

Thalassemili Hastalarda İşitme Kaybı

Sinan TİLKİ*, Bülent DİZDARLI**, Gülsen BOZKURT***, M. Mazhar ÇELİKÖYAR****

- * Şişli Etfal Hastanesi KBB Kliniği, İSTANBUL
 ** KKTC Lefkoşe Dr. Burhan Nalbantoğlu Hastanesi KBB Kliniği, LEFKOŞE
 *** KKTC Lefkoşe Dr. Burhan Nalbantoğlu Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, LEFKOŞE
 **** İstanbul Cerrahi Hastanesi KBB Bölümü, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada talassemili hastalardaki işitme kaybı araştırıldı. Çalışmaya 35 hasta dahil edildi. Yirmi (%57.1) hastada işitme normal sınırlarda, 7 (%20)'sinde iletim tipi işitme kaybı, 5 (%14.5)'inde mikst tipte ve 3 (%8.8) hastada da sensörineural tipte işitme kaybı saptandı. Bu çalışma, Desferrioksamine (DFO)'nin yol açtığı odituar nörotoksititeyi ve talassemili hastalarda bu komplikasyonun teşhis ve tedavisi için periyodik odyolojik kontroller gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İşitme kaybı, talassemia intermedia (TI), homozigot beta talassemia (TM), desferrioksamine.

ABSTRACT

HEARING LOSS WITH THALASSAEMIC PATIENTS

The objective of this study is to investigate hearing losses in thalassaemic patients. This study was conducted on 35 thalassaemic patients. Twenty patients (57.1%) were found to have normal hearing, seven patients (20%) conductive type, five patients (14.5%) had mixed type and 3 patients (8.8%) had pure sensorineural hearing loss. This study confirms the Deferoxamine (DFO) induced auditory neurotoxicity and the necessity of periodical audiology control of thalassaemic patients for prompt diagnosis and management of this complication.

Key Words: Hearing loss, talassemia intermedia (TI), homozygous beta -thalassemia (TM), desferrioksamine.

GİRİŞ

Thalassaemialar Kıbrıs ve diğer Akdeniz ülkelerinde en yaygın ailevi kan bozukluklarından ve majör bir sağlık problemidir. Kıbrıs'ta hem Türk hem de Yunan popülasyonunda insidansı %16-18 arasındadır ve muhtemelen dünyada en yüksektir (1). Talassemiler hemoglobülin molekülündeki bir ya da daha çok alt grup globülin sentezinin yokluğu ya da azalması ile karakterli kalıtsal hemolitik anemidir (2,3).

Thalassemia majör; beta gen zincirindeki defekt sonucu ortaya çıkar ve ciddi anemiyle seyrederek (1). İlk yaşın ortalarında ağır hemolitik anemi ve belirgin hepatosplenomegali gelişmesiyle tablo ortaya çıkar. Yetersiz transfüzyon alan hastalarda kemik iliğinde ve ekstremiteler bölgelerinde aşırı eritropoeze bağlı hipertrofi oluşur. Kemikler incelir ve patolojik kırıklar oluşabilir. Talassemia minör; beta-talassemianın heterozigot şeklidir, hafif anemi dışında hastalar asemptomatiktir. Talas-

mia majörlü hastaların yaklaşık %10'unu 7-10 g/dl hemoglobinle kan transfüzyonunu gerektirmeden yaşamlarını devam ettirirler. Bu hastalar Thalasse-mia intermedia olarak tanımlanmaktadır.

Alfa thalassemlialar; alfa geninin delesyonu sonucunu oluşturur. Hastaların büyüme ve gelişmeleri normaldir, 10 g/dl civarında hemoglobinle karakterli hafif derecede anemi vardır. Thalasse-mia hastalığında tedavinin temeli çöktürülmüş eritrosit süspansiyonu verilmesidir. Tekrarlayan kan transfüzyonu yapılan thalassemik hastalarda ileri derecede demir yükü oluşmakta ve yaşamın erken döneminde hemokromatozis semptomları ortaya çıkmaktadır. Devamlı transfüze edilme durumunda olan hastalarda gelişecek hemokromatoza karşı demir bağlayan şelatlayıcı ajanlar (Desferrioksamine) kullanılır. Desferrioksamine yüksek dozda kullanılması bu hastalarda prognozu dramatik bir şekilde iyileştirmiştir (4,3). Desferrioksamine sistematik olarak iyi tolere edilmesine rağmen, ototoksitesite ve oküler toksisitesi pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (3,4,5).

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma 1992-1994 yılları arasında Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde Lefkoşe Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi'ne bağlı Thalasse-mia Merkezi'nde yapılmıştır. Tüm thalasse-mili hastalar 1989 yılından beri bu merkezde takip edilmektedir. Hastaların tanısı Hematoloji ve Genetik uzmanlarınca klinik veriler yanısıra, yapılan kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi tetkikleriyle kesinleştirilmiştir. Çalışmaya toplam 35 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 19'u (%54.2) erkek, 16'sı (%45.7) kız olup yaşları 9-39 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 15 olarak bulunmuştur. Thalasse-mia majör tanısı 31 hastaya konulurken, 4 hastaya Thalasse-mia intermedia tanısı konuldu. Thalasse-mia majörlü hastalara subkutan infüzyon pompalarıyla 40 mg/kg desferrioksamine, demir bağlayıcı şelatlayıcı olarak verildi. Thalasse-mia intermediateli hastalara ne transfüzyon ne de desferrioksamine verildi.

Hastaların otolojik anamnezi alınıp komple KBB muayenesi yapıldı. Hastalara otoskopik incelemeyi takiben Amploid 455 model odyogramla pür ton hava ve kemik yolu ölçümü yapıldı. Pure ton odyometrik incelemede 250-8000 Hz'lik frekanslardaki eşik değerleri araştırıldı. Amploid A 720 model timpanogramla impedansmetrik incelemeler yapıldı.

BULGULAR

Thalasse-mia majörlü (TM) hastalarda ortalama Hb değeri 8.3g/dl (7.3-10g/dl) iken intermediate (IM) grupta ortalama Hb değeri 9g/dl (8.3-9.9g/dl) bulundu. Ortalama ferritin thalasse-mia majörlü grupta 1179 ng/ml, intermediate grupta ise 1230 ng/dl bulunmuştur. Hastaların 20'sinde (%62.5) kan transfüzyonunu gerektirmeyen, 7-11mg arasında hemoglobin değerleri elde edildi. Ondört hastaya yılda 250 ml/kg'dan fazla kan transfüzyonu gerektiği için splenektomi yapılmıştır.

Yapılan odyometrik inceleme sonucunda 20 (%57.1) hastada işitme normal sınırlarda bulunurken 7 (%20) hastada iletim tipi, 5 (%14.5) hastada mikst tipte işitme kaybı ve 3 (%8.8) hastada sensörinöral tipte işitme kaybı saptandı (Tablo 1).

Sensörinöral işitme kayıplı hastaların odyogramlarında yüksek frekanslarda progressiv kayıp gösteren uniform trend görüldü (Şekil 1). Bu hastaların ikisi asemptomatik iken, bir tanesi ise semptomatiktir. İmpedansmetrik testler sonucundan yüksek statik komplianslı, normal şekilli, düşük amplitüdü ve normal basınçlı timpanogramlar izlendi. Timpanogram yapılan 70 kulağın 10'unda (%14) negatif orta kulak basıncı saptandı.

TARTIŞMA

Son yıllarda iç kulak ve retina gibi farklı organlardaki DFO toksisitesiyle ilgili pek çok yayın yapılmıştır (7,8). Thalasse-mialı hastalarda normal Hb seviyesini devam ettirmek için düzenli aralıklarla kan transfüzyonu yapılması, kemik anomalilerini ve genel sağlık durumunu iyileştirmek için uzun süreden beri yapılmaktadır (3,8,9). Transfüzyonlardan sonra demir büyük miktarda makrofajlarda toplanıp, çoğunlukla klinik belirti vermeyebilir. Devamlı transfüzyon yapılırsa hemosiderozis oluşur. Başlangıçta deride pigmentasyon vardır. Kalp, böbrek ve karaciğerde oksidatif hasara sebep olan Fe birikimi zamanla oluşmaktadır (3).

Kardiyak ölüm sıklıkla adölesanlarda ve erken erişkin dönemde şelatlayıcı ajanlar kullanılmayıp,

Tablo 1. DFO ototoksitesisi için risk faktörleri.

Yaş
Doz
Serum ferritin konsantrasyonu
Aylık DFO miktarı
Komplians

demir vücuttan uzaklaştırılmadıkça görülür (3,9). Kalp kasında demir birikimi yaşamın erken yıllarında konjestif kalp yetmezliği sonucu ölüme sebep olmaktadır. Bronz diyabet olarak adlandırılan hemokromatozise karşı hala en etkili şelatlayıcı ajan olarak kabul edilebilir minimal yan etkilerine rağmen, yüksek dozda desferrioksamine önerilmektedir (4).

Pek çok araştırmacı talassemili hastalarda normal adenoid hipertrofi kişilerden daha sık iletim tipi işitme kaybı olduğunu bildirmiştir (4). Yapılan temporal kemik CT incelemelerinde orta kulak kemikçiklerinde herhangi bir değişiklik gösterilememiştir (6). Fakat sensorinöral işitme kaybı nadiren gelişmektedir (4,10). Son yıllarda iç kulak ve retina gibi farklı organlardaki DFO toksisitesiyle ilgili pek çok yayın yapılmıştır (7,8).

De Virgillis (9) ilk olarak 1979'da talassemia majörle ilişkili sensorinöral işitme kaybını bildirmiştir. Demir birikiminin; kokleanın dış saçlı hücrelerine zarar verebileceği ve bununda ferritin ototoksitesine bağlı olabileceği düşünülmüştü. Fakat desferrioksamine sebep olan faktör değildi, çünkü hastalar bu ilacı kullanmıyordu.

Shirane (11) akut desferrioksamine verilmesiyle ototoksitesite olabileceğini göstermiştir ve ototoksik etkisini kokleada hipoksi meydana getirmesiyle açıklamıştır.

Marsh (12) talassemia intermedialı hastalarda reversibl tinnutus bildirmiştir. Tinnutus açıkça desferroksamine tedavisiyle ilişkili bulunmuş ve ilaç kesildikten sonra semptomlar ortadan kalkmış, ya-

pılan odyometrik tetkikler sonucunda işitme kaybı saptanmamıştır (4,12).

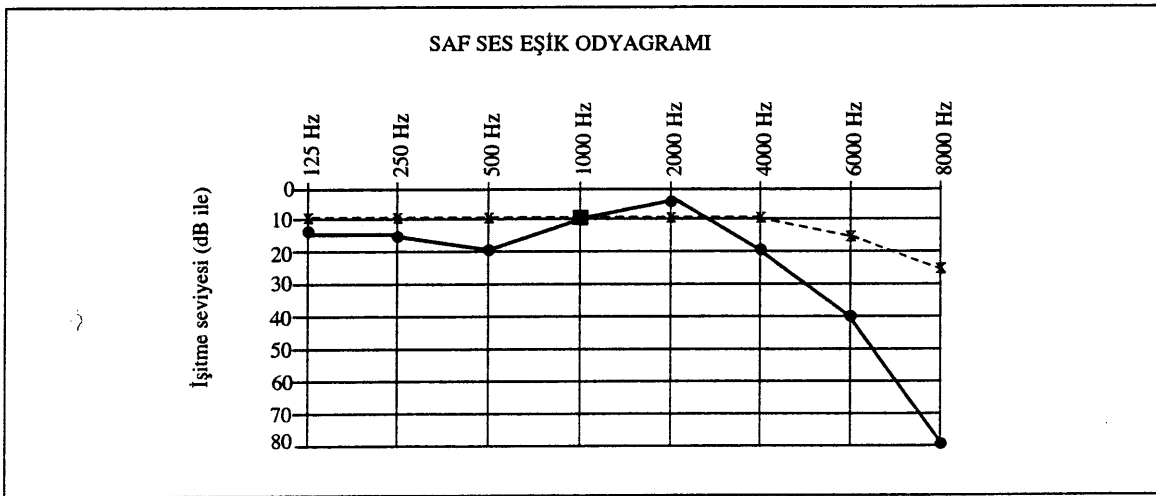
Desferrioksamine'nin ototoksik etki mekanizması hala açık değildir, çünkü ototoksitesite için henüz hayvan modeli oluşturulamamıştır (4).

Sensorinöral işitme kaybı (SNİK) gelişimi serum ferritin seviyesi, DFO dozu, hastanın yaşı ve muhtemelen de iç kulağın lokal durumu gibi pek çok faktörün kombinasyonudur ve DFO ototoksitesinin gelişmesine katkıda bulunurlar (2,4,7,8).

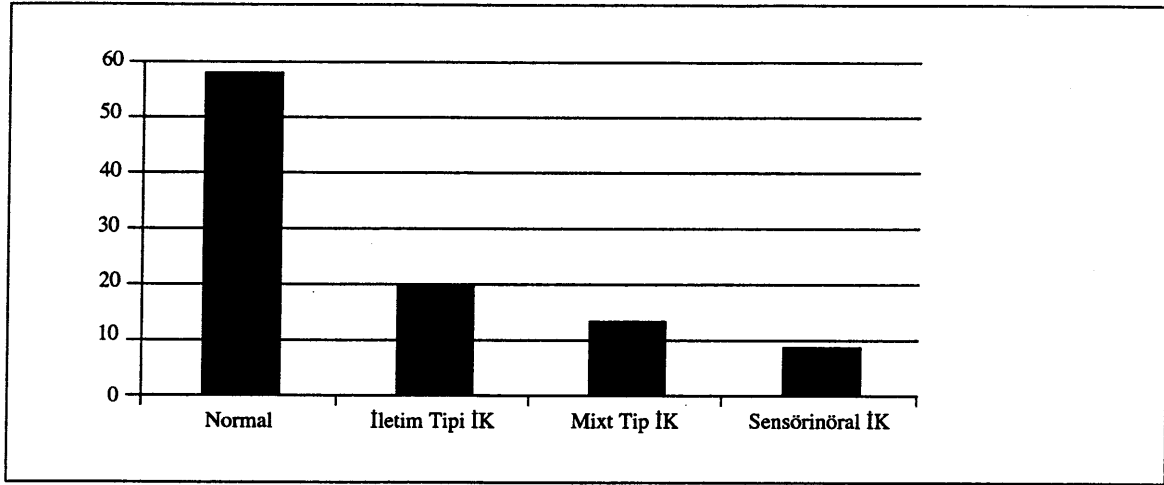
Literatürde talassemialı hastalarda ototoksitesite %38 ile %71 arasında bildirilmiştir (13).

Demir fazlalığı iç kulaktaki saçlı hücrelere zararlıdır ve bundan dolayı ferritin ototoksitesiden sorumludur (2). Yapılan hayvan çalışmalarında DFO uygulanmasıyla oluşan koklear ototoksitesite akut ve yüksek dozda uygulanmayla görülebilmektedir (5,6). Halbuki hemodiyalize giren hastalardaki renal yetmezlik DFO ototoksitesitesinden de muhtemelen sorumludur (4,7,8).

Düşük dozda transfüzyon yapılan hastalarda ciddi kemik değişiklikleri ve bu arada orta kulak kemik iliğinde değişiklik bulguları saptanmıştır. Halbuki yüksek dozda transfüzyon yapılan grupta kemik değişikliklerine daha az oranda karşılaşılmıştır (10). Desferrioksamine'in talassemi gibi kan transfüzyonuna bağımlı genç hastalardaki bir diğer toksik etkisi ani işitme kaybı oluşturmalarıdır (5). Yüksek dozda desferrioksamine tedavisi alan hastalarda ani işitme kaybı oluşturabilir ve bu sıklıkla akut görme kaybıyla beraberdir (5,8). Sensorinöral işitme kaybı (SNİK) 30dB'den 100dB'e ka-



Şekil 1. Desferrioksamine bağlı sensorinöral işitme kaybı olan H.A.'nin odyogramı



Şekil 2. Thalasaemialı hastalardaki odyolojik sonuçların dağılımı

dar olabilir, çoğunlukla yüksek frekansları tutar ve işitme kaybı kalıcıdır (14).

Pek çok çalışmada DFO ototoksisitesi için risk faktörleri saptanmıştır (Tablo1) (2,5).

Çalışmaya alınan 35 hastadan, sensörinöral işitme kaybı saptanan 3 (%8.8) hastayla, mikst tip-te işitme kaybı gelişen 5 (%14.5) hastada desferrioksamine tedavisi kesilmişti, fakat işitme kaybı geri dönmemişti. Sensörinöral işitme kayıplı hastaların odyogramlarında yüksek frekanslarda progresif kayıp gösteren uniform trend görüldü (Şekil 1). Bu bulgular Albera ve arkadaşları (2) ile uyum gösteriyordu. Bu hastaların ikisi asemptomatik iken, bir tanesi ise semptomatikti. İmpedansmetrik testler sonucundan yüksek statik komplianslı, normal şekilli, düşük amplitüdü ve normal basınçlı timpanogramlar izlendi. Bu bulgular Önerci (6) ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer bulundu. Rutin odyometrelerle işitme eşiklerini takip etmek önerilmektedir ve bu ABR testinden daha duyarlıdır (7). Ototoksisite gelişme belirtileri oluşunca desferoksamine tedavisi kesilir ya da azaltılır (4,6,7,14).

KAYNAKLAR

1. Baysal E, Indrak G, Bozkurt A. The β -Thalassaemia mutations in the population of Cyprus Br. J Haematol (ENGLAND) 1992; 81: 607-9.
2. Albera R, Pia F, Morra B, et al. Hearing loss and deforaksamine in homozygous beta-thalasemia. Audiology 1988; 27: 207-14.
3. Wyngaarden JB, Smuth LH, Bennett, JC. CECIL: Textbook of Medicine 1992; 877-84.
4. Kanno H, Yamanobe S, Leonard P, et al. The Ototoxicity of Deferoxamine Mesylate. Am J Otolaryngol (USA) 1995; 16(3): 148-52.

5. Guerin A, London G, Marchais S, et al. Acute deafness and desferrioxamine. Lancet 1985; 2: 39-40.
6. Önerci M, Aslan S, Gümruk S, et al. Audiologic and impedancemetric findings within thalassaemic patients. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1994; 28(3): 167-72.
7. Kontzoglou G, Koussi A, Tsatra J, et al. Sensorineural hearing loss in children with thalassemia major in Northern Greece Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1996; 35(3): 223-30.
8. Oliveri NF, Buncic JR, Chewe et al: Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous desferamine infusions, NEJM 1986; 314: 869-73.
9. De Virgillis S, Argioli F, Sanna G, et al. Auditory involvement in Thalassaemia major. Acta Haematol 1979; 61: 209-15.
10. Hazell JVP and Modell CB ENT complications in thalassaemia major. J Laryngol Otol 1976; 90: 877-81.
11. Shirane, M and Harrison RV (1987) The effects of desferroxamine mesylate and hypoxia on the coclea. Acta Otolaryngol 1987; 104: 99-107.
12. Marsh M N, Holbrook I B, Clark C, et al. Tinnitus in a patients with beta-thalassaemia intermedia on long-term treatment with deferrioksamine. Postgrad Med J 1981; 57: 582-4.
13. Baysal E, Kleanthous M, et al. Alpha-Thalassaemia in the population of cyprus. Br J Haematol (ENGLAND) 1995; 89(3): 496-469.
14. Gallant T, et al. Serial studies of auditory neuroxi-city in patients receiving deferoxamine therapy, Am J Med 1987; 83: 1085.

Yazışma Adresi:

Dr. Sinan TILKI

Şişli Etfal Hastanesi KBB Kliniği

Şişli/İSTANBUL