduz¹, Aclan Özder²

Özet

Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar birçok endikasyonda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaçların nadir görülen yan etkileri de bilinmelidir. Bu çalışmada 100 mg oral flurbiprofen alımından sonra gelişen tek taraflı perioküler kanama ile başvuran 50 yaşında bir kadın olguyu sunmayı amaçladık. Hastanın oftalmik muayenesinde saptanan perioküler kanamaya neden olabilecek olası tanıları ayırt edebilmek için bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Hastada travma öyküsünün olmadığı ayrıntılı olarak sorgulandı. Görüntülemelerde sadece sol göz ve çevresinde yumuşak doku ödemi mevcuttu. Laboratuvar değerlerinden laktat dehidrogenaz ve c-reaktif proteinde hafif yükseklik dışında herhangi bir anormal bulgu saptanmadı. Hastaya semptomatik olarak tedavi planlandı ve hastanın kontrol muayenesinde biyokimyasal ve hematolojik parametreleri normal olarak tespit edildi. Perioküler kanama gerilemişti. Kanamalı cilt lezyonları flurbiprofenin nadir bir ilaç yan etkisi olarak akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Flurbiprofen, periokular, kanama, yan etkiler

Summary

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are often used in various indications. The side effects of these drugs are also must well known. In this study, we aimed to present a case report of a 50-year-old female with unilateral periocular hemorrhage after taking 100 mg oral flurbiprofen. Computerized tomography and magnetic resonance imaging were performed to distinguish differential diagnosis causing periocular hemorrhage on ophthalmic examination. The absent of all kind of trauma was questioned in detail. In the imaging, only soft-tissue edema around the left eye was observed. Laboratory values were normal except a mild elevation of the lactate dehydrogenase and c-reactive protein. Symptomatic treatment was planned. In the follow-up visit; control biochemical and hematologic parameters were normal. Periocular hemorrhage was regressed. Hemorrhagic skin lesions should be kept in mind as a rare drug side effect of flurbiprofen.

Key words: Flurbiprofen, periocular, hemorrhage, side effects

¹⁾ Bezmialem Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzm. Dr., İstanbul

²⁾ Bezmialem Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Doç. Dr., İstanbul

Giriş

Perioküler kanama, sıklıkla periorbital travma ve cerrahinin etkisiyle oluşmakta olup subkutanöz dokulara kanın ekstrevasiyonuna bağlı olarak göz çevresindeki cildin mor renk almasıdır. Perioküler dolaşım periferik, yüzeysel orbital ve derin orbital arterler ile oftalmik ve lakrimal arterlerin anastomozlarıdır. Göz kapağındaki bu arterler üst ve alt venöz drenaj sistemleri ile karmaşık bir kollateral sistem üzerinden iletişim kurar. Perioküler alandaki kanama eğilimi, bu zengin vasküler beslenmeyle ince göz kapağı ve periorbital deri kombinasyonundan kaynaklanır.^[1]

Flurbiprofen, anti-inflamatuar aktiviteye sahip bir prostaglandin-sentetaz inhibitörüdür. Romatoid artrit ve osteoartrit tedavisinde 1988 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (ABD FDA) tarafından onaylanmıştır. Sınıfının diğer non-steroid antiinflamatuar ilaçları (NSAİİ) gibi, flurbiprofen genellikle gastrointestinal ve renal sistemle ilgili yan etkilerle ilişkilidir.^[2] Biz de flurbiprofenin nadir olarak neden olduğu tek taraflı bir perioküler kanama olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

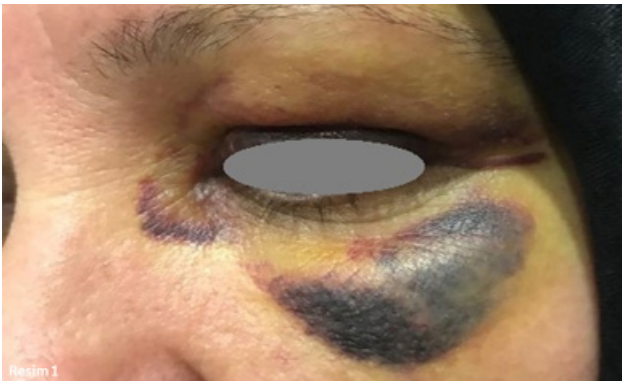
50 yaşında bayan hasta, oral flurbiprofen (100 mg) alımını takiben uyuduktan yaklaşık 8 saat sonra, uyandığında fark ettiği sol göz çevresinde gelişen tek taraflı kanama ile Bezmialem Vakıf Üniversitesi Acil Servisi' ne başvurdu (**Resim 1, 2**).

Hastanın ayrıca, üç gün önce herhangi bir reaksiyonu olmaksızın, soğuk algınlığı nedeniyle oral olarak ibuprofen (200 mg), psödoefedrin hidroklorür (30 mg) ve amoksisilin-klavulanik asid (1000 mg) ilaçlarını kullanım öyküsü vardı.

Hastanın tanımlanmış kronik bir hastalığı, sürekli ilaç kullanımı, geçmişe ait kanama diyatezi, kronik ürtiker veya alerjik hastalığı, yakın zamanlı göze travma öyküsü yoktu. Özellikle gözde kanamalı bulgu verebilecek tüm travma, şiddet ve istismar öyküleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Fizik muayenede, perioküler kanama mevcuttu. Tüm vücut harici muayenesinde travma, şiddet ve istismarı destekleyen ek bir bulgu saptanmadı.

Göz hastalıkları konsültasyonu alınan hastanın ayrıntılı oftalmolojik muayenesinde, sol göz kapakları ve çevresindeki ödem ve kanama haricinde, bilateral vizyonu tam, göz hareketleri ve fundus görünümü doğal, pupil refleksi izokorik saptandı. Sistemik muayenede hastanın vücut sıcaklığı 38,5°C ve kan basıncı 125/85 mmHg saptandı. Hastanın acil başvurusunda rutin biyokimya, hemogram, elektrolit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akut faz reaktanları ve hemostaz testlerine bakıldı.

Laboratuvar değerlerinden sadece LDH: 232 U/L (125-220 U/L) ve CRP: 1,42 mg/dL (<0,5 mg/dL) olarak yüksek tespit edildi. Rutin biyokimyasında glukoz: 88 mg/dL (70-105 mg/dL), üre: 36 mg/dL (15-40 mg/dL), kan üre azotu (BUN): 16,82 mg/dL (7-18,7mg/dL), kreatinin: 0,83 mg/dL (0,57-



Resim 1-2. Sol gözde görülen perioküler kanama ve sağ gözün karşılaştırmalı görüntüsü

1,11 mg/dL), aspartat aminotransferaz (AST): 26 U/L (5-34 U/L), alanin aminotransferaz (ALT): 35 U/L (0-55 U/L) olarak saptandı. Hemogramında lökosit (WBC): $5,1 \cdot 10^3/uL$ ($4,6-10,2 \cdot 10^3/uL$), eritrosit (RBC): $4,2 \cdot 10^6/uL$ ($4,04-5,48 \cdot 10^6/uL$), hemogloblin (HGB): 12,9 g/dL (12,2-16,2 g/dL), hematokrit (HCT): 37,1% (35,5-48%), trombosit (PLT): $193 \cdot 10^3/Ul$ ($142-424 \cdot 10^3/Ul$) olarak, elektrolit değerlerinden sodyum (Na): 139 mmol/L (135-145 mmol/L), potasyum (K): 4,48 mmol/L (3,5-5,1 mmol/L), kalsiyum (Ca): 9 mg/dL (8,4-10,2 mg/dL) olarak tespit edildi.

Hemostaz testlerinden protrombin zamanı (PT): 13 sn (10,8-15,3 sn), aktif kısmi tromboplastin zamanı (aPTT): 27,5 sn (24-42 sn), International Normalized Ratio (INR): 1 (0,8-1,2) olarak normal tespit edildi.

Hastanın Kraniyal BT taramasında “intrakraniyal kanama, akut strok bulgusu saptanmamış olup; sol preorbital yumuşak dokularda hiperdens değişiklikler, cilt altında kalınlık artışları izlendi” olarak rapor edilmiştir (Resim 3). Orbital MR taramasında “her iki orbital glob, ekstraoküler kaslar, lakrimal bezler ve retrooküler yağ alanı, optik sinir dura kompleksi doğal görünümde olup; sol frontal bölgede skalp yumuşak dokuda ödem, santralinde kontrastlanmayan görünüm tespit edildi” olarak yo-

rumlanmıştır (Resim 4). Tedavi semptomatik olarak planlandı. Hasta üç gün sonra Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Aile Hekimliği Bölümü'nde değerlendirildi. Biyokimyasal ve hematolojik kontrol parametreleri normaldi. Perioküler kanama geçirilmiş olarak görünüyordu. Hastanın tüm bu verilerinin kullanımı ile ilgili kendisinden sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Tartışma

Literatür taramasında, olgumuz flurbiprofenin neden olduğu perioküler kanama olarak bildirilen ilk olgudur. Bir meta-analizde, diğer NSAİİ'lere kıyasla propiyonik asit türevlerine karşı artan bir alerjik reaksiyon riski saptanmasına rağmen, literatürde flurbiprofene karşı alerjik reaksiyonların olgu raporları nadirdir. Bununla beraber flurbiprofen kullanımı sonrası kontakt dermatit, kutanöz vaskülit, jeneralize büllöz ilaç erüpsiyonu, toksik epidermal nekroliz, ekfoliyatif dermatit, lokalize ekzantematöz püstüloz ve likenoid erüpsiyon gibi bazı genel ilaç döküntüleri bildirilmiştir.^[3,4,5]

Flurbiprofene bağlı gözde lokalize lezyon olarak bir olguda tek taraflı göz kapağı anjiyoödem, bir diğer olguda ise her iki gözde şişme, kaşıntı ve göz yaşarması rapor edilmiştir.^[6,7] NSAİİ grubundan olan flurbiprofen ateş, inflamasyon ve artrit gibi ol-



Resim 3. Kraniyal BT; sol preorbital yumuşak dokularda hiperdens değişiklikler



Resim 4. Orbital MR; sol frontal bölgede skalp yumuşak dokuda ödem

guları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle hızlı emilimi nedeniyle oral yoldan verilir. Ayrıca ibuprofen ve flurbiprofen ilaçları biyokimyasal yapılarının benzerliği nedeniyle çapraz reaksiyon gösterebilirler.^[3]

Hastamızda reaksiyondan üç gün önce ibuprofen kullanımı olmakla birlikte, perioküler kanama flurbiprofen alımından 8 saat sonra meydana gelmişti. Bu durum saptanan reaksiyonun flurbiprofene bağlı olduğunu destekliyordu.

NSAİİ'ler, özellikle deri reaksiyonlarına neden olduğu bilinen kimyasal olarak heterojen bir grup bileşiktir. Bazı yazarlar, bu geniş çeşitlilikteki reaksiyonlardan, çeşitli mekanizmaların sorumlu olabileceğini düşünmektedir. NSAİİ'lerin inflamatuvar yolu etkilediğinden, bu ilaçların gözlenen kutanöz etkilerinin birçoğunun klasik hipersensitivite reaksiyonlarından ziyade bu yolun değişmesinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

Flurbiprofen genel farmakolojik etkisini siklooksijenaz enzim inhibisyonu yoluyla prostanoid sentezini inhibe ederek gösterir. Anti agregan etkisini ise siklooksijenaz yolu ile tromboksan A2

sentezini direkt inhibe ederek gösterir.^[8] Bu etkiler normal hemostaz sürecini engelleyerek vücudun çeşitli bölgelerinde kanamalara neden olabilir.^[9] Bizim olgumuzda perioküler kanamayı oluşturan yan etkinin tam mekanizması bilinmemekle birlikte, flurbiprofenin hemostazı bozucu etkisi öne çıkmaktadır.

Kanamanın göz çevresinde olması bu bölgenin ince damar yapısıyla ilişkilendirilebilir.^[1] Hastadan alınan öyküye göre ilacı akşam saatlerinde almış ve kısa süre sonra uyumuştur. Perioküler kanamanın tek taraflı olması ise hastanın uyurken aldığı, yatış pozisyonundaki basıya bağlı olarak düşünülebilir.

Sonuç

Sonuç olarak hem birinci basamakta hem de diğer basamaklarda sağlık hizmet sunumunda endikasyonlar dahilinde aneljezik ve antiinflamatuvar olarak sıklıkla kullandığımız ilaçlardan birisi olan flurbiprofenin göz ve çevresi dokulara spesifik kanama gibi bir yan etkisinin olabileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle, kanamaya klinik yatkınlık oluşturabilecek durumlarda daha güvenli başka bir gruptan ilaç tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Kavoussi SC, Pasco CA, Mears KA, Levin F, Servat JJ. Spontaneous periocular ecchymosis in children: differential diagnosis and current trends in evaluation and management. *J Clin Exp Ophthalmol* 2014;5(3):343.
2. Calapai G, Imbesi S, Cafeo V, Ventura Spagnolo E, Minciullo P, Caputi A, et al. Fatal hypersensitivity reaction to an oral spray of flurbiprofen: a case report. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2013;38(4):337-8.
3. Giovannini M, Sarti L, Barni S, Pucci N, Novembre E, Mori F. Anaphylaxis to over-the-counter flurbiprofen in a child. *Pharmacology* 2017;99(3-4):121-3.
4. Di Meo N, Stinco G, Patrone P, Trevisini S, Trevisan G. Acute localized exanthematous pustulosis caused by flurbiprofen. *Cutis* 2016;98(5):E9-E11.
5. Balta I, Simsek H, Simsek G. Flurbiprofen-induced generalized bullous fixed drug eruption. *Human & Experimental Toxicology* 2014;33(1):106-8.
6. Sendur M, Aksoy S, Ozdemir N, Yaman S, Zengin N. Flurbiprofen-induced unilateral eyelid angioedema. *Cutis* 2014;94(4):E12.
7. Mehra K, Rupawala A, Gogtay N. Immediate hypersensitivity reaction to a single oral dose of flurbiprofen. *Journal of Postgraduate Medicine* 2010;56(1):36.
8. Abdel-Aziz A, Al-Badr A, Hafez GA. Profiles of drug substances, excipients and related methodology. In: Brittain HG, editor. *Flurbiprofen*. 1st edition. San Diego; Elsevier. 2012. p. 113-83.
9. Jian M, Li X, Wang A, Zhang L, Han R, Gelb A. Flurbiprofen and hypertension but not hydroxyethyl starch are associated with post-craniotomy intracranial haematoma requiring surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2014;113(5):832-9

Geliş tarihi: 22/07/2019

Kabul tarihi: 16/10/2019

Yayın tarihi: 25/12/2019

Çıkar çatışması:

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

İletişim adresi:

Dr. Zeyneb İrem Yüksel Salduz

e-posta: iremsalduz@hotmail.com