



Pegile Interferon Alfa/Ribavirin Tedavisine Bağlı Gelişen Sensorinöral Tipte İşitme Kaybı: Olgu Sunumu

Sensorineural Hearing Loss Due to Pegylated Interferon Alfa/Ribavirin Therapy: A Case Report

Tuğba SARI¹, Süda Tekin KORUK¹, Alaaddin ZİREK²

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZET

Kronik viral hepatitlerin tedavisinde etkili olan interferon alfanın sık görülen yan etkileri iyi bilinmektedir fakat işitme kaybı nadir bildirilmektedir. 66 yaşında bayan hastaya kronik hepatit C tanısı ile pegile interferon alfa-2a (haftada bir kez 180 mcg) ve ribavirin (1200 mg/gün) başlandı. Tedavinin sekizinci ayında, hastada işitme kaybı gelişti. Odyometri ile işitme kaybının sensorinöral tipte olduğu tespit edildi. Hastaya pegile interferonun yan etkisi olabileceği düşünülen sensorinöral tipte işitme kaybı teşhisi konuldu. Sonuç olarak hastada gelişen sensorinöral tip işitme kaybı yan etkisinin, nedeninin otoimmüniteye bağlı olabileceği düşünüldü. (*Viral Hepatit Dergisi* 2012; 18(3): 123-5)

Anahtar Kelimeler: Sensorinöral tip işitme kaybı, hepatit C, pegile interferon, ribavirin

ABSTRACT

The effect of interferon alpha in chronic viral hepatitis and common side effects are well known, but hearing loss have been rarely reported. A 66-year-old woman was administered peg- interferon alpha-2a (180 mcg, one times a week) and ribavirin(1200 mg daily) with the diagnosis of chronic hepatitis C. At the eighth month of the treatment hearing loss developed. The finding of audiometry was sensorineural hearing loss. Our diagnosis sensorineural type hearing loss thought to be a side effect of peg-interferon. In conclusion, the development of sensorineural hearing loss in patient may suggest autoimmunity as the cause of this side effect. (*Viral Hepatitis Journal* 2012; 18(3): 123-5)

Key words: Sensorineural hearing loss, hepatitis C, pegylated interferon, ribavirin

Giriş

Hepatit C tedavisinde pegile interferon (PEG İFN) ve ribavirin kombine tedavisi tercih edilmektedir. Ayrıca PEG İFN lenfosit ve makrofaj aracılıklı sitokin üretimi ile antitümoral ve immunodülatör tedavide kullanılmaktadır. PEG İFN ve ribavirin kombine tedavisi sık görülen bir takım sistemik yan etkilere neden olmaktadır. İnfluenza benzeri semptomlar, halsizlik, myalji, hematolojik değişiklikler, otoimmün hastalıklar başta olmak üzere birçok yan etkileri vardır. Nörolojik yan etkileri ise asteni, vertigo, kas krampları, kognitif bozukluklar, irritabilite, depresyon ve psikiyatrik problemlerdir. Nadir görülen nörolojik

yan etkiler; okulomotor paralizi, konvulziyon, Bell's paralizi, periferik nöropati ve akut sensorinöral işitme kaybıdır (1-3). Burada, kronik hepatit C tanısıyla Pegile interferon kullanan ve sonrasında otoimmün mekanizmayla olduğu düşünülen, işitme kaybı gelişen, bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Olgu

Altmış altı yaşında bayan hastanın, bir yıldır bilinen kronik hepatit C tanısı mevcuttu. Hastanın hipertansiyon dışında bilinen kronik hastalığı yoktu. Fizik muayenesi normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde; aspartat aminotransferaz (AST) 62 U/L (N: 1-37), alanine aminotransferaz (ALT) 73 U/L (N: 1-42)

dışında serum biyokimyasal değerleri, tiroid fonksiyon testleri, ve hemogram değerleri normaldi. Anti HCV pozitif, HCV RNA: 146719 IU/ml, genotip 1a olarak saptanması üzerine kronik hepatit C tanısı ile pegile interferon alfa-2a; haftada bir kez 180 mcg ve ribavirin 1200 mg/gün başlandı. Tedavi öncesi istenen odiyolojik inceleme normaldi.

Tedavinin 8. ayında hastanın laboratuvar tetkiklerinde HCV RNA: (-), ALT: 16 U/l, AST: 23 U/l olarak saptandı. Tedavinin 8. ayında hastada aniden oluşan işitme azlığı gelişti. Hasta, Kulak Burun Boğaz Kliniği (KBB)'ne konsulte edildi. Yapılan KBB muayenesinde üst solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulguları saptanmadı. Otoskopik muayene, her iki kulakta normal değerlendirildi. Timpanometri testi her iki kulakta normaldi. Yapılan saf ses odiyometrik incelemede sağ kulakta 500-200 Hz'de 53 dB, sol kulakta 90 dB işitme kaybı mevcuttu. Yapılan temporal CT doğaldı. Hasta öyküsünde bilinen ototoksik ilaç (furosemid, aminoglikozid, salisilat, kinin vb.) kullanım öyküsü yoktu. Yakın zamanda geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü yoktu. Bütün bulgular göz önünde bulundurularak hastaya ani Sensorinöral İşitme Kaybı teşhisi konuldu. Bunun pegile interferon tedavisi ile ilişkili olabileceği düşünüldüğü tedavi kesildi. Altı ay sonra yapılan saf ses odiyometride, sol kulaktaki işitme kaybının sabit kaldığı ancak sağ kulaktaki işitme kaybının 77 dB'e ilerlediği görüldü. Hasta işitme kaybı açısından KBB kliniği tarafından takibe alındı.

Tartışma

İnterferonların işitme kaybına neden olmalarının birçok mekanizması olduğu düşünülmektedir. Calvet ve Gresser interferonun sinir hücrelerine direk toksik etkisinin olduğunu ve interferonun purkinje hücrelerini etkilediğini göstermişlerdir (4). Ayrıca işitme kaybının otoimmuniteye bağlı olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (5-8). Pegile interferon tedavisi ile ani işitme kaybı gelişen vakalar literatürde bildirilmiştir. Fattovich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11241 hastada yan etkiler izlenmiş ve 4 hastada konvulziyon, 3 hastada periferik nöropati gözlenmiş fakat tedavi sonlandırıldıktan sonra bu semptomlar düzelmiştir (9). PEG-İFN ve ribavirin kombine tedavisi alan 1000 hastadan birinde ani işitme kaybı gözlenmiştir, bu hasta tedavi kesildikten 2 hafta sonra düzelmiştir (10). PEG-İFN tedavisi alan bir olguda tedaviden 2 ay sonra akut sensorinöral işitme kaybı gelişmesi üzerine tedavinin kesildiği ancak tedavi kesildikten dört ay sonra HCV RNA'nın pozitifleşmesi ve karaciğer enzimlerinde yükselme olması sebebiyle tekrar tedaviye başlandığı tedavinin 48 haftaya tamamlandığı ve işitme kaybında artma olmadığı bildirilmiştir (11). PEG-İFN tedavisi alan ve sonrasında sensorinöral işitme kaybı olan ve aynı zamanda turner sendromu olan olgu sunumunda, hastanın turner sendromu nedeniyle nonkoopere olduğu ve odiyometri testinin efektif olmadığı düşünüldüğü tedaviye devam edildiği ve

tedaviden 18 ay sonra takiplerde bilateral sensorinöral işitme kaybının devam ettiği bildirilmiştir (12). Kanda ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada 49 hastanın işitme fonksiyonları değerlendirilmiş ve interferon-2a kullanımından sonra ani işitme kaybı bildirilmiş ve tedavi sırasında tinnitus, işitme kaybı ya da ikisinin birden olduğu hasta yüzdesi %45 olarak belirtilmiştir (6).

Aynı çalışmada hastaların %37'sinde odiyometri ile sensorinöral işitme kaybı saptanmıştır. İşitme tedavi sonlandırıldıktan 7-14 gün sonra düzelmiştir. Bu çalışmada interferon tedavisinin kesilmesiyle olan hızlı düzelmeye mikrovasküler patogeneze ile açıklanmıştır (6). Görür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada haftada 3 kez 10 MU İFN alfa tedavisi verilen 27 hastanın işitme testleri yapılmış ve hastaların üçte birinde işitme azlığının tedavinin 7. gününde başlayıp 21. güne kadar azaldığı saptanmıştır (13).

İnterferonun direk toksisitesi, otoimmunité ve hematolojik değişiklikler bunun olası mekanizmaları olarak düşünülmektedir (13). Cadoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada interferona bağlı işitme kaybının anti endotelial hücre antikorlarının neden olduğu mikrovasküler hasar ile oluştuğunu bildirmişlerdir (5). Tunca ve arkadaşları işitme kaybının otoimmün mekanizma ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (8). Akyol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada interferonların, fare kohlealarına toksik etkisi araştırılmış (14). Histolojik olarak kohlealar incelendiğinde İFN alan grupta spiral limbus içerisindeki fibroblast sayısında azalma ve hücre stoplazmalarında azalma tespit edilmiş. Ancak aminoglikozidler gibi ototoksik olduğu binen ilaçlarda olduğu gibi hair cell hücrelerde azalma saptanmamıştır. İnterferon kullanımına bağlı biyokimyasal ve metabolik değişikliklerin bunlara neden olabileceği belirtilmiştir. Akyol ve arkadaşları interferon kullanımı sırasında gelişen ani işitme kaybı olan hastalarda bu mekanizmayı endotel hücreleri üzerine direk etki eden antikorların neden olduğu mikrovasküler hasara bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca interferon kullanımına bağlı biyokimyasal ve metabolik değişikliklerin bunlara neden olabileceği belirtilmiştir. Ani işitme kaybının sıklıkla interferon tedavisi durdurulduktan 7-14 gün içinde iyileştiği bildirilmiştir (14). Bizim olgumuzda ise interferon tedavisi kesilmesine rağmen işitme kaybında progresyon görülmüştür.

İnterferona bağlı gelişen işitme kaybının tedavisinde interferon tedavisinin kesilmesiyle birlikte işitme kaybının düzeldiği bildirilmekle birlikte, 10 günlük glukokortikoid tedavisi ile düzeldiğini bildiren çift kör randomize kontrollü bir çalışma da mevcuttur (15). Ayrıca PEG-İFN'a bağlı ani işitme kaybı gelişen bir hastaya 2 hafta 60mg/gün prednizon tedavisi verilmiş, 3 haftada azaltılarak kesilmiştir. Hastada interferon tedavisi 48 haftaya tamamlanmıştır ve ani işitme kaybının düzeldiği bildirilmiştir (16). Bunların dışında PEG-İFN tedavisine bağlı ani işitme kaybının tedavisinde kullanılan farmakolojik tedavi ile ilgili çalışma yoktur. Bütün bunlara rağmen Kanemaru ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada ise idiyopatik olan ani işitme kayıplarının tedavisinde alfa interferon kullanıldığı bildirilmiştir (17).

Akut ve unilateral işitme kaybına neden olabilecek iç kulak yapılarında anormallikler, temporal kemik kırıkları, kulak zarı perforasyonu ve vestibuler schwannoma dışlanmalıdır (18). Sensorinöral işitme kaybına neden olabilecek diğer nedenler Meniere, benign paroksizmal pozisyonel vertigo ve ani gelişen unilateral sensorinöral işitme kaybıdır (18). Bizim hastamızın bu hastalık nedenlerine yönelik semptomlardan; tinnitus, vertigo ve ani gelişen unilateral sensorinöral işitme kaybına neden olabilecek yakın zamanda geçirilmiş viral enfeksiyonu yoktu.

Sonuç olarak PEG-İFN tedavisinin bazı olumsuz etkileri olabilmektedir. Bu nedenle interferon başlanan hastaların yakından takibi gerekmektedir. Tedavinin güvenilirliğinin belirlenmesi ve tedavinin devamına karar verilebilmesi için hastalar, tinnitus, işitme kaybı gibi semptomlar yönünden takip edilmelidir. Bu olgu, literatürde yer alan diğer olgu sunumlarına nazaran tedavi kesilmesine rağmen işitme kaybının progresyon göstermesi nedeni ile sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 26 (Suppl 1): S112-S21.
2. Elloumi H, Houissa F, Hady NB, Gargouri D, Romani M, Kharrat J, et al. Sudden hearing loss associated with peginterferon and ribavirin combination therapy during hepatitis C treatment. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 5411-2.
3. Ogundipe O and Smith S. Bell's palsy during interferon therapy for chronic hepatitis C infection in patients with hemorrhagic disorders. *Hemophilia*. 2000; 6: 110-12.
4. Calvet MC, Gresser I. Interferon enhances the excitability of cultured neurones. *Nature*. 1979; 278(5704): 558-60.
5. Cadoni G, Marinelli L, De Santis A, Romito A, Manna R, Ottaviani F. Sudden hearing loss in a patient hepatitis C virus (HCV) positive on therapy with alpha- interferon: a possible autoimmune-microvascular pathogenesis. *J Laryngol Otol*. 1998; 112: 962-3.
6. Kanda Y, Shigeno K, Kinoshita N, Nakao K, Yano M, Matsuo H. Sudden hearing loss associated with interferon. *Lancet*. 1994; 343(8906): 1134-5.
7. Scultz RM, Papamat.JD, Chirgos MA. Interferon: an inducer of macrophage activation by polyanions. *Science*. 1997; 197: 674-6.
8. Tunca A, Erbayrak M, Aytac S, Turkay C. Axonal neuropathy and hearing loss associated with alpha interferon treatment in chronic hepatitis B: a case report. *Turk J Gastroenterol*. 2004; 15: 97-9.
9. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol*. 1996; 24: 38-47.
10. Formann E, Stauber R, Denk DM, Jessner W, Zollner G, Munda-Steindl P, et al. Sudden hearing loss in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon/ribavirin. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 873-7.
11. Wong VK, Cheong-Lee C, Ford JA, Yoshida EM. Acute sensorineural hearing loss associated with peginterferon and ribavirin combination therapy during hepatitis C treatment: outcome after resumption of therapy during hepatitis C treatment: outcome after resumption of therapy. *World J Gastroenterol*. 2005; 14: 5392-3.
12. Piekarska A, Jozefowicz-Korczynska M, Wojcik K, Berkan E. Sudden hearing loss in chronic hepatitis C patient suffering from Turner syndrome, treated with pegylated interferon and ribavirin. *Int J Audiol*. 2007; 46: 345-50.
13. Görür K, Kandemir O, Unal M, Ozcan C. The effect of recombinant interferon alpha treatment on hearing thresholds in patients with chronic viral hepatitis B. *Auris Nasus Larynx*. 2003; 30(1): 41-4.
14. Akyol MU, Sarac S, Akyol G, Atac A, Poyraz A, Belgin E, et al. Investigation of the ototoxic effects of interferon alpha 2a on the mouse cochlea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 124: 107-10.
15. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss: a double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol*. 1980; 106: 772-6.
16. Le V, Bader T, Fazili J. A case of hearing loss associated with pegylated interferon and ribavirin treatment ameliorated by prednisone. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6(1): 57-60. Epub 2008 Nov 25.
17. Kanemaru S, Fukushima H, Nakamura H, Tamaki H, Fukuyama Y, Tamura Y. Alpha interferon for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997; 254: 158-62.
18. Stew BT, Fishpool SJ, Williams H. Sudden sensorineural hearing loss. *Br J Hosp. Med (Lond)*. 2012; 73(2): 86-9.