

# KRONİK HEPATİT C'Lİ HASTALARDA İNTERFERON VE RİBAVİRİN TEDAVİSİNİN İŞİTME DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Altuğ Şenol<sup>1</sup>, Gökhan Aksakal<sup>2</sup>, Mete Akın<sup>3</sup>, Murat Yarıktaş<sup>4</sup>, İbrahim Gören<sup>5</sup>, Mehmet İşler<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Isparta

<sup>2</sup> Karabük Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Karabük

<sup>3</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya

<sup>4</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Isparta

<sup>5</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Samsun

<sup>6</sup> Özel Şifa Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Isparta

## ÖZET

**Amaç:** Kronik hepatit C tedavisinde interferon (IFN) alfa ve ribavirin kombinasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tedavinin gripal enfeksiyon benzeri yakınmalar, depresyon, otoimmün tiroidit, vertigo, döküntüler, akut miyokardit ve kemik iliği süpresyonu gibi yan etkileri olduğu bilinmektedir. Fakat işitmeye etkisi tam olarak değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, kronik hepatit C'li hastalarda IFN alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisinin hastaların işitme düzeyleri üzerine etkisi araştırıldı.

**Materyal ve Metot:** Kronik hepatit C tanısı alan ve odyogramları yapılan 19 hasta çalışmaya alındı. Kronik hepatit C tanısı HCV-RNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisiyle kondu. Hastalara 12 ay süreyle IFN alfa-2b (3 MÜ, haftada 3 kez, subkutan) ve ribavirin (1000-1200 mg/gün, ağızdan) kombinasyon tedavisi uygulandı. Hastaların tedavi öncesinde ve tedavinin 3., 6., 12. ayları ile tedavi sonrası 6. ayda

(18. ay) odyogramları çekildi. Odyogramlarda saf ses ortalamaları (SSO) ve konuşmayı alma eşik değerleri (KAE) desibel olarak ölçüldü; ayrıca, konuşmayı ayırt etme oranları (speech discrimination-SD, %) saptandı. İstatistik değerlendirme eşlendirilmiş serilerde t-test ile yapıldı.

**Bulgular:** Olgular ortalama 50,1 yaşındaydı (21-68 yıl); 11'i erkek, sekizi kadındı. Hastaların tedavi öncesinde ve tedavinin 3., 6., 12. ayları ile tedavi sonrası 6. ayda çekilen odyogramlarında SSO, KAE ve SD değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Kronik hepatit C'li hastalarda uygulanan IFN alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisinin işitme düzeylerini olumsuz etkilemediği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Kronik hepatit C, interferon alfa, ribavirin, işitme. Nobel Med 2016; 12(1): 35-38

## THE EFFECT OF INTERFERON AND RIBAVIRIN TREATMENT ON HEARING LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

### ABSTRACT

**Objective:** Combination of interferon (IFN) alfa and ribavirin therapy is widely used for the treatment of chronic hepatitis C. Various side effects such as flu like symptoms, depression, autoimmune tiroiditis, vertigo, skin rashes, acute myocarditis and bone marrow supression may be seen with this therapy, however, the effect on hearing levels is not clearly evaluated. In this study, we investigated the effect of IFN alfa-2b and ribavirin combination therapy on the hearing levels in patients with chronic hepatitis C.

**Material and Method:** Nineteen patients, who diagnosed as chronic hepatitis C and performed audiogram were included the study. Diagnosis was made by HCV-RNA positivity and liver biopsy. Combination of IFN alfa-2b (3 MÜ, 3 days in a week, sc) and ribavirin (1000-1200 mg/

day, po) was given to patiens for 12 months. Audiograms were performed to patiens before and 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup> months during the therapy and 6<sup>th</sup> months after the therapy. In audiograms, pure tone average and speech thresholds values were measured as decibels; in addition, speech discrimination rate was detected (speech discrimination-SD, %). Paired t test was used for the statistical analysis.

**Results:** Eleven of patiens were men and 8 of them were women. Mean age was 50.1 years (21-68 years). No significant differences were found in pure tone average, speech thresholds values and speech discrimination rates on audiogram of patients, before and 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup> months during the therapy and 6<sup>th</sup> months after the therapy ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Combination of IFN alfa-2b and ribavirin therapy does not effect the hearing levels in patients with chronic hepatitis C.

**Keywords:** Chronic hepatitis C, interferon alfa, ribavirin, hearing. *Nobel Med* 2016; 12(1): 35-38

## GİRİŞ

Kronik hepatit C hastalarında ribavirin ve interferon (IFN) kombine tedavisi en etkili seçenektir ve dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Dört-beş yıl öncesine kadar kullanılan standart IFN'ler bugün yerini pegile formlarına bırakmıştır. Tedaviye cevap oranları standart IFN'lerle %40-45 civarında iken, pegile IFN'lerle %55'lere kadar ulaşmıştır.<sup>1-4</sup> Maalesef IFN ve ribavirin tedavisinin bazı yan etkileri olmakta ve bu yan etkilerinden dolayı hastaların %10-15'inde tedavinin kesilmesi gerekebilmektedir.<sup>5</sup> Sık görülen yan etkileri ateş, miyalji, iştahsızlık gibi grip-benzeri yakınmalar, gastrointestinal sistem yakınmaları, psikiyatrik bozukluklar ve hematolojik değişikliklerdir. Bunun yanında özellikle IFN alfa kullanımı ile ilişkili işitme problemleri nadir de olsa görülebilmektedir ve işitme bozuklukları genellikle geri dönüşümlü olmaktadır.<sup>6</sup> Literatürde tedavi sırasında gelişen ani işitme kaybı ile ilgili vaka bildirimleri vardır.<sup>7-9</sup> Son dönemlerde pegile IFN ile tedavi sırasında da benzer şekilde ani işitme kaybı olan vakalar bildirilmiştir.<sup>10-18</sup>

Oluşan ani işitme kaybı genellikle unilateraldir. İlave olarak, IFN alfa tedavisi sırasında kulak çınlaması görülebilir.<sup>7</sup> Kronik hepatit C tedavisinde kullanılan IFN alfa'nın ani işitme kaybı yaptığı bilinmesine rağmen, işitme düzeylerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, kronik hepatit C'li hastalarda uygulanan standart IFN alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisinin işitmeye etkisini araştırdık.

## MATERYAL VE METOT

Çalışma 2001-2004 yılları arasında kliniğimizde kronik hepatit C tanısı konan ve konvansiyonel IFN alfa ve ribavirin tedavisi uygulanan hastaların ileriye yönelik olarak Kulak-Burun Boğaz kliniğince muayene ve odyogram ölçümleri yapılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya kombine IFN alfa ve ribavirin tedavisi uygulanan 19 kronik hepatit C'li hasta alındı. Kronik hepatit C tanısı HCV-RNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisiyle kondu. Hastalara 12 ay süreyle IFN alfa-2b (3 MÜ, haftada 3 kez, sc) ve ribavirin (1000-1200 mg/gün, po) kombinasyon tedavisi uygulandı. Hastaların tedavi öncesinde ve tedavinin 3., 6., 12. ayları ile tedavi sonrası 6. ayda (18. ay) odyogramları çekildi (Interacoustics® Clinical Audiometer AC40, Assens Denmark). Odyogramlarda saf ses ortalamaları (SSO) ve konuşmayı alma eşik değerleri (KAE) desibel olarak ölçüldü; ayrıca, konuşmayı ayırt etme oranları (speech discrimination-SD) saptandı.

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS for Windows 13.0 istatistik programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart deviasyon (SD) olarak verildi. İstatistik değerlendirme eşlendirilmiş serilerde t-test ile yapıldı.  $p$  değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel açıdan anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Çalışmamız için hastaların bilgilendirilmiş oluru ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (10 Nisan 2002, toplantı sayısı: 2, karar no: 25).

## BULGULAR

Olgular ortalama 50,1 yaşındaydı (21-68 yıl); 11'i erkek, 8'i kadındı. Hiçbir hastada ani işitme kaybı gelişmedi. Olguların 4'ünde (%21,5) tedavi sırasında kulak çınlaması gelişti. Bu hastaların tümünde kulak çınlaması şikayeti tedavinin ilk bir ayı içinde başladı. Tedavi boyunca şikayetleri aralıklı olarak devam etti. Tedavi bitiminden sonra çınlama şikayetleri kalmadı. Çınlama şikayeti olan hastaların kulak muayenesinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı ve odyometrik bulguları normaldi. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 3., 6., 12. ve tedavi sonrası 6. ayındaki odyogramlarında SSO, KAE değerleri ve SD oranlarındaki değişiklik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bulgular Tablo'da sunuldu.

## TARTIŞMA

Kronik hepatit C'li hastaların tedavisinde IFN alfa ve ribavirin kombine olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kombine tedavinin grip benzeri yakınmalar gibi sık görülen yan etkileri yanında, ani işitme kaybı gibi daha nadir yan etkileri de olabilir. Fakat tedavinin işitme düzeylerini nasıl etkilediği hakkında çok az bilgi vardır. Tedavi sırasında görülen ani işitme kaybı çoğunlukla tek taraflıdır.<sup>7</sup> Ancak pegile IFN ile tedavi elden bir vakada işitme kaybının bilateral olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup> Yine literatürde bildirilen vakalarda işitme kaybı çoğunlukla tedavinin kesilmesini takiben 1 hafta ile 1 aylık süre içerisinde tamamen düzelmişken, Karabay ve ark. ile Mendes-Correa ve ark.'nın bildirdiği vakalarda izlem sürecinde işitme kaybında düzelmeye gözlenmemiştir.<sup>10,13</sup> İnterferon tedavisinin kesilmesinden sonra işitme kaybı düzelen vakalarda, tedavinin tekrar başlaması ile benzer bir yan etki gözlenmediği ve tedavinin hedeflenen süreye tamamlanabildiği bildirilmiştir.<sup>11,12,15,16,18</sup>

Kanda ve ark.'nın IFN tedavisi alan hastalarda işitme fonksiyonlarını değerlendirdiği çalışmada, hastaların %45'inde tinnitus ve/veya işitme kaybını da içine alan işitme bozukluğu, %37'sinde odyometri ile gösterilen sensörinöral işitme kaybı görülmüştür.<sup>19</sup> Tedavi sırasında oluşan işitme kaybı tedavi kesildikten sonra düzelmiştir. Görür ve ark.'nın kronik hepatit B'li ve haftada 3 kez 3 MÜ IFN alfa kullanan 27 hastanın 9'unda odyogramda işitme düzeylerinde azalma tespit etmişlerdir.<sup>20</sup> Bizim çalışmamızdaki hastaların %21,5'inde kulak çınlaması gelişti, ancak hiçbirinde ani işitme kaybı gelişmedi. Yine bu çalışmaya zıt olarak hastalarımızın hiçbirinde odyometri parametrelerinde tedaviye bağlı bir değişiklik oluşmadığı tespit edildi. Son dönemlerde bildirilen Casale ve ark.'nın yaptığı, 13 hastada pegile IFN ve ribavirin tedavisine sekonder ototoksitenin ve bunu tespit etmede distorsiyon product otoakustik

emisyon (DPOAE) testinin yerini araştırdıkları çalışmada, çalışmamızdakine benzer şekilde tedavi öncesi, tedavinin 3. ayı, tedavi sonu ve tedavi tamamlandıktan 3 ay sonra yapılan ölçümlerde farklılık bulunmamıştır.<sup>21</sup> Yine benzer şekilde Hagr ve ark.'nın pegile IFN ve ribavirin ile tedavi edilen 21 hastada yaptığı çalışmada tedavi öncesinde, 3. ayda ve tedavi sonu 3. ayda, odyogram ve DPOAE ölçümlerinde farklılık bulunmadığı bildirilmiştir.<sup>22</sup>

IFN alfa ile tedavi edilen hastalarda bazı faktörler sensörinöral işitme kaybına neden olabilir. Bunlar; IFN alfa'nın ototoksik etkisi, IFN alfa tarafından indüklenen otoimmün mekanizmalar, virusun kendisinin direkt etkisi ve tedaviye bağlı hematolojik yan etkiler neticesinde oluşan işitme kaybıdır.<sup>6</sup> Deneysel çalışmalarda IFN alfa'nın aminoglikozidler gibi ototoksik ajanların neden olduğu koklear bölgede işitme hücrelerinin kaybına neden olmadığı gösterilmiştir.<sup>23</sup> IFN alfa kokleada geri dönüşümlü olarak morfolojik anormalliklerden ziyade metabolik ve biyokimyasal değişikliklere neden olmaktadır.<sup>23</sup> Bunun aksine literatürde tedavinin diğer ajanı olan ribavirin ile ilgili herhangi bir ototoksitite bildirilmemektedir.

Kanda ve ark.'nın 49 hasta ile yaptığı ileriye yönelik çalışmada sensörinöral işitme kaybı gelişen hastalarda IFN tedavisinin kesilmesini takiben 7-14 gün sonra işitme kaybının düzeldiği gözlenmiştir. Bu çalışmada IFN kesilmesi sonrası hızlı düzelmeye mikrovasküler patogeneze ile açıklanabileceği ileri sürülmüş bu patogeneze de özellikle IFN'nin yol açtığı trombositopeniye bağlı iç kulakta oluşabilecek mikrohemorajiler üzerinde durulmuştur.<sup>6</sup> IFN tedavisinin kesilmesi sonucu trombositopeninin düzelmesi ve klinik tablonun gerilemesi beklenen bir durumdur. Tunca ve arkadaşlarının çalışmasında özellikle sensörinöral işitme kaybının trombositopeni ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.<sup>24</sup>

Cadoni ve ark., kronik hepatit C'li IFN tedavisi uygulanan ve ani işitme kaybı gelişen hastalarda anti-endotelial hücre antikoru tespit etmişlerdir. Bu antikolar sonucu fokal küçük damar vaskülitü olduğu ve mikrovasküler hasar sonucu işitme kaybının gelişebileceği öne sürülmüş, aynı hastalarda IFN tedavisinin kesilmesinden 7-14 gün sonra klinik tablonun düzeldiği bildirilmiştir.<sup>8</sup>

İmmunomodülatör özelliklerinden dolayı IFN'ler otoimmün fenomenleri indükleyebilir. İnterferon tedavisi sırasında başta otoimmün tiroidit olmak üzere birçok otoimmün hastalık alevlenebilir. Literatürde işitme kaybı ile otoimmünite arasında ilişki olduğunu savunan yayınlar da vardır.<sup>6,25,26</sup> Çalışmaya aldığımız hastaların hiçbirinde tedaviyle ilişkili otoimmün hastalık gelişmemiştir. Kronik hepatit C seyrinde görülen esansiyel miks kriyoglobulinemi, glomerulonefrit gibi ekstrahepatik tutulum bulguları da ortaya çıkmamıştır.

| Tablo: IFN alfa-2b/ribavirin tedavisi öncesi ve takibinde odyometrik ölçümler |                |                |                |                |              |              |       |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|--------------|-------|
| Zaman   | SSO (sol) (dB) | SSO (sağ) (dB) | KAE (sol) (dB) | KAE (sağ) (dB) | SD (sol) (%) | SD (sağ) (%) | p*    |
| Tedavi öncesi   | 13,75±8,87     | 15,75±8,60     | 19,17±7,64     | 20,83±8,21     | 89,67±7,13   | 89,33±7,88   | >0,05 |
| 3. ay   | 13,87±9,40     | 15,00±9,34     | 19,00±7,12     | 20,67±7,99     | 89,87±7,23   | 89,60±7,83   | >0,05 |
| 6. ay   | 15,71±9,14     | 15,50±8,97     | 20,00±7,34     | 20,36±7,71     | 90,29±6,79   | 90,29±6,79   | >0,05 |
| 12. ay  | 13,08±5,52     | 13,93±6,87     | 19,58±6,56     | 20,00±7,39     | 91,00±5,69   | 90,33±6,26   | >0,05 |
| 18. ay  | 15,80±9,64     | 16,50±8,37     | 21,00±8,76     | 21,50±9,14     | 89,60±5,40   | 89,20±6,27   | >0,05 |

SSO: Saf ses ortalamaları, KAE: konuşmayı alma eşik değerleri, dB: desibel, SD: konuşmayı ayırt etme oranları (speech discrimination), \*: tüm odyogram parametreleri açısından tedavi öncesi ve takibindeki ölçümler arasında p>0,05

Sonuç olarak, IFN alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisinin ani işitme kaybına neden olduğu bilinmekle birlikte tedavi seyrinde gelişebilecek işitme düzeylerindeki olası değişiklikler ayrıntılı çalışılmamıştır. Bu çalışmanın bulguları kombinasyon tedavisi sırasında ve

sonrasında işitme düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığını ortaya koymaktadır.

\* Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

|          |   |
|----------|---|
| <b>C</b> | <b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Mete Akın Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya <a href="mailto:drmeteakin@hotmail.com">drmeteakin@hotmail.com</a> |
| <b>✓</b> | <b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH:</b> 01 / 01 / 2014 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 08 / 04 / 2015   |

#### KAYNAKLAR

- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998; 339: 1485-1492.
- Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975-982.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. PEGASYS International Study Group. Ann Intern Med 2004; 140: 346-355.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 958-965.
- Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. Hepatology 2002; 36: 237-244.
- Kanda Y, Shigeno K, Matsuo H, et al. Interferon induced sudden hearing loss. Audiology 1995; 34: 98-102.
- Formann E, Stauber R, Denk DM, et al. Sudden hearing loss in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon/ribavirin. Am J Gastroenterol 2004; 99: 873-877.
- Cadoni G, Marinelli L, De Santis A, et al. 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: 962-963.
- Bailly F, Mattei A, Si Ahmed SN, Trepo C. Sudden deafness induced by interferon-alpha in viral hepatitis. Gastroenterol Clin Biol 1997; 21: 157-158.
- Karabay O, Güven M, Öğütlü A, et al. Sensorineural type hearing loss with pegylated interferon alpha/ribavirin therapy. Abant Med J 2013; 2; 248-249.
- Zampino R, Costa G, Barillari M, et al. Reversible sudden hearing loss in a chronic hepatitis C patient who achieved a sustained response to antiviral re-treatment. Infez Med 2012; 20: 117-119.
- Jain S, Midha V, Sood A. Unilateral hearing loss due to pegylated interferon-α2b and ribavirin therapy. Indian J Gastroenterol 2011; 30: 239-240.
- Mendes-Correa MC, Bittar RS, Salmito N, Oiticica J. Pegylated interferon/ribavirin associated sudden hearing loss in a patient with chronic hepatitis C in Brazil. Braz J Infect Dis 2011; 15: 87-89.
- Papastergiou V, Skorda L, Lisgos P, Karatapanis S. Reversible sudden sensorineural hearing loss during chronic hepatitis C treatment with pegylated interferon/ribavirin. Acta Gastroenterol Belg 2011; 74: 582-584.
- Atug O, Akin H, Yılmaz Y, et al. Pegylated interferon/ribavirin-induced sudden sensorineural hearing loss in a patient with chronic hepatitis C. J Gastrointest Liver Dis 2009; 18: 251-259.
- Salkic N, Zerem E, Zildzic M, Basic M. Reversible peg-interferon induced unilateral sensorineural hearing loss during hepatitis B treatment. Turk J Gastroenterol 2009; 12: 156.
- Johnson K, Sargent LA, Galizio C, Ubogu EE. Interferon-alpha-2b/ribavirin-induced vestibulocochlear toxicity with dysautonomia in a chronic hepatitis C patient. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20: 1110-1114.
- Elloumi H, Houisa F, Hadj BN, et al. Sudden hearing loss associated with peginterferon and ribavirin combination therapy during hepatitis C treatment. World J Gastroenterol 2007; 13: 5411-5412.
- Kanda Y, Shigeno K, Yano M, et al. Sudden hearing loss associated with interferon. Lancet 1994; 343: 1134-1135.
- Görür K, Kandemir Ö, Ünal M, Özcan C. The effect of recombinant interferon alfa treatment on hearing threshold in patients with chronic hepatitis B. Auris Nasus Larynx 2003; 30: 41-44.
- Casale M, Mazzarelli C, Vespasiani Gentilucci U, et al. Distortion-product otoacoustic emissions: a useful test for monitoring ototoxicity induced by pegylated interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. Int J Immunopathol Pharmacol 2012; 25: 551-556.
- Hagr A, Jamjoom D, Sanai FM, et al. Effect of Interferon Treatment on Hearing of Patients with Chronic Hepatitis C. Saudi J Gastroenterol 2011; 17: 114-118.
- Akyol MU, Sarac S, Akyol G, et al. Investigation of the ototoxic effects of interferon alfa-2a on the Mouse cochlea. Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 124: 107-110.
- Tunca A, Erbayrak M, Aytac Ş, Türkay C. Axonal neuropathy and hearing loss associated with alpha interferon treatment in chronic hepatitis B: A case report. The Turkish Journal of Gastroenterology 2004; 15: 97-99.
- Scultz RM, Papamat. JD, Chirgos MA. Interferon: an inducer of macrophage activation by polyanions. Science 1997; 197: 674-676.
- Schattner A. Interferon and autoimmunity. Am J Med Sci 1988; 295: 532-544.