

Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanılan Tenofovir Disoproksil Fumarat Ve Entekavirin Vestibülokoklear Toksisitesinin Klinik Olarak Araştırılması

Ömer Şahin¹, Serdar Gül¹, Nuray Bayar Muluk², Burak Mustafa Taş², Musa Azman³

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., Kırıkkale, TÜRKİYE

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları A.D., Kırıkkale, TÜRKİYE

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları A.D. Odyoloji Ünitesi, Kırıkkale, TÜRKİYE

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Dr. Ömer ŞAHİN

GİRİŞ

- Nükleoz(t)it analogları, kronik hepatit B (KHB) tedavisinde kullanılan temel ilaç grubudur.
- Tenofovir ve Entekavir, tedavide ilk seçenek oral antiviral ilaçlar *.
- NA alan çok sayıda KHB hastası göz önüne alındığında, bu ilaç grubunun yan etkileri ve sistemler üzerine potansiyel toksisiteleri önemli bir tıbbi sorundur.

* J Gastroenterol Hepatol. 2014 Mar;29(3):428-34. doi: 10.1111/jgh.12499.

GİRİŞ

- Literatürde NA'ların; yorgunluk, karın ağrısı, baş ağrısı, miyopati, nöropati, laktik asidoz gibi yan etkileri ile mitokondriyal, böbrek ve kemik toksisiteleri bildirilmiştir */**.
- NA'ların vestibülokloklar sistem üzerine toksisite verileri ise son derece kısıtlıdır.
- Bu çalışmada KHB tanılı, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya entekavir (ETV) tedavisi alan hastalarda tedaviye bağlı vestibülokloklar toksisitenin klinik olarak araştırılması amaçlandı.

* J Gastroenterol. 2020 May;55(5):496-514. doi: 10.1007/s00535-020-01680-0.

** J Gastroenterol Hepatol. 2014 Mar;29(3):428-34. doi: 10.1111/jgh.12499.

GEREÇ ve YÖNTEM

- Bu çalışma, gözlemsel ve vaka-kontrol türü bir araştırma.
- Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ile Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 15/06/2023-15/04/2024 tarihleri arasında gerçekleştirildi.
- Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 20.06.2023, sayı: 2023/06).
- Kırıkkale Üniversitesi BAP birimi tarafından 2023/134 proje numarasıyla finansal olarak desteklendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

- Toplam 150 kişi çalışmaya dahil edildi.
- Poliklinik takipli, KHB tanılı olup
 - TDF tedavisi alan 50 kişi (25 erkek, 25 kadın)
(y. o: 52.44 ± 8.10 yıl, i. k. s. o: 9.68 ± 4.51 yıl)
 - ETV tedavisi alan 50 kişi (25 erkek, 25 kadın)
(y. o: 54.48 ± 8.89 yıl, i. k. s. o: 10.66 ± 5.02 yıl)

çalışma grubu
- Kronik hastalığı bulunmayan 50 kişi (25 erkek, 25 kadın) (y. o: 51.28 ± 9.46 yıl) \Rightarrow kontrol grubu

GEREÇ ve YÖNTEM

Dahil Edilme Kriterleri

- Çalışma grubunun araştırmaya dahil edilme kriterleri;
 - 18-65 yaş arasında olmak,
 - KHB tanılı olup TDF veya ETV tedavisi almaktır.
- Kontrol grubunun araştırmaya dahil edilme kriterleri;
 - 18-65 yaş arasında olmak,
 - Fizik muayene bulgularının normal olması,
 - İşitme ve vestibüler fonksiyonlarının normal sınırlarda olmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dışlama Kriterleri

- Çalışma grubunun araştırmadan dışlama kriterleri;
 - 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olmak,
 - Hikayesinde geçirilmiş kulak operasyonu, travma, işitme kaybı, uzun süreli gürültü maruziyeti, ototoksik ilaç kullanımının olması,
 - Muayenesinde akut- kronik otitis media, kulak zarı perforasyonu, otit sekeli bulgularının olması,
 - KHB dışında kronik hastalık tanısının olmasıdır (DM, KBH, SVH, MS, parkinson, meniere, vertigo gibi).
- Kontrol grubunun araştırmadan dışlama kriterleri yukarıdaki kriterlere ek olarak;
 - Vestibüler muayenelerinin normal olmaması
 - Kronik hastalık tanısının olmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Yöntem

- Çalışma ve kontrol grubundaki katılımcıların tıbbi hikayeleri alındıktan sonra, fizik muayeneleri yapıldı.
- Sonrasında, Odyoloji Ünitesi'nde saf ses odyometrisi, TEOAE ve VHIT uygulandı.
- Hastaların ve kontrol grubunun test verileri kaydedilerek karşılaştırmaları yapıldı.
- Odyolojik testlerin değerlendirilmesinde Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü (ANSI-1969) standartları kullanıldı*.
- İstatistik analizler SPSS versiyon 20.0 yazılımı (IBM Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

* Green DS. Pure tone airconduction testing. In: Katz J, ed. Handbook of Clinical Audiology. 2nd ed. Baltimore: Waverly Press; 1983:98-108.

BULGULAR

Saf Ses Odyometri Sonuçları

➤ Kontrol grubundaki kişilerde işitme kaybı saptanmadı,

-TDF tedavisi alan grupta 13 kişide (%26) (9 SNIK, 3 İTİK, 1 MİKST)

-ETV tedavisi alan grupta 8 kişide (%16) (6 SNIK, 1 İTİK, 1 MİKST)

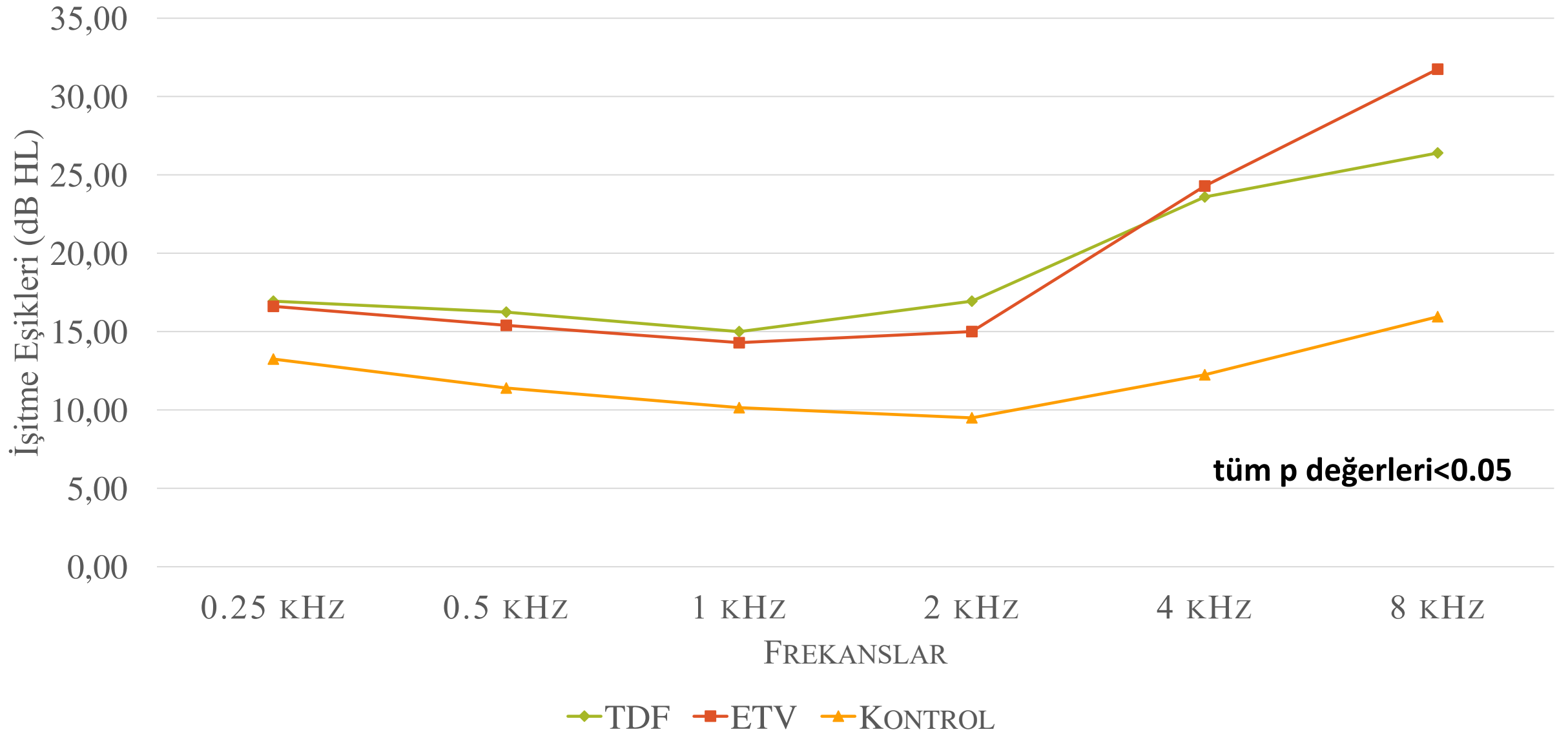
} işitme kaybı tespit edildi.

➤ TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda saptanan işitme kayıplarının;

-%90.4'ü hafif derecede iken, %9.6'sı ise orta derecede idi.

BULGULAR

- TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de SNİK saptanan kişi sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla $p:0.003$; $p:0.045$, Fisher's Exact testi).
- TDF ve ETV tedavisi alan gruplar kıyaslandığında ise, SNİK saptanan kişi sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, Fisher's Exact testi).

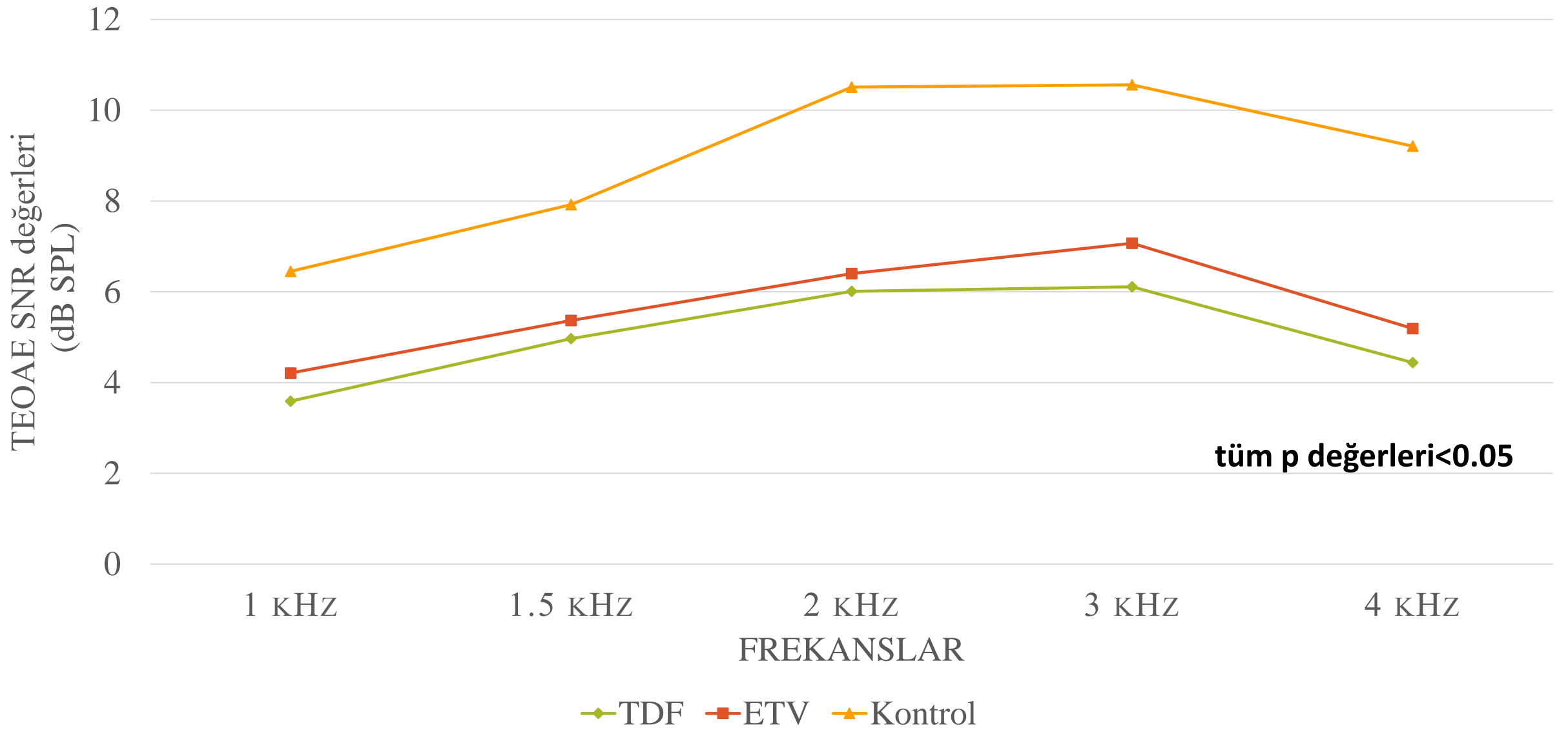


Şekil 1. Çalışma popülasyonunun test edilen her bir frekanstaki hava yolu eşik değerleri

BULGULAR

Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon Test Sonuçları

- Kontrol grubundaki kişilerin tamamında (50 kişi) (%100),
 - TDF tedavisi alan grupta 32 (%64) kişide,
 - ETV tedavisi alan grupta ise 35 (%70) kişide,
- TEOAE pozitif ($p < 0.001$, Kruskal Wallis testi)
- TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda TEOAE pozitif kişi sayısı (sırasıyla 32; 35 kişi) kontrol grubuna göre (50 kişi) istatistiksel olarak anlamlı derece düşük bulundu (sırasıyla $p < 0.001$; $p < 0.001$).
 - TDF ve ETV tedavisi alan gruplar kıyaslandığında ise TEOAE pozitif kişi sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: 0.89$).



Şekil 3. Çalışma popülasyonunun test edilen her bir frekanstaki TEOAE SNR değerleri

BULGULAR

Video Head Impulse Test Sonuçları

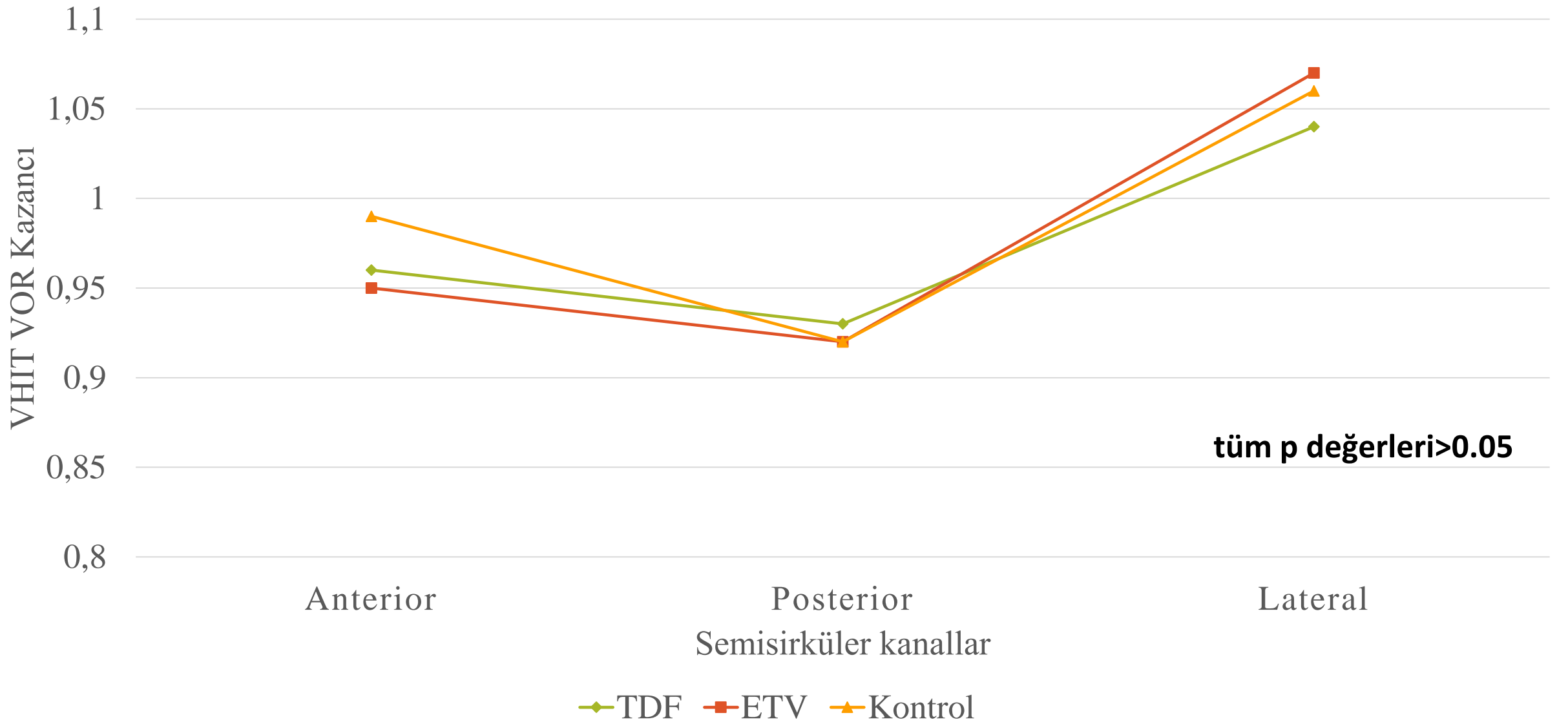
- Kontrol grubunda 3 (%6) kişide,
- TDF tedavisi alan grupta 5 (%10) kişide,
- ETV tedavisi alan grupta ise 8 (%16) kişide

patolojik VHIT mevcut (p:0.26, Ki-kare testi).

➤ TDF ve ETV tedavisi alan grupların ve kontrol grubunun test edilen her bir SSK'daki

- VOR kazanç değerlerinin ortalamaları ve
 - VOR kazanç asimetri yüzdelerinin ortalamaları
- ayrı ayrı karşılaştırıldı,

tüm p değerleri > 0.05, Kruskal Wallis testi.



Şekil 4. Çalışma popülasyonunun test edilen her her bir SSK'daki VOR kazanç değerleri

BULGULAR

Video Head Impulse Test Sonuçları

- TDF tedavisi alan grupta 14 (%28) kişide,
- ETV tedavisi alan grupta 13 (%26) kişide,
- Kontrol grubunda ise 3 (%6) kişide

en az bir SSK'da overt sakkad saptandı
(p:0.01, Ki-kare testi).

- TDF tedavisi alan grupta 23 (%46) kişide,
- ETV tedavisi alan grupta 28 (%56) kişide,
- Kontrol grubunda ise 14 (%28) kişide

en az bir SSK'da covert sakkad saptandı
(p:0.01, Ki-kare testi).

SONUÇ

- Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, TDF veya ETV tedavisi alan KHB hastalarında vestibülokoklear toksisitenin klinik araştırılmasının yapıldığı ilk çalışmadır.
- TDF ve ETV tedavisi alan gruptaki hastaların kontrol grubuna göre;
 - test edilen tüm frekanslarda işitme eşikleri anlamlı derecede daha yüksek,
 - TEOAE yanıtları anlamlı derecede daha düşük saptanırken,
 - vestibüler kayıpları ise daha sınırlı idi.
- Koklear ve vestibüler toksisiteler kıyaslandığında, koklear toksisiteler daha ön planda bulundu.

SONUÇ

- Çalışmamızdaki test verileri; TDF ve ETV tedavilerinin hem koklear hem vestibüler fonksiyon kaybı yaptıklarını, ototoksik ilaçlar olduğunu destekler niteliktedir.
- TDF veya ETV tedavisi başlanacak olan KHB tanılı hastalara hem tedavi öncesinde hem tedavilerinin devamında belirli periyotlar ile işitme ve vestibüler düzeylerinin kontrol edilmesi gerektiği kanaatine varıldı.
- İşitme ve vestibüler fonksiyonların takibi için basit, kısa süren ve objektif yöntemler olan odyometri, otoakustik emisyon ve VHIT testlerinin uygulanabileceği düşünüldü.

TEŞEKKÜRLER