

İnterferon kullanımı ile ilişkili retinopati: Olgu sunumu

Retinopathy associated with interferon: Case report

Müberra AKDOĞAN¹, Meral A. KAYHAN², Ahmet O. GÜRAKAR³, Yasemin ÜSTÜNDAĞ⁴

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, ¹Göz Hastalıkları Kliniği, ⁴Biyokimya Kliniği, Yıldırım, Bursa

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Sıhhiye, Ankara

³The Johns Hopkins Hospital, Liver Transplantation Center, Baltimore, Maryland, USA

İnterferon tedavisi antiviral etkisi yanında, hücre proliferasyonunu baskılamak, immün sistemi düzenlemek gibi değişik nedenlerle kullanılmaktadır. BU ilaçların neoplastik hastalıklar, kronik viral hepatit tedavisi yanında vasküler endotelial hücre proliferasyonu ve anjiogenezi baskılamak gibi etkileri de vardır. İnterferon tedavisinin değişik yan etkileri bulunmaktadır. Retinopati, konjunktiva altı kanamaları gibi oküler toksisite de bilinir. Biz burada; kronik hepatit C tanısı alan ve interferon +ribavirin tedavisi sonrası retinopati gelişen bir vakayı sunacağız. Hastanın oküler yan etkilerden dolayı interferon tedavisinin kesilmesine rağmen oküler bulgular uzun süre sebat etmiştir.

Anahtar kelimeler: Interferon, hepatit C, retinopati

İnterferon therapy has been known to produce various responses, such as creating an antiviral effect, inhibiting cell proliferation, and modulating immunity. It has been used to treat various systemic disorders, including neoplastic disease and chronic hepatitis. The agent is also known to inhibit vascular endothelial cells and angiogenesis. Various adverse effects of interferon therapy have been reported. Interferon is also known to cause ocular toxicity such as retinopathy and subconjunctival hemorrhages. Thirty patients with chronic hepatitis C between 21 and 52 years of age (female 16, male 14; mean age 40.6) were treated with interferon 2 alpha and ribavirin. Seventeen patients experienced different side effects, and one patient developed ocular toxicity. We dropped out because of ocular side effects but ocular finding were lasted.

Key words: Interferon, hepatitis C, retinopathy.

GİRİŞ

İnterferon tedavisi; antiviral etki, hücre proliferasyonunu baskılama ve immün sistem modülasyonu yanında pek çok sistemik hastalıkların tedavisinde kullanılır (1,3). Tedavinin kullanım dozu ve süresi ile ilişkili olarak değişik yan etkiler bildirilmiştir. Quesada ve arkadaşları (1) ateş, kaşıntı, kas ağrıları, eklem ağrıları ve baş ağrısı ile birlikte grip benzeri yan etkilerini bildirmişlerdir. Halsizlik en sık görülen yan etkidir. Merkezi sinir sistemi toksisitesi, kan hücreleri, mide-barsak, üriner sistem, cilt, kalp ve damar sistemi, iskelet-kas sistemi ve endokrin sistem yan etkileri de bildirilmiştir (5). İlk kez 1990 yılında İkeeba ve arkadaşları (4) 39 yaşındaki bir hastada retinopati bulgularına ek subkonjunktival hemoraji şeklinde oküler toksisiteyi bildirmişlerdir. Literatürde oküler toksisite ile ilgili pek çok yayın vardır (4-14).

Biz burada kronik hepatit C tanısı ile interferon (IFN) alfa 2b ve ribavirin (RBV) tedavisi alan ve tedavi esnasında retinopati gelişen bir olguyu sunacağız

OLGU SUNUMU

Otuz iki yaşında kronik hepatit C tanısı alan hastaya haftada 3 kez interferon (IFN) alfa 2b10⁶ MU ek ribavirin

(RBV) 1.200 mg/gün tedavi başlandı. Bu tedaviye başlamadan hastanın hem yazılı hem de sözlü olmak üzere onamı alındı. Tedavinin başlamasından 28 hafta sonra hastanın sol gözünde skotom tarzında bazı şikayetleri olduğunu bildirmesi üzerine göz konsültasyonu yapılan hastada görme; sağ gözde 20/20, sol gözde 20/20-1, ışık reaksiyonu normal, göz hareketleri kardinal yönlerde serbest olarak değerlendirildi. Maküla, periferik retina ve retinal damarların muayenesinde ise sol gözde özellikle üst temporal arkatta yumuşak eksüdatlar ve retinal hemorajiler görülmekteydi. Sağ göz retina bulguları tamamen normal sınırlar içerisindeydi. Bunun üzerine hastaya bilgisayarlı görme alanı (BGA) testi uygulanarak retinal duyarlılıkta azalma düzeyine bakıldı. Şekil 1 ve 2'de hastanın şikayetleri olduğu dönemdeki BGA çıktısı görülmektedir. Burada da lezyonlara uyan bölgelerde retinal duyarlılıkta azalma saptandı. Hastanın bu dönemdeki laboratuvar bulgularında trombositopeni (87x10³/mm³) ve lökositopeni (2.2x10³/mm³) dışında patoloji yoktu. Hastaya 1 ay aralıklarla göz muayenesi önerilerek tedavi kesildi. Buna rağmen retinal bulgular 2 ay boyunca aynı düzeyde devam etti.

İletişim: Müberra AKDOĞAN

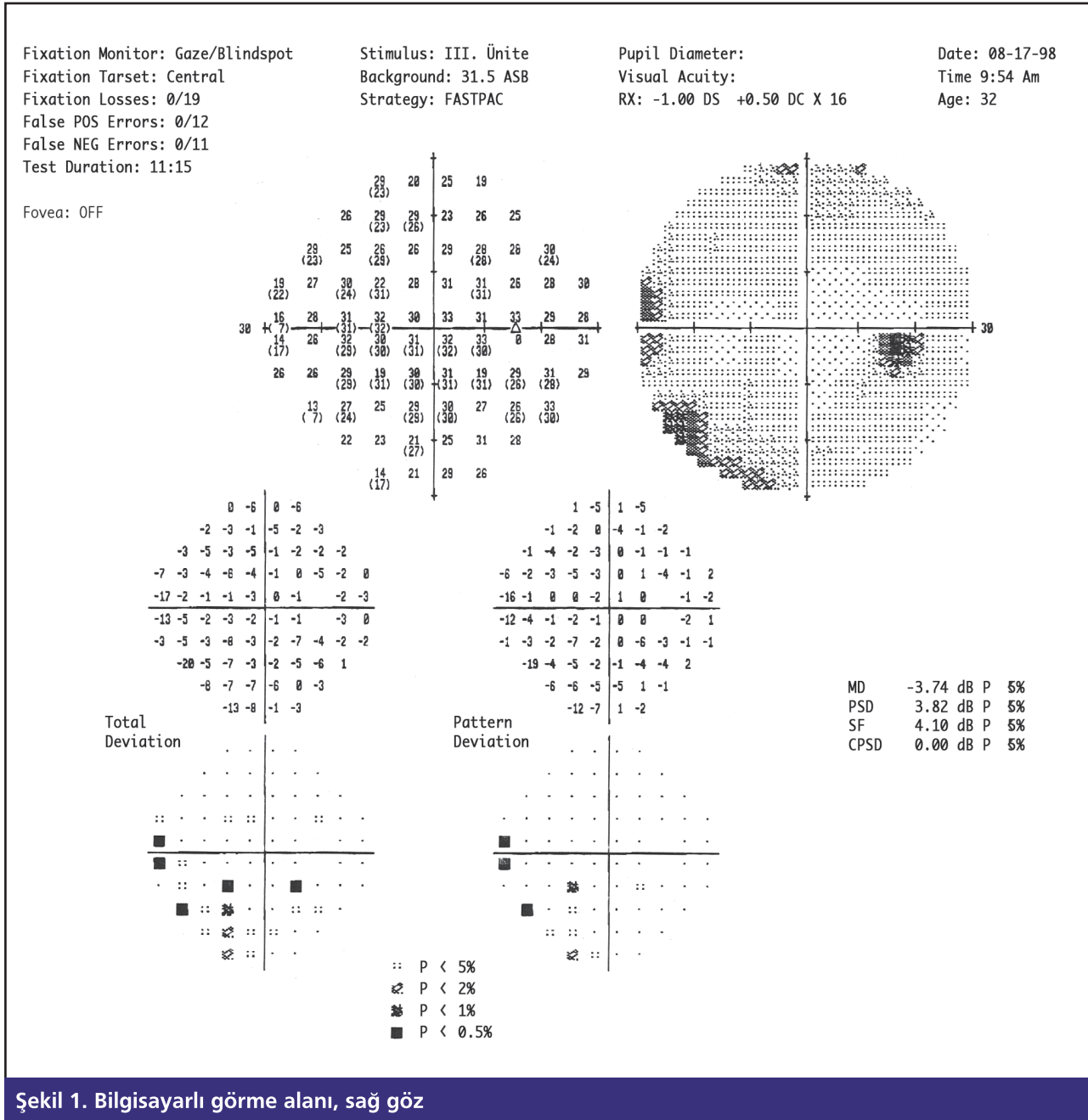
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi,

Göz Kliniği, Yıldırım, Bursa, Türkiye

Tel: +90 224 294 40 00 • E-mail: mbrakdogan@yahoo.com

Geliş Tarihi: 25.11.2016 • **Kabul Tarihi:** 30.12.2016

DOI: 10.17941/agd.338682



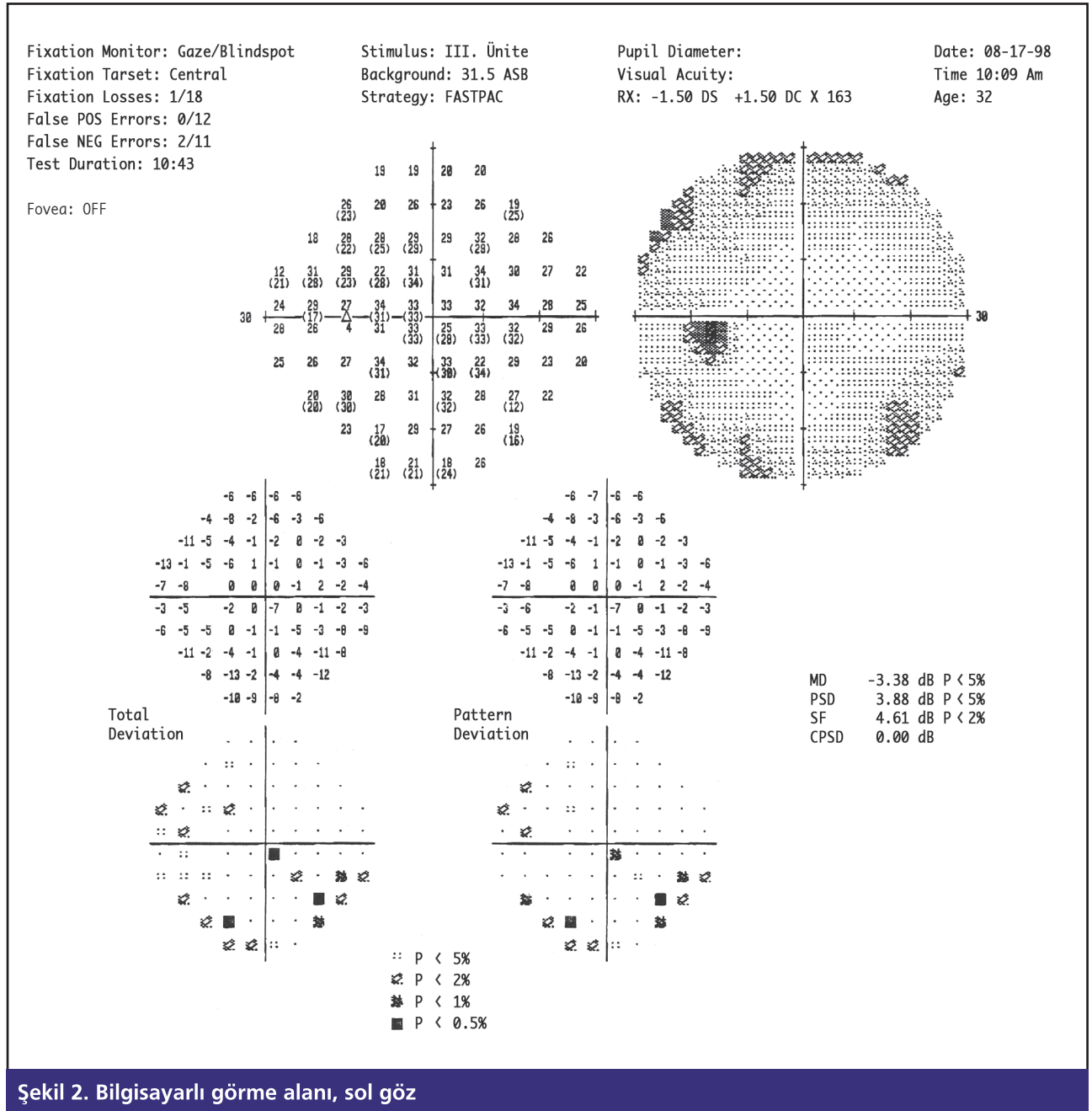
Şekil 1. Bilgisayarlı görme alanı, sağ göz

TARTIŞMA

İnterferon retinopatisi; genellikle posterior retinadaki kanamalar, yumuşak eksüdatlar ve retinal iskemi ile seyrederek (4-14). Bu bulgular başka bulgularla beraber olabildiği gibi bazen tek bulgu şeklinde olabilir (15,17). Retinal kanamalar retinanın yüzeyel tabakalarında iç ya da yama şeklinde olup bazen de merkezleri beyazdır (7). Tek taraflı ya da çift taraflı olarak görülebilir (7). Retinal bulgulara ek olarak okülomotor sinir paralizisi, optik sinir başı ödemi, subkonjunktival, preretinal ve vitreus kanamaları,

retinal ven tıkanıklıkları da nadiren tabloya eşlik edebilir (7). Genellikle başlangıç dozu $3,6,9 \times 10^6$ MU interferon damar yolu ya da kas içine olmak üzere hastanın klinik tablosuna göre haftada 3 ya da 6 kez olarak uygulanır.

Retinopatinin görülme sıklığı değişik yayınlarda başlangıç tedavisinden sonra en kısa 2. haftada en uzun 3 ayda bildirilmiştir. Genellikle tedavinin kesilmesiyle birlikte hızlı bir düzleme görülmektedir (4-6,7). Bununla birlikte nadiren uzun süre süren vakalar vardır. Bizim hastamızda ise



Şekil 2. Bilgisayarlı görme alanı, sol göz

tedaviden 28 hafta sonra retinopati ile karşılaşmış olup tedavinin kesilmesini takiben 2 ay içerisinde bir düzelme görülmemiştir.

İnterferon retinopatisi interferon tedavisi alan hastaların yaklaşık %4-60'ında değişik seviyelerde görülür (7). Görülme sıklığının başlangıç dozuna bağlı olduğu düşünülmektedir (8). Özellikle 9X10⁶/MU haftada 6 kez uygulanan hastalarda retinopati sıklığı daha fazladır. Ancak hastada diyabetes mellitus, sistemik hipertansiyon ve anemi gibi sistemik hastalıklar da tabloya eklenmişse retinopati sıklığı daha da artmaktadır (8). Bizim hastamız 3 MU IFN alfa

2b ve günlük 1200 mg RBV 7 ay boyunca kullanmış olup, hastada diyabetes mellitus, hipertansiyon ya da başka bir ek sistemik hastalık yoktu.

İnterferon retinopatisinin tam mekanizması bilinmemekle birlikte retinal kan dolaşımındaki bir bozukluk ve iskemi ilgili olduğu düşünülmektedir (13,15,16). Deneysel çalışmalar; endotelial disfonksiyonun olduğunu, lökositlerin ve trombositlerin damar endoteline yapışıklıklarının arttığını ve böylece dolaşımın bozulduğunu göstermiştir. Trombosit ve lökositlerin dolaşımda azalmasının da hem endotele yapışmasına hem de interferonun yapmış oldu-

ğu kemik iliği baskılanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (16). Bizim hastamızın kan tablosunda da hem nötropeni hem de trombositopeni mevcuttu.

Sonuç olarak, interferon retinopatisi tipik olarak tedavi başladıktan sonraki ilk 3 ayda görülmektedir. İnterferon tedavisine başlamadan önce hastalara mutlaka fundus muayenesi yapılmalı ve diğer iskemiye artırabilecek diya-

betes mellitus ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıklar sorgulanmalı ve eğer bir bulgu tespit edilirse ya tedavi hiç başlanmamalı yada sık kontrol altında interferon tedavisi başlanmalıdır. Çoğunlukla tedavi kesildikten sonra retinopati tamamen gerilemiş olsa da çok nadir de olsa bizim olgumuzda da olduğu gibi uzun süre sebat eden hastalar da vardır.

KAYNAKLAR

1. Quesada JR, Talpaz M, Rios A, et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients. A review. *J Clin Oncol* 1986;4:234-43.
2. Baron S, Tying SK, Fleischmann VR, et al. The interferons: mechanism of action and clinical applications. *JAMA* 1991;266:1375-83.
3. Kawano T, Shigehiro M, Uto H, et al. Retinal complications during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996;91:309-13.
4. Ikebe T, Nakatsuka K, Gono M, et al. A case of retinopathy induced by intravenous administration of interferon. *Folia Ophthalmol Jpn* 1990;41:2291-6.
5. Köse Ş, Türken M, Kuzucu L, ve ark. Kronik hepatit B ve hepatit C hastalarında pegile interferon alfa tedavisi öncesi ve sonrası göz bulguları. *Viral Hepatoloji Dergisi* 2014;20:10-5.
6. Kashif M, Saleem MK, Farooka IK, et al. Incidence of retinopathy in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha 2a and ribavirin combination therapy. *Pak J Med Sci* 2015;31:174-7.
7. Tsoumani A, Theopistos V, Katsanos K, et al. Treatment and non-treatment related ocular manifestations in patients with chronic hepatitis B or C. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1123-31.
8. O'Day R, Gillies MC, Ahlenstiel G. Ophthalmologic complications of antiviral therapy in hepatitis C treatment. *World J Gastroenterol* 2013;19:8227-37.
9. Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M, Sato S. Interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:323-5.
10. Jain K, Lam WC, Waheeb S, et al. Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1171-3.
11. Guyer DR, Thiedeman J, Yannuzzi LA, et al. Interferon-Associated Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1993;111:350-6.
12. Chambers RB, Downie A, Foote B, Davidorf FH. Interferon alfa-associated retinopathy. *J Am Osteopath Assoc* 1997;97:43-5.
13. Sugano S, Tokuya S, Watanabe M, et al. Retinal complications and plasma C5a levels during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2441-4.
14. Tokai R, Ikeda T, Miyaura T, Sato K. Interferon-associated retinopathy and cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1077-9.
15. Nishiwaki H, Ogura Y, Miyamoto K, et al. Interferon alfa induces leukocyte capillary trapping in rat retinal microcirculation. *Arch Ophthalmol* 1996;114:726-30.
16. Nadir A, Amin A, Chalisa N, van Thiel DH. Retinal vein thrombosis associated with chronic hepatitis C. a case series and review of the literature. *J Viral Hepat* 2000;7:466-70.
17. Nishiguchi S, Shiomu S, Enomoto M, et al. Does ascorbic acid prevent retinopathy during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C? *J Gastroenterol* 2001;36:486-91.