



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE KULLANILAN
TENOFVİR DİSOPROKSİL FUMARAT ve ENTEKAVİRİN
VESTİBÜLOKOKLEAR TOKSİSİTESİNİN KLİNİK OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Dr. ÖMER ŞAHİN

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2024



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİNDE KULLANILAN
TENOFVİR DİSOPROKSİL FUMARAT ve ENTEKAVİRİN
VESTİBÜLOKOKLEAR TOKSİSİTESİNİN KLİNİK OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Dr. ÖMER ŞAHİN

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. SERDAR GÜL

KIRIKKALE

2024

TUTANAK

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütölmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Ömer ŞAHİN'in "Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan tenofovir disoproksil fumarat ve entekavirin vestibülokoklear toksisitesinin klinik olarak araştırılması" konulu tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesinin 4. fıkrası gereğince uzmanlık öğrencisinin tez savunması alınarak tezi incelenmiştir. İnceleme neticesinde Araştırma Görevlisi Dr. Ömer ŞAHİN, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 16.05.2024

Prof. Dr. Birgöl KAÇMAZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Başkanı
ÜYE

Prof. Dr. Serdar GÖL
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji A.D. Öğr. Üyesi
ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Ayşegöl TUNA
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji A.D. Öğr. Üyesi
ÜYE

TEŞEKKÜR

Çalışmamda bana yön gösteren, destek ve emeklerini esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Serdar GÜL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca öğretilerinden fazlasıyla istifade ettiğim, her anlamda desteklerini esirgemeyen, bilgileriyle bana ışık tutan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum kıymetli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Birgül KAÇMAZ, Sayın Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ, Sayın Prof. Dr. Ergin AYAŞLIOĞLU AÇIKGÖZ, Sayın Uzm. Dr. Ayşegül Tuna ve üzerimde emeği geçen tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Tezi hazırlamamda desteklerini esirgemeyen KBB öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Nuray Bayar MULUK, Sayın Uzm. Dr. Burak Mustafa TAŞ'a, odyometrist Musa Azman'a;

Sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Sümeyra'ya, annem, babam ve kardeşlerime;

Her zaman bana destek olup, uzmanlık eğitimimi keyifli ve unutulmaz hale getiren tüm Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji asistanlarına;

Birlikte çalışmaya başladığımız ilk günden itibaren bilgi ve becerilerime katkı sağlayan tüm Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına;

Tüm yardımları için teşekkür ederim. İyi ki varsınız...

İÇİNDEKİLER

TUTANAK	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit B Virüsü.....	3
2.1.1. Hepatit B Tarihçesi.....	3
2.1.2. Hepatit B Virüsünün Özellikleri	3
2.1.3. Viral Genomun Yapısı	4
2.1.4. Virüsün Replikasyonu	5
2.1.5. HBV Genotipleri	6
2.1.6. Hepatit B Epidemiyolojisi	7
2.1.7. Hepatit B Bulaş Yolları	8
2.1.8. Hepatit B İmmünpatogenezi.....	9
2.1.9. Klinik Belirtiler ve Prognoz	10
2.1.10. Tanı.....	15
2.1.11. Tedavi.....	19
2.2. Kulak Anatomisi	24
2.3. İşitme Fizyolojisi.....	25

2.3.1. Ses Dalgası ve Özellikleri	26
2.3.2. Dış Kulak Fizyolojisi	26
2.3.3. Orta Kulak Fizyolojisi	26
2.3.4. İç Kulak Fizyolojisi	27
2.3.5. Santral İşitsel Yol	29
2.4. İşitme Kayıpları	30
2.4.1. İşitme Kayıplarının Sınıflandırılması	30
2.4.2. İşitme Kayıplarının Derecelendirilmesi	32
2.5. İşitmenin Değerlendirilmesinde Saf Ses Odyometri ve Otoakustik Emisyon Testlerinin Kullanımı	33
2.5.1. Saf Ses Odyometrisi	33
2.5.2. Otoakustik Emisyon	34
2.6. Vestibüler Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi	37
2.6.1. Periferik Vestibüler Sistem	38
2.6.2. Santral Vestibüler Sistem	43
2.7. Vestibüler Sistemin Değerlendirilmesinde Video Head Impulse Testinin Kullanımı	44
2.8. Vestibülokoklear Toksisite	46
3. GEREÇ ve YÖNTEM	48
3.1. Etik Kurul Onayı	48
3.2. Bilimsel Araştırma Proje Desteği	48
3.3. Araştırmanın Şekli	48
3.4. Çalışma Popülasyonu ve Araştırma Yöntemi	48
3.5. Testler	50
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	53

4. BULGULAR.....	54
4.1. Çalışma Popülasyonunun Demografik Özellikleri.....	54
4.2. Saf Ses Odyometri Testi Sonuçları	55
4.3. Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon Test Sonuçları	62
4.4. Video Head Impulse Test Sonuçları.....	67
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇLAR	90
KAYNAKLAR	93



KISALTMALAR LİSTESİ

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği

AFP: Alfa Fetoprotein

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

APASL: Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği

cccDNA: Kovalent kapalı sirküler DNA

dB: Desibel

DPOAE: Distortion product (Distorsiyon ürünü) otoakustik emisyon

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

ETV: Entekavir

GGT: Gamma Glutamil Transferaz

HAI: Histolojik Aktivite İndeksi

HAV: Hepatit A virüsü

HBcAg: Hepatit B kor antijeni

HBeAg: Hepatit B e antijeni

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV: Hepatit B virüsü

HCC: Hepatoselüler Kanser

HCV: Hepatit C virüsü

HDV: Hepatit D virüsü

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HL: Hearing level

HY: Hava yolu

Hz: Hertz

İTİK: İletim tipi işitme kaybı

KY: Kemik yolu

NA: Nükleoz(t)it analogları

NTCP: Sodyum taurokolat ortak taşıyıcı polipeptid

OAE: Otoakustik emisyon

ORF: Open reading frame

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

pgRNA: Pregenomik RNA

rcDNA: Gevşek sirküler çift sarmallı DNA

SFOAE: Stimulus frekans otoakustik emisyon

SNİK: Sensörinöral tip işitme kaybı

SNR: Sinyal gürültü oranı

SOAE: Spontan otoakustik emisyon

SSK: Semisirküler kanal

SSO: Saf ses ortalaması

TAF: Tenofovir alafenamid

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat

TEOAE: Transient evoked (Geçici uyarılmış) otoakustik emisyon

VHIT: Video head impulse test

VOR: Vestibülo-oküler refleks

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.1. Kronik hepatit B enfeksiyonunun fazları ve özellikleri	14
Tablo 2.1.2. EASL kılavuzuna göre kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda antiviral tedavi kesilme önerileri.....	24
Tablo 2.4.1. ANSI'nın işitme kaybı derecesi sınıflandırması.....	32
Tablo 3.5.1. ANSI'nın işitme kaybı derecesi sınıflandırması.....	51
Tablo 4.1.1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri ve ilaç kullanım süreleri	54
Tablo 4.2.1. Çalışma popülasyonunun hava yolu ve kemik yolu saf ses ortalamaları değerlerine göre işitme kaybı analizi	55
Tablo 4.2.2. Çalışma ve kontrol grubunun hava yolu ve kemik yolu saf ses ortalamaları	57
Tablo 4.2.3. Cinsiyetlere göre hava yolu ve kemik yolu saf ses ortalamaları	58
Tablo 4.2.4. Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre hava yolu ve kemik yolu saf ses ortalamaları.....	59
Tablo 4.2.5. Çalışma ve kontrol grubunun test edilen her bir frekanstaki hava yolu ve kemik yolu eşik değerleri	60
Tablo 4.3.1. Çalışma ve kontrol grubunun TEOAE verileri	62
Tablo 4.3.2. Çalışma grubunun TEOAE mevcudiyetine göre ilaç kullanım süreleri	63
Tablo 4.3.3. Çalışma grubunun TEOAE mevcudiyetine göre yaş ortalamaları.....	63
Tablo 4.3.4. Cinsiyetlere göre TEOAE verileri.....	64
Tablo 4.3.5. Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre TEOAE verileri.....	64
Tablo 4.3.6. Çalışma ve kontrol grubunun test edilen her bir frekanstaki TEOAE SNR değerleri.....	65
Tablo 4.4.1. Çalışma ve kontrol grubunun VHIT verileri.....	67
Tablo 4.4.2. Çalışma ve kontrol grubunun VOR kazanç değerleri	68

Tablo 4.4.3. Çalışma ve kontrol grubunun VOR kazanç asimetri yüzdeleri.....	69
Tablo 4.4.4. Çalışma ve kontrol grubunun overt sakkad dağılımları	70
Tablo 4.4.5. Çalışma ve kontrol grubunun covert sakkad dağılımları	71
Tablo 4.4.6. Çalışma grubunun sakkad mevcudiyetine göre ilaç kullanım süreleri..	72
Tablo 4.4.7. Çalışma ve kontrol grubunun sakkad mevcudiyetine göre yaş ortalamaları	72
Tablo 4.4.8. Cinsiyetlere göre sakkad mevcudiyeti	73



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.1. Hepatit B virüsünün şematik yapısı	4
Şekil 2.1.2. HBV'nin yaşam döngüsü.....	6
Şekil 2.1.3. HBV'nin genotiplerinin coğrafik dağılımı ve bölgelere göre kronik hepatit B enfeksiyonunun görülme sıklığı	8
Şekil 2.3.1. (A) Sesin orta kulaktan iç kulağa iletimi,	29
(B) Kokleada ilerleyen dalga oluşumu	29
Şekil 2.3.2. Santral işitsel yollar	30
Şekil 2.6.1. Kemik labirent ve membranöz labirent	38
Şekil 2.6.2. Utriküler ve sakküler kinosilyaların striola çizgisine göre dizilimi.....	40
Şekil 2.6.3. Tip 1 ve Tip 2 tüy hücresi	41
Şekil 4.2.1. Çalışma popülasyonunun test edilen her bir frekanstaki hava yolu eşik değerleri.....	61
Şekil 4.2.2. Çalışma popülasyonunun test edilen her bir frekanstaki kemik yolu eşik değerleri.....	61
Şekil 4.3.1. Çalışma popülasyonunun test edilen her bir frekanstaki TEOAE SNR değerleri.....	66
Şekil 4.4.1. Çalışma popülasyonunun test edilen her her bir SSK'daki VOR kazanç değerleri.....	68

ÖZET

ŞAHİN Ö, Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan tenofovir disoproksil fumarat ve entekavirin vestibülokoklear toksisitesinin klinik olarak araştırılması. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2024.

Nükleoz(t)it analogları (NA), kronik hepatit B tedavisinde kullanılan temel ilaç grubudur. Bu gruptan tenofovir ve entekavir tedavide ilk seçenek oral antiviral ilaçlardır. NA alan çok sayıda kronik hepatit B hastası göz önüne alındığında, bu ilaç grubunun yan etkileri ve sistemler üzerine potansiyel toksisite verileri son derece kısıtlıdır. Bu çalışmada, kronik hepatit B tanılı, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya entekavir (ETV) tedavisi alan hastalarda tedaviye bağlı vestibülokoklear toksisitenin klinik olarak araştırılması amaçlandı.

Çalışma 15/06/2023-15/04/2024 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma için, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Kronik hepatit B tanılı olup TDF tedavisi alan 50 kişi, ETV tedavisi alan 50 kişi ve kontrol grubu 50 kişi olmak üzere toplam 150 kişi çalışmaya dahil edildi. Hastalara ve kontrol grubundaki kişilere kulak burun boğaz ve vestibüler muayeneleri yapıldıktan sonra, saf ses odyometrisi, geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) ve video head impulse testleri (VHIT) uygulandı. Hastaların ve kontrol grubunun test verileri değerlendirildi. İstatistik analizler SPSS versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

TDF tedavisi alan grubun %26'sında, ETV tedavisi alan grubun %16'sında işitme kaybı tespit edildi. En çok saptanan işitme kaybı türü sensörinöral tip işitme kaybı idi. Saptanan işitme kayıplarının; %90.4'ü hafif derecede iken, %9.6'sı ise orta derecede idi. TDF tedavisi alan grubun %36'sında, ETV tedavisi alan grubun ise %30'unda TEOAE yanıtı alınamadı. Tedavi alan gruplar ile kontrol grubu arasında test edilen her bir semisirküler kanaldaki (SSK) patolojik VHIT, vestibülo-oküler refleks (VOR) kazancı ve VOR kazanç asimetrisi yüzdeleri açısından anlamlı fark saptanmadı. TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de en az bir SSK'da overt

veya covert sakkad saptanan kişi sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. TDF ve ETV tedavisi alan gruplardaki 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. TDF ve ETV tedavisi alan grupların test sonuçları kıyaslandığında, her iki gruptaki sonuçların birbirine yakın olduğu ve iki grup arasında genellikle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı izlendi.

Çalışmamızdaki saf ses odyometrisi, TEOAE ve VHIT verileri; TDF ve ETV tedavilerinin hem koklear hem vestibüler fonksiyon kaybı yaptıklarını, ototoksik ilaçlar olduğunu destekler niteliktedir. TDF ve ETV'nin neden oldukları koklear ve vestibüler toksisiteleri kıyaslandığında, koklear toksisitelerinin daha büyük ve daha ön planda olduğu sonucuna ulaşıldı. TDF veya ETV tedavisi başlanacak olan kronik hepatit B 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.

Anahtar kelimeler: TDF, ETV, ototoksisite, saf ses odyometrisi, TEOAE, VHIT

ABSTRACT

ŞAHİN Ö, Clinical investigation of the vestibulocochlear toxicity of tenofovir disoproxil fumarate and entecavir used in the treatment of chronic hepatitis B. Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Specialty Thesis, Kırıkkale, 2024.

Nucleos(t)ide analogues (NA) are the main drug group used in the treatment of chronic hepatitis B. In this group, oral tenofovir and entecavir are first choice drugs in treatment. Considering the large number of chronic hepatitis B patients receiving NA, the side effects of this group of drugs and their potential toxicity to systems represent a significant medical problem. Toxicity data of NAs on the vestibulocochlear system are extremely limited. This study aimed to clinically investigate treatment-related vestibulocochlear toxicity in patients diagnosed with chronic hepatitis B, receiving tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or entecavir (ETV) treatment.

The study was conducted between 15/06/2023-15/04/2024. Approval for the study was received from Kırıkkale University Faculty of Medicine Non-Interventional Research Ethics Committee. A total of 150 patients, including 50 of them diagnosed with chronic hepatitis B and receiving TDF treatment, 50 of them receiving ETV treatment and 50 of them in the control group, were included in the study. After ear, nose and throat and vestibular examinations were performed on the patients and the control group, pure tone audiometry, transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) and video head impulse tests (VHIT) were performed. The test data of the patients and the control group were evaluated. Statistical analyzes were performed using SPSS version 20.0 software. Cases where the P value was below 0.05 were considered statistically significant results.

Hearing loss was detected in 26% of the TDF treatment group and 16% of the ETV treatment group. The most common type of hearing loss was sensorineural type hearing loss. Detected hearing losses; While 90.4% were mild, 9.6% were moderate. No TEOAE response was obtained in 36% of the TDF treatment group and 30% of the ETV treatment group. No significant difference was detected between the treatment groups and the control group in terms of the percentages of pathological VHIT, vestibulo-ocular reflex (VOR) gain and VOR gain asymmetry in each semicircular

canal (SCC) tested. In both groups receiving TDF and ETV treatment, the number of patients with an overt or covert saccade in at least one SSC was found to be significantly higher than the control group. The hearing thresholds of the patients in the TDF and ETV treatment groups were significantly higher at all frequencies tested, their TEOAE responses were significantly lower, and their vestibular losses were more limited than the control group. When the test results of the groups receiving TDF and ETV treatment were compared, it was observed that the results in both groups were close to each other and there was generally no statistically significant difference between the two groups.

Pure tone audiometry, TEOAE and VHIT data in our study; this supports that TDF and ETV treatments cause loss of both cochlear and vestibular functions and are ototoxic drugs. When the cochlear and vestibular toxicities caused by TDF and ETV were compared, it was concluded that the cochlear toxicities were greater and more prominent. It was concluded that patients diagnosed with chronic hepatitis B who will start TDF or ETV treatment have their hearing and vestibular levels checked periodically, both before and during treatment. It was thought that audiometry, otoacoustic emission and VHIT tests, which are simple, short-term and objective methods, can be applied to monitor hearing and vestibular functions.

Keywords: TDF, ETV, ototoxicity, pure tone audiometry, TEOAE, VHIT

1. GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunu olup, dünyanın birçok bölgelerinde endemik olarak görülmektedir (1). HBV enfeksiyonu; akut hepatit, kronik hepatit, siroz, hepatoselüler kanser (HCC) gibi bir dizi karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerinden biridir (1,2). Kronik hepatit B tedavisinde başlıca iki tedavi seçeneği bulunur: Nükleoz(t)it analogları (NA) (lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir) ve pegile interferonlar (3). NA'lar, kronik hepatit B tedavisinde kullanılan temel ilaç grubudur. Bu gruptan tenofovir ve entekavir tedavide ilk seçenek oral antiviral ilaçlardır (4). NA alan çok sayıda kronik hepatit B hastası göz önüne alındığında, bu ilaç grubunun yan etkileri ve sistemler üzerine potansiyel toksisite önemli bir tıbbi sorunu temsil eder. Literatürde NA'ların karın ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları, yorgunluk, baş ağrısı, miyopati, nöropati, laktik asidoz gibi yan etkileri ile mitokondriyal, böbrek ve kemik toksisite bildirilmiştir (5-7). NA'ların vestibülokoklear sistem üzerine toksisite verileri ise son derece kısıtlıdır.

Koklear toksisite ve vestibüler toksisite, ototoksitenin alt bölümleridir (8). Ototoksisite; kullanılan kimyasal madde veya farmakoterapötik ajanlara bağlı olarak kokleada, vestibüler labirente ve bu yapılar ile ilişkili sinir liflerinde yapısal hasar veya fonksiyonel kayıp olması durumudur (9). Ototoksisite gelişen hastalarda; işitme kaybı, tinnitus, konuşmayı ayırt etme-algılama bozukluğu, hiperakuzi gibi koklear toksisite belirtileri ve/veya vertigo, baş dönmesi, dengesizlik hali, görsel fiksasyon bozuklukları gibi vestibüler toksisite belirtileri ortaya çıkabilir.

Tenofoviri de içeren antiretroviral ilaçların ototoksitesini araştırmak için HEI-OC1 kulak hücrelerinden oluşan hücre kültürleri kullanılarak yapılan bir in vitro çalışmada, ilaçların dozu ve maruziyet süresine bağlı gelişen sitotoksisite gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, tenofovirin ototoksik özelliğinin olduğu ve ototoksitenin doz ve süre ile orantılı olarak arttığı belirtilmiştir (10). Literatürde ETV'nin vestibülokoklear sistem üzerine toksisiteni araştıran bir çalışma bulunamadı.

Bu çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takipli, kronik hepatit B tanılı, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) veya entekavir (ETV) tedavisi alan, çalışmaya dahil edilme

kriterlerine uyan ve onamı alınan hastalarda tedaviye bağlı vestibülokoklear toksisitenin klinik olarak araştırılması amaçlandı. Bu hastalarda ilaca bağlı vestibülokoklear toksisite gelişiyor ise farkındalığın artırılması, erken tanısının konulabilmesi ve alınabilecek tedbirlere yön verilmesi açısından vestibülokoklear fonksiyonları değerlendiren testlerin belirli periyotlar ile yapılmasının gerekliliği, kullanım yaygınlığının artırılması hedeflendi. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, TDF veya ETV tedavisi alan kronik hepatit B hastalarında vestibülokoklear toksisitenin klinik olarak araştırılmasının yapıldığı ilk çalışmadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

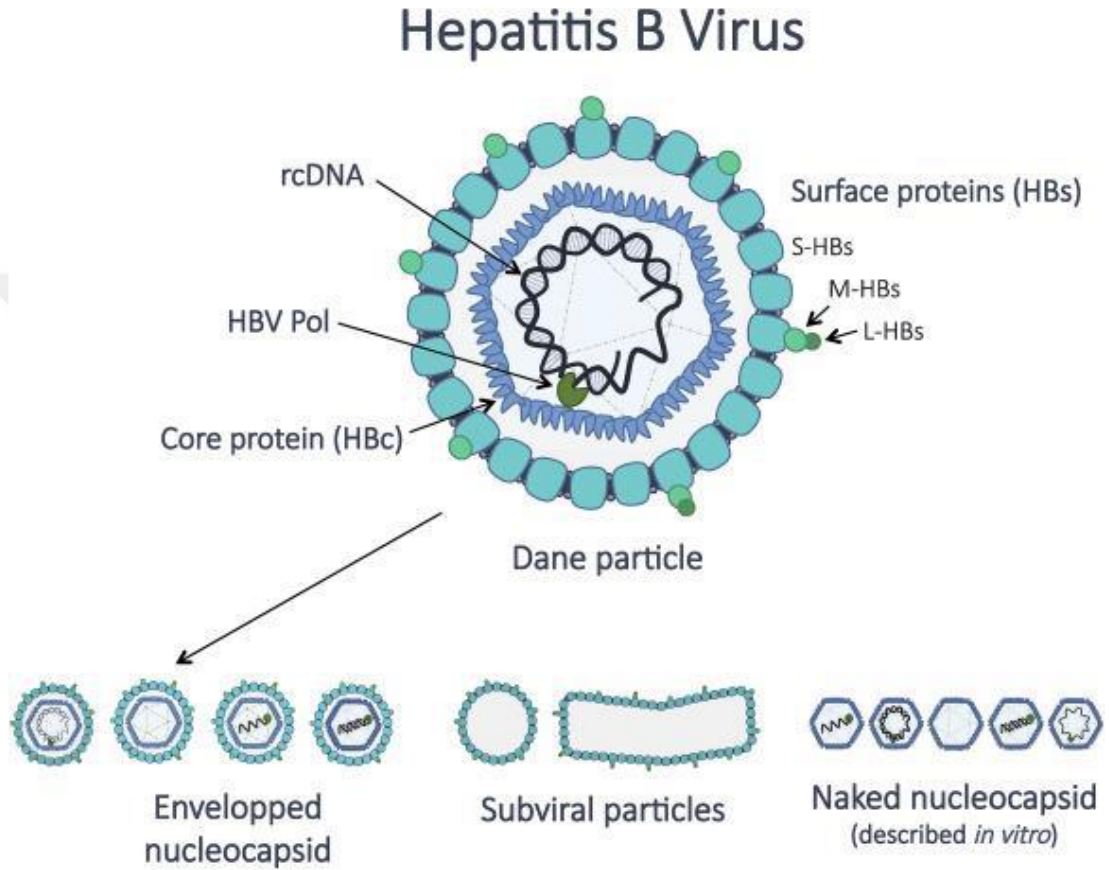
2.1.1. Hepatit B Tarihçesi

Hepatit B tarihçesi çok eski yıllara kadar uzanmaktadır. Hipokrat, Milattan önce (MÖ) 4000 yılında sarılığın bulaşıcı ajanlar ile yayıldığını fark etmiştir (11). İnsan serumundan hazırlanan geleneksel viral aşılardan uygulanmaya başlaması ile ilk hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu vakaları ortaya çıkmıştır. 1885'te insan lenfinden hazırlanan çiçek hastalığı aşısının, tersane işçilerine uygulanması sonrasında sarılık görünümü olduğu Lurman tarafından bildirilmiştir (12). 20. yüzyılın başlarında, diyabetik hastalarda ve sifiliz tedavisi verilen kliniklerde kontamine iğne ve şırınga kullanımının artması ile serum hepatitinin önemi artmıştır (13). Bu durum kan ve kan ürünleri ile bulaştığı düşünülen hepatit B' nin, fekal- oral yol ile bulaşan Picarnoviridea ailesinden hepatit A virüsü ile ayırımı neden olmuştur (14). Dr. Baruch Blumberg, 1965 yılında Avustralya Aborjinlerinde yaptığı çalışmada, Avustralya (Au) antijeni olarak isimlendirdiği ve daha sonra hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) olarak adlandırılan bir insan antijeni keşfetmiştir. Bu keşif HBV'ye ilişkin ilk ipucu olarak kabul edilir (15). Blumberg bu çalışması ile 1976 yılında "Nobel Tıp ve Fizyoloji Ödülü" almaya hak kazanmıştır.

2.1.2. Hepatit B Virüsünün Özellikleri

HBV, *Hepadnaviridae* ailesine ait küçük, zarflı, kısmen çift sarmallı bir DNA virüsüdür ve hepatotropiktir (16-18). HBV enfeksiyonlarında tam virüs parçacıklarına ek olarak subviral küresel ve ipliksi HBsAg parçacıkları da üretilmektedir. HBV'nin elektron mikroskop incelemesi ile; 42 nanometre (nm) boyutundaki tam virüs parçacıkları (Dane partikülü) ile 22 nm boyutundaki küresel ve ipliksi yapılar olan subviral parçacıklar tespit edilebilir (19). Enfeksiyöz olan 42 nm boyutundaki Dane partikülü; virüs tarafından kodlanmış proteinler, konakçı kaynaklı lipid bileşenlerinden oluşan zarf, viral DNA polimeraz ve viral DNA genomu içerir, bu genom hepatit B kor antijeninden (HBcAg) oluşan nükleokapsit ile çevrilidir (20). 22 nm boyutundaki ipliksi ve küresel yapılar ise sadece HBsAg içeren eksik virüs parçalarıdır, viral genom içermediği için enfeksiyöz değildir (21).

HBsAg, HBV DNA genomu ve çekirdeğini saran lipoprotein zarfın üzerinde yer alan viral bileşendir. Konak hücreden kazanılmış lipid zarf üzerinde büyük (L), orta (M) ve küçük (S) olmak üzere 3 formda HBsAg bulunur. HBcAg ise 21 kDa'lık fosfoprotein yapıda olup, nükleokapsid ya da koru (çekirdek) oluşturur (22,23).



Şekil 2.1.1. Hepatit B virüsünün şematik yapısı (24)

2.1.3. Viral Genomun Yapısı

HBV genomu, uzunluğu yaklaşık 3200 baz çifti olan gevşek, sirküler, kısmen çift sarmallı bir DNA (rcDNA)'dır (22). Pozitif ve negatif polariteli iki iplikçiği farklı uzunluktadır. Viral polimeraz, negatif polariteli iplikçinin 5'ucunda kovalent bağlı olarak bulunur. Pozitif polariteli iplikçik daha kısadır. Genetik bilginin tamamı negatif (komplet) iplikçik üzerinde bulunur. HBV genomu, kısmen örtüşen ve 4 farklı proteini kodlayan açık okuma bölgelerini (ORF: open reading frames) içeren nükleik asit

dizisine sahiptir. Bunlar; S, C, P ve X gen bölgeleridir. Aynı nükleotid dizisinden farklı mRNA sentezleri olabilmekte ve birbiri ile ilişkili birden fazla protein sentezlenebilmektedir (19,25,26). Bu proteinleri kodlayan genler şunlardır:

-S geni: HBsAg'yi kodlamaktadır. HBsAg antijenin; büyük (L), orta (M), ve küçük (S) olmak üzere üç farklı büyüklükte formu bulunmaktadır.

-C geni: Kor geni olarak da adlandırılan bu gen; HBcAg ve hepatit B "e" antijenini (HBeAg) kodlar. Translasyon kor bölgesinden başlarsa HBcAg sentezlenirken, translasyon prekor bölgesinden başlarsa HBeAg sentezlenir.

-P geni: Nükleoz(t)id analoglarının hedefi olan viral polimerazı kodlamaktadır.

-X geni: X proteini kodlamaktadır. X proteininin DNA tamiri, transkripsiyon, sinyal iletimi gibi görevleri vardır. Hepatokarsinogenez ile ilişkilendirilmiştir (26,27).

Hepatosit çekirdeğinde bulunan cccDNA, HBV'nin transkripsiyonel şablonudur. Çekirdekdeki cccDNA viral transkripsiyon için substrat görevi görür ve viral transkript sentezi için konakçı polimeraz II'yi kullanır (25).

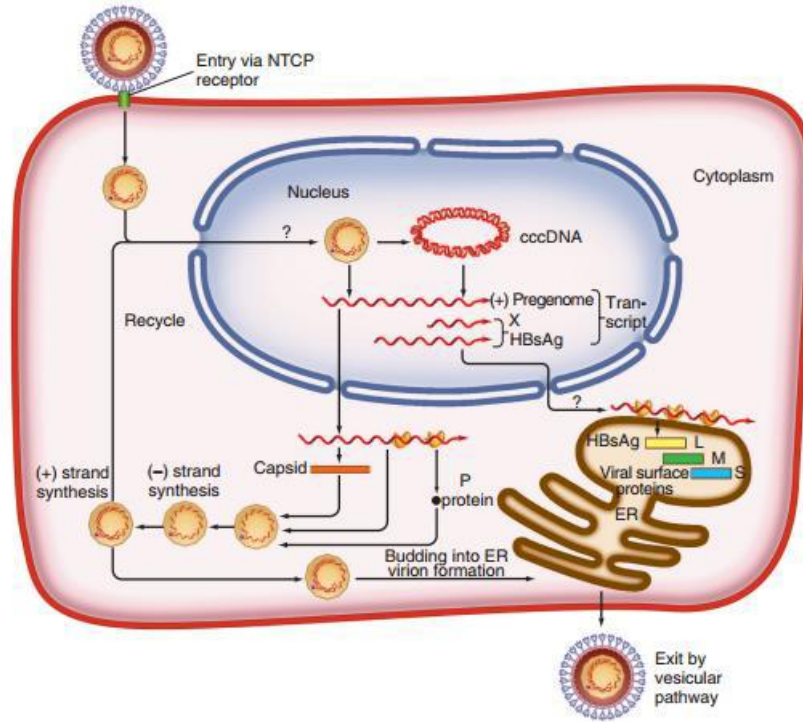
2.1.4. Virüsün Replikasyonu

HBV DNA replikasyonu, RNA ara maddesi aracılığıyla gerçekleşir ve bu yönüyle retrovirüslerle benzerdir (28).

Virüsün hücre içine girişi, HBsAg'nin, hepatosit membranı üzerindeki sodyum taurokolat ortak taşıyıcı polipeptid (NTCP) olarak tanımlanan karaciğer hücrelerine özgü reseptöre bağlanması ile olur (29). Hepatosit sitoplazması içinde viral partiküller soyunur. Nükleokapsid, nükleer porlar aracılığı ile enfekte hücre çekirdeğine taşınır ve rcDNA serbest bırakılır (30). Viral polimeraz, rcDNA'nın pozitif zincirini tamamlayarak, rcDNA'nın cccDNA'ya dönüştürülmesini sağlar (31). cccDNA; histon ve nonhiston proteinlerden oluşan kromatin benzeri yapıda olup, viral transkriptlerin sentezinde şablon görevi görür. cccDNA, HBV'nin yaşam döngüsünde anahtar rol oynar (30). cccDNA'nın (-) zincirinin, RNA polimeraz II tarafından transkripsiyonu ile pregenomik RNA (pgRNA) ve subgenomik RNA sentezlenir. pgRNA'nın translasyonu ile kor proteini, viral polimeraz (RNA revers transkriptaz aktivitesine

sahiptir) sentezlenirken, subgenomik RNA'nın tranlasyonu ile zarf proteinleri ve X proteini sentezlenir (26,32).

pgRNA, üzerindeki enkapsidasyon sinyali ile viral kapsid oluşumunu başlatırken aynı zamanda revers transkriptaz enziminin viral DNA sentezinde kalıp görevi görür. Revers transkripsiyon, negatif iplikli DNA'nın sentezi ve ardından pozitif iplikli DNA sentezi ile gerçekleşir. Negatif ve pozitif iplik sentezinin tamamlanmasından önce, core partiküller olgunlaşır. Core partikülleri endoplazmik retikulumdan geçerek, yüzey proteinlerini taşıyan zarfla paketlenir. Yüzey proteinlerini içeren zarflı virüsler golgi'ye taşınarak, zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgunlaşmış virionlar ekzositoz ile hücreden salınarak replikasyon tamamlanmış olur. Plazma yarı ömrü 4 saat olan HBV' nin replikasyon kapasitesi yüksektir (33).



Şekil 2.1.2. HBV'nin yaşam döngüsü (34)

2.1.5. HBV Genotipleri

HBV, genomundaki %8 genetik çeşitliliğe bağlı 10 farklı genotipe (A-J) sahiptir. Genotipler, coğrafi bölgeler ve etnik kökenlere göre farklılık gösterebilirler (18). Kuzey Avrupa ve Afrika'da genotip A, Asya'da genotip B ve genotip C, Güney

Avrupa, Akdeniz ve Hindistan’da genotip D, Batı Afrika’da genotip E, Orta ve Güney Amerika’da genotip F, Fransa, Almanya ve Amerika Birleşik Devletleri’nde genotip G, Orta Amerika’da genotip H, Vietnam ve Laos’da genotip I, Japonya'daki Ryukyu Adaları'nda genotip J yaygındır (35). Ülkemizde ise en sık genotip D görülür (36).

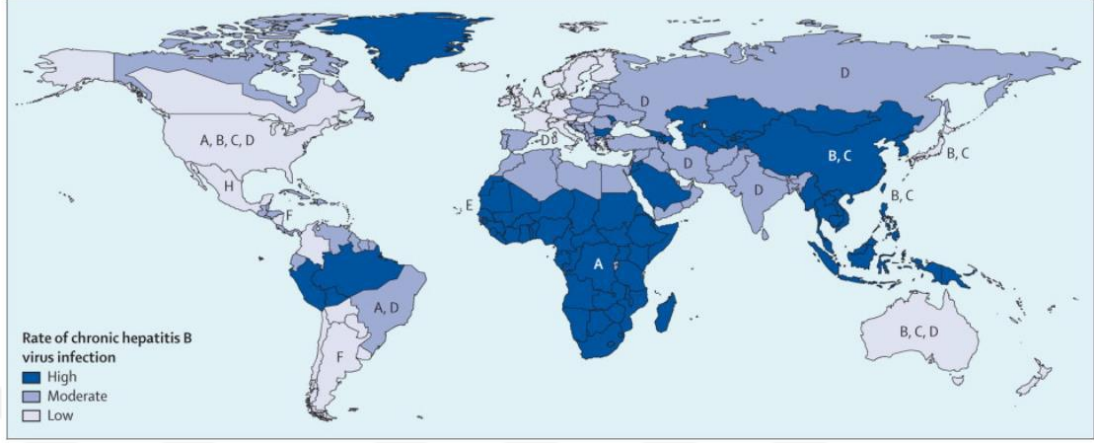
HBV enfeksiyonunun ciddiyeti, genotiplere göre farklılık gösterebilir. Şiddetli karaciğer hastalığı ve hepatoselüler kanser (HCC) riski, G ve C genotiplerinde daha yüksektir. Pegile interferon alfa tedavisinden A ve B genotipleri, C ve D genotiplerine göre daha fazla yarar görür. HBeAg serokonversiyonu genotip B’de, genotip C’ye nazaran daha hızlı olur (19).

Antiviral tedavi, tüm HBV genotiplerine eşit derecede etkilidir ve rekombinant HBV aşısı tüm HBV genotiplere karşı koruyucudur (37).

2.1.6. Hepatit B Epidemiyolojisi

Hepatit B virüsü enfeksiyonu, küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2019 yılında, 296 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu ve yaklaşık 1.5 milyon kişinin HBV ile yeni enfekte olduğu bildirilmiştir. 2019’da hepatit B, genellikle siroz ve HCC gibi uzun dönem komplikasyonları sonucunda 820.000 kişinin ölümüne neden olmuştur. 2015 yılında dünyada HBV enfeksiyonu prevalansı %3.5 olarak bildirilmiştir ancak bölgelere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Asya’nın doğusu, Sahra Altı Afrika, Pasifik Adaları ve Güney Amerika’nın Amazon bölgeleri, Balkanlar bölgesinin bazı alanları, HBV enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu (>%5) bölgeler iken; Kuzey Amerika, Latin Amerika ve Batı Avrupa ülkeleri ise HBV enfeksiyonu prevalansının düşük olduğu (>%2) bölgelerdir (1,38). DSÖ’nün verilerine göre Türkiye orta (prevalans %2-8) endemik bölge olarak kabul edilmektedir. Özkan’ın yaptığı çalışmada, Türkiye’de HBV taşıyıcılarının tahmini sayısı yaklaşık 3,3 milyon olduğu, genel HBV prevalansının %4,57 olduğu ifade edilmiştir (39). T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde erişkin yaş grubundaki kişilerin üçte birinin HBV ile karşılaştığı ve yaklaşık 2 milyon kişide HBsAg pozitifliği olduğu düşünülmektedir (40). Ülkemizde batıdan doğuya doğru gidildikçe HBV prevalansı artmaktadır (41).

Damar içi madde kullananlar, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte kişiler ve homoseksüeller gibi özel popülasyonlarda HBV enfeksiyonu görülme sıklığı daha yüksektir (42).



Şekil 2.1.3. HBV'nin genotiplerinin coğrafik dağılımı ve bölgelere göre kronik hepatit B enfeksiyonunun görülme sıklığı (43)

2.1.7. Hepatit B Bulaş Yolları

Enfekte kan veya vücut sekresyonları ile perkütan-parenteral temas (damar içi madde kullanımı, kesici alet yaralanması veya kontamine kan ürünleri gibi), cinsel temas, perinatal-vertikal bulaş (enfekte anneden yeni doğana), horizontal bulaş (enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas) olmak üzere HBV'nin 4 ana bulaş yolu bulunur (44).

HBV viremi dönemlerinde yüksek seviyede virion sayısına ulaşır. Bu nedenle enfekte kan ile parenteral veya mukozal temas sonucunda bulaş potansiyeli yüksektir. Enjektör batması ile HBV'nin bulaş riski HIV'e göre 100 kat fazladır (45). Gözyaşı, tükürük, semen ve servikal sekresyonlarda HBV bulunur iken; idrar, ter ve dışkıda ise bulunmaz. HBV, çevresel yüzeylerde 7 güne kadar yaşayabilir (46).

HBV enfeksiyonu prevalansına göre bulaş şekli farklılık gösterir. Prevalansın yüksek olduğu bölgelerde perinatal bulaş sık izlenirken, düşük prevalans bölgelerinde horizontal bulaş sıktır. Düşük prevalans bölgelerinde korunmasız cinsel ilişki ve damar içi madde kullanımı ile de bulaş olabilir (19).

HBsAg pozitif annelerden çocuğa bulaş; uterusu, doğum sırasında veya doğum sonrasında gerçekleşebilir. Bu annelerin bebeklerine aşı ve immünglobulin uygulanmaz ise HBV enfeksiyonun oranı %90'lara çıkmaktadır (47). HBV enfeksiyonu olan annenin bebeğine, doğum sırasında hepatit B aşısı ve immünglobulin uygulanmış ise emzirme yoluyla bulaş ihtimali yoktur. HBsAg pozitif annelerin kolostrumunda HBV DNA saptansa dahi, bebeklerde daha sonra kronik HBV enfeksiyonu gelişmediği gösterilmiştir (48).

DSÖ, kan transfüzyonu ile bulaşı önlemek için HBsAg ve anti-HBc ile tarama yapılmasını önermektedir (49).

HBV'nin nozokomiyal enfeksiyonu genelde hastadan hastaya veya hastadan sağlık çalışanlarına kazara enjektör batması veya kontamine aletler ile olur. Sağlık çalışanlarında aşı ve temas sonrası profilaksi uygulamaları ile HBV enfeksiyonunun sayısı önemli ölçüde azalmıştır (50).

2.1.8. Hepatit B İmmünpatogenezi

HBV, hepatotropik bir virüs olup sitopatik etki göstermez. Viral replikasyon ve konağın immün sistemi arasındaki denge, hastalığın patogenezi ve karaciğer hasarının derecesini belirleyen temel unsurlardır. Konak savunmasında aktif görev yapan virüs spesifik T lenfositler, HBV'ye özgü immüniteden sorumludur. Akut enfeksiyonda, yardımcı T lenfositler (CD4+) ve sitotoksik T lenfositlerin (CD8+) görev alması ile hümmoral ve hümmresel bağışıklık oluşur. Buna bağlı olarak akut, kendi kendini sınırlayan bir hepatit tablosu görülür. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonda ise CD4+ T ve CD8+ T lenfosit yanıtları belirgin azalmıştır (19,20,51).

Akut HBV enfeksiyonunda, etkili bir immün cevabın başlamasında sitokinler görev alır. Özellikle TNF-alfa ve IFN-gamma önemli role sahiptir. Bu sitokinler, viral RNA ve nükleokapsitleri hedefleyerek, HBV DNA seviyesinin düşmesine neden olur. Sonrasında özgül ve doğal immün yanıt hümmreleri karaciğere göç ederek, hepatit tablosunu oluşturur. CD8+ T lenfositleri, enfekte hepatositleri temizler ve beraberinde alanin aminotransferaz (ALT) artışına neden olur. Ardından bir antikor cevabı gelişir. Bellek hümmrelerinin oluşumu ile reaktivasyon ve reenfeksiyon önlenilmiş olur. Fakat akut immün cevapta yetersizlik olması durumunda, enfeksiyon kronikleşir ve karaciğerde fibrozis oluşumu başlar (52).

Kronik HBV enfeksiyonunda, periferik dokularda sitotoksik T lenfosit yanıtları zayıf iken, karaciğerde ise bu yanıt sürekli fakat zayıf bir şekilde devam etmektedir. Bu hastalarda sitotoksik T lenfosit yanıtının zayıf fakat sürekli olması, kronik karaciğere hasarına neden olur. Kronik hepatit B hastalarının karaciğer biyopsisi değerlendirildiğinde çoğunluğunu sitotoksik T lenfositlerin oluşturduğu mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmaktadır. Sitotoksik T lenfositler tarafından, virüs ile enfekte hepatositlerin apoptoza uğratılması sonucunda histopatolojide "Councilman cisimcikleri" denen yapılar izlenir (26).

Plazma hücreleri, CD4+T lenfositlerinin indüksiyonu ile B lenfositlerden farklılaşarak ve anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe antikorlarını üretir (53). Anti-HBs ve anti-HBe üretimi T lenfosit bağımlı iken anti-HBc üretimi, HBcAg'nin doğrudan B lenfositlerini aktive etmesi ile gerçekleşir. Bu nedenle anti-HBc her türlü klinik durumda saptanır. Hem akut hem de kronik HBV enfeksiyonunda HBsAg, HBeAg ve HBcAg' ye karşı antikor yanıtı izlenir (54). Anti-HBs nötralizan iken anti-HBc ve anti-HBe nötralizan antikorlar değildir (55).

2.1.9. Klinik Belirtiler ve Prognoz

HBV enfeksiyonunda klinik tablo değişkenlik gösterir. Akut enfeksiyonda; asemptomatik enfeksiyon, ikterik veya anikterik hepatit ve nadiren fulminan hepatite varan klinik çeşitlilik izlenebilir. Kronik enfeksiyon ise asemptomatik taşıyıcı, kronik aktif hepatit, siroz veya HCC gibi farklı klinik seviyeler ile karşımıza çıkabilir (19).

2.1.9.1. Akut Hepatit B

HBV temasını takiben inkübasyon süresi 1-4 aydır (56). Akut hepatit B hastalarının yaklaşık %70'inde asemptomatik, hafif, subklinik hastalık görülür (31). Yetişkinlerin %30-50'sinde ikterik hepatit izlenirken, yenidoğan ve çocuklarda ise anikterik veya subklinik seyir izlenir (57). Akut hepatit B'nin klinik semptomları diğer hepatitlerde de izlenebilen halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısıdır. Fizik muayenesinde hepatomegali, sarılık, ikterik sklera-cilt izlenebilir (58). HBsAg, HBV DNA, ALT, AST'nin serum seviyeleri yükselir. ALT seviyesi, AST'den daha yüksektir ve 1000-2000 IU/L'e kadar yükselen konsantrasyonlara ulaşabilir. Sarılık ve semptomlar 1-3 ay içinde düzelir, fakat bazı hastalarda serum aminotransferaz düzeyleri normal sınırlara inse dahi yorgunluk devam edebilir.

Anikterik hastalarda protrombin zamanı (PZ) hastalık progresyonunu gösterir (59). Akut hepatit B’de genelde anti-HBs oluşması ile ömür boyu bağışıklık kazanılırken, bir kısım hasta ise kronik olarak enfekte olur. Fulminan hepatit gelişme oranı %0.1-0.5’dir (57). Serum ALT seviyelerinin 6 aydan daha uzun süre yüksek seyretmesi, kronik hepatit B’ye ilerleyişte bir gösterge olabilir (19).

Akut hepatit B geçiren hastalardan; erişkinlerin %5’ten azında, çocukların %10-25’inde, perinatal enfeksiyonların %80-90’ında kronik enfeksiyon gelişir (60).

Akut hepatit B’den iyileşen hastaların serumlarında HBV DNA, HBsAg ve anti-HBc IgM’nin kaybı olur. Anti-HBs’nin oluşumu ile de bağışıklık kazanılır. Bu hastaların önemli bir kısmında yıllar sonra serumlarında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanabilen HBV DNA’ları olabilir fakat immünsupresif bir durum gelişmediği sürece genellikle hastalıktan korunurlar (61,62).

2.1.9.2. Kronik Hepatit B

HBsAg’nin 6 aydan uzun süre kalıcı olması, kronik HBV enfeksiyonu tanısı aldırır (19). Kronik HBV enfeksiyonu, dinamik bir süreç olup HBV replikasyonu ile konağın immün yanıtı arasındaki ilişkiyi yansıtır. Kronik HBV enfeksiyonu bulunan her hastada kronik hepatit tablosu yoktur (17).

Kronik HBV enfeksiyonu genelde asemptomatik seyreder. Bazı hastalar halsizlik gibi nonspesifik semptomlar ile, bazıları ise semptom olmadan akut hepatiti taklit eden veya karaciğer yetmezliği ile ortaya çıkan enfeksiyon alevlenmeleri şeklinde karşımıza çıkar. Fizik muayene normal olabilir. Fizik muayenede; sarılık, hepatomegali, splenomegali, ensefalopati ve pretibial ödem olması siroz varlığına işaret eder (19).

Kronik HBV enfeksiyonu önceden 4 aşamada inceleniyordu. Bu aşamalar; immün toleran, immün aktif- immün klirens, inaktif taşıyıcı ve reaktivasyon fazı olarak adlandırılmaktaydı. Güncel kılavuzlarda ise kronik HBV enfeksiyonu 5 faza ayrılır. Bunlar; HBeAg pozitif kronik enfeksiyon, HBeAg pozitif kronik hepatit, HBeAg negatif kronik enfeksiyon, HBeAg negatif kronik hepatit ve HBsAg negatif fazlarıdır. Bu sınıflandırma ALT, HBV DNA, HBeAg ve karaciğer enflamasyonunun varlığına ya da yokluğuna göre yapılmıştır. Yeni sınıflandırmada, enfeksiyon ve

hepatit olmak üzere iki temel özellik dikkate alınır. Kronik HBV enfeksiyonunun fazları ardışık olmak zorunda değildir (17).

- **HBeAg pozitif kronik enfeksiyon-İmmün toleran faz:**

Bu fazda, serum HBeAg pozitif, HBsAg ve HBV DNA düzeyleri yüksek, aminotransferaz seviyesi ve karaciğer enflamasyonu normal veya minimal yüksek saptanırken, klinik bulgu ise saptanmaz. Virüse karşı sınırlı bağışıklık yanıtı vardır (19). Bu erken fazda yüksek HBV DNA düzeyleri sebebi ile hepatokarsinogenez başlamış olabilir. Yine HBV DNA düzeyi yüksek olduğu için bulaştırıcılık da fazladır. Spontan HBeAg kaybı oranı bu dönemde düşüktür (17). Erişkinlerde bu faz akut hepatit B'nin inkübasyon dönemine karşılık gelir ve 2-4 hafta sürer. Perinatal enfeksiyonlarda ise bu süre çok uzundur, on yıllarca sürebilir (57).

- **HBeAg pozitif kronik hepatit-İmmün aktif faz:**

Bu fazda, immün yanıtla bağlı olarak hücre harabiyetinde artış, ALT düzeyinde yükselme ve HBV DNA düzeyinde düşüş izlenir. İmmün yanıt yoğunluğundaki dalgalanmalara bağlı olarak ALT ve HBV DNA düzeylerinde de dalgalanmalar olur. Karaciğerde orta-ileri derecede nekroinflamasyon, fibrozis görülür (63). Erişkin dönemde enfekte olanlarda bu faza daha hızlı ulaşılırken, perinatal dönemde enfekte olanlarda genellikle ilk fazdan yıllar sonra ortaya çıkar. Bu fazda hastaların çoğunda HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA supresyonu gerçekleşerek, hastalar HBeAg negatif enfeksiyon fazına geçerler. Bazı hastalarda ise HBV-DNA supresyonu sağlanamadığı için yıllarca HBeAg pozitif kronik hepatit B fazında kalabilirler (17).

- **HBeAg negatif kronik enfeksiyon-İnaktif taşıyıcı faz:**

Bu faz; viral replikasyonun baskılandığı, HBeAg'den anti-HBe'ye serokonversiyonun gerçekleştiği, HBV DNA düzeyinin düşük (<2000 IU/ml) olduğu, ALT düzeyinin normal olduğu dönemdir. Bu fazdaki bazı hastalarda normal ALT değerleri ile birlikte HBV-DNA düzeyi 2000-20000 IU/ml arasında izlenirken, karaciğerde minimal nekroinflamasyon ve düşük derecede fibrozis vardır (17).

HBeAg serokonversiyonunun gerçekleştiği yaş, hastalığın progresyonu açısından önemlidir. HBeAg serokonversiyonu otuz yaşın altında gelişen hastalarda, sonraki yaşlarda gelişen serokonversiyona göre HCC riski daha düşük, sağ kalımları ise daha iyidir (64). Bu fazda siroz ve HCC'ye ilerleme riski düşüktür, fakat HBeAg

negatif kronik hepatit fazına geçiş gerekleŖebilir. Bu fazdaki hastalarda dūŖuk serum HBsAg dūzeyleri (<1000 IU/ml) izlenir. Her yıl %1-3 hastada spontan HBsAg serokonversiyonu görülür (17).

- **HBeAg negatif kronik hepatit-Reaktivasyon fazı:**

Bu fazda, HBeAg negatif, anti-HBe pozitifdir. Serum HBV DNA ve ALT dūzeyleri orta ve yüksek seviyede olup, kalıcı ya da dalgalı seyir gösterir. Karaciğerde nekroinflamasyon ve fibrozis vardır. Bu fazda spontan remisyon oranı dūŖuktur (17).

- **HBsAg negatif faz:**

Bu fazda, serumda HBsAg negatif, anti-HBc pozitifdir. Anti-HBs pozitif ya da negatif olabilir. Bu faz “okklt HBV enfeksiyonu” olarak da isimlendirilir. ALT dūzeyi normaldir. HBV DNA, serumda tespit edilemeyecek kadar dūŖuk düzeydedir. HBV DNA’nın bir formu olan cccDNA, hepatositlerde saptanabilir (17).

HBsAg kaybının zamanlaması, hastalığın progresyonu açısından önemlidir. Siroz baŖlangıcından önce HBsAg kaybı geliŖir ise, siroz, dekompanseasyon ve HCC riski minimale iner. HBsAg kaybından önce siroz geliŖmiŖ ise hastalar HCC açısından risk altındadır. Bu fazdaki hastalarda immünsupresyon olması durumunda HBV reaktivasyonu görülebilir (17).

Avrupa Karaciğer AraŖtırmaları Derneği (EASL)’nin 2017 yılında güncellenen kılavuzunda yer alan, kronik HBV enfeksiyonunun fazları ve zellikleri Tablo 2.1.1’de zetlenmiŖtir.

Tablo 2.1.1. Kronik hepatit B enfeksiyonunun fazları ve özellikleri (17)

	HbeAg pozitif		HbeAg negatif		
	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik Enfeksiyon	Kronik Hepatit	Okült Hepatit B
HbsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta	Negatif
HbeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif	
HBV DNA	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL	Negatif
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek *	Anti-HBcIgG pozitif
Kc hastalığı	Yok/Minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi	Anti-HBs: +/-
Eski terminoloji	İmmuntoleran	İmmun aktif	İnaktif taşıyıcı	Reaktivasyon	

AST: Aspartat Amino Transferaz, ALT: Alanin Amino Transferaz, IU: İnternasyonal Ünite
*persistan ya da aralıklı olarak

2.1.9.3. Siroz ve Hepatoselüler Kanser

Siroz ve HCC progresyonu, kronik hepatit B'nin doğal seyri sırasında konağın immün yanıtına bağlı olarak gelişebilir. İmmün klirens fazının ne kadar sürdüğü ve bu fazda gelişen karaciğer hasarının ne boyutta olduğu, siroz gelişiminde etkilidir. Kronik hepatit B enfeksiyonundan siroza progresyonda, enfeksiyonun edinilme yaşı önemlidir. Yetişkinlerde edinilen kronik HBV enfeksiyonunda siroza progresyon %15-20 oranında olurken, perinatal dönemde edinilen enfeksiyonlarda ise bu oran daha yüksektir (65).

Siroza progresyonda viral ve klinik risk faktörleri mevcuttur. Viral faktörleri replikasyon, genotip, varyant oluştururken, klinik faktörleri ise tanı yaşı, cinsiyet, karaciğer hastalığının evresi, hepatit alevlenmeleri ve alkol alımı oluşturur (57). Karaciğer fonksiyon bozukluğunu gösteren hipoalbüminemi, hiperbilirubinemi ile hipersplenizm bulgusu olan trombosit sayısında azalma olması durumunda sirozdan şüphelenilmelidir (66).

Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı gelişen sirotik karaciğerler, %80 oranında HCC'ye progrese olur (43). Sirozdan HCC'ye olan karsinogenez sürecinde; uzun süreli enfeksiyon, HBV genotipi, yüksek düzey viral replikasyon, HBV mutasyonları ve HBx proteinini gibi faktörler etkilidir (67).

2.1.10. Tanı

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların ilk klinik başvurularında; ayrıntılı anamnez alınır ve tam bir fizik muayene yapılır. Hastaların biyokimyasal parametreleri [ALT, AST, gamma glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), total bilirubin, serum albümin, total protein, alfa fetoprotein (AFP), protrombin zamanı ve tam kan sayımı] değerlendirilir. Biyokimyasal, serolojik ve moleküler yöntemler ile hastalığın tanısı, evrelemesi, tedavi kararı ve tedavi takibi yapılır. Bu yöntemlerin yeterli olmadığı durumlarda, hastalığın şiddetini belirlemek için histolojik ve noninvaziv yöntemler kullanılır. Her hastaya karın ultrasonografisi de yapılmalıdır. Bu hastalarda, karaciğer hasarı yaparak steatozis veya steatohepatite neden olabilecek alkolik, otoimmün, metabolik karaciğer hastalıkları gibi kronik karaciğer hastalıklarının dışlanması gereklidir. Ayrıca hepatit D virüsü (HDV), hepatit C virüsü (HCV) ve HIV koenfeksiyonlarının varlığının araştırılması gereklidir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların birinci derece yakınlarına ve cinsel partnerine HBV'ye ait serolojik testler (HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc) ile tarama yapılması ve bu testlerin negatif olması durumunda aşı yapılması gereklidir. Yine, bu hastalar hepatit A virüsü (HAV) yönünden taranmalı ve seronegatif olanlar aşılmalıdır (17).

2.1.10.1. Biyokimyasal Testler

Serum ALT, AST ALP, GGT, bilirubin, albümin, protrombin zamanı, International Normalization Ratio (INR), trombosit ölçümünü içeren tam kan sayımı yapılması gereken tetkiklerdir. Ayrıca HCC'nin periyodik sürveyansı için AFP

ölçümü de yapılabilir. Aminotransferaz seviyelerinde dalgalanma izlenebilir. Serumdaki ALT ve AST'nin normal seviyeleri 30-40 IU/L'den azdır. ALT, hepatositlerin sitoplazmasında bulunur. Karaciğer hasarı olduğunda seruma salınarak seviyesi artar. AST ise karaciğere özgü değildir. Kalpte, iskelet kasında, böbrekte, beyinde, pankreasta, dalakta ve akciğerde de bulunur. ALT, karaciğere daha spesifiktir. Serumda ALT düzeyinin artışı karaciğerde nekroinflamatuvar aktiviteyi gösterirken, ALT'nin normal düzeyleri karaciğerde inflamasyonun veya fibrozisin olmadığı anlamına gelmez. Genelde ALT düzeyi AST'den yüksektir fakat siroz varlığında tersi durum oluşabilir. Siroza progresyon olduğunda, serum albümin seviyesinde ilerleyici düşme, globülin düzeylerinde ve protrombin zamanında artış, platelet sayısında azalma izlenir (17).

2.1.10.2. Serolojik Testler

HBV enfeksiyonu tanısında kullanılan serolojik belirteçler; HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG'dir (43). HBcAg karaciğerde hücre içi bir antijendir, bu nedenle serumda saptanamaz (19). Serolojik belirteçler; hastalığın seyrinin izlenmesinde, klinik evrelerin değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıt izlemede yarar sağlar (68).

Serumda HBsAg ve anti-HBc IgM pozitifliği ile akut hepatit B tanısı konur. HBsAg, akut enfeksiyonda oluşan ilk belirteçtir. HBV maruziyeti sonrası 1-10 hafta içinde, henüz semptomlar başlamadan veya aminotransferaz seviyesi yükselmeden serumda tespit edilir. Anti-HBc IgM ve anti-HBc IgG ise HBsAg'nin ortaya çıkışından 1-2 hafta sonra, semptomların başlaması ve aminotransferazların yükselmesi ile birlikte serumda tespit edilir. HbsAg'nin serumda 6 aydan uzun süre kalıcı olması kronik HBV enfeksiyonunu gösterir. Kronik HBV enfeksiyonunda serumda Anti-HBc IgM kaybolurken, Anti-HBc IgG'nin ise devamı izlenir (19).

Anti-HBs, HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığı temsil eder. Tek başına anti-HBs'nin pozitif olması, aşı yoluyla kazanılmış bağışıklığı gösterir. Anti-HBc IgG ve anti-HBs'nin birlikte pozitifliği, HBV enfeksiyonunun geçirilerek bağışıklık kazanıldığını gösterir (43).

HBsAg ve anti-HBs'nin negatif, anti-HBc'nin pozitif olması durumuna "izole anti-HBc pozitifliği" denir. Bu durumun 3 nedeni vardır:

-Akut enfeksiyonun pencere döneminde, sadece anti-HBc IgM pozitif olabilir.

-Akut enfeksiyon geçirilip bağışıklık kazanıldıktan sonra serumda anti-HBs saptanamaz düzeylere inerken, anti-HBc IgG pozitif olabilir.

-Birkaç yıllık kronik enfeksiyondan sonra serumda HBsAg saptanamaz düzeylere inerken, anti-HBc IgG pozitif olabilir (68,69).

Enfektivitenin ve viral replikasyonun göstergesi olarak daha önceleri HBeAg ve anti-HBe kullanılırken, artık bu amaçla HBV DNA kullanılmaktadır. HBeAg'den anti-HBe'ye serokonversiyon, karaciğer hastalığının remisyonunu gösterir. Bununla beraber precore ya da core promotör mutasyonları olması durumunda, HBeAg üretimi olmayabilir. Ayrıca Anti-HBe serokonversiyonu olan hastalarda aktif viral replikasyon devam edebilir (68).

2.1.10.3. Moleküler Testler

HBV enfeksiyonlarının tanısında serolojik testler bazı durumlarda (Okült HBV enfeksiyonu veya mutant virüsle enfekte olunması gibi) yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle moleküler testler; HBV enfeksiyonunun tanısında, tedavi endikasyonunda, tedaviye yanıtın izlenmesinde, mutant suşların tespitinde elzemdir. Bu amaçla kullanılan moleküler testler, HBV DNA düzeyinin ölçümü (viral replikasyon değerlendirilir) ve genotip tayinidir. HBV DNA düzeyinin ölçümü rutinde kullanılan bir test iken, genotip tayini ise rutin olarak kullanılmaz. HBV-DNA, kalitatif veya kantitatif olarak çeşitli yöntemlerle saptanabilir. En sık kullanılan yöntem, gerçek zamanlı (real time-rt) PCR (rt-PCR) ile kantitatif olarak saptanmasıdır. PCR yöntemi ile ölçülen HBV DNA düzeyinin birimi olarak IU/ml ve kopya/ml kullanılır. IU/ml olarak verilen değer, kopya/ml'ye çevrilmek istendiğinde 5 ile çarpılması gereklidir (17,38,70).

2.1.10.4. Histopatolojik Tetkikler

HBV enfeksiyonunda histopatolojik değerlendirme, hastalığın prognozunun ve tedavi endikasyonunun belirlenmesinde önemli rol oynar. Karaciğer dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi amacıyla karaciğer biyopsisi yapılarak, karaciğerdeki mevcut nekroinflamasyon ve fibrozis düzeyi belirlenir. Bu düzeyin belirlenmesi için, histolojik aktivite (grade) ve fibrozis (stage) skorları, patolog tarafından sayısal olarak

belirtilir. Histolojik aktivite ve fibrozis skoruna göre, klinisyen tarafından tedavi kararı verilir (38,71).

Kronik HBV enfeksiyonunun histopatolojik değerlendirilmesi için çeşitli skarlama sistemleri geliştirilmiştir. 1981 yılında Knodell ve ark. tarafından geliştirilen skarlama sistemi, 1995 yılında Ishak ve ark. tarafından modifiye edilmiş ve “Modifiye Knodell (Ishak) Skarlama Sistemi” adıyla yayımlanmıştır. Bu skarlama sisteminde; periportal/periseptal arayüz inflamasyonu (0-4 puan), birleşik nekroz (0-6 puan), fokal inflamasyon (0-4 puan), portal inflamasyon (0-4 puan) puanları toplanarak, histolojik aktivite indeksi (HAİ) skoru 18 puan üzerinden belirlenir. Fibrozis skoru ise diğer skarlama sistemlerinden daha ayrıntılı olarak 0-6 puan arasında belirlenir, puan arttıkça fibrozis düzeyi de artar. Bu skarlama sisteminde; HAİ skoru hastalığın ilerleme hızını belirlerken, fibrozis skoru ise karaciğer dokusundaki hasarı gösterir. Günümüzde en sık kullanılan skarlama sistemidir (71).

2.1.10.5. Noninvaziv Testler

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, karaciğer hastalığının evresinin belirlenmesinde karaciğer biyopsisine alternatif olarak geliştirilmişlerdir. Karaciğer biyopsisi; her ne kadar karaciğer hastalığını ve fibrozis derecesini belirlemede altın standart yöntem olsa da invaziv bir işlemdir ve buna bağlı komplikasyon riski taşır. Ayrıca noninvaziv testlere göre daha maliyetlidir. Karaciğerde fibrozis gelişimi homojen dağılmaz. Bu nedenle fibrozis gelişimi olmayan bir karaciğer dokusuna ince iğne aspirasyonu yapılır ise, fibrozis atlanabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı son yıllarda noninvaziv yöntemler, karaciğer biyopsisine olan ihtiyacı azaltmada ön plana çıkmıştır. Noninvaziv testlerde; hasta yaşı, laboratuvar verileri, çeşitli formül ve oranlar kullanılarak hesaplama yapılır. Fibrozis tayininde kullanılan; AST/Trombosit İndeksi (AST to Platelet Ratio Index-APRI) ve FibroTest kan tetkiki sonuçları kullanılarak hesaplanırken, Fibrosis-4 (FIB-4) skoru ise kan tetkiki sonuçları ve yaş kullanılarak hesaplanır. Karaciğer sertliğini ölçen, ultrasonografi bazlı geliştirilmiş Transiet elastografi (FibroScan) ise ilerlemiş fibrozis tayininde kullanılır (38).

2.1.10.6. Görüntüleme Yöntemleri

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda ilk tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Karaciğer parankiminin değerlendirilmesinde ve portal hipertansiyona ait bulguların tanısında yardımcıdır (72). Doppler ultrasonografi,

kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer hemodinamisindeki değişimleri kalitatif ve kantitatif olarak saptayabilir (73). Transiet elastografi (FibroScan), karaciğer sertliğini ölçerek, fibrozisi evrelemeye yönelik hızlı ve objektif bir tekniktir. Bu sistem; bir vibratör ve onun eksenine üzerine yerleştirilmiş ultrasonik dönüştürücü özelliği olan probdan oluşur. Oluşturulan titreşim ile, karaciğer dokusunda elastik dalganın yayılması indüklenir. Dokunun sertliği arttıkça dalganın iletim hızı da artar. Bu sayede elastisite ve sertlik saptanmış olur (74). Manyetik rezonans (MR) elastografi ise mekanik dalgaların doku boyunca yayılmasını analiz ederek karaciğerin sertliğini ve elastisitesini ölçen bir diğer görüntüleme tekniğidir (75).

2.1.11. Tedavi

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda tedavinin asıl amacı; hastalığın progresyonunun önlenerek siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gelişiminin önlenmesi, mortalitenin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Bununla beraber, HBV reaktivasyonunu, ekstrahepatik semptomları ve anneden bebeğe geçişi önlemek ise diğer hedeflerdendir. Tedavi hedeflerine ulaşmak için HBV replikasyonunun sürekli bir şekilde baskılanması gerekmektedir. Günümüzde kullanılan tedavileri ile HBV replikasyonu baskılansa da, hepatosit çekirdeğinde bulunan cccDNA nedeniyle HBV'nin tamamiyle eradikasyonu mümkün değildir (17).

2.1.11.1. Tedavi Endikasyonları

Günümüzde HBV enfeksiyonu üzerine çalışmalar yapan, kılavuzlar yayınlayan birçok ulusal ve uluslararası çalışma grupları mevcuttur. Bunlardan bazıları; Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği (AASLD), Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL) ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği'dir. Bu çalışma gruplarının tedavi endikasyonları benzerdir.

Tedavi endikasyonları, HBeAg pozitif ve negatif hastalarda farklılık göstermez ve temel olarak serum ALT düzeyi, HBV DNA düzeyi ile karaciğer hastalığının şiddeti kriterlerinin kombinasyonuna bağlıdır.

EASL 2017 kılavuzuna göre, Kronik HBV enfeksiyonu için tedavi endikasyonları aşağıdaki gibidir:

- a. HBeAg pozitif veya negatif, HBV DNA >2000 IU/ml, ALT > Upper Limit of Normal (ULN) ve/veya en az orta derecede nekroinflamasyon ya da fibrozis olanlar,
- b. ALT düzeyinden bağımsız saptanabilir HBV DNA seviyesi olan siroz hastaları,
- c. Fibrozis durumuna bakılmaksızın HBV DNA >20.000 IU/ml ve ALT> 2X ULN olan hastalar,
- d. Normal ALT, yüksek HBV DNA, HBeAg pozitif, karaciğer histolojisine bakılmaksızın >30 yaş hastalar,
- e. Ailede siroz, ekstrahepatik bulgular ve HCC öyküsü olan, HBeAg pozitif veya negatif hastalar standart endikasyonlar olmasa bile tedavi edilebilir (17).

EASL 2017 kılavuzuna göre, antiviral tedavi endikasyonu olmayan hastaların izlenmesi ile ilgili öneriler aşağıdaki gibidir:

- a. HBeAg negatif, kronik hepatit B enfeksiyonlu, HBV DNA <2000 IU/ml olan tedavi endikasyonu sağlamayan hastalar 6-12 ay aralıklarla,
- b. <30 yaş tedavi endikasyonu sağlamayan, HBeAg pozitif kronik hepatit B enfeksiyonlu hastaları en az 3-6 ay aralıklarla,
- c. HBeAg pozitif, kronik hepatit B enfeksiyonlu, HBV DNA $\geq$ 2000 IU/ml tedavi endikasyonu sağlamayan hastalar ilk yıl 3 ay aralıklarla, sonrasında 6 ay aralıklarla izlenmelidir (17).

2.1.11.2. Tedavi Seçenekleri

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde başlıca iki tedavi seçeneği bulunur: Nükleoz(t)it analogları (NA) (lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir) ve pegile interferonlar. Yüksek genetik bariyere sahip potent bir NA'nın (tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid ve entekavir) kullanımı ile HBV-DNA düzeyinin saptanamaz hale getirilmesi hedeflenir (17).

-İnterferon ve Pegile interferon: Antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkileri vardır. Pegile interferonlar; yarı ömürlerinin daha uzun ve tedavi etkinliğinin daha yüksek olması sebebiyle, interferonların yerini almıştır. Peg IFN alfa-2a, 48 hafta

süreyle, haftada 1 kez, subkutan, uygulanır. İnterferonların genotip A ve daha az ölçüde genotip B’de etkinliği iyi iken, ülkemizde yaygın görülen genotip D’ye ve prekor mutant suşlara etkinliği çok düşüktür. Bu grup ilaçlar, uzun süre tedavi görmek istemeyen, kompanse karaciğer hastalığı olan genç hastaların tedavisi için düşünülebilir. NA’lara göre tedavi süreleri daha kısadır ve tedavi süresine göre daha yüksek HBeAg kaybı ve HBsAg kaybı oranına sahiptir. Dekompense sirozu, portal hipertansiyonu, trombositopenisi, ciddi kardiyopulmoner hastalığı ve majör depresyonu olan hastalar ile gebeler bu tedavi için uygun değildir (76).

- **Nükleoz(t)it analogları:** Lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir bu grupta yer alır.

Lamivudin: İlk onay alan (1998 yılı) NA’dır. Sistidin analogudur. Kullanımının kolay olması, yan etkisinin az olması ve diğer NA’lara göre daha ucuz olması en önemli avantajlarından. Düşük genetik bariyeri sebebiyle kolaylıkla direnç gelişebilir (26). Direnç gelişmiş hastalarda, karaciğerde histolojik iyileşme durabilir ve alevlenmeler görülebilir. Bu nedenle, uzun süreli tedavi gerektiren kronik hepatit B tedavisinde ilk seçenekler arasında yer almaması gerekir. Günde tek doz, 100 mg oral kullanılır (76).

Adefovir: DNA polimerazı ve revers transkriptazı inhibe ederek, viral replikasyonu baskılar. Lamivudine dirençli kronik HBV hastalarında, bir diğer nükleoz(t)id analogu ile kombine şekilde kullanılır. Etkinliği yavaş olup, düşük genetik bariyere sahiptir. Nefrotoksik bir ilaçtır ve böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerektirir. Günde tek doz, 10 mg oral kullanılır. Tenofovir, hem monoterapi olarak kullanılabilmesi hem daha etkin tedavi sunması hem de güvenli olması sebebiyle adefovirin yerini almıştır (76).

Telbivudin: Monoterapi veya diğer ajanlarla kombine şekilde kullanılabilen timidin nükleozid analogudur. Viral replikasyonu inhibe eder. Düşük genetik bariyere sahiptir, bu nedenle kullanımı kısıtlıdır. Günde tek doz, 600 mg oral kullanılır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmalıdır. Gebelik kategorisi B’dir. Yan etkileri; nazofaranjit, yorgunluk, baş ağrısı, miyopati ve periferik nöropatidir (26,76).

Entekavir (ETV): Kullanım onayını 2005 yılında alan, Guanozin nükleozid analogudur. Yüksek genetik bariyere sahiptir, direnç gelişim riski düşüktür. Bu nedenle HBV DNA'yı daha çok baskılar. Dekompanse sirozu olan hastaların tedavisi için de uygundur. Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde ilk seçenek ilaçlardandır. Lamivudin ile benzer direnç mekanizmasına sahip olduğu için lamivudin direnci olan hastalarda kullanılmamalıdır. Naif hastalarda 0.5 mg/gün, lamivudin dirençli hastalarda 1 mg/gün dozunda oral kullanılır. Günde tek doz ve aç karnına kullanılır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmalıdır. Yan etkileri; baş ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri tablo ve laktik asidozudur. Çoğu yan etkisi hafiftir, ilaç kesilmesini gerektirmez (26,76).

Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF): Adefovire benzer şekilde adenozin analogudur. Bir ön ilaçtır ve aktif formu tenofovir difosfattır. 2001 yılında HIV tedavisi için, 2008 yılında Kronik HBV tedavisi için onay almıştır. Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde primer direnç gelişmemiş olması en önemli avantajdır, şimdiye kadar direnç gösterilmemiştir. Bu nedenle üstün antiviral etkinliğe sahiptir. Günde tek doz, 245 mg oral kullanılır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmalıdır. Baş ağrısı, nazofarenjit, bel ağrısı ve bulantı gibi yan etkiler görülebilir, fakat bu yan etkiler nedeniyle ilacın kesilme gerekliliği %1'den azdır. İlacın önemli yan etkileri ise; nefrotoksite (renal proksimal tübülopati yaparak hipofosfatemi yapar) ve kemik mineral dansitesini azaltmasıdır (26,76).

Tenofovir Alafenamid (TAF): TDF gibi adenozin analogudur, bir ön ilaçtır ve aktif formu tenofovir difosfattır. İlk olarak HIV tedavisi için onay almıştır. 2017 yılından itibaren kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılmaktadır (77). Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde monoterapi şeklinde günde tek doz 25 mg oral kullanılır. HIV tedavisinde ise kombine tedavi şeklinde kullanımı mevcuttur. TDF gibi yüksek antiviral etkinliğe sahiptir (78). TDF ekstrasellüler olarak metabolize edilirken, TAF ise metabolize edilmeden hepatositlere taşınır. Bu nedenle, hem TDF'ye göre daha düşük dozda aynı etkinliği sağlar hem de karaciğer dışı birikimi az olduğu için yan etkileri TDF'ye göre daha azdır. TDF'ye göre daha düşük plazma seviyesinde etki göstermesi, renal ve kemik toksisite riskini azaltır (79). Altmış yaşından büyük hastalar, osteoporozu olan, fraktürü olan, steroid tedavisi alan kemik mineral dansitesi düşük olan hastalar, hemodiyaliz hastaları, albüminüri (30 mg/24 saat idrar) veya

hipofosfatemi (2,5 mg/dl) gibi renal fonksiyon bozukluğu olan hastaların tedavisinde TDF yerine TAF tercih edilmelidir (17).

2.1.11.3. Tedavi Yanıt Tanımlamaları

Kronik HBV enfeksiyonu için tedavi gören hastalarda, tedavi yanıtını değerlendirmek için virolojik, serolojik, biyokimyasal ve histolojik yanıtlar tanımlanmıştır (17).

Virolojik Yanıt: NA tedavisi alan hastalarda, HBV-DNA düzeyinin saptanamaz seviyelere gerilemesi olarak tanımlanır. İlk 3 aylık tedavi sonrası HBV-DNA düzeyinde 1 log₁₀'dan daha az düşüş olması, primer cevapsızlık olarak tanımlanır. Tedavi bitiminden en az 12 ay sonra serum HBV DNA <2000 IU/mL olması, kalıcı virolojik yanıt olarak tanımlanır. Bir yıldır tedavi alan hastalarda, HBV-DNA düzeyinin 1 log₁₀'dan daha fazla düşmesine rağmen saptanabilir olması ise parsiyel yanıt olarak tanımlanır. İnterferon tedavisi alan hastalarda ise tedavinin 6. ayı ve tedavi sonrası HBV-DNA düzeyinin 2.000 IU/ml'nin altında olması, virolojik yanıt olarak tanımlanır (17).

Serolojik Yanıt: HBeAg pozitif hastalarda, HBeAg serokonversiyonunun gelişmesi, HBsAg pozitif hastalarda ise HBsAg kaybı ve Anti-HBs oluşması, olarak tanımlanır (17).

Biyokimyasal Yanıt: Tedavi ile birlikte 3 ay süre ile bakılan ALT düzeylerinin normalizasyonu, biyokimyasal yanıt olarak tanımlanır (17).

Histolojik Yanıt: Tedavi öncesi histolojik bulgular ile karşılaştırıldığında; fibroziste kötüleşme olmadan, histolojik aktivite indeksinde en az 2 puan gerileme olması, olarak tanımlanır (17).

2.1.11.4. Tedavi Sonlanım Noktaları

HBV DNA düzeyinin uzun dönem baskılanması, tüm tedavi stratejilerinin temel sonlanım noktasıdır (17).

HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda, anti-HBe serokonversiyonu olsun ya da olmasın, HBeAg kaybı değerli bir sonlanım noktasıdır. Bu durum, kronik HBV enfeksiyonuna karşı kısmi bağışıklığın sağlandığına işaret eder (17).

ALT düzeyinin normalizasyonu olarak tanımlanan biyokimyasal yanıt; HBV DNA düzeyi uzun dönem baskılanan çoğu hastada, ilave bir sonlanım noktasıdır (17).

Anti HBs serokonversiyonu olsun ya da olmasın, HBsAg kaybı optimal sonlanım noktasıdır. Bu durum viral replikasyonun ve viral protein ekspresyonunun baskılandığının güçlü kanıtıdır (17).

Tablo 2.1.2. EASL kılavuzuna göre kronik hepatit B enfeksiyonu olan hastalarda antiviral tedavi kesilme önerileri (17)

Kılavuz	HBeAg-Pozitif	HBeAg-Negatif	Siroz Varlığı
EASL 2017	-HBsAg kaybı (en önemlisi) -HBeAg serokonversiyonu ve HBV DNA'nın tedaviyi takiben 6-12 ay saptanamaz düzeyde olması	-HBsAg kaybı -Seçilmiş hastalarda ≥ 3 yıl virolojik baskılanma elde edilmişse ve NA kesilince en az bir yıl takip güvencesi sağlanmışsa	Önerilmez

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği (European Association for the Study of the Liver)

2.2. Kulak Anatomisi

İşitme ve dengenin periferik organı olan kulak, temporal kemik içine yerleşmiş üç parçadan oluşur: Dış kulak, orta kulak, iç kulak (80).

-Dış Kulak: Kulak kepçesi, dış kulak yolu ve timpanik membrandan oluşur.

-Orta Kulak: Ses dalgalarının iç kulağa aktarımında görev alır. Orta kulak boşluğu, östaki borusu ile dış ortama ve aditus yolu ile mastoidin havalı boşluklarına bağlantılıdır. Orta kulak boşluğunda üç tane hareketli kemikçik vardır: Malleus, inkus ve stapes.

-İç Kulak: Vestibül, koklea, semisirküler kanallardan oluşur. Denge ve işitme organları burada bulunur. İç kulağa labirent de denir. Kemik ve membranöz labirent olmak üzere iki kısmı mevcuttur (80).

Kemik labirent; otik kapsülden gelişir, sert kompakt kemik dokusundan oluşur. Kemik labirent şu kısımlardan oluşur: Vestibül, semisirküler kanallar, koklea, akuaduktus vestibüli ve akuaduktus koklea (81).

Membranöz labirent, ektodermal otik plaktan gelişir. Kemik labirenti aynen taklit eder ancak onu tamamen doldurmaz, kemik labirent içinde damardan zengin bağ dokusu ile asılı bir şekilde durur. Kemik labirent ile membranöz labirent arası boşluğa ise perilenfatik aralık denir ve bu aralıkta sodyumdan zengin perilenf sıvısı bulunur. Membranöz labirentin içinde ise potasyum iyonlarından zengin endolenf bulunur. Membranöz labirent şu kısımlardan oluşur: Utrikulus, sakkulus, duktus semisirkülaris, duktus endolenfatikus, duktus perilenfatikus, duktus koklearis ve korti organı (81).

2.3. İşitme Fizyolojisi

İşitme, başın çevresinde oluşan ses dalgalarının aurikulada toplanarak, iç kulakta aksiyon potansiyellerine dönüştürülmesi, beyin sapından nöral iletimin olması ve kortekste işitme merkezi tarafından algılanması sonucunda gerçekleşir. Fonksiyonel olarak işitme organı iki bölümden oluşur. Bunlar; dış kulak, orta kulak, iç kulak sıvılarından oluşan iletim aygıtı ile korti organı, işitme siniri ve santral bağlantılardan oluşan algı aygıtıdır. İşitme mekanizmasının senkronize işlemini engelleyen patolojiler, işitsel fonksiyonda bozulmalara neden olur. Bu bozukluklar, patolojinin lokalizasyonuna göre işitme kaybına neden olabileceği gibi, konuşulanları anlamama, yüksek sesten rahatsız olma, ses lokalizasyonunda güçlük gibi, uyaranların algılanmasında çeşitli problemler şeklinde de görülebilir (82).

Sesin alınması ve algılanması birkaç fazda gerçekleşir. Öncelikle, işitmenin olabilmesi için, ses dalgalarının atmosferden korti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. Bu olaya iletim “kondüksiyon” denir. Korti organında, ses enerjisinden sinir enerjisine dönüşüm gerçekleştirilir. Bu olaya dönüşüm “transduksiyon” denir. İç ve dış titreşim tüylerde meydana gelen elektrik akımı, kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi, frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani sesin, şiddet ve

frekansına göre korti organında kodlanması sağlanır. Tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Yani sesin karakteri ve anlamı, anlaşılır hale getirilir. Bu olaya ise “kognisyon” veya “assosiasyon” denir (83).

2.3.1. Ses Dalgası ve Özellikleri

Titreşim yapan bir kaynağın oluşturduğu hava basıncındaki dalgalanmaların fiziksel uyarımı ile işitme duyusu gerçekleşir ve ses oluşumuna neden olur. Ses dalgaları, yayıldığı ortamdaki moleküllerin ardışık olarak sıkışmasına ve gevşemesine neden olur. Sesin frekansı, sesin 1 saniye (sn)’de oluşturduğu dalga sayısını ifade eder, birimi Hertz (Hz) olarak gösterilir. İnsan kulağı 20-20000 Hz arasındaki sesleri duyar. Ses dalgalarının amplitüdü ise sesin şiddetini oluşturur. Ses şiddetinin birimi desibel (dB) olup, normal işiten insan kulağı 0-120 dB şiddetindeki sesleri duyabilir (83).

Ses dalgalarının hızı, yayıldığı ortamın yapısına bağlı olarak değişir. Ses, en hızlı katı ortamlarda, daha sonra sıvı ortamlarda yayılır iken, en yavaş ise gaz ortamlarda yayılır. Deniz seviyesinde, 20 derece sıcaklıktaki bir hava tabakasında sesin hızı 344 metre/saniye (m/sn) olarak bulunmuştur. Sıvı ortamlarda ise havaya göre dört kat daha hızlı (1437 m/sn) olarak yayılır. Kemikte ise yayılma hızı 3013 m/sn olarak bulunmuştur (83).

2.3.2. Dış Kulak Fizyolojisi

Dış kulak; aurikula (kulak kepçesi), dış kulak yolu ve kulak zarının dış yüzeyinden oluşur. Dış kulak yolu yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda, 6 mm çapında, 2,5 cm³ hacmindedir. Aurikula; huni şeklindedir, ses dalgalarını toplayarak kulak zarını titreştirmek üzere dış kulak yoluna iletir. Aurikula, sesin lokalizasyonunda ve amplifiye edilmesinde de görev alır. Yüksek frekansları amplifiye etme etkisi, alçak frekanslara göre daha fazladır. Dış kulak yolu, sesin 2000-5500 Hz frekans aralığı için bir rezonatör gibi görev yapar. Dış kulak yolunun kendi rezonans frekansı yaklaşık 2700 Hz’dir ve bu frekans, anatomik yapıya bağlı olarak değişiklikler gösterir (84).

2.3.3. Orta Kulak Fizyolojisi

Orta kulak; 15 mm yüksekliğe, 2-4 mm genişliğe, 6 mm derinliğe, 1-2 cm³ hacime sahip, östaki borusu aracılığıyla nazofarinkse ve nazofarinks aracılığıyla da dışa açılan temporal kemik içerisine yerleşmiş, içi hava dolu bir boşluktur. Kulak

zarının titreşimi ile orta kulağa gelen ses dalgaları kemikçik zincir (malleus, inkus, stapes) aracılığı ile oval pencereye iletilir. Kemikçik zincirdeki kopmalar, iletilen sesin şiddet ve frekansında değişmelere yol açar. Malleus ve inkusun ağırlıkları yaklaşık olarak aynı iken stapesin ağırlığı diğerlerinin $\frac{1}{4}$ 'ü kadardır. Bu fark, yüksek frekansların iletiminde avantaj sağlar. Kulak zarı ve kemikçik zincir, özellikle 500-3000 Hz frekans aralığındaki sesleri daha etkili biçimde iletir. Kulağın hassasiyeti, bu frekans aralığında çok daha fazladır. Bu durum, konuşmanın anlaşılması için çok önemlidir. Orta kulak, kendisine gelen akustik enerjiyi hava dolu bir ortamdan sıvı dolu bir ortama iletir. Gaz ortamdan sıvı ortama geçen enerji, bir kısım kayba (yaklaşık 30 dB) uğramaktadır. Bu kayıp, orta kulakta yer alan fiziksel direnç-uyum sistemi sayesinde karşılanır ve herhangi bir enerji kaybı olmadan iç kulağa iletim sağlanır (84).

Malleus ve inkus, ses iletimi sırasında bir manivela gibi hareket ederler ve sesi 1/1.3 oranında yükseltirler. Bu artış, yaklaşık 2.5 dB kazanım sağlar. Orta kulağın asıl sesi yükseltici etkisi, kulak zarı ile stapes arasındaki yüzey farkından doğar. Kulak zarının yüzölçümü 64 milimetrekare (mm^2), titreşen kısmının yüz ölçümü 55 mm^2 'dir. Stapes tabanı ise $3.2\text{--}3.5 \text{ mm}^2$ 'dir. Yüzey farkına bağlı bu oran ($55/3.2$), akustik enerjinin 17 kat yükselerek iletilmesini ve yaklaşık 25 dB'lik kazanımı sağlar. Böylece kulak zarı ve kemikçiklerin ses iletimindeki kazancı 27.5 ($25+2.5$) dB'e ulaşır. Dış ve orta kulağın 500–3000 Hz arasındaki doğal rezonansına bağlı kazanımı ile oval ve yuvarlak pencere arasındaki faz farkından doğan kazanımı sonucunda geri kalan 2.5 dB'lik artış tamamlanır (84).

Akustik enerjinin kulak zarını titreştirmesi ile; kemikçik zincirin hareketi oval pencereye iletimi sağlarken, hava yolu (HY) da yuvarlak pencereye iletimi sağlar. Oval pencerede oluşan vibrasyon, kokleadaki skala vestibuli ve skala timpanide bir dalga hareketinin oluşmasını ve bu hareketin yuvarlak pencereye kadar iletilmesini sağlar. Oval ve yuvarlak pencerelere ulaşan ses dalgalarının iletim hızlarının farklı olması, faz farkına sebep olur. Eğer ses dalgaları, oval ve yuvarlak pencereye aynı hızda iletilseydi, perilenfte birbirleri ile karşılaşarak şiddetlerini kaybederlerdi (84).

2.3.4. İç Kulak Fizyolojisi

İç kulak, temporal kemik içerisine yerleşmiş özel biçimli zar ve kemik yapılardan oluşur. Bu yapıların içini, endolenf ve perilenf doldurur. Mekanik hareket

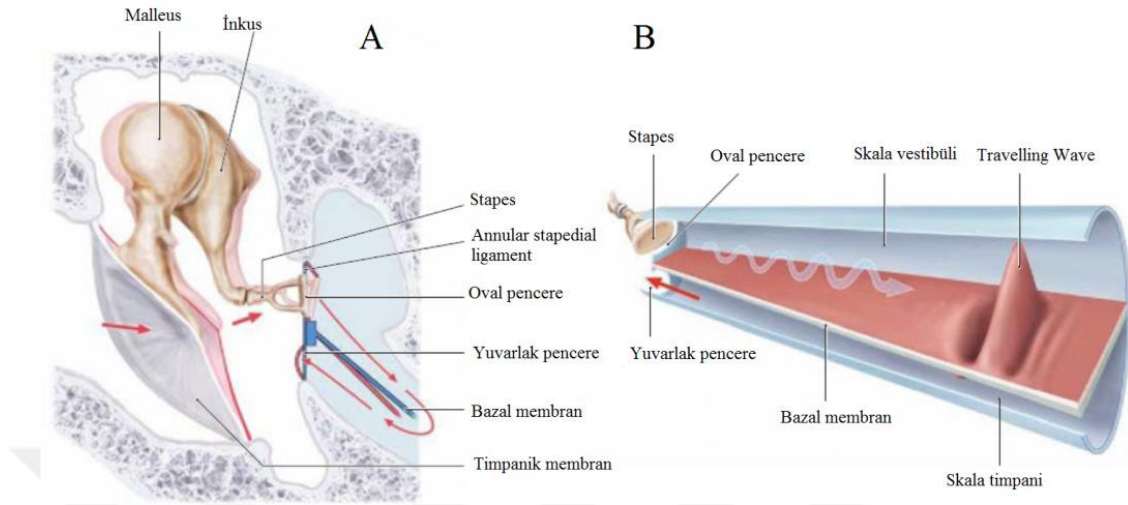
enerjisi halinde oval pencereye ulaşan ses dalgaları, kokleada hidrolik enerjiye dönüştürülür. Daha sonra bu hidroloik enerji, tüy hücreleri tarafından biyoelektrik enerjiye dönüştürülür. Stapes tabanının oval pencereyi ileri-geri hareket ettirmesi sonucunda kokleada “ilerleyen dalga” oluşur (Von Bekesy’nin ilerleyen dalga teorisi). Bu dalga; koklea boyunca ilerleyerek, baziller membran ve tektoryal membranda hareketlenmeye yol açar. Baziller membran ve tektoryal membran, çapraz yönde hareket edererek tüy hücrelerinin sterosilyalarının bükülmesine neden olur. Bu bükülme ile tüy hücrelerini depolarize olur, afferent bir nöral elektrik stimulusun oluşması sağlanır (84).

Baziller membran, uzunluğu boyunca farklı esneklik ve kalınlıkta bölümlerden oluşur. İlerleyen dalga baziller membranda maksimum amplitüdle yer değiştirdiği nokta, sesin sahip olduğu frekans yapısı ile baziller membranın fiziksel yapısının en uygun olduğu bölgeye denk gelir. Akustik uyarı ile bir kısım iç tüy hücresi maksimum derecede uyarılırken, feedback mekanizması ile diğer tüy hücreleri de uyarılarak afferent sinir liflerinin en az %95’i aktif edilir. Bu sayede nöronal cevap daha büyük oranda tetiklenir. Bu nedenle koklea, bir amplifikatör gibi fonksiyon görür (84).

Kokleanın farklı bölgeleri, farklı frekanslara karşılık gelecek şekilde uzaysal bir dizilime (tonotopik organizasyon) sahiptir. Kokleanın bazal bölgesi yüksek frekanslara hassas iken, apikal bölgesi ise alçak frekanslara hassastır. Bu sayede, tüy hücrelerinden çıkan nöral kodlar frekansa spesifik olarak üst merkezlere taşınır. Kompleks sesler, içinde farklı frekansları içerir ve baziller membranda çok sayıda ilerleyen dalga maksimum amplitüdüne sebep olur. İçerilen her bir frekans komponentini kodlayabilmek ve tanımlayabilmek için koklear yapı bir bütün halinde aktive olur. Tüy hücrelerinin uygun rezonans bölgelerinde maksimum derecede uyarılması ile farklı frekanslar çözülür (84).

Koklea; frekans ve şiddet olarak çok geniş bir spektral yapıya sahiptir. Akustik uyarıları daha küçük bir alana indirgeyerek, “limitleme devresi” gibi ve nonlineer olarak çalışır. Bu limitleme, daha çok dış tüy hücrelerinin frekans özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu sayede işitme sistemi, çok geniş bir ses şiddet aralığı içinde çalışma imkanı bulur. Koklea, aynı zamanda gelen uyarının frekans ve şiddetini

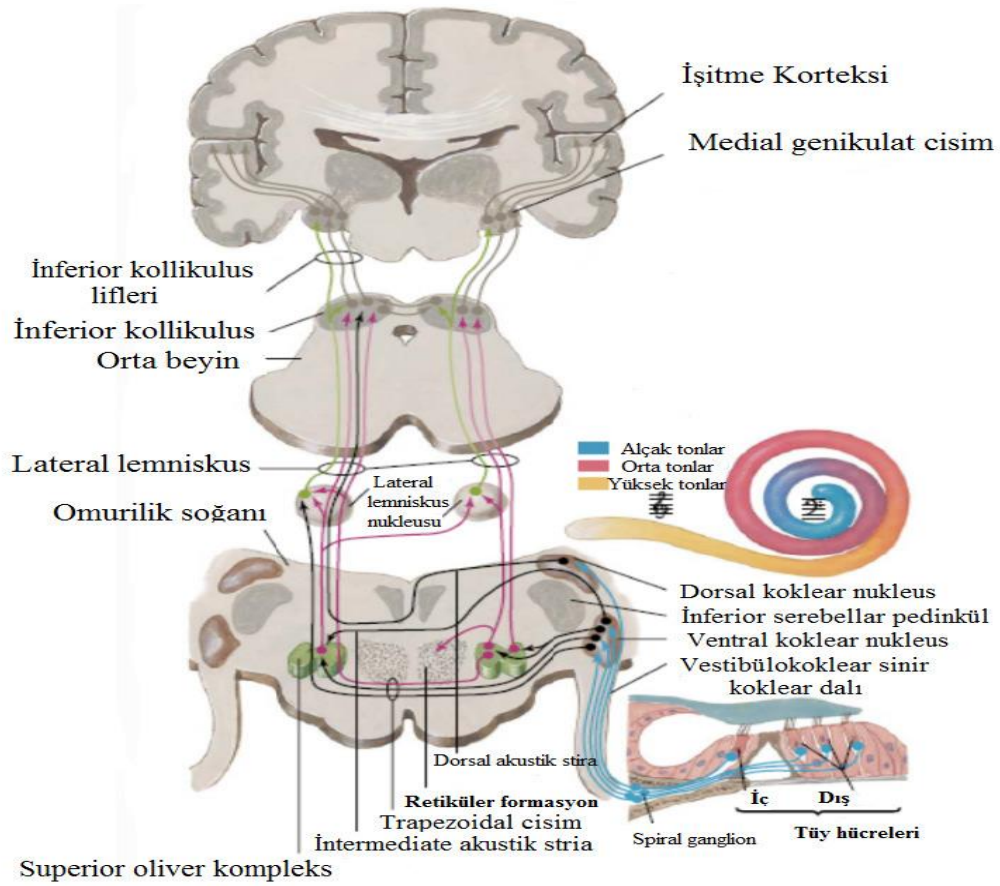
çözümleyen bir “çevirimci-dönüştürücü (transducer)” ve “analizör” gibi görev yapar (84).



Şekil 2.3.1. (A) Sesin orta kulaktan iç kulağa iletimi, (B) Kokleada ilerleyen dalga oluşumu (85)

2.3.5. Santral İşitsel Yol

Korti organında yaklaşık 12000 dış ve 3500 iç olmak üzere 15500 tüy hücresi yer alır. Tüy hücreleri ile temasta bulunan sinir liflerinin sayısı tüy hücrelerinin yaklaşık iki katıdır (25-30 bin). Bu aksonların hücre gövdesi, kokleanın içinde bulunan spiral ganglionlardır. Her spiral ganglion hücresi, korti organı ve beyin sapındaki koklear çekirdekler ile bağlantılıdır. Koklear çekirdekler, ventral ve dorsal olmak üzere iki adettir. Dorsal ve ventral çekirdeklerden kaynaklanan lifler, beyin sapının karşı tarafına geçerek superior olivari kompleksini oluşturur. Buradan yukarı çıkarak devam eden lifler, lateral lemniskusu oluşturur. Bu yoldan gelen lifler ise inferior kollikulusta son bulur. Buradaki hücreler, ya doğrudan ya da diğer çekirdekler yoluyla bazı sinirlerin motor çekirdeklerine bağlanırlar. Bunlar göz kaslarının motor lifleri, kranial ve spinal motor liflerdir. İnferior kollikulustan aynı yönde devam eden lifler medial genikulat cisime gelir. Buradan da temporal lop işitme merkezine ulaşırlar. İşitme merkezinde pes ve tiz seslerin alındığı yerler ayrımlanmıştır. Yüksek tonlar işitme merkezinin derinliklerinde sonlanırken, düşük tonlar ise işitme merkezinin yüzeyinde sonlanır (84).



Şekil 2.3.2. Santral işitsel yollar (86)

2.4. İşitme Kayıpları

İşitme kaybı; dış, orta, iç kulak veya akustik sinirde meydana gelebilecek patolojiler nedeniyle çevredeki seslerin algılanamamasıdır. İşitme kaybı, yenidoğandan yaşlı bireylere kadar tüm yaş gruplarını etkileyebilmektedir. Çocuklarda konuşma ve dil gelişimini etkilerken, yetişkinlerde ise sosyal ve mesleki sorunlara neden olabilir. Çok hafif dereceden çok ileri dereceye kadar farklı düzeylerde işitme kaybı olabilir (87).

2.4.1. İşitme Kayıplarının Sınıflandırılması

İşitme kayıplarının çok çeşitli nedenleri vardır ve farklı şekillerde sınıflandırılabilirler. Bunlar:

1. İşitme kaybının şiddetine göre: çok hafif, hafif, orta, ileri ve çok ileri
2. Ortaya çıkış zamanına göre: prenatal, perinatal, postnatal
3. Konuşmanın edinilmesiyle ilişkili olarak: prelingual, perilingual, postlingual
4. Patolojinin yerleştiği bölgeye göre; iletim tipi, sensörinöral tip, mikst tip, nöral tip işitme kayıpları (88).

2.4.1.1. İletim Tipi İşitme Kaybı

Sesin; dış kulak kanalı, kulak zarı ve orta kulak kemikçiklerinden geçerken şiddetinin azalması iletim tipi işitme kaybına (İTİK) sebep olur. Bu tip işitme kayıpları genellikle medikal veya cerrahi yöntemle giderilebilir. Odyolojik değerlendirmede HY işitme eşiklerinde düşüş olmakla birlikte, genellikle kemik yolu (KY) işitme eşikleri normal sınırlardadır. Bu durum için, hava-kemik aralığı (gap) tanımlaması kullanılır. İTİK'ler, genellikle 60 dB'yi geçmez. Otitis media, alerji, östaki borusu disfonksiyonu, kulak zarı perforasyonu, serümen, eksternal otit, kulak kanalında yabancı cisim, kulak kepçesi-kulak kanalı veya orta kulakta malformasyon, otoskleroz İTİK yapan nedenlerdendir (89).

2.4.1.2. Sensörinöral Tip İşitme Kaybı

Koklea, koklear sinir veya işitme yollarında bir patoloji olması durumunda sensörinöral tipte işitme kaybı (SNİK) oluşur. Çoğu zaman medikal ve/veya cerrahi yöntemlerle tedavi edilemez. En yaygın görülen kalıcı işitme kaybı tipidir. Bu tür işitme kayıplarında, HY ve KY işitme eşiklerinde düşmeler mevcuttur. Hava-kemik aralığı görülmez. Patolojinin cinsine bağlı olarak farklı frekanslar farklı oranlarda etkilenebilir. Toksik ilaçlar, kalıtsal işitme kayıpları, yaşlanma, kafa travması veya akustik travma, iç kulak malformasyonu, gürültüye bağlı işitme kaybı SNİK yapan nedenlerdendir (80,88).

2.4.1.3. Mikst Tip İşitme Kaybı

Hem İTİK hem SNİK'in birlikte görülmesi mikst tip işitme kaybıdır (80). Başka bir deyişle patoloji dış veya orta kulakla beraber iç kulak veya işitme sinirini tutuyorsa mikst tip işitme kaybı ortaya çıkar. Odyolojik değerlendirmede hem HY hem de KY işitme eşiklerinde düşüşler mevcuttur. HY işitme eşiklerindeki azalma KY işitme eşiklerindeki azalmadan daha fazladır. HY ile KY işitme eşikleri arasında en az

10 dB’lik hava-kemik aralığı mevcuttur. Geniş vestibüler kanal sendromu, otoskleroz, kronik otitis media mikst tip işitme kaybı yapan nedenlerdendir (88).

2.4.1.4. Santral Tip İşitme Kaybı

İşitsel sinir sisteminin özellikle korteks bölümünü tutan patolojilerde ortaya çıkan konuşmayı anlama zorluğudur. Çaprazlaşan ve çaprazlaşmayan işitsel afferent yolların varlığından dolayı, unilateral santral patolojilerde saf ses eşiklerinde belirgin bir etkilenme beklenmez (88).

2.4.1.5. Fonksiyonel Tip İşitme Kaybı

İşitme kaybı yakınması olan hastada, usulüne uygun yapılan subjektif ve objektif işitme ölçüm yöntemleriyle işitme kaybı olmadığı veya yakınmayı açıklayacak düzeyde bir patoloji bulunmadığı halde, hastanın kendisinde işitme kaybının bulunduğu inandığı veya çevresini inandırmaya çalıştığı durumlardır. İstemli veya psişik kökenli olabilir (88).

2.4.2. İşitme Kayıplarının Derecelendirilmesi

Derecelendirme, her iki kulak için konuşma frekanslarındaki saf ses işitme eşiklerinin ortalaması (SSO) hesaplanarak yapılır (88). Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü’nün (ANSI) işitme kaybı derecesi sınıflandırması Tablo 2.4.1.’de gösterilmiştir.

Tablo 2.4.1. ANSI’nin işitme kaybı derecesi sınıflandırması (90)

	Normal işitme	Hafif derece işitme kaybı	Orta derece işitme kaybı	Orta-Ağır derece işitme kaybı	Ağır derece işitme kaybı	Çok ağır derece işitme kaybı
ANSI (0.5, 1, 2 kHz)	≤26 dB	27-40 dB	41-55 dB	56-70 dB	71-90 dB	≥91 dB

ANSI: Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü

2.5. İşitmenin Değerlendirilmesinde Saf Ses Odyometri ve Otoakustik Emisyon Testlerinin Kullanımı

2.5.1. Saf Ses Odyometrisi

İşitme kaybının tanısının konulmasında, işitme kaybının tipinin belirlenmesinde ve işitme seviyesinin belirlenmesinde kullanılan en temel araç odyometredir. Odyometrenin belli temel bileşenleri vardır. Bunlar; ses üreten bir kaynak, uyarı enerjisini yükseltici, enerjinin artmasına veya azalmasına izin veren ses kontrol ve kulaklıklardır. Saf ses uyarıları, odyometreler vasıtasıyla üretilir ve standart olarak 125-8000 Hz aralığında supra-aural, insert kulaklıklar ya da kemik vibratör aracılığı ile hastaya sunulur. Odyometrelerde saf ses uyarının yanı sıra, dar bant gürültü veya beyaz gürültü kullanılabilir. Odyometri testinde, kişiye farklı frekanslarda ve farklı şiddet seviyelerinde sesler sunulur. Kişinin; zamanın %50 sinde verilen uyarıya doğru cevap verdiği en düşük şiddet, işitme eşiği olarak belirlenir. Yani saf ses odyometrisi; farklı frekanslardaki saf ses stimuluslarına karşı hastanın işitme eşiğinin sessiz bir kabin içinde subjektif olarak belirlenmesidir. Bir grafik şeklinde çizilmiş haline ise odyogram denir (91).

Saf ses odyometrisi ile HY ve KY işitme eşikleri belirlenir. Test farklı şiddetlerde sunulabilen 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz'lik frekanslardaki seslerle yapılır. HY işitme ölçümü özel kulaklıklarla yapılır ve auriculadan beyine kadar olan bölgenin fonksiyonu hakkında bilgi verir. Saf ses odyometri testine başlamadan önce kişiye değişik tonlarda sinyal sesleri duyacağı ve duyduğunda elindeki sinyal düğmesine basması söylenir. Kulaklıklar takıldıktan sonra daima iyi olan kulak ile teste başlanır. Teste başlangıç frekansı 1.000 Hz'dir. Ascending (çıkıcı) ve descending (inici) metodlar kullanılarak işitme eşiği bulunur. Hastaya duyduğu zaman basacağı sinyal düğmesi verilir. Her ses duyduğunda düğmeye basması söylenir. Basamaklar halinde ses şiddeti 10 db azaltılarak, duyamadığı seviyedeki ses şiddetine inilir. Daha sonrasında 5 db lik artışlar halinde hastanın eşik seviyesi bulunur. Eşik seviyesi; her bir frekansta verilen saf ses uyarıların en az %50'sinin hasta tarafından algılanıp cevap verildiği en düşük ses şiddet seviyesidir ve dB HL (hearing level) olarak ifade edilir. 0 dB HL bir insan kulağının duyabileceği en düşük ses seviyesini ifade eder. Sonra diğer frekanslar için aynı şekilde HY işitme eşikleri tespit

edilir. Sağ ve sol kulak için işitme eşikleri ayrı ayrı test edilerek, odyogram üzerinde işaretlenir. Konuşma frekansları genellikle 500, 1000 ve 2000 Hz sınırında olduğu için işitme eşiklerinin ortalaması alınır (91).

KY ile işitme eşiklerinin araştırılması mastoid kemiğin üzerine bir vibratör yerleştirildikten sonra aynı şekilde yapılır. Bu şekilde ses doğrudan kohleaya iletilir ve işitmenin sensörinöral komponenti değerlendirilir. HY ve KY eşikleri belirlendikten sonra bu değerler işitme kaybının tipini belirlemede kullanılır (91,92).

İletim tipi işitme kaybı olan kişilerde, KY işitme eşiği normal sınırlarda iken HY işitme eşiği düşüktür, HY ve KY işitme eşikleri arasında 10 dB'den fazla fark vardır (hava-kemik aralığı). SNİK olanlarda hem HY hem KY işitme eşikleri aynı oranda düşer, hava-kemik aralığı bulunmaz. Mikst tip işitme kaybında ise hem HY hem KY işitme eşikleri düşüktür fakat HY işitme eşikleri KY eşiklerine göre daha fazla düşmüştür ve hava-kemik aralığı mevcuttur (80).

2.5.2. Otoakustik Emisyon

Otoakustik emisyonlar (OAE), kokleada dış tüylü hücrelerce üretilen ve prenöral seviyede oluşan, düşük şiddetli, nonlinear akustik sinyallerdir (93). 1978 yılında David Kemp, insan dış kulak yoluna son derece hassas, ufak mikrofonlar yerleştirmiş ve tamamen koklea orjinli akustik sinyallerin oluştuğunu saptamıştır (94).

OAE'lerin oluşumunda temel nokta, dış tüylü hücrelerce sağlanan koklear amplifikasyon mekanizmasıdır. Akustik uyarının iç kulağa iletilmesi sırasında kokleada oluşan “ilerleyen dalga” (Von Bekesy'nin ilerleyen dalga teorisi), baziler membrandaki frekansa özgü noktasında maksimum amplitüdle yer değiştirir. Bu esnada, dış tüylü hücreler tarafından tektoriyal membran titreştirilerek (korti organının vibrasyonu artırılır), koklear amplifikasyon sağlanır. Tektoriyal membranın hareketi sonucunda perilenf de titreşerek, oval pencere ve orta kulak kemikçiklerinin iletimi ile timpanik zara doğru ilerleyen, düşük genlikli bir emisyon (OAE) oluşumuna neden olur. Oluşan bu emisyon, kulak kanalındaki bir mikrofon tarafından kaydedilebilir (95).

OAE'ler, ses uyaranları (klik veya tone burst) ile meydana gelebileceği gibi herhangi bir uyaran olmadan spontan olarak da saptanabilir. OAE'lerin amplitüdü,

verilen sinyalin amplitüdünden küçüktür. Ses uyarının başlangıcından 5-10 msn sonra ortaya çıkar ve 10-20 msn devam ederler. Bir ses uyarını ile oluşan OAE'ler kişilere göre değişiklik gösterebilir fakat aynı kişide zamanla değişim genellikle olmaz (93). David Kemp, SNİK olan hastalarda bu sinyallerin bulunmadığını göstermiştir (94). Ototoksik ilaç kullanımı, gürültüye bağlı işitme kaybı olan kişilerde de bu sinyaller alınmaz. Koklear kaynaklı olan OAE'ler, iç kulak sağlığının bir göstergesidir (93).

Objektif, hızlı, güvenilir, ucuz ve non-invaziv test olması, çocuk ve mental retarde bireylerde de kullanılabilir olması OAE'lerin avantajlarından (93).

OAE'ler, spontan ve uyarılmış olmak üzere ikiye ayrılır. Uyarılmış OAE testleri daha değerlidir. Üç tip uyarılmış OAE testi vardır:

- Geçici uyarılmış (transient-evoked) otoakustik emisyon (TEOAE),
- Stimulus-frekans (stimulus-frequency) otoakustik emisyon (SFOAE),
- Distorsiyon ürünü (distortion-product) otoakustik emisyon (DPOAE) (96).

2.5.2.1. Spontan Otoakustik Emisyon

Spontan OAE (SOAE)'ler, işitsel uyarım olmadan koklea tarafından üretilen dar (narrow) band akustik sinyallerdir. SOAE'ler, baziller membranının spesifik sahalarında oluşur. SOAE'lerin karakteristik frekans aralığı, ortalama 0,5-9,0 kHz arasındadır. Ancak en sık görülme aralığı ise 1,0-3,0 kHz arasındadır. Çok zayıf olup, tipik olarak kabaca -10 ile +20 dB SPL arasında değişirler. SOAE'ler; bebekler, çocuklar ve yetişkinler de dahil olmak üzere işitmesi normal olan kulakların %50'sinde mevcuttur. Genel olarak, 30 dB ve üzeri SNİK olanlarda SOAE'ler görülmez. SOAE prevelansı, kadınlarda erkeklere nazaran, sağ kulakta ise sol kulağa nazaran daha fazladır. SOAE'lar normal işiten kulakların %50'sinde ölçülebilir olduğundan, yararlı bir klinik test değildir (96).

2.5.2.2. Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon

Geçici uyarılmış (transient-evoked) OAE (TEOAE), kısa süreli klik ya da tone burst şeklindeki akustik uyarını takiben 4-20 msn içinde kaydedilen emisyonlardır. En sık 700-4000 Hz frekans aralığında ve 30 dB SPL altında izlenirler. Nonlineer özellikte olan bu emisyonlar, stimulus frekansına bağlı spesifik bir latense sahiptirler. Yüksek

frekans stimuluslarından elde edilen emisyonların latensi, düşük frekans stimuluslarından elde edilen emisyon latenslerinden daha kısadır (96).

TEOAE'ler, koklear fonksiyonların değerlendirilmesi amacı ile klinik kullanım alanı bulmuştur. TEOAE'ler, yenidoğanlar da dahil olmak üzere hemen hemen tüm normal işiten bireylerde elde edilebilir. Ancak bireyler arasında amplitüd ve frekans farklılıkları içerirler. TEOAE yanıtları, 30 ile 50 dB HL'den yüksek olan sensorinöral tip işitme kayıplarında alınamaz. İletim mekanizmasındaki anormallikler de, TEOAE'lerin oluşumunu etkileyebilir. Azalmış veya alınamayan TEOAE'ler, ototoksik ilaçlar, hipoksi ve gürültüye maruz kalma gibi SNİK'e neden olduğu bilinen faktörlerden kaynaklanır (96).

Farklı seviyede SNİK olan hastalara TEOAE testi uygulanarak yapılan bir çalışmada, TEOAE'lerin saptanma oranları; 0-10 dB HL kayıpta % 100, 10-20 dB HL kayıpta % 99, 20-30 dB HL kayıpta % 11, 30-35 dB HL kayıpta % 8, 40 dB HL üstündeki kayıplarda % 0 olarak belirtilmiştir (97).

TEOAE'ler, 60 yaşın altındaki tüm kişilerde elde edilebilirken, 60 yaşın üzerindeki prevalans %35 seviyesine düşmektedir (98).

TEOAE; kısa süren, objektif ve kolay uygulanan bir test olması sebebiyle işitme kaybı taramaları ve işitme kaybının erken teşhisi için uygun bir metottur (96).

Test edilen frekans bandındaki emisyonun sinyal gürültü oranı (SNR) amplitüdü 3 dB SPL üzerinde ve ortaya çıkan cevapların tekrarlanabilir olma oranı %80'den büyük ise, o frekans bandında emisyon yanıtı pozitif olarak kaydedilir. Test edilen 5 frekansın en az üçünde emisyon yanıtı olması durumunda o kulak için TEOAE yanıtı pozitif olarak kaydedilir (96).

2.5.2.3. Stimulus-frekans Otoakustik Emisyon

Stimulus-frekans OAE (SFOAE)'ler, kulağa düşük şiddet seviyesinde uzun süreli sabit akustik uyaran verilmesi ile oluşurlar. Frekansa özel olmasına rağmen, akustik uyaran uzun süreli ve sabit verildiği için cevaplarla akustik uyarının farklı olarak algılanması zordur. Bu nedenle, diğer iki uyarılmış OAE testlerine göre klinik kullanımı sınırlıdır (96).

2.5.2.4. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon

Distorsiyon ürünü (distortion-product) OAE (DPOAE)'ler, iki farklı frekansta (f_1 ve f_2) saf ses uyaranların aynı anda ve sürekli verilmesi ile elde edilir. Bu şekilde elde edilen OAE'ler orijinal stimülusta bulunmayan distorsiyon ürünlerini içerirler. İnsan kulağında, DPOAE'ler en belirgin $2f_1 - f_2$ frekansında oluşur. En sık 1000- 6000 Hz arasında kaydedilirler (96).

DPOAE testinde kullanılan iki farklı frekanstaki saf ses uyaranları, kokleada iki farklı ilerleyen dalga oluşumuna ve bunların baziller membrandaki etkileşimi ile de iki saf ses uyaranından farklı bir frekansta OAE'lerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu özellik ile kokleadan frekansa özgü bilgi edinilmiş olur (96).

TEOAE'lerde olduğu gibi, genellikle DPOAE'ler de normal kulaklarda mevcut olup, SNİK olan kulaklarda bulunmaz. DPOAE'leri ortadan kaldırmak için yeterli olan koklear işitme kaybının derecesi net değildir fakat 40 dB'den daha büyük işitme kayıplarında bulunmaması beklenir. Bununla birlikte, 50 dB HL ile 60 dB HL arasındaki ileri derecede işitme kayıpları için düşük amplitüdlerde de olsa elde edilebilir. Bu özelliği ile yenidoğan için işitme taramalarında TEOAE'lere göre daha az kullanılabilir çünkü hafif derecede koklear işitme kaybı olan bazı bebekler DPOAE taramasını geçebilir (96).

DPOAE testi ile edinilen emisyon değerlerinin değişkenliği üzerine yapılan bir çalışmada, bu değerlerin günler ve haftalar sonra yapılan tekrar ölçümlerinde 5 ila 9 dB arasında farklılık gösterebileceği belirtilmiştir (99).

Test edilen frekans bandında emisyon amplitüdü / gürültü oranı 6 dB SPL üzerinde ve ortaya çıkan cevapların tekrarlanabilir olma oranı %80'den büyük ise, o frekans bandında DPOAE yanıtı pozitif olarak kaydedilir (96).

2.6. Vestibüler Sistem Anatomisi ve Fizyolojisi

Vestibüler sistem; iç kulak ve işitme siniri ile birlikte denge, hareket ve yürümeyi sağlayan serebellum, striatum, talamus, frontal ve prefrontal korteks gibi merkezi sinir sistemi yapılarını da içeren karmaşık bir sistemdir. Denge; vestibüler sistem, vizüel sistem ve somatosensorial sistemin koordineli çalışması ile sağlanır. Vestibüler sistem, periferik ve santral vestibüler sistem olmak üzere ikiye ayrılır (100).

2.6.1. Periferik Vestibüler Sistem

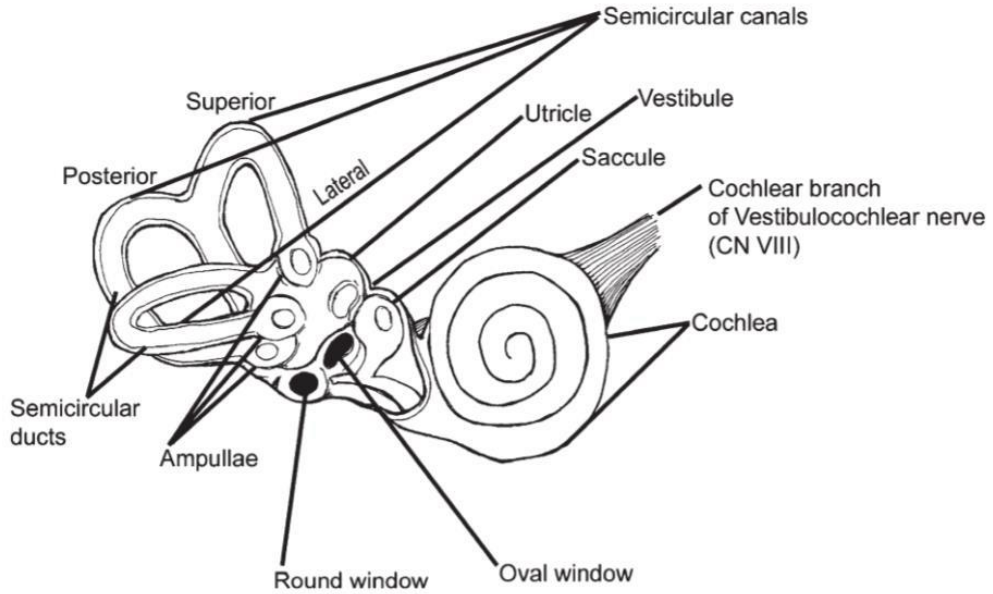
Periferik vestibüler sistem, iç kulakta bulunur. Kemik labirent, membranöz labirent ve tüy hücrelerinden oluşur. Temporal kemiğin petröz kısmında yer alır (101).

2.6.1.1. Kemik Labirent

Kemik labirent; semisirküler kanallar (SSK), koklea ve vestibülden oluşur. Kemik labirentin içi, beyin omurilik sıvısının içeriğine benzeyen perilenf sıvısı ile doludur (102).

2.6.1.2. Membranöz Labirent

Membranöz labirent, duyu epiteli ve vestibüler aparattan oluşur. Membranöz labirentin içi, endolenf sıvısı ile doludur (102). Membranöz labirent ile kemik labirent arasında bağlantı yoktur. Vestibüler aparatı; utrikül, sakkül, anterior (süperior), posterior (inferior), horizontal (lateral) SSK'nın membranöz kısımları oluşturur (101).



Şekil 2.6.1. Kemik labirent ve membranöz labirent (101)

2.6.1.2.1. Semisirküler kanallar (Yarım daire kanalları)

SSK'lar, birbirlerine yaklaşık olarak dik açılarla yerleşmişlerdir. Başın açısal hızlanması ya da yavaşlamasını algırlarlar. Anterior ve posterior SSK'lar 45 derece açıyla sagittal düzeyde, lateral SSK'lar ise 30 derece açıyla aksial kesitte konumlanırlar.

Sol posterior SSK ile sağ anterior SSK aynı düzlemde yer alırken, sağ posterior SSK ile de sol anterior SSK aynı düzlemde yer alır. Her SSK kendi düzlemindeki harekete duyarlıdır ve bu durum üç boyutlu vektör ile başın açısal ivmelenmesini sağlar. SSK'lar, utriküle açılır (103).

Her SSK'nın ön ucunda "ampulla" adı verilen şişkinlikler bulunur. Ampulladaki, "krista ampullaris" yapısı duyuşal nöroepiteli içerir. Krista ampullaris, jelatinöz bir madde olan "kupula" ile kaplıdır. Krista ampullaris, histolojik olarak makulaya benzer fakat kupula daha kalındır ve otolit içermez. Lateral kanalın içindeki tüy hücrelerinin kinosilyumları utriküle doğru konumlanırken, anterior ve posterior kanaldaki tüy hücrelerinin kinosilyumları utrikülden uzağı konumlanır (104). Dönme hareketi, endolenfin de hareketine neden olur. Kupula yer değıştirir ve tüy hücreleri, hareketin tersi yöne eğilir. Bunun sonucunda iyon kanalları açılır, tüy hücreleri depolarize olur ve afferent lifler uyarılır. Kafanın dönme hızı sabitlendiğı zaman, kupula dik pozisyona geri döner ve membran potansiyeli normalleşir. Kafanın dönme hızı yavaşladığında kupula yer değıştirir, iyon kanalları kapanır. Bunun sonucunda hiperpolarizasyon olur ve afferent sinir uyarı iletimi azalır (105).

2.6.1.2.2. Utrikül ve Sakkül

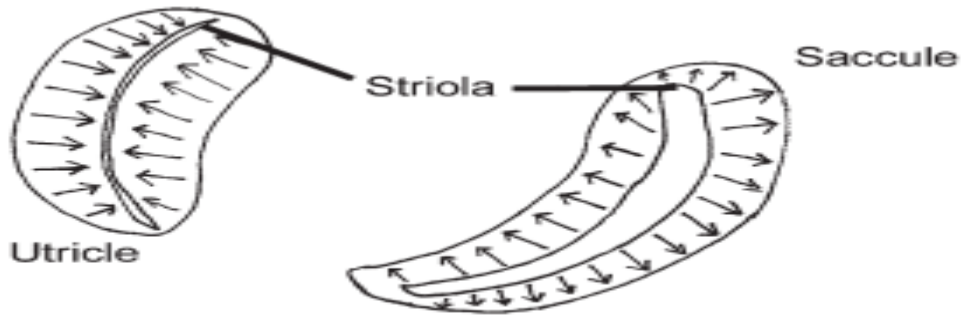
Utrikül ve sakküle, otolit organlar da denilir. Başın doğrusal hareketlerine ile yer çekimi gücüne duyarlıdırlar. "Makula" adı verilen nöroepitel ile kaplı duyu organeline sahiptirler. Vertikal plandaki hareketleri sakkülün makulası algılanırken, horizontal plandaki hareketleri ise utrikülün makulası algılar (105).

Makulada bulunan tüy hücrelerinin üzerinde, yoğunluğu endolenften daha fazla olan jelatinöz nitelikte, üzerinde küçük kalsiyum karbonat partikülleri olan "otolitik membran" bulunur. Otolitik membranın endolenften daha yoğun olması sebebiyle, tüy hücrelerinin sterosilyaları yer çekiminden etkilenir. Horizontal veya lineer hareket olduğunda otolitik membran ve makula arasında sürtünme gücü oluşarak tüy hücrelerinin eğilmesine neden olur (106).

Tüy hücrelerinin sterosilya ve kinosilyaları, "striola" adı verilen eğrisel çizgi ile ilişkilidir. Bu çizgi, utrikülde ince iken sakkülde ise kalındır. Utriküler kinosilyalar, striolaya bakacak şekilde yerleşik iken, sakküler kinosilyalar ise strioladan uzaklaşacak şekilde yerleşiktir. Başın eğim derecesine göre tüy hücrelerinde çeşitli

uyarımlar oluşur. Başın hareketi ile bir grup tüy hücresi uyarılır, bir grup tüy hücresi inhibe olur, bir grup tüy hücresinde ise değişiklik olmaz. Başın pozisyonu ve merkezi sinir sistemi bağlantısının sağlanmasında, bu karmaşık yanıt paterni önemlidir (107).

Makulanın adaptasyon özelliği bulunur. Baş, birkaç saniye boyunca eğik kaldığında, tüy hücrelerinin bükülmesi ile depolarize membran potansiyelleri normale döner. Bu sayede, tüy hücrelerinin daha fazla pozisyon değişikliğine tepki vermesi sağlanır (106).



Şekil 2.6.2. Utriküler ve sakküler kinosilyaların striola çizgisine göre dizilimi (101)

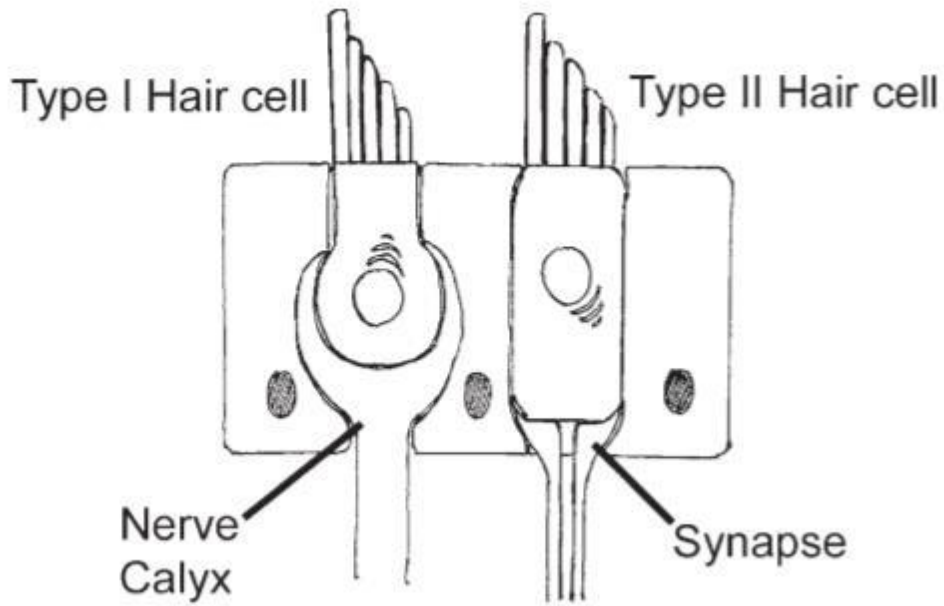
2.6.1.3. Tüy Hücreleri

Vestibüler sistemdeki duyu reseptörleri; makula ve krista ampullariste yerleşimli, mekanoreseptör özelliği olan, çubuk şeklindeki tüy hücreleridir. Bu reseptörler nöroepitel membranında gömülüdür. Tüy hücreleri, tek bir kinosilyum ve yaklaşık 70-100 adet sterosilya içerir. Kinosilyumlar 9+2 şeklinde çift mikrotübüllerden oluşur ve hareketsizdir. Sterosilya ise aktin bakımından zengin paralel filamentlerden oluşur. Kinosilyum ve sterosilyumlar özel bir dizilimle yerleşirler. Kinosilyum her zaman en kenarda yer alır. Kinosilyumun olduğu kenardan diğer kenara doğru gidildikçe stereosilyumlar da uzundan kısaya doğru dizilir (101).

Baziller zarın etkileşimi ile sterosilyumlar kinosilyuma doğru hareket eder. Bu hareket sonucunda tüy hücreleri tektoriyal membrana sürtünür. Potasyumdan (K) zengin endolenf sıvısı ile temasta bulunan tüy hücrelerinde, iyon kanalları açılır ve K tüy hücrelerine akar. Bunun sonucunda hücre depolarize olur, tüy hücrelerinin

tabanındaki Ca kanalları açılır ve nörotransmitter salgılanarak afferent vestibüler sinir uyarılır. Böylece mekanik enerji, nöral sinyallere dönüştürülür. Sterosilyumun kinesilyumdan uzaklaşması ile iyon kanalları kapanarak hiperpolarizasyon oluşur (104).

Tüy hücreleri iki tiptir. Tip 1 tüy hücresi, yuvarlak bir tabana sahip olup, sinir kaliksi ile çevrilidir. Tip 1 tüy hücreleri, istirahat deşarj değişkenliği yüksek olan düzensiz afferent sinirler ile sinaps yapar. Tip 2 tüy hücreleri, sayıca daha fazladır. Genellikle istirahat deşarj değişkenliği düşük olan düzenli afferent sinirler ile sinaps yapar. Bununla beraber vestibüler nükleus kaynaklı efferent sinirler, her iki tip tüy hücreleri ile de sinaps yapar (101).



Şekil 2.6.3. Tip 1 ve Tip 2 tüy hücresi (101)

2.6.1.4. Vestibüler Ganglion

Vestibüler ganglion, “Scarpa ganglionu” olarak da adlandırılır. İç kulak yolunun lateralinde yer alır. Vestibüler ganglionda 20.000’e yakın bipolar hücre bulunur. Krista ampullaris ve makuladaki tüy hücrelerinden gelen afferent uyarıları alır. Vestibüler ganglion, süperior ve inferior olmak üzere iki bölümden oluşur.

Süperior dalının periferik lifleri, süperior ve lateral SSK'ların krista ampullaris ile utrikülün makulasında sonlanır. İnferior dalının periferik lifleri ise, sakkülün makulası ve posterior SSK'ların krista ampullarisinde sonlanır (107).

2.6.1.5. Vestibüler Sinir

Vestibüler ganglionun süperior ve inferior dallarından gelen aksonlar birleşerek vestibüler siniri oluşturur. Vestibüler sinir, kokleadan gelen koklear sinirle birlikte vestibülokoklear sinir olarak adlandırılır. Vestibülokoklear sinir, fasial sinir, nervus intermedius ve labirent arter birlikte seyrederken, petröz temporal kemiğin içinden posterior fossaya geçerler. Sonrasında ise internal akustik kanala girerler. Bu noktada, vestibüler sinir koklear sinirden ayrılır. Afferent vestibüler liflerin çoğu, ponstaki ipsilateral vestibüler nükleer komplekse uzanır. Afferent vestibüler liflerin bazıları ise serebellumun flokkulonodüler lobuna ve serebellar vermise uzanır (108).

2.6.1.6. Vestibüler Nükleer Kompleks

Vestibüler nükleer kompleks; süperior (Bechterew), inferior (Descending), lateral (Deiter) ve medial (Schwalbe) vestibüler çekirdek olmak üzere 4 temel çekirdekten oluşur. Beyin sapında yaklaşık olarak medulla oblongata ile pons arasında yerleşiktirler (107).

Medial vestibüler çekirdek, vestibüler çekirdeklerin en büyüğüdür. Lateral SSK'ların krista ampullarislerinden afferent lifleri alır. Efferent liflerinin bir bölümü medial longitudinal fasikülüs üzerinden ekstraoküler kasların motor çekirdeklerine giderek, vestibülo-oküler refleks (VOR) oluşumuna aracılık eder. Efferent liflerinin diğer bölümü ise kas tonusunun düzenlenmesi için, medial vestibülospinal traktusa yönelir (103).

Süperior vestibüler çekirdek, süperior ve posterior SSK'lardan afferent lifleri alır. Medial vestibüler çekirdek gibi VOR'u koordine etmek için, medial longitudinal fasikülüs üzerinden ekstraoküler kaslara efferent lif gönderir (103).

Lateral vestibüler çekirdek, vestibüler çekirdekler arasında en büyük gövdeye sahip olan çekirdektir. Krista ampullaris, makula ve vestibuloserebellumdan afferent lifler alır. Bu çekirdeğin efferent lifleri, lateral vestibüler traktı oluşturur. Bu trakt, vestibülospinal refleks oluşumuna aracılık eder. Vestibülospinal refleks ile de postural

tonus ve ekstremitelerin proksimal ekstansör kasları koordine edilerek, duruş ve denge sağlanır (103).

İnferior vestibüler çekirdek, utrikül ve sakkülün makulasından afferent lifler alır. Bu çekirdekten çıkan liflerin büyük bölümü serebellum ile bağlantılı iken, bir kısım lifleri de vestibülospinal traktusa yönelir (103).

2.6.2. Santral Vestibüler Sistem

2.6.2.1. Vestibüloserebellum

Serebellum, vestibüler sistemin temel düzenleyicisi olarak görev yapar. Vestibüler çekirdeklerden, serebellumdan, somatosensorik ve görsel sistemden gelen duyuşal girdileri alarak, santral vestibüler sistem üzerinde gerekli düzenlemeleri yapar. Vestibüloserebellum, serebellumun flokkulonodüler lobu ve serebellar vermisten oluşur. Serebellumdan uzanan lifler, ipsilateralindeki vestibüler çekirdeklere ve fastigial çekirdeğe gider. Fastigial çekirdekten gelen uzanımlar ise kontralateralindeki vestibüler çekirdeklere gider. Bu alan, postural tonus ve oryantasyon açısından önemlidir (108).

Serebellar flokkulus; VOR'un düzenlenmesinde görev alırken, anterior süperior vermis ise vestibülospinal refleksi düzenler (102).

2.6.2.2. Üst Kortikal Yapılar

Kompleks kortikal vestibüler bağlantılar net olarak anlaşılamamıştır. Ana vestibüler kortikal işlem bölgesinin büyük olasılıkla parietal veya insüler korteks içinde veya yakınında olduğu düşünülmektedir (109).

Talamus ve hipokampüste de vestibüler bağlantıların olduğu düşünülmektedir. Bazı yukarı çıkan vestibüler lifler, talamusun ventral posterior nukleusuyla bağlantı yapar ve kortekse ulaşır. Uzaysal oryantasyon ve uzaysal hafızanın işlenmesinde hipokampüsün önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Başın ve vücudun hareketleri ile ilgili vestibüler girdiler, bu işlevler için gereklidir (109).

2.6.2.3. Vestibülo-oküler Refleks

VOR; kafanın dönme hareketlerine karşılık, retinal görüntüleri sabitlemek ve net bir görüş sağlamak için, göz hareketlerini koordine eden ve çok hızlı çalışan bir refleksdir. SSK'lar; kafanın hareketini algılayarak, bu harekete ters yönde ve bu

hareket ile eşit hızdaki göz hareketlerini sağlayacak olan uyarıları iletirler. VOR; SSK'lar, vestibüler çekirdekler ve başın hareketinin tersi yönünde hareketi sağlayan ekstraoküler kaslar olmak üzere, üç nöronlu refleks arkını içerir (103).

VOR; refleks yollarının köken aldığı vestibüler duyuşal yapılara göre, kanal-oküler ve otolit-oküler refleksler olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kanal-oküler refleks, SSK'ların krista ampullarislerinin uyarılması ile başlar. Bir kanalın uyarılması, o kanalın düzlemindeki kas kontraksiyonuna ve gözlerin o kanal düzlemindeki hareketine neden olur. Otolit-oküler refleks ise otolit organların (utrikül ve sakkül) makulasının uyarılması ile başlar. Küçük vertikal göz hareketi cevapları ve gözlerin aynı yatay düzlemde hizalanmasını sağlar (103).

Örneğin; başın sağa ya da sola dönmesi ile lateral SSK'larda uyarı artışı olur. Sinyaller; ipsilateral medial vestibüler çekirdeğe, buradan da ipsilateral okülomotor çekirdeğe ve kontralateral abducens çekirdeğe gider. Sonuçta, ipsilateral medial rektus ve kontralateral lateral rektus kaslarının kasılması ile gözlerin karşı tarafa doğru konjuge şekilde hareketi sağlanır (103).

2.6.2.4. Vestibülospinal Refleks

Vestibüler çekirdeklerden orjin alan vestibülospinal yol, lateral ve medial vestibülospinal yol olmak üzere iki adettir. Lateral vestibülospinal yol, medulla spinaliste sakral seviyeye kadar uzanırken, medial vestibülospinal yol ise servikal seviyeye kadar uzanır. Vestibülospinal yol ile gelen uyarılar, gövdenin ve ekstremitelerin ekstansör kaslarının tonusunu güçlendirerek yer çekimine karşı ayakta durmayı sağlarlar. Vücudun hareketleriyle birlikte düşmenin önlenmesi, başın dengeli hareketi ve postüral stabilitenin korunması için, dengeleyici vücut hareketlerini organize eden bir refleks meydana getirirler. Buna "vestibülospinal refleks" adı verilir. Bu refleks ile başın ve vücudun dik konumunun korunması sağlanır (103).

2.7. Vestibüler Sistemin Değerlendirilmesinde Video Head Impulse Testinin Kullanımı

Halmagyi ve Curthoys tarafından 1988 yılında tariflenen head impulse test (baş itme testi, HIT), başın tekrarlayan itme hareketlerine karşılık göz hareketlerinin incelendiği ve VOR bütünlüğünün değerlendirildiği bir vestibüler testtir. VOR'un bilateral değerlendirilmesinde ve tek taraflı vestibüler patolojilerin saptanmasında

hızlı ve kolay uygulanabilir bir testtir. Hasta, testi uygulayan kişinin önünde oturtulur ve başı 30 derece kadar öne eğilir. Bu sayede, lateral SSK'lar ile yer düzlemi paralel hale getirilir. Hastadan, testi yapan kişinin burnu ya da alnı gibi belirlenmiş bir hedefe bakması ve işlem süresince gözünü hedeften kaçırmaması istenir. Testi uygulayan kişi, hastanın başını her iki yandan kavrayarak kısa süreli, tek yöne doğru, yüksek ivmeli bir itme hareketi yaptırır. Hareket; ani (>3000 derece/s²), hasta tarafından beklenmedik ve 20-30 dereceden daha az açılı olmalıdır. Testi uygulayan kişi, hareket süresince hastanın göz hareketlerini inceleyerek, gözlerin fiksasyonunu ve düzeltici göz hareketlerinin (yakalama sakkadları) varlığını kontrol eder. Belirgin bir unilateral veya bilateral vestibüler kayıp olması durumunda, başın hasarlı labirent yönüne doğru itilmesi ile gözlerin fiksasyonu bozulacak ve gözlerde düzeltici bir sakkad (baş itildiği sırada veya hemen sonra) gözlenecektir. Bunun sebebi, ipsilateral kulakta VOR'un nöral katkısının zayıflamış olması yani ipsilateral periferik vestibüler kayıp olması ve kontralateral kulak kaynaklı inhibitör sinyalin rotasyon sırasında bakış stabilitesini sağlamaya yetmemesidir. Bu durumda, gözler ilk olarak başla birlikte hareket edecek ve hedefi tekrar yakalamaları için düzeltici bir hareket (sakkad) gerçekleştireceklerdir. Belirgin bir vestibüler kaybın olmaması ve hareket yönündeki VOR'un normal olması durumunda ise gözler stabilasyonunu koruyacak, düzeltici yakalama sakkadlar gerçekleşmeyecektir. Bu test ile tüm SSK'lar kendi eksenlerine uygun baş hareketleri ile değerlendirilebilir (110).

HIT, her ne kadar vestibüler patolojilerin ayırımında önemli bir klinik değere sahip olsa da, sayısal bir veri içermemesi ve testi yapan kişinin gözlemlerine bağlı olarak subjektif olması yönüyle kısıtlı bir inceleme sunar. Teknolojik gelişmeler ile yüksek hızlı video kayıtlarının alınabilmesi sağlanmış ve video head impulse test (VHIT) geliştirilmiştir. Bu sayede, hem HIT ölçümlerinin sayısal olarak ifade edilebilmesi sağlanmış hem de göz pozisyonlarının hassas şekilde belirlenmesinin önü açılmıştır. Bu testin temeli; baş hareketleri sonucunda meydana gelen ufak göz hareketleri ile varsa sakkadik hareketleri kamerayla kayıt altına almak ve ölçümleri sayısal veriler halinde sunmaya dayanmaktadır. VHIT; uygulanması kolay, altı SSK'yı da değerlendirebilen, VOR sırasında meydana gelen gizli sakkadların da görülebilmesine imkan sağlayan ve sayısal veriler sunan önemli bir değerlendirme aracıdır. VHIT'te göz hareketlerinin kaydeden kamera sistemi ya hastanın takacağı bir

gözlüğün üzerine ya da hastanın yüzünü karşıdan görecektir şekilde harici bir noktaya yerleştirilir (110).

2.8. Vestibülokoklear Toksisite

Koklear toksisite ve vestibüler toksisite, ototoksitenin alt bölümleridir. Ototoksisite; kullanılan kimyasal madde veya farmakoterapötik ajanlara bağlı olarak kokleada, koklear sinirde ve vestibüler sistemde yapısal hasar veya fonksiyonel kayıp olması durumudur. Ototoksisite gelişen hastalarda; işitme kaybı, tinnitus, konuşmayı ayırt etme veya algılama bozukluğu, hiperakuzi gibi koklear toksisite belirtileri veya vertigo, baş dönmesi, dengesizlik hali ve görsel fiksasyon bozuklukları gibi vestibüler toksisite belirtileri ortaya çıkabilir. Semptomlar, hafif bir tinnitustan kalıcı işitme kaybına veya ara ara olan hafif bir denge kaybından hayat kalitesini tamamen etkileyen vertigoya kadar geniş bir yelpazede görülebilir. Semptomlar kalıcı, geçici, tek veya çift taraflı olabilir. En sık görülen ototoksisite semptomları, tinnitus ve işitme kaybıdır. Genellikle bilateral izlenen tinnitus ve işitme kaybı nadiren tek kulakta da olabilir. Tinnitus, genellikle ilk semptom olup sonrasında gelişecek iç kulak hasarının habercisidir. Başlangıçta tiz frekanslı (4-6 kHz) ve şiddetli olan tinnitusun geç dönemlerde şiddeti azalmakla birlikte devam eder. İşitme kaybı ise SNİK tipinde ve genellikle bilateralidir. Genellikle 8 kHz üzerindeki frekanslarda başlayan işitme kaybı, zamanla daha düşük frekanslara ilerler (111).

Ototoksistede, öncelikle kokleanın bazalindeki dış tüylü hücreler, daha sonra ise aynı kısımdaki iç tüylü hücreler hasarlanır. Hasarın şiddeti arttıkça, apikale doğru olan dış ve iç tüylü hücreler de hasarlanmaya başlar. Bu mekanizma, ototoksistede SNİK'in öncelikle yüksek frekanslarda sonrasında ise düşük frekanslarda görülmesini açıklar. Dış ve iç tüylü hücrelerde işlev bozukluğu belirdikten sonra ise sinir lifleri hasarlanmaya başlar (112,113).

Ototoksisteye etki eden faktörler; ototoksik ajanın verilme dozu, sıklığı ve süresi, daha önce ototoksik ajana maruziyet öyküsü, birden fazla ototoksik ajan kullanımı, daha önceden SNİK varlığı, komorbidite olarak karaciğer ve böbrek yetmezliği, kollejen doku hastalığı olması şeklinde sayılabilir (111).

Birçok ilacın ototoksik özelliği tanımlanmıştır. Aminoglikozid grubu antibiyotikler, loop diüretikleri, antimalaryal ilaçlar, nonsteroidal antiinflatuar

ilaçlar, antiretroviral tedavi ve platin bazlı kemoterapötik ajanlar yaygın kullanılan ototoksik ajanlardandır (112).

Amerikan Konuşma-Dil-İşitme Derneği (ASHA)'nin yayınladığı rehberde, ototoksisitenin izlenmesinde işitme kaybını gösteren kriterler; saf ses odyometrisi ölçümlerinde herhangi bir frekansta 20 dB veya üzeri düşüş olması, komşu iki frekansta 10 dB veya üzeri düşüş olması, 3 ardışık frekansta önceki ölçüme göre düşüş saptanması olarak bildirilmiştir (114).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20/06/2023 tarihli, 2023/06 sayılı ve 2023.06.01 karar nolu onay alındı.

3.2. Bilimsel Araştırma Proje Desteği

Çalışma için, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden 2023/134 nolu proje desteği alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Şekli

Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan TDF ve ETV'nin vestibülokoklear toksisitesinin klinik olarak araştırılması amacıyla yapılan gözlemsel, vaka-kontrol tipte bir çalışmadır.

3.4. Çalışma Popülasyonu ve Araştırma Yöntemi

Çalışma 15/06/2023-15/04/2024 tarihleri arasında yapıldı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takipli, kronik hepatit B tanılı, TDF veya ETV tedavisi alan, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar ile çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan kontrol grubu kişileri çalışmaya alındı. Araştırmanın örneklem büyüklüğü Openepi (versiyon 3.01) programı kullanılarak, %95 güven aralığı, %5 hata payı, %5 prevalans ile en az 57 kişi olarak hesaplandı. Kronik hepatit B tanılı olup TDF tedavisi alan 50 kişi, ETV tedavisi alan 50 kişi ve kontrol grubu 50 kişi olmak üzere toplam 150 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan ve kontrol grubundaki kişilerden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Hastalara ve kontrol grubundaki kişilere, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Polikliniği'nde kulak burun boğaz ve vestibüler muayeneleri yapıldıktan sonra, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Ünitesi'nde saf ses odyometrisi, TEAOE ve VHIT uygulandı. Hastaların ve kontrol grubunun test verileri kaydedilerek karşılaştırmaları yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen kronik hepatit B tanılı hastalardan ve kontrol grubundaki kişilerden hikaye alınması sırasında; kafa travması, kulak travması, işitme azlığı, çınlama, kulak ağrısı, kulak akıntısı, kulakta basınç hissi, baş dönmesi, denge kaybı, ototoksik ilaç kullanma hikayesi, uzun süreli gürültü maruziyeti, geçirilmiş kulak operasyonu ve kronik hastalıkları sorgulandı. Daha sonra, genel kulak muayeneleri ve vestibüler muayeneleri tamamlandı. Hikayesinde sorgulanan kriterlerden bir veya daha fazlası olan, muayenesinde akut otitis media, kronik otitis media, kulak zarı perforasyonu, otit sekeli olanlar ile vestibüler muayeneleri normal olmayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubunun araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- a) 18-65 yaş arasında olmak,
- b) Kronik hepatit B tanılı olup TDF veya ETV tedavisi almak,
- c) Çalışmaya katılmayı kabul etmektir.

Çalışma grubunun araştırmadan dışlama kriterleri:

- a) 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olmak,
- b) Ototoksik ilaç kullanma hikayesi varlığı,
- c) Akustik ve/veya fiziksel travma öyküsü olması,
- d) Kulak cerrahi öyküsünün varlığı,
- e) Kulakta ağrı, basınç hissi veya akıntı şikayetlerinin varlığı,
- f) Uzun süreli gürültü maruziyeti,
- g) Kulak muayenesinde akut otitis media, kronik otitis media, kulak zarı perforasyonu ve otit sekeli bulguları olan hastalar,
- h) Kronik hepatit B dışında kronik hastalığının olması (diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, multipl skleroz, serebrovasküler hastalık, parkinson, meniere, vertigo gibi)
- i) Çalışmaya katılmayı kabul etmemektir.

Kontrol grubunun dahil edilme kriterleri:

- a) 18-65 yaş arasında olmak,
- b) Kulak ve vestibüler muayene bulgularının normal olması, işitme ve vestibüler fonksiyonlarının normal sınırlarda olması
- c) Çalışmaya katılmaya gönüllü olmasıdır.

Kontrol grubunun dışlama kriterleri:

- a) 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olmak,
- b) Ototoksik ilaç kullanma hikayesi varlığı,
- c) Akustik ve/veya fiziksel travma öyküsü olması,
- d) Kulak cerrahi öyküsünün varlığı,
- e) Kulakta ağrı, basınç hissi veya akıntı şikayetlerinin varlığı,
- f) Uzun süreli gürültü maruziyeti,
- g) Kulak muayenesinde akut otitis media, kronik otitis media, kulak zarı perforasyonu ve otit sekeli bulguları olan hastalar,
- h) Kronik hastalığının olması (diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, multipl skleroz, serebrovasküler hastalık, parkinson, meniere, vertigo gibi)
- i) Çalışmaya katılmayı kabul etmemektir.

3.5. Testler

Çalışmaya dahil edilen kronik hepatit B tanılı hastalara ve kontrol grubundaki kişilere uygulanan; saf ses odyometrisi, otoakustik emisyon ve video head impulse testleri Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Ünitesi'nde yapılmıştır.

3.5.1. Saf Ses Odyometri Testi

“International Acoustics Company (IAC)” standardında, sessiz odada, Interacoustics Clinical Audimeter AC-40 odyometrisi (Interacoustics, Assens, Denmark) ile TDH-39 P C6 3918 Telephonics 296D 000-1 kulaklıklar (Interacoustics, Assens, Denmark) kullanılarak yapıldı. İşitme eşikleri, 250-8000 (250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000) Hz arasında rutin odyolojik tetkik ile ölçüm yapılarak belirlendi. Bu ölçümler çalışma ve kontrol grubunda, her iki kulakta ayrı ayrı olmak üzere yapıldı. Ardından 500, 1000, 2000 Hz frekanslarının kemik ve HY ortalamaları alınarak kemik ve hava yollarına ait saf ses ortalamaları (SSO) elde edildi.

İşitme kaybının derecelendirilmesinde, Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü (ANSI-1969) standartları baz alındı ve konuşma frekanslarındaki SSO hesaplanarak yapıldı. ANSI'nın işitme kaybı derecesi sınıflandırması Tablo 3.5.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.5.1. ANSI'nin işitme kaybı derecesi sınıflandırması (90)

	Normal işitme	Hafif derece işitme kaybı	Orta derece işitme kaybı	Orta-Ağır derece işitme kaybı	Ağır derece işitme kaybı	Çok ağır derece işitme kaybı
ANSI (0.5, 1, 2 kHz)	≤ 26 dB	27-40 dB	41-55 dB	56-70 dB	71-90 dB	≥ 91 dB

ANSI: Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü

3.5.2. Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon Testi

TEOAE'ler, ILO 292 DPE (Otodynamics Ltd Clinical OAE System, Hatfields, United Kingdom) koklear emisyon analizörü ile kaydedildi. Kayıtlar, hastanın hareketsiz durduğu esnada ve spontan solunumu sırasında alındı. Ses kaynağı ve mikrofonu içeren plastik tüp adaptör, uygun şekilde dış kulak yoluna yerleştirildi. Her ölçümde 260 uyarı (non-lineer klik uyarı) kullanıldı. Cevaplar, "Quickscreen mode" da, 80 dB SPL klik stimulusunda kaydedildi. TEOAE cevaplarının, frekans spektrumu 1000-4000 (1000, 1500, 2000, 3000 ve 4000) Hz arasında alındı. TEOAE cevapları, sinyal gürültü oranı (SNR) (dB SPL) olarak kaydedildi. Test edilen frekans bandındaki emisyonun SNR değeri 3 dB SPL üzerinde ve ortaya çıkan cevapların tekrarlanabilir olma oranı %80'den büyük ise, o frekans bandında emisyon yanıtı pozitif olarak kaydedildi. Test edilen 5 frekansın en az üçünde emisyon yanıtı olması durumunda o kulak için TEOAE yanıtı pozitif olarak kaydedildi.

3.5.3. Video Head Impulse Test

VHIT ölçümleri, EyeSeeCam VHIT (Interacoustics, A/S DK-5610, Assens, Denmark) cihazı ile yapıldı. Ölçümlerin değerlendirilmesinde OtoAccess bilgisayar programı kullanıldı. Bu program, yapılan farklı testler esnasındaki göz hareketlerini ve ölçüm grafiklerini aynı anda izleme olanağı sağlayan basit bir kullanıcı arayüzüne sahiptir. Test yapılırken; eğimli, bükülebilir bir çerçeveye sahip, lastik bir bant ile başa tutturulan, hafif (40 gr) bir gözlük kullanıldı. Gözlük üzerinde 32 gr ağırlığında, sağ ve sol gözlük tarafına değiştirilebilen monooküler bir kamera bulunmakta idi. Kamera,

6 serbestlik dereceli atalet ölçüm ünitesine sahipti (intertial measurement unit). Gözlüğün tam ortasında bir lazer kaynağı vardı. Gözlük ve bilgisayar arasındaki veri aktarımı, bir USB 2.0 kablo bağlantısı ile sağlandı.

Test uygulanan kişi, üzerinde hedef noktası bulunan duvarın 1.5 metre karşısındaki sandalyeye, vücut postürü dik olacak şekilde oturtuldu. Belirlenen hedefin göz hizasında olmasına özen gösterildi. VHIT gözlüğü, test sırasında kayma olmaması için yeteri kadar sıkılarak sabitlendi. Gözlük üzerindeki kamera ayarlanarak, test uygulanan kişinin pupilinin OtoAccess programı içerisinde açılan görüntü penceresinin tam ortasında olması (region of interest-ROI) sağlandı. Kalibrasyon yapılması için, test uygulanan kişiden karşısındaki hedef noktaya bakması istendi, daha sonra lazer ışıkları açıldı. Fiksasyon noktası lazer noktalarının merkezinde olacak şekilde baş pozisyonu ayarlandıktan sonra, sırasıyla göz ve baş kalibrasyonları yapılarak test aşamasına geçildi.

Test aşaması sırasıyla, horizontal kanalların değerlendirilmesi için yapılan Lateral (Left-Right, Sağ-Sol), vertikal kanalların değerlendirilmesi için yapılan RALP (Right Anterior-Left Posterior, Sağ Anterior-Sol Posterior) ve LARP (Left Anterior-Right Posterior, Sağ anterior- Sol Posterior) testleri olmak üzere 3 bölümden oluşuyordu. Bu testler sırasında, test edilen SSK'ya göre, yaklaşık 15 derecelik açılar ile baş itme kuvveti uygulandı. Test esnasında, kişiden başını serbest bırakması, boyun kaslarını kasmaması, kendinden 1.5 metre mesafede duvar üzerinde ayarlanmış noktadan gözünü kaçırmamaya çalışması istendi.

Lateral kanalların değerlendirilmesi aşamasında, test uygulanan kişinin arkasına geçildi. Baş yaklaşık 30 derece öne eğilmiş pozisyonda, kişinin çene kemiği iki elle kavranarak, sağa ve sola hızlı ve küçük açılarla (15 derece) baş itme hareketleri uygulandı. Vertikal kanalların (RALP-LARP) değerlendirilmesi aşamasında test uygulanan kişiden düz karşıya bakması istendi. Daha sonra baş sağa (LARP için) veya sola (RALP için) yaklaşık 35-45 derece çevrildi. ROI alanı yeniden ayarlandıktan sonra, vertikal planda hızlı ve küçük açılarla baş itme hareketleri uygulandı. Lateral ve vertikal kanalların değerlendirilmesi aşamasında her kanal için 12 baş itme hareketi uygulandı ve test aşaması sonlandırıldı.

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki kişilere uygulanan VHIT ile; overt ve covert sakkadlar, lateral SSK'lardaki ortalama VOR kazanç değerleri, sağ anterior ve sol posterior (RALP) ortalama VOR kazanç değerleri, sol anterior ve sağ posterior (LARP) ortalama VOR kazanç değerleri ve kanallar arasındaki VOR kazanç asimetri yüzdeleri kaydedildi.

VOR kazanç asimetri yüzdesi, lateral ve vertikal kanallar için şu şekilde hesaplandı: $100 \times (\text{Sol taraf kazancı} - \text{Sağ taraf kazancı}) / (\text{Sol taraf kazancı} + \text{Sağ taraf kazancı})$.

VOR kazancı normal aralıkları lateral kanal için 0.8-1.2, LARP/RALP için ise 0.7-1.2 olarak kabul edildi. VOR kazancı lateral kanal için 0,8 altında; vertikal kanallar için 0,7 altında olanlar anormal VOR kazancı olarak değerlendirildi. VOR kazanç asimetri yüzdesinin normal aralığı % 0-8 olarak kabul edildi. Baş itme sırasında ortaya çıkan sakkadlar "covert", baş itme hareketi bittikten sonra ortaya çıkan sakkadlar ise "overt" sakkad olarak kabul edildi. Amplitüdü (hızı), pik baş hızından (peak head velocity) düşük olan sakkadlar genellikle patolojik sakkad olarak kabul edilmedi. Herhangi bir kanalda VOR kazanç kaybı (lateral kanal için <0,8; vertikal kanallar için <0,7) olan kişilerin VHIT sonucu patolojik VHIT olarak kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistik analizler SPSS versiyon 20.0 yazılımı (IBM Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak, sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafiği ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu gruplar arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki alt karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Post-hoc analizi (Tamhane T2) kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin araştırılmasında Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonunun Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen kronik hepatit B tanılı hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin yaş ortalamaları ile cinsiyet dağılımları dengeli idi. TDF tedavisi alan hastaların ilaç kullanım süresi ortalaması 9.68 ± 4.51 yıl iken, ETV tedavisi alan hastaların ilaç kullanım süresi ortalaması 10.66 ± 5.02 yıl idi. Veriler Tablo 4.1.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri ve ilaç kullanım süreleri

Özellikler	Gruplar		
	Çalışma grubu		Kontrol grubu
	TDF	ETV	
Kişi sayısı	50	50	50
E/K cinsiyet oranları	25/25	25/25	25/25
Yaş (yıl, ort. $\pm$ ss) (min, maks)	52.44 ± 8.10 (min:30, maks:65)	54.48 ± 8.89 (min:31, maks:65)	51.28 ± 9.46 (min:27, maks:65)
E/K yaş oranı	53.76/51.12	54.56/54.40	51.40/51.16
İlaç kullanım süresi (yıl, ort. $\pm$ ss) (min, maks)	9.68 ± 4.51 (min:4, maks:21)	10.66 ± 5.02 (min:5, maks:29)	-

TDF: Tenofovir disoproksil fumarat, ETV: Entekavir, E: erkek, K: kadın,

ort: ortalama, ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

4.2. Saf Ses Odyometri Testi Sonuçları

TDF tedavisi alan 50 kişi (100 kulak), ETV tedavisi alan 50 kişi (100 kulak) ve kontrol grubu 50 kişi (100 kulak) olmak üzere toplam 150 kişinin (300 kulak) saf ses odyometrisi verileri değerlendirildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin HY ve KY SSO değerlerinin analizi sonucunda kontrol grubundaki kişilerde işitme kaybı saptanmazken, TDF tedavisi alan grupta 13 kişide (%26), ETV tedavisi alan grupta 8 kişide (%16) işitme kaybı tespit edildi. TDF tedavisi alan grupta saptanan işitme kayıplarının %69'u SNİK (2 kişide unilateral, 7 kişide bilateral), %23'ü İTİK (2 kişide unilateral, 1 kişide bilateral), %8'i ise mikst tip işitme kaybı (unilateral) idi (Tablo 4.2.1). ETV tedavisi alan grupta saptanan işitme kayıplarının %75'i SNİK (1 kişide unilateral, 5 kişide bilateral), %12.5'i İTİK (unilateral), %12.5'i ise mikst tip işitme kaybı (unilateral) idi (Tablo 4.2.1). TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda saptanan işitme kayıplarının; %90.4'ü hafif derecede iken, %9.6'sı ise orta derecede idi.

Tablo 4.2.1. Çalışma popülasyonunun hava yolu ve kemik yolu saf ses ortalamaları değerlerine göre işitme kaybı analizi

	Gruplar		
İşitme Kaybı Tipi	TDF grubu n (%)	ETV grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)
İşitme kaybı yok	37 (%74)	42 (%84)	50 (%100)
İşitme kaybı var	13 (%26)	8 (%16)	-
SNİK	9 (%69) (2U,7B)	6 (%75) (1U,5B)	-
İTİK	3 (%23) (2U,1B)	1 (%12.5) (U)	-
Mikst tip işitme kaybı	1 (%8) (U)	1 (%12.5) (U)	-

U: Unilateral, B: Biletral,

SNİK: Sensörinöral tip işitme kaybı, İTİK: İletim tipi işitme kaybı

TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda ve kontrol grubunda SNİK saptanan kişi sayıları ayrı ayrı karşılaştırıldı. Hem TDF hem ETV tedavisi alan gruplarda SNİK saptanan kişi sayıları 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). TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda ve kontrol grubunda İTİK ve mikst tip işitme kaybı olan kişi sayıları ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, Fisher's Exact testi).

TDF ve ETV tedavisi alan grupların ve kontrol grubunun HY ve KY SSO değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldı ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$, Kruskal Wallis testi) (Tablo 4.2.2). Gruplar arasındaki alt karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Post-hoc analizi (Tamhane T2) kullanıldı. Yapılan Post-hoc analizine göre:

-TDF ve ETV tedavisi alan grupların HY SSO değerlerinin ortalamaları (sırasıyla 18.14 ± 10.51 ; 17.32 ± 9.90 db HL) kontrol grubunun HY SSO değerlerinin ortalamasına (10.89 ± 3.09 db HL) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$).

-TDF ve ETV tedavisi alan grupların KY SSO değerlerinin ortalamaları (sırasıyla 12.10 ± 8.77 ; 11.81 ± 9.01 db HL) kontrol grubunun KY SSO değerlerinin ortalamasına (5.87 ± 3.01 db HL) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$).

-TDF ve ETV tedavisi alan grupların HY ve KY SSO değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p:0.97$; $p:0.99$).

Tablo 4.2.2. Çalışma ve kontrol grubunun hava yolu ve kemik yolu saf ses ortalamaları

	Gruplar			p*
	TDF (n:50)	ETV (n:50)	Kontrol (n:50)	
Hava yolu SSO (db HL) (ort. ± ss)	18.14±10.51	17.32±9.90	10.89±3.09	<0.001
Kemik yolu SSO (db HL) (ort.± ss)	12.10±8.77	11.81±9.01	5.87±3.01	<0.001

* Kruskal Wallis testi

TDF tedavisi alan grupta; ilaç kullanım süresi ile HY ve KY SSO değerlerinin ortalaması arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon (p:0.003, r:0.42; p:0.006, r:0.40, Spearman korelasyon testi) saptandı. ETV tedavisi alan grupta; ilaç kullanım süresi ile HY ve KY SSO değerlerinin ortalamaları arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla p:0.69, p:0.58, Spearman korelasyon testi).

TDF tedavisi alan grupta; yaş ile HY ve KY SSO değerlerinin ortalamaları arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon saptandı (sırasıyla p:0.004, r:0.40; p:0.001, r:0.47, Spearman korelasyon testi). ETV tedavisi alan grupta; yaş ile HY ve KY SSO değerlerinin ortalaması arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon saptandı (sırasıyla p<0.001, r:0.53; p<0.001, r:0.53, Spearman korelasyon testi). Kontrol grubunda; yaş ile HY ve KY SSO değerlerinin ortalamaları arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla p:0.13, p:0.08, Spearman korelasyon testi).

Cinsiyetlere göre HY SSO değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0.10, Mann Whitney U testi). Erkeklerin KY SSO değerlerinin ortalaması (11.46±9.14 db HL), kadınların KY SSO değerlerinin ortalamasına (8.38±6.24 db HL) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p:0.03, Mann Whitney U testi) (Tablo 4.2.3).

Tablo 4.2.3. Cinsiyetlere göre hava yolu ve kemik yolu saf ses ortalamaları

HY/KY SSO	Erkek (n:75)	Kadın (n:75)	p*
Hava yolu SSO (db HL) (ort. ± ss)	16.75±9.95	14.14±7.95	0.10
Kemik yolu SSO (db HL) (ort. ± ss)	11.46±9.14	8.38±6.24	0.03

HY: Hava yolu, KY: Kemik yolu

* Mann Whitney U testi

Çalışma ve kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde ise cinsiyetlere göre HY ve KY SSO değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri>0.05, Mann Whitney U testi) (Tablo 4.2.4).

Tablo 4.2.4. Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre hava yolu ve kemik yolu saf ses ortalamaları

Gruplar	HY / KY	Erkek	Kadın	p*
TDF	Hava yolu (db HL) (ort. ± ss)	19.76±9.97	16.52±10.99	0.18
	Kemik yolu (db HL) (ort. ± ss)	14.56±9.40	9.64±7.49	0.06
ETV	Hava yolu (db HL) (ort. ± ss)	19.36±12.11	15.28±6.69	0.24
	Kemik yolu (db HL) (ort. ± ss)	13.70±10.75	9.92±6.50	0.11
Kontrol	Hava yolu (db HL) (ort. ± ss)	11.14±3.17	10.64±3.04	0.80
	Kemik yolu (db HL) (ort. ± ss)	6.14±2.98	5.60±3.06	0.65

* Mann Whitney U testi

TDF ve ETV tedavisi alan grupların ve kontrol grubunun saf ses odyometrisinde test edilen her bir frekanstaki HY ve KY eşik değerlerinin ortalamaları ayrı ayrı karşılaştırıldı ve tüm karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tüm p değerleri<0.05, Kruskal Wallis testi) (Tablo 4.2.5). Gruplar arasındaki alt karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Post-hoc analizi (Tamhane T2) kullanıldı. Yapılan Post-hoc analizine göre:

-TDF ve ETV tedavisi alan grupların test edilen her bir frekanstaki HY ve KY eşik değerlerinin ortalamaları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (tüm p değerleri<0.05).

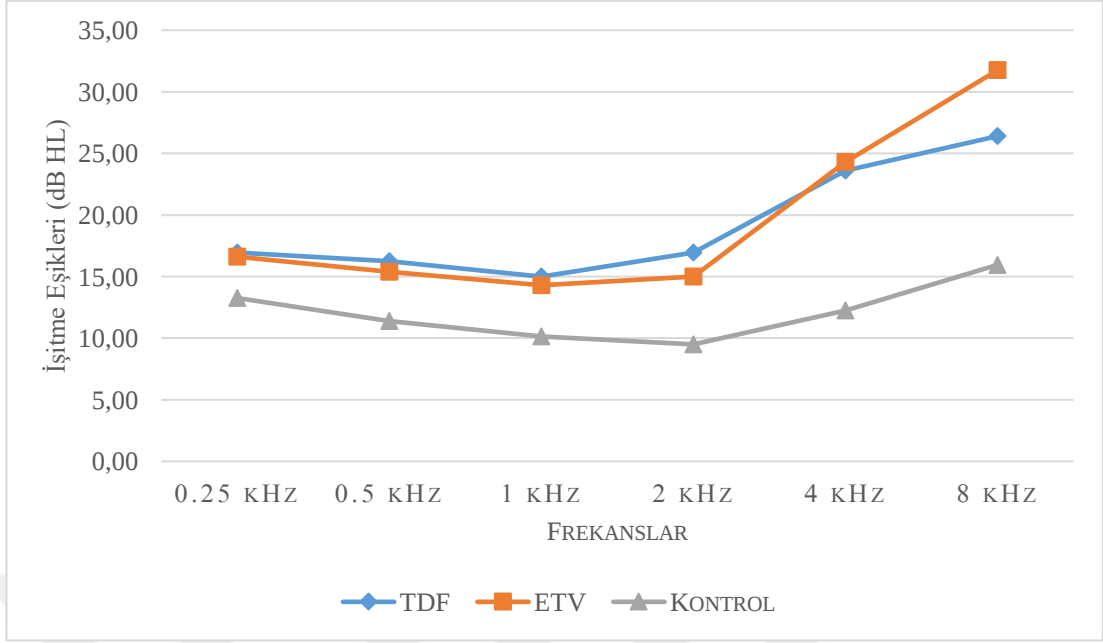
-TDF ve ETV tedavisi alan grupların test edilen her bir frekanstaki HY ve KY eşik değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri>0.05).

Tablo 4.2.5. Çalışma ve kontrol grubunun test edilen her bir frekanstaki hava yolu ve kemik yolu eşik değerleri

HY ve KY frekansları	Gruplar (db HL) (ort. ± ss)			p*
	TDF	ETV	Kontrol	
HY 250	16.95±8.83	16.61±8.25	13.25±3.16	0.02
HY 500	16.25±8.82	15.40±7.97	11.40±3.12	0.001
HY 1000	15.00±9.27	14.30±9.20	10.15±2.54	0.007
HY 2000	16.95±12.41	15.00±10.73	9.50±3.74	0.008
HY 4000	23.60±16.23	24.30±15.52	12.25±5.69	<0.001
HY 8000	26.40±18.23	31.75±19.30	15.95±6.07	<0.001
KY 500	10.00±6.40	9.40±6.49	6.60±3.10	0.003
KY 1000	8.40±7.04	8.90±8.08	5.10±2.57	0.007
KY 2000	11.40±11.32	9.75±10.57	4.60±3.61	0.003
KY 4000	17.85±15.36	18.60±14.75	6.95±5.60	<0.001

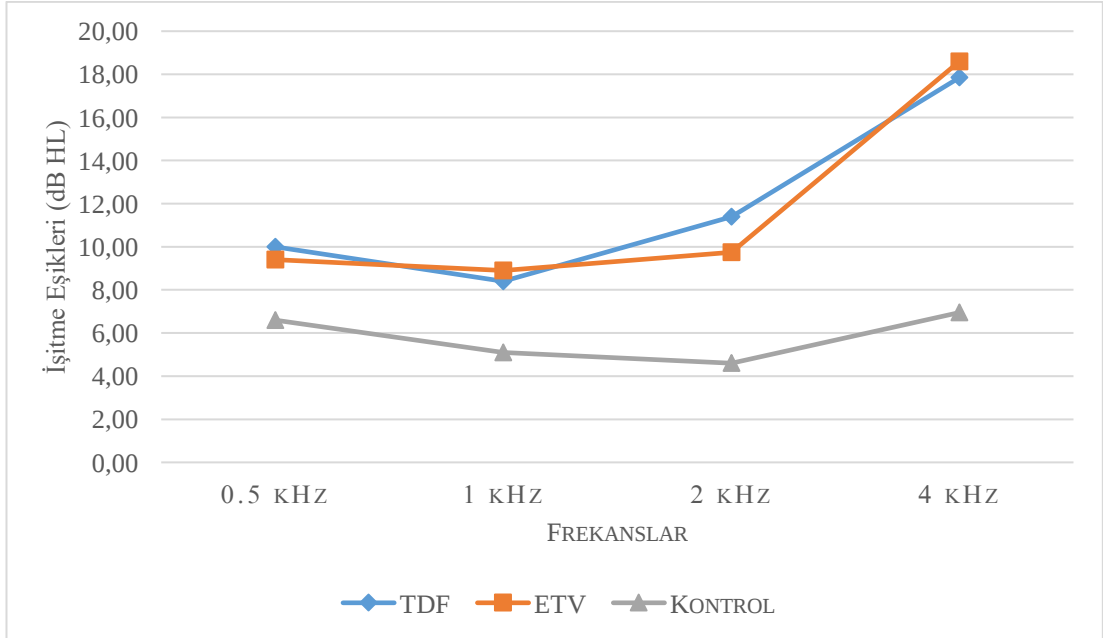
* Kruskal Wallis testi

Çalışma ve kontrol grubunun saf ses odyometrisinde test edilen her bir frekanstaki HY eşik değerlerinin ortalamaları Şekil 4.2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2.1. Çalışma popülasyonunun test edilen her bir frekanstaki hava yolu eşik değerleri

Çalışma ve kontrol grubunun saf ses odyometrisinde test edilen her bir frekanstaki KY eşik değerlerinin ortalamaları Şekil 4.2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2.2. Çalışma popülasyonunun test edilen her bir frekanstaki kemik yolu eşik değerleri

4.3. Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon Test Sonuçları

TDF tedavisi alan 50 kişi (100 kulak), ETV tedavisi alan 50 kişi (100 kulak) ve kontrol grubu 50 kişi (100 kulak) olmak üzere toplam 150 kişinin (300 kulak) TEOAE test verileri değerlendirildi.

Toplam 117 kişide TEOAE pozitif (mevcut) iken, 33 kişide ise TEOAE negatif (mevcut değil) idi. TEOAE mevcudiyeti açısından; 1 kişide sağ ve sol kulak arasında asimetri saptanırken (bir kulakta pozitif, diğer kulakta negatif), 149 kişide ise kulaklar arasında asimetri saptanmadı (her iki kulakta pozitif veya negatif).

Kontrol grubundaki kişilerin tamamında (50 kişi) TEOAE pozitif iken, TDF tedavisi alan grupta 32 (%64) kişide, ETV tedavisi alan grupta ise 35 (%70) kişide TEOAE pozitif idi, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$, Kruskal Wallis testi) (Tablo 4.3.1). Gruplar arasındaki alt karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Post-hoc analizi (Tamhane T2) kullanıldı. Yapılan Post-hoc analizine göre:

-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 gruplardaki TEOAE pozitif kişi sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0.89$).

Tablo 4.3.1. Çalışma ve kontrol grubunun TEOAE verileri

TEOAE	Gruplar			p [*]
	TDF (n)	ETV (n)	Kontrol (n)	
Pozitif	32	35	50	<0.001
Negatif	18	15	0	<0.001

TEOAE: Transient Evoked Otoakustik Emisyon

* Kruskal Wallis testi

TDF tedavisi alan grupta TEOAE pozitif olan kişilerin ilaç kullanım süresi (8.06 ± 3.37 yıl), TEOAE negatif olan kişilerin ilaç kullanım süresine (12.56 ± 4.91) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p:0.001$, Mann Whitney U testi). ETV tedavisi alan grupta ise TEOAE pozitif olan kişiler ile TEOAE negatif olan kişilerin ilaç kullanım süreleri (sırasıyla 11.06 ± 5.20 ; 9.73 ± 4.63 yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0.37$, Mann Whitney U testi) (Tablo 4.3.2).

Tablo 4.3.2. Çalışma grubunun TEOAE mevcudiyetine göre ilaç kullanım süreleri

Gruplar	İlaç kullanım süresi (yıl, ort. $\pm$ ss)		p [*]
	TEOAE pozitif	TEOAE negatif	
TDF	8.06 ± 3.37	12.56 ± 4.91	0.001
ETV	11.06 ± 5.20	9.73 ± 4.63	0.37

* Mann Whitney U testi

TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda TEOAE pozitif olan kişilerin yaş ortalaması, TEOAE negatif olan kişilerin yaş ortalamasına göre daha düşük saptandı. Bu fark TDF tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı değil iken, ETV tedavisi alan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p:0.06$; $p:0.006$, Mann Whitney U testi) (Tablo 4.3.3).

Tablo 4.3.3. Çalışma grubunun TEOAE mevcudiyetine göre yaş ortalamaları

Gruplar	Yaş (yıl, ort. $\pm$ ss)		p [*]
	TEOAE pozitif	TEOAE negatif	
TDF	50.78 ± 8.67	55.39 ± 6.13	0.06
ETV	52.29 ± 9.45	59.60 ± 4.50	0.006

* Mann Whitney U testi

Cinsiyetlere göre TEOAE pozitif ve negatif kişi sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0.16, Ki-kare testi) (Tablo 4.3.4).

Tablo 4.3.4. Cinsiyetlere göre TEOAE verileri

TEOAE	Erkek (n:75)	Kadın (n:75)	p*
Pozitif	55	62	0.16
Negatif	20	13	

* Ki-kare testi

Çalışma ve kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde ise cinsiyetlere göre TEOAE pozitif ve negatif kişi sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (TDF ve ETV tedavisi alan gruplar için sırasıyla p:0.23; p:0.35, Ki-kare testi) (Tablo 4.3.5).

Tablo 4.3.5. Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre TEOAE verileri

Gruplar	TEOAE	Erkek	Kadın	p*
TDF (n)	Pozitif	14	18	0.23
	Negatif	11	7	
ETV (n)	Pozitif	16	19	0.35
	Negatif	9	6	
Kontrol (n)	Pozitif	25	25	-
	Negatif	-	-	

* Ki-kare testi

TDF ve ETV tedavisi alan grupların ve kontrol grubunun test edilen her bir frekanstaki TEOAE SNR değerlerinin ortalamaları ayrı ayrı karşılaştırıldı ve tüm karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tüm p değerleri<0.001, Kruskal Wallis testi) (Tablo 4.3.6). Gruplar arasındaki alt karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Post-hoc analizi (Tamhane T2) kullanıldı. Yapılan Post-hoc analizine göre:

-TDF ve ETV tedavisi alan grupların test edilen her bir frekanstaki TEOAE SNR değerlerinin ortalamaları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p:0.001).

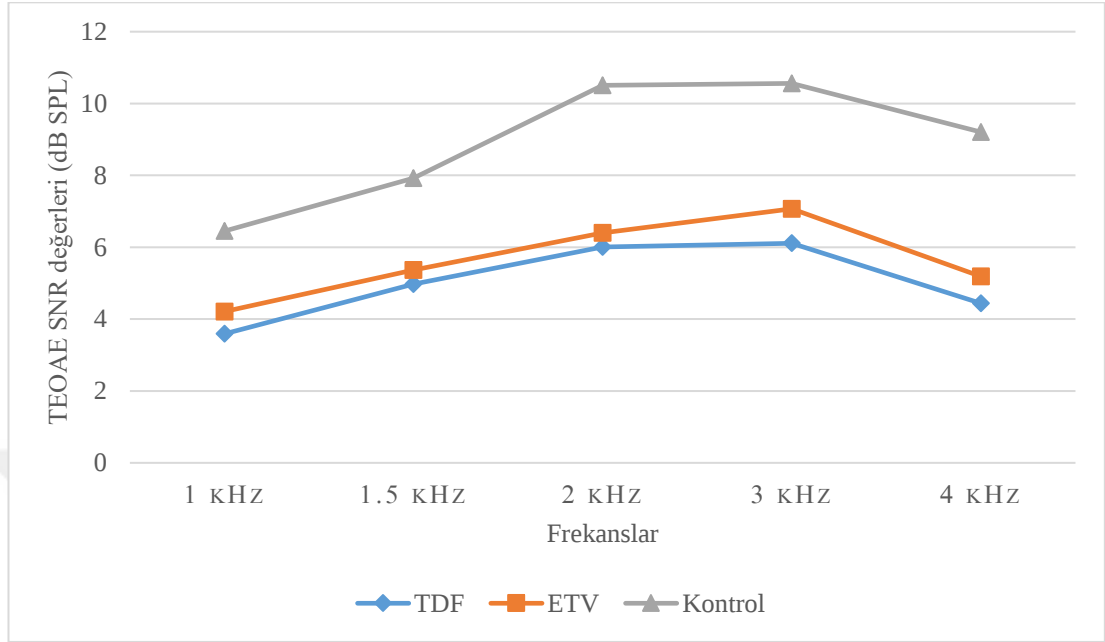
-TDF ve ETV tedavisi alan grupların test edilen her bir frekanstaki TEOAE SNR değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri>0.05).

Tablo 4.3.6. Çalışma ve kontrol grubunun test edilen her bir frekanstaki TEOAE SNR değerleri

TEOAE frekansları	Gruplar (db SPL) (ort. ± ss)			p*
	TDF	ETV	Kontrol	
1000	3.59±3.37	4.21±3.44	6.45±2.41	<0.001
1500	4.97±4.35	5.37±3.71	7.92±2.71	<0.001
2000	6.01±4.65	6.40±4.33	10.51±3.61	<0.001
3000	6.11±4.91	7.07±5.20	10.56±3.79	<0.001
4000	4.44±3.92	5.19±4.22	9.21±3.51	<0.001

* Kruskal Wallis testi

Çalışma ve kontrol grubunun test edilen her bir frekanstaki TEOAE SNR değerlerinin ortalamaları Şekil 4.3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.3.1. Çalışma popülasyonunun test edilen her bir frekanstaki TEOAE SNR değerleri

4.4. Video Head Impulse Test Sonuçları

TDF tedavisi alan 50 kişi (300 SSK), ETV tedavisi alan 50 kişi (300 SSK) ve kontrol grubu 50 kişi (300 SSK) olmak üzere toplam 150 kişinin (900 SSK) VHIT verileri değerlendirildi.

Toplam 134 kişinin VHIT sonucu normal iken, 16 kişide ise patolojik VHIT mevcut idi. VHIT patolojisi açısından 9 kişide sağ ve sol taraf SSK'lar arasında asimetri saptanırken (aynı SSK için sağ veya sol tarafta normal iken diğer tarafta patolojik olması), 141 kişide ise SSK'lar arasında asimetri saptanmadı (sağ ve sol her iki tarafta da pozitif veya negatif).

Kontrol grubunda 3 (%6) kişide, TDF tedavisi alan grupta 5 (%10) kişide, ETV tedavisi alan grupta ise 8 (%16) kişide patolojik VHIT mevcut idi, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.26, Ki-kare testi) (Tablo 4.4.1).

Tablo 4.4.1. Çalışma ve kontrol grubunun VHIT verileri

VHIT Sonucu	Gruplar			p*
	TDF (n)	ETV (n)	Kontrol (n)	
Normal	45	42	47	0.26
Patolojik	5	8	3	

VHIT: Video Head Impulse Test

* Ki-kare testi

TDF ve ETV tedavisi alan grupların ve kontrol grubunun test edilen her bir SSK'daki VOR kazanç değerlerinin ortalamaları ayrı ayrı karşılaştırıldı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla anterior SSK'lar için p:0.42; posterior SSK'lar için p:0.48; lateral SSK'lar için p:0.37, Kruskal Wallis testi) (Tablo 4.4.2).

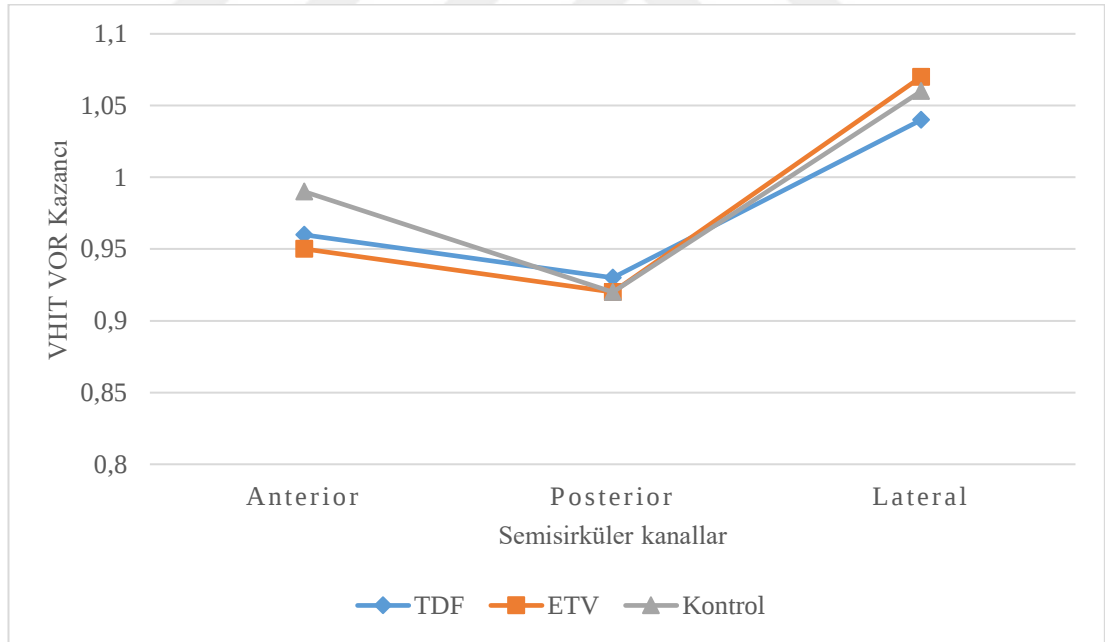
Tablo 4.4.2. Çalışma ve kontrol grubunun VOR kazanç değerleri

SSK'lar	VOR kazanç değerleri			p*
	TDF	ETV	Kontrol	
Anterior	0.96±0.09	0.95±0.09	0.99±0.13	0.42
Posterior	0.93±0.16	0.92±0.23	0.92±0.15	0.48
Lateral	1.04±0.10	1.07±0.12	1.06±0.15	0.37

SSK: Semisirküler kanal, VOR: Vestibülo-oküler refleks

* Kruskal Wallis testi

Çalışma ve kontrol grubunun test edilen her bir SSK'daki VOR kazanç değerlerinin ortalamaları Şekil 4.4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.4.1. Çalışma popülasyonunun test edilen her bir SSK'daki VOR kazanç değerleri

TDF ve ETV tedavisi alan grupların ve kontrol grubunun test edilen her bir SSK'daki VOR kazanç asimetri yüzdelерinin ortalamaları ayrı ayrı karşılaştırıldı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla anterior SSK'lar için p:0.06; posterior SSK'lar için p:0.11; lateral SSK'lar için p:0.35, Kruskal Wallis testi) (Tablo 4.4.3).

Tablo 4.4.3. Çalışma ve kontrol grubunun VOR kazanç asimetri yüzdeleri

SSK'lar	VOR kazanç asimetri yüzdeleri			p*
	TDF	ETV	Kontrol	
Anterior	19.32±12.08	17.84±16.44	13.74±11.31	0.06
Posterior	17.44±11.94	17.88±12.11	13.50±10.31	0.11
Lateral	8.36±7.82	7.88±7.01	6.34±6.42	0.35

* Kruskal Wallis testi

TDF ve ETV tedavisi alan gruplar ve kontrol grubu, test edilen her bir SSK'daki overt sakkad mevcudiyetine göre ayrı ayrı karşılaştırıldı. TDF tedavisi alan grupta 14 (%28) kişide, ETV tedavisi alan grupta 13 (%26) kişide, kontrol grubunda 3 (%6) kişide en az bir SSK'da overt sakkad saptandı, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.01, Ki-kare testi). SSK'lar kendi içinde değerlendirildiğinde ise anterior ve posterior SSK'larda overt sakkad saptanma durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (sırasıyla p:0.23; 0.08), lateral SSK'daki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.04, Ki-kare testi) (Tablo 4.4.4).

Tablo 4.4.4. Çalışma ve kontrol grubunun overt sakkad dağılımları

Sakkad	SSK'lar	Görülme durumu	Gruplar			p*
			TDF (n)	ETV (n)	Kontrol (n)	
Overt Sakkad	Anterior	Var	3	2	0	0.23
		Yok	47	48	50	
	Posterior	Var	7	6	1	0.08
		Yok	43	44	49	
	Lateral	Var	10	9	2	0.04
		Yok	40	41	48	
	Toplam**	Var	14	13	3	0.01
		Yok	36	37	47	

* Ki-kare testi

** En az bir semisirküler kanalda overt sakkadı olan kişi sayısı

TDF ve ETV tedavisi alan gruplar ve kontrol grubu, test edilen her bir SSK'daki covert sakkad mevcudiyetine göre ayrı ayrı karşılaştırıldı. TDF tedavisi alan grupta 23 (%46) kişide, ETV tedavisi alan grupta 28 (%56) kişide, kontrol grubunda 14 (%28) kişide en az bir SSK'da covert sakkad saptandı, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.01$, Ki-kare testi). SSK'lar kendi içinde değerlendirildiğinde ise anterior ve lateral SSK'larda covert sakkad saptanma durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (sırasıyla $p:0.06$; 0.08), posterior SSK'daki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p:0.03$, Ki-kare testi) (Tablo 4.4.5).

Tablo 4.4.5. Çalışma ve kontrol grubunun covert sakkad dağılımları

Sakkad	SSK'lar	Görülme durumu	Gruplar			p*
			TDF (n)	ETV (n)	Kontrol (n)	
Covert Sakkad	Anterior	Var	10	19	10	0.06
		Yok	40	31	40	
	Posterior	Var	22	25	13	0.03
		Yok	28	25	37	
	Lateral	Var	10	17	8	0.08
		Yok	40	33	42	
	Toplam**	Var	23	28	14	0,01
		Yok	27	22	36	

* Ki-kare testi

** En az bir semisirküler kanalda covert sakkadı olan kişi sayısı

TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda sakkad (overt veya covert) saptanan kişilerin ilaç kullanım süresi ile sakkad saptanmayan kişilerin ilaç kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri>0.05, Mann Whitney U testi) (Tablo 4.4.6).

Tablo 4.4.6. Çalışma grubunun sakkad mevcudiyetine göre ilaç kullanım süreleri

Gruplar	İlaç kullanım süresi (yıl, ort. $\pm$ ss)		p*	İlaç kullanım süresi (yıl, ort. $\pm$ ss)		p*
	Overt sakkad (+)	Overt sakkad (-)		Covert sakkad (+)	Covert sakkad (-)	
TDF	10.07 $\pm$ 4.59	9.53 $\pm$ 4.53	0.61	8.87 $\pm$ 4.62	10.37 $\pm$ 4.37	0.13
ETV	8.69 $\pm$ 3.90	11.35 $\pm$ 5.24	0.10	10.00 $\pm$ 4.19	11.50 $\pm$ 5.91	0.42

* Mann Whitney U testi

TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda ve kontrol grubunda sakkad (overt veya covert) saptanan kişilerin yaş ortalaması ile sakkad saptanmayan kişilerin yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri>0.05, Mann Whitney U testi) (Tablo 4.4.7).

Tablo 4.4.7. Çalışma ve kontrol grubunun sakkad mevcudiyetine göre yaş ortalamaları

Gruplar	Yaş (yıl, ort. $\pm$ ss)		p*	Yaş (yıl, ort. $\pm$ ss)		p*
	Overt sakkad (+)	Overt sakkad (-)		Covert sakkad (+)	Covert sakkad (-)	
TDF	54.57 $\pm$ 7.71	51.61 $\pm$ 8.20	0.23	54.09 $\pm$ 7.40	51.04 $\pm$ 8.53	0.22
ETV	58.31 $\pm$ 5.60	53.14 $\pm$ 9.49	0.08	54.79 $\pm$ 8.39	54.09 $\pm$ 9.69	0.99
Kontrol	55.67 $\pm$ 7.76	51.00 $\pm$ 9.56	0.41	48.29 $\pm$ 10.52	52.44 $\pm$ 8.89	0.22

* Mann Whitney U testi

Cinsiyetlere göre sakkad (overt veya covert) saptanan ve sakkad saptanmayan kişi sayıları arasında istatıksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p: 0.68; p:0.86 Ki-kare testi) (Tablo 4.4.8).

Tablo 4.4.8. *Cinsiyetlere göre sakkad mevcudiyeti*

Sakkadlar	Erkek (n:75)	Kadın (n:75)	p*
Overt sakkad (+)	14	16	0.68
Overt sakkad (-)	61	59	
Covert sakkad (+)	32	33	0.86
Covert sakkad (-)	43	42	

* Ki-kare testi

TDF ve ETV tedavisi alan gruplar ve kontrol grubu kendi içinde değeriendiğinde ise cinsiyetlere göre sakkad (overt veya covert) saptanan ve sakkad saptanmayan kişi sayıları arasında istatıksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p değeri>0.05, Ki-kare testi).

5. TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunu olup, dünyanın birçok bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. DSÖ verilerine göre 2019 yılında, 296 milyon kişinin HBV ile enfekte olduğu ve yaklaşık 1.5 milyon kişinin HBV ile yeni enfekte olduğu bildirilmiştir (1). HBV enfeksiyonu; akut hepatit, kronik hepatit, siroz, HCC gibi bir dizi karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerinden biridir (1,2). Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda tedavinin asıl amacı hastalığın progresyonunu durdurarak, siroz, karaciğer yetmezliği ve HCC gelişiminin önlenmesiyle mortalitenin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (17). Kronik hepatit B tedavisinde başlıca iki tedavi seçeneği bulunur: NA'lar (lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir) ve pegile interferonlar (3). NA'lar, kronik hepatit B tedavisinde kullanılan temel ilaç grubudur. Bu gruptan tenofovir ve entekavir tedavide ilk seçenek oral antiviral ilaçlardır (4). NA alan çok sayıda kronik hepatit B hastası göz önüne alındığında, bu ilaç grubunun yan etkileri ve sistemler üzerine potansiyel toksisiteyi önemli bir tıbbi sorunu temsil eder. Literatürde NA'ların karın ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları, yorgunluk, baş ağrısı, miyopati, nöropati, laktik asidoz gibi yan etkileri ile mitokondriyal, böbrek ve kemik toksisiteyi bildirilmiştir (5-7). NA'ların vestibülokoklear sistem üzerine toksisite verileri ise son derece kısıtlıdır. Bu çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde takipli, kronik hepatit B tanılı, TDF veya ETV tedavisi alan, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve onamı alınan hastalarda tedaviye bağlı vestibülokoklear toksisitenin klinik olarak araştırılması amaçlandı. Kronik hepatit B tanılı olup TDF tedavisi alan 50 kişi, ETV tedavisi alan 50 kişi ve kontrol grubu 50 kişi olmak üzere toplam 150 kişi çalışmaya dahil edildi. Hastalara ve kontrol grubundaki kişilere kulak burun boğaz ve vestibüler muayeneleri yapıldıktan sonra, saf ses odyometrisi, TEOAE ve VHIT uygulandı. Hastaların ve kontrol grubunun test verileri değerlendirildi. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, TDF veya ETV tedavisi alan kronik hepatit B hastalarında vestibülokoklear toksisitenin klinik araştırılmasının yapıldığı ilk çalışmadır.

Kronik HBV enfeksiyonu için tedavi alan hastalarda; tam kan sayımı, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, AFP düzeyi, HBV DNA düzeyi, karaciğer USG'si

ve kemik mineral dansitesi ölçümleri (TDF tedavisi alanlarda) belirli periyotlar ile kontrol edilerek hasta izlemi yapılır. Tedavi altındaki bu hastalarda vestibülokoklear sistem üzerine yapılan rutin bir test bulunmamaktadır. Bu durum, kronik HBV tedavisinde kullanılan ilaçların ototoksisitesi üzerine yapılmış araştırmaların son derece kısıtlı olmasına yol açmaktadır. Bu çalışmada, araştırmamıza dahil edilen kronik hepatit B tanılı hastaların tedavi öncesindeki saf ses odyometrisi, TEOAE ve video head impulse test verileri olmadığı için, benzer yaş aralığındaki kontrol grubunun test verileri ile karşılaştırılarak analizler yapıldı.

Koklear toksisite ve vestibuler toksisite, ototoksisitenin alt bölümleridir (8). Ototoksisite; kullanılan kimyasal madde veya farmakoterapötik ajanlara bağlı olarak kokleada, vestibüler labirente ve bu yapılar ile ilişkili sinir liflerinde yapısal hasar veya fonksiyonel kayıp olması durumudur (9). Ototoksisite gelişen hastalarda; işitme kaybı, tinnitus, konuşmayı ayırt etme-algılama bozukluğu, hiperakuzi gibi koklear toksisite belirtileri ve/veya vertigo, baş dönmesi, dengesizlik hali, görsel fiksasyon bozuklukları gibi vestibüler toksisite belirtileri ortaya çıkabilir. Semptomlar, hafif bir tinnitustan kalıcı işitme kaybına ve/veya ara ara olan hafif bir denge kaybından hayat kalitesini tamamen etkileyen vertigoya kadar geniş bir yelpazede görülebilir (112). Semptomlar kalıcı, geçici, tek veya çift taraflı olabilir. En sık görülen ototoksisite semptomları, tinnitus ve işitme kaybıdır. Genellikle bilateral izlenen tinnitus ve işitme kaybı nadiren tek kulakta da olabilir. Tinnitus, genellikle ilk semptom olup sonrasında gelişecek iç kulak hasarının habercisidir (8). İşitme kaybı ise SNİK tipinde ve genellikle bilateralidir. Genellikle 8 kHz üzerindeki frekanslarda başlayan işitme kaybı, zamanla daha düşük frekanslara ilerler (115,116).

Ototoksisitede, öncelikle kokleanın bazalindeki dış tüylü hücreler, daha sonra ise aynı kısımdaki iç tüylü hücreler hasarlanır. Hasarın şiddeti arttıkça, apikale doğru olan dış ve iç tüylü hücreler de hasarlanmaya başlar. Bu mekanizma, ototoksisitede SNİK'in öncelikle yüksek frekanslarda (>8 kHz), sonrasında ise düşük frekanslarda görülmesini açıklar. Dış ve iç tüylü hücrelerde işlev bozukluğu belirdikten sonra ise sinir lifleri hasarlanmaya başlar (112,113). İşitme kaybının genellikle 8 kHz üzerindeki frekanslarda başlayıp, zamanla daha düşük frekanslara ilerleme özelliği ile ototoksisitenin nispeten öngörülebilir bir yapıya sahip olduğu söylenebilir (117). Bununla birlikte koklear hasar, konuşma frekanslarını etkileyen boyuta ulaşıp da

işitme azlığı ve iletişim sorunu belirgin hale gelinceye kadar genellikle fark edilmeden ilerler (118).

Birçok ilacın ototoksik özelliği tanımlanmıştır. Aminoglikozid grubu antibiyotikler, loop diüretikleri, antimalaryal ilaçlar, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, antiretroviral tedavi ve platin bazlı kemoterapötik ajanlar yaygın kullanılan ototoksik ajanlardır (112).

Ototoksisiteye etki eden faktörler; ototoksik ajanın verilme dozu, sıklığı ve süresi, daha önce ototoksik ajana maruziyet öyküsü, birden fazla ototoksik ajan kullanımı, daha önceden SNİK varlığı, komorbidite olarak karaciğer ve böbrek yetmezliği, kollejen doku hastalığı olması, uzun süreli gürültü maruziyeti şeklinde sayılabilir (119,120). Çalışmamızda bu faktörler göz önünde bulundurularak hasta ve kontrol grubumuzun dışlama kriterlerini belirledik.

Thein ve arkadaşları; tenofoviri de içeren antiretroviral ilaçların ototoksisitesini araştırmak için yaptıkları in vitro çalışmada HEI-OC1 kulak hücrelerinden oluşan hücre kültürlerini kullanmışlar, ilaçların dozu ve maruziyet süresine bağlı gelişen sitotoksisiteyi gözlemlemişlerdir. Yaptıkları bu çalışma ile, tenofovirin ototoksik özelliğinin bulunduğunu ve ototoksisitenin doz (100-1000 μ M) ve süre ile (24-48 saat) orantılı olarak arttığını belirtmişlerdir (10). Minhas ve arkadaşları yaptıkları prospektif klinik çalışmada; TDF de içeren antiretroviral tedavi başlanan 25 HIV hastasına tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. ayında saf ses odyometri testi uygulayarak işitme eşiklerini karşılaştırmışlardır. Bu hastaların hem tedavi başlangıcında hem de tedavinin 6. ayında yüksek frekanslarda (4 kHz ve 8 kHz) işitme eşiklerinin yüksek olduğunu fakat tedavinin 6. ayı itibarıyla işitme eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olmadığını bildirmişlerdir (121). Literatürde ETV'nin vestibülokoklear sistem üzerine toksisiteni araştıran bir çalışma bulunamadı.

İşitme kaybının tanısının konulmasında, işitme kaybının tipinin belirlenmesinde ve işitme seviyesinin belirlenmesinde kullanılan en temel araç odyometredir (122). Saf ses odyometri testi, farklı frekanslardaki saf ses stimuluslarına karşı hastanın işitme eşiklerinin sessiz bir kabin içinde subjektif olarak belirlenmesidir (91). Yüksek frekans odyometri testi, ototoksik değişikliklerin erken tanımlanmasında saf ses odyometri testine göre daha hassas bir araçtır (123,124). Bununla birlikte,

yüksek frekans odyometri testinin özel ekipman gerektirmesi, test süresinin daha uzun olması ve tüm hastanelerde bulunmaması dezavantajlarıdır. Bu çalışmada, hastanemizde yüksek frekans odyometri testinin bulunmaması nedeniyle çalışma ve kontrol grubuna saf ses odyometri testi uygulanarak işitme seviyeleri belirlendi.

Saf ses odyometri testi ile birçok ilacın işitme kaybı yaptığı gösterilmiş ve ototoksisitesi klinik olarak tespit edilmiştir. Caballero ve arkadaşları; baş boyun kanseri tanısı olan, yüksek doz sisplatin tedavisi başlanan 61 hastaya tedavi öncesinde ve tedaviden sonra yaptıkları saf ses odyometri testi ile ilaca bağlı ototoksisiteyi araştırmışlardır. Tedavi sonrası 40 hastada ototoksisite saptamışlardır. Bu hastalarda, tedavi sonrası 4 ve 8 kHz frekanslarda bilateral işitme kaybının geliştiğini bildirmişlerdir (125).

Güçlü ve arkadaşları; kas iskelet sistemi patolojileri için nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (diklofenak, etodolak, meloksikam, diflunisal) başlanan ve 2-8 ay (ortalama 3.7 ay) süre ile tedavi edilen 24 hastaya tedavi öncesinde ve tedaviden sonra saf ses odyometri testi uygulayarak ilaca bağlı ototoksisiteyi araştırmışlardır. Tedavi sonrasında düşük frekanslarda işitme kaybı gözlenmemişken, 8 kHz'de 12 kulakta (%26), 4 kHz'de 9 kulakta (%19), 2 kHz'de ise 6 kulakta (%13) işitme kaybı izlendiğini bildirmişlerdir (126).

Al-Malky ve arkadaşları, kistik fibrozis tanısı olan 70 çocuk ile yaptıkları çalışmada, intravenöz aminoglikozid tedavisini en az 10 kür alan, 10 kürden az alan ve tedavi almayan olmak üzere toplam üç gruba ayırarak ilaca bağlı ototoksisiteyi saf ses odyometri, yüksek frekans odyometri ve DPOAE testleri kullanarak araştırmışlardır. Tedavi sonrası 15 çocukta ototoksisite saptamışlar, ototoksisite riskinin intravenöz aminoglikozid kür sayısı, yaş ile birlikte arttığını belirtmişler ve ototoksisite saptanan çocukların saf ses odyometri testinde özellikle 8 kHz frekansta genellikle bilateral işitme kaybının olduğunu (>20 dB HL) bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, 2 çocuğun saf ses odyometri testinde işitme eşikleri normal iken, yüksek frekans odyometri testinde anlamlı işitme kayıplarının olduğunu ve mevcut imkanlara bağlı olarak bu hasta grubunda ototoksisitenin saptanmasında öncelikle yüksek frekans odyometri testinin kullanılmasını önermişlerdir (127).

Sharma ve arkadaşları; çoklu ilaca dirençli tüberküloz tanılı ve kanamisin tedavisi başlanan 100 hastaya tedavi öncesinde, tedavinin 1. ve 6. haftasında yaptıkları saf ses odyometri testi ile ilaca bağlı ototoksisiteyi araştırmışlardır. Tedavi sonrası 18 hastada ototoksisite saptamışlardır. Tedavini ilk haftasında 4-8 kHz frekanslarda işitme kaybı görülme sıklığının %2.6 iken, tedavinin 6. haftasına gelindiğinde bu oranın %12'ye çıktığını ve hastaların %4'ünde işitme kaybının tüm frekanslara yayıldığını tespit etmişlerdir. İşitme kaybının 13 hastada bilateral iken 5 hastada unilateral olduğunu, ototoksisitenin erkeklerde (%66.67) kadınlara göre (%33.3) daha sık görüldüğünü, ototoksisite gelişiminin yaşa göre değişmediğini, diyabet, hipertansiyon gibi komorbiditelerin ototoksisite için bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (128).

Bu çalışmada; kontrol grubundaki kişilerde işitme kaybı saptanmazken, TDF tedavisi alan grupta 13 kişide (%26), ETV tedavisi alan grupta 8 kişide (%16) işitme kaybı tespit edildi. TDF tedavisi alan grupta saptanan işitme kayıplarının %69'unu (2 kişide unilateral, 7 kişide bilateral), ETV tedavisi alan grupta saptanan işitme kayıplarının ise %75'ini (1 kişide unilateral, 5 kişide bilateral) SNİK oluşturuyordu (Tablo 4.2.1). TDF ve ETV tedavisi alan gruplarda saptanan işitme kayıplarının; %90.4'ü hafif derecede iken, %9.6'sı ise orta derecede idi. Ototoksik olduğu bilinen ilaçlarla yapılan araştırmalarda olduğu gibi çalışmamızda da ağırlıklı olarak bilateral ve SNİK tipinde işitme kaybı olan hastalar tespit edildi. TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de saptanan işitme kaybı türleri incelendiğinde sadece SNİK saptanan kişi sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla $p:0.003$; $p:0.045$). TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de hem HY hem KY SSO değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$) (Tablo 4.2.2). TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de test edilen tüm frekanslardaki (250 Hz- 8000 Hz) HY ve KY eşik değerlerinin ortalamaları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (tüm p değerleri <0.05). Tüm bu veriler hem TDF hem ETV'nin işitme kaybı yaptığını, ototoksik ilaçlar olduğunu destekler niteliktedir.

Ototoksisitede işitme kaybının genellikle 8 kHz üzerindeki frekanslarda başlayıp, zamanla daha düşük frekanslara ilerleme özelliği göz önünde

bulundurulduğunda, çalışmamızda TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de tüm frekanslarda işitme kaybı görülmesi, ototoksisitenin şiddeti ile ilgilidir. Bu durum hastaların ilaç kullanım süreleri ile ilgili olabilir. Çalışmamızda TDF tedavisi alan grubun ilaç kullanım süresi ortalaması 9.68 yıl (min:4, maks:21), ETV tedavisi alan grubun ilaç kullanım süresi ortalaması 10.66 yıl (min:5, maks:29) idi. Her iki grubun da ilaç kullanım sürelerinin uzun olmasının, kümülatif doza bağlı olarak daha fazla ototoksisiteye ve daha fazla tüy hücresinin hasarlanmasına neden olabileceği düşünüldü. Nitekim TDF tedavisi alan grupta; ilaç kullanım süresi ile hem HY hem KY SSO değerlerinin ortalamaları arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon (sırasıyla $p:0.003$, $r:0.42$; $p:0.006$, $r:0.40$) saptandı. ETV tedavisi alan grupta ise ilaç kullanım süresi ile HY ve KY SSO değerlerinin ortalamaları arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p:0.69$, $p:0.58$). Bu durum, çalışmaya dahil edilen hasta sayısı ile ilgili olabilir, daha büyük katılımlı çalışmalarda farklı sonuçlar alınabilir. Bir başka olası durum ise ETV tedavisi alan gruptaki bazı hastalarda ototoksisiteye etki edebilecek başka faktörlerin (bilinmeyen ek hastalık veya ototoksik olduğu bilinmeyen bir ajana maruziyet gibi) bulunması durumu olabilir.

Ototoksisitede cinsiyet farkı net değildir. Franconi ve arkadaşları, kadınlarda ototoksik etkiler de dahil olmak üzere advers ilaç reaksiyonlarının gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (129). Tüberküloz dışı mikobakteriyel akciğer enfeksiyonu tanılı hastalarda kullanılan düşük doz amikasin tedavisinin ototoksik etkilerinin izlendiği bir çalışmada, kadınlarda ototoksisitenin daha fazla görüldüğü saptanmıştır (130). Buna karşılık sisplatin tedavisi alan maligniteli hastalarda ototoksik etkinin erkeklerde daha fazla izlendiğine dair çalışmalar mevcuttur (131,132). Yine sisplatin tedavisi alan hastalarla ile yapılan bir çalışmada ise ototoksisitenin cinsiyet farkı göstermediği bildirilmiştir (133). Çalışmamızda da benzer şekilde hem tedavi alan grupta hem de kontrol grubunda cinsiyetlere göre HY ve KY SSO değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri >0.05) (Tablo 4.2.4).

DSÖ verilerine göre, 65 yaş üzerindeki her üç kişiden biri işitme kaybından etkilenmektedir (134). Çalışmamız planlanırken presbiakuzi faktörü göz önünde bulundurularak, 65 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmedi. TDF ve ETV tedavisi alan grupların ve kontrol grubunun yaş ortalamaları (sırasıyla TDF:52.44 yıl,

ETV:54.48 yıl, kontrol grubu:51.28 yıl) ve dekadlara göre yaş dağılımları dengeli idi. Hem TDF hem ETV tedavisi alan grupta; yaş ile HY ve KY SSO değerlerinin ortalamaları arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon saptandı (sırasıyla TDF için $p:0.004$, $r:0.40$; $p:0.001$, $r:0.47$; ETV için $p<0.001$, $r:0.53$; $p<0.001$, $r:0.53$). Yaş arttıkça işitme eşiklerinin yükseldiği izlendi.

OAE'ler, kokleada dış tüylü hücrelerce üretilen ve prenöral seviyede oluşan, düşük şiddetli, nonlinear akustik sinyallerdir. OAE'ler, periferik işitsel fonksiyon hakkında bilgi sağlayan objektif bir araçtır ve sağlıklı kokleada bulunur. Prenöral olayları yansıttığından, işitme kaybının koklear veya retrokoklear (nöral yol) bir soruna bağlı olup olmadığı hakkında bilgi sağlarlar (96).

OAE'lerin oluşumunda temel nokta, dış tüylü hücrelerce sağlanan koklear amplifikasyon mekanizmasıdır. Akustik uyarının iç kulağa iletilmesi sırasında kokleada oluşan "ilerleyen dalga" (Von Bekesy'nin ilerleyen dalga teorisi), baziler membrandaki frekansa özgü noktasında maksimum amplitüdle yer değiştirir. Bu esnada, dış tüylü hücreler tarafından tektoriyal membran titreştirilerek (korti organının vibrasyonu artırılır), koklear amplifikasyon sağlanır. Tektoriyal membranın hareketi sonucunda perilemf de titreşerek, oval pencere ve orta kulak kemikçiklerinin iletimi ile timpanik zara doğru ilerleyen, düşük genlikli bir emisyon (OAE) oluşumuna neden olur. Oluşan bu emisyon, kulak kanalındaki bir mikrofon tarafından kaydedilebilir (95).

OAE'ler, ses uyaranları (klik veya tone burst) ile meydana gelebileceği gibi herhangi bir uyaran olmadan spontan olarak da saptanabilir. Bir ses uyaranı ile oluşan OAE'ler kişilere göre değişiklik gösterebilir fakat aynı kişide zamanla değişim olmaz, bu yönüyle tekrarlanabilirliği yüksektir. OAE'ler, spontan ve uyarılmış olmak üzere ikiye ayrılır. Uyarılmış OAE testleri daha değerlidir. Üç tip uyarılmış OAE testi vardır: TEOAE, SFOAE, DPOAE (96).

TEOAE'ler, koklear fonksiyonların değerlendirilmesi amacı ile klinik kullanım alanı bulmuştur. TEOAE'ler, yenidoğanlar da dahil olmak üzere hemen hemen tüm normal işiten bireylerde elde edilebilir. Ancak bireyler arasında amplitüd ve frekans farklılıkları içerirler. TEOAE yanıtları, 30 dB HL'den yüksek olan SNİK'lerde alınamaz. İletim mekanizmasındaki anormallikler de, TEOAE'lerin

oluşumunu etkileyebilir. Azalmış veya alınamayan TEOAE'ler; ototoksik ilaçlar, hipoksi ve gürültüye maruz kalma gibi SNİK'e neden olduğu bilinen faktörlerden kaynaklanır (96). TEOAE; kısa süren, objektif ve kolay uygulanan bir test olması sebebiyle işitme kaybı taramaları ve işitme kaybının erken teşhisi için uygun bir metottur (135).

Farklı seviyede SNİK olan hastalara TEOAE testi uygulanarak yapılan bir çalışmada, TEOAE'lerin saptanma oranları; 0-10 dB HL kayıpta % 100, 10-20 dB HL kayıpta % 99, 20-30 dB HL kayıpta % 11, 30-35 dB HL kayıpta % 8, 40 dB HL üstündeki kayıplarda % 0 olarak belirtilmiştir (97).

Ototoksisitede; işitme seviyelerindeki değişiklikler saf ses odyometri testi ile saptanmadan önce, koklear fonksiyon bozuklukları OAE'ler ile tespit edilebilir. OAE'lerin bu yönüyle, ototoksisitenin erken tespitinde saf ses odyometrisine göre daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (136,137).

Hem TEOAE hem DPOAE testleri, ototoksisitenin erken tespitinde kullanılabilir. İşitme kaybının 30 dB HL'den büyük olduğu durumlarda TEOAE yanıtı alınamazken, DPOAE için bu sınır 50 dB HL'dir (138). DPOAE, yüksek frekansları da içeren daha geniş bir frekans aralığını değerlendirdiğinden ototoksisitenin değerlendirilmesinde TEOAE'ye göre daha duyarlıdır (139). Bu çalışmada, hastanemizde DPOAE testinin bulunmaması nedeniyle çalışma ve kontrol grubuna TEOAE testi uygulanarak karşılaştırmalar yapıldı.

TEOAE testi ile birçok ilacın ototoksisitesi klinik olarak tespit edilmiştir. Zorowka ve arkadaşları, sisplatin tedavisi başlanan maligniteli 8 çocuğa tedaviden 1 gün önce ve çeşitli sayıdaki tedavi küründen sonra yaptıkları TEOAE testi ile ilaca bağlı ototoksisiteyi araştırmışlardır. Tüm hastalarda sisplatin tedavisini takiben TEOAE amplitüdlerinde azalma görüldüğünü, bu durumun koklear fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğunu ve bu azalmanın tedavi tamamlandıktan sonra düzelme eğilimi gösterdiğini bildirmişlerdir (140).

Yılmaz ve arkadaşları; akciğer kanseri tanılı, sisplatin tedavisi (4 kür, 100 mg/m²) başlanan hastalara tedavi öncesinde ve tedaviden sonra saf ses odyometri ile TEOAE testlerini uygulayarak ilaca bağlı ototoksisiteyi araştırmışlardır. Hastaların %85'inde TEOAE amplitüdlerinde azalma olduğunu, işitmelerinin %55 azaldığını

saptamışlar ve sisplatin ototoksitesinin erken tespitinde TEOAE testinin kullanılabileceğini bildirmişlerdir (141).

Rahimi ve arkadaşları, hidroksiklorokin tedavisi alan COVID-19 tanılı 30 hastalık çalışma grubu, tedavi almayan COVID-19 tanılı 30 hasta ve sağlıklı 30 kişilik kontrol grupları oluşturarak, tedavi öncesinde ve tedaviden sonra saf ses odyometri ile TEOAE testlerini uygulayarak ilaca bağlı ototoksiteyi araştırmışlardır. Hem hidroksiklorokin tedavisi alan hem tedavi almayan COVID-19 tanılı hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre işitme eşiklerinde yükselme ve yüksek frekanslarda TEOAE amplitüdlerinde azalma olduğunu saptamışlardır. COVID-19 hastaları arasında ise hidroksiklorokin tedavisi alan grupta, tedavi almayan COVID-19 hastalarına göre işitme eşiklerinde anlamlı fark saptanmasa da, TEOAE amplitüdlerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulmuşlardır. Hidroksiklorokin tedavisinin ototoksik etkisinin dikkate alınması gerektiğini bildirmişlerdir (142).

Stavroulaki ve arkadaşları; gentamisin tedavisi alan (ort. 14,2 gün) kistik fibrozis tanılı 12 hastalık çalışma grubu, tedavi almayan kistik fibrozis tanılı 8 hasta ve sağlıklı, yaşları uyumlu 11 hastalık kontrol grupları oluşturarak, tedavi öncesinde ve tedaviden sonra saf ses odyometri, TEOAE ve DPOAE testlerini uygulayarak ilaca bağlı ototoksiteyi araştırmışlardır. Gentamisin tedavisi alan hastalarda, kontrol gruplarına göre TEOAE amplitüdlerinde azalma izlendiği, DPOAE testinde 3 kHz ve üzeri frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmalar olduğunu, saf ses odyometri testi verilerinde ise tedavi ile değişiklik saptamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda gentamisin tedavisine bağlı koklear disfonksiyondaki minör değişiklikleri saptamada özellikle DPOAE testinin etkili ve duyarlılığının yüksek olduğunu belirtmişlerdir (143).

Bu çalışmada; kontrol grubundaki tüm kişilerde TEOAE yanıtı alınırken, TDF tedavisi alan grupta 18 kişide (%36), ETV tedavisi alan grupta ise 15 kişide (%30) TEOAE yanıtı alınamadı. TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de TEOAE yanıtı alınamayan kişi sayısı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.3.1). TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de test edilen her bir frekanstaki (1000-4000 Hz) TEOAE SNR değerlerinin ortalamaları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu

(tüm p değerleri<0.001) (Tablo 4.3.6). Ototoksik olduğu bilinen ilaçlarla yapılan araştırmalarla benzer olarak çalışmamızda da TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de hem TEOAE yanıtı hem de her bir frekanstaki SNR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Sonuçlar, her iki ilacın da koklear fonksiyon kaybı yaptığını düşündürmektedir. Çalışmamızdaki saf ses odyometri testi verilerine ek olarak TEOAE test verileri de hem TDF hem ETV'nin ototoksitesini destekler niteliktedir.

Çalışmamızdaki TEOAE verileri, kümülatif dozlara göre değerlendirildiğinde; TDF tedavisi alan grupta TEOAE yanıtı alınamayan hastaların ilaç kullanım süresi (12.56 yıl), TEOAE yanıtı alınan hastalardan (8.06 yıl) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p:0.001). ETV tedavisi alan grupta ise TEOAE yanıtı olan ve olmayan hastaların ilaç kullanım süreleri arasındaki (sırasıyla 11.06; 9.73 yıl) fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.37) (Tablo 4.3.2). Saf ses odyometri test verilerinde de izlenen bu durum, daha önce de bahsedildiği gibi çalışmaya dahil edilen hasta sayısına veya ETV tedavisi alan gruptaki bazı hastalarda ototoksitesiteye etki edebilecek başka faktörlerin (bilinmeyen ek hastalık veya ototoksik olduğu bilinmeyen bir ajana maruziyet gibi) bulunmasına bağlı olabilir.

Yaş ile birlikte TEOAE yanıtlarının azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir (144-146). TEOAE'ler, 60 yaşın altındaki tüm kişilerde elde edilebilirken, 60 yaşın üzerindeki prevalans %35 seviyesine düşmektedir (98). Bu çalışmada; TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de TEOAE yanıtı alınamayan hastaların yaş ortalaması, TEOAE yanıtı alınan hastalardan daha yüksekti (Tablo 4.3.3). Bu fark sadece ETV tedavisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.006). Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta sayısına bağlı olabilir.

Cinsiyete göre TEOAE verilerini değerlendiren birçok çalışma, kadınların TEOAE yanıtlarının erkeklere nazaran daha yüksek olduğunu bildirmiştir (147-149). Bu çalışmada ise hem TDF veya ETV tedavisi alan gruplarda hem de kontrol grubunda cinsiyete göre TEOAE yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.3.5). Bu fark; cinsiyete göre TEOAE verilerini araştıran çalışmaların normal ve sağlıklı koklear fonksiyonlara sahip popülasyonlar ile yapılmış

iken, çalışmamızdaki popülasyonun %66.6'sının (100 kişi) TDF veya ETV tedavisini uzun yıllardır alan ve ototoksositeye maruz kalan hastalardan oluşmasına bağlanabilir.

Vestibüler toksisitenin teşhisi için kullanılan tek bir test tekniği bulunmamaktadır. Ototoksik ilaçların neden olduğu vestibüler fonksiyon kayıplarının izlenmesinde, uygulanması kolay ve objektif bir test olan VHIT'in kullanılabileceği çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir (112,150,151).

Halmagyi ve Curthoys tarafından 1988 yılında tariflenen head impulse test (baş itme testi, HIT), başın tekrarlayan itme hareketlerine karşılık gözlerin zıt tarafa olan hareketlerinin incelendiği ve VOR bütünlüğünün değerlendirildiği bir vestibüler testtir. VOR'un bilateral değerlendirilmesinde ve tek taraflı vestibüler patolojilerin saptanmasında hızlı ve kolay uygulanabilir bir testtir (152).

HIT, her ne kadar vestibüler patolojilerin ayırımında önemli bir klinik değere sahip olsa da, sayısal bir veri içermemesi ve testi yapan kişinin gözlemlerine bağlı olarak subjektif olması yönüyle kısıtlı bir inceleme sunar. Yeni teknolojik kameralar yardımıyla yüksek hızlı video kayıtları alınabilmiş ve yeni bir teknik olan VHIT geliştirilmiştir. Bu sayede, hem HIT ölçümlerinin sayısal olarak ifade edilebilmesi sağlanmış hem de göz hareketlerinin hassas şekilde tespitinin önü açılmıştır. Bu testin temeli; baş hareketleri sonucunda meydana gelen göz hareketleri ile varsa sakkadik hareketleri kamerayla kayıt altına almak ve bir yazılım programı kullanılarak ölçümleri sayısal veriler halinde sunmaya dayanmaktadır. VHIT'te göz hareketlerinin kaydeden kamera sistemi ve kafa hareket hızına duyarlı sensörler, özel olarak tasarlanmış ve başa sıkıca oturan çok hafif bir gözlük üzerine monte edilir (152).

VHIT ile hem horizontal hem vertikal SSK'ların fonksiyonları, kendi düzlemlerine uygun baş hareketleri ile değerlendirilebilir (153). İmpulslar sırasındaki gözün ve başın hareket hızları oranlanarak VOR kazancı hesaplanır, bu sayede VOR'un objektif ölçümü sağlanır (154). Bu test ile elde edilen SSK'lara ait VOR'lar, hızlı baş hareketleri sonucunda yüksek frekanslar ile elde edilir (155). Normal VOR kazancı 1'e yakındır, VOR kazanç kaybı ise bu oranın 0.7'nin altında olması durumudur (152). VHIT ile değerlendirilen herhangi bir SSK'da; VOR kazancının azalması, overt ve covert sakkadların saptanması vestibüler fonksiyon kaybının göstergeleridir (155).

VHIT; altı SSK'yı da değerlendirebilen, overt ve covert sakkadları tespit edebilen, sayısal veriler sunan, periferik vestibüler fonksiyonların değerlendirilmesinde hızlı, uygulanması kolay, noninvaziv ve objektif bir testtir (156).

İlaça bağlı vestibüler toksisitenin tespiti için yapılan klinik araştırmalarda VHIT'in kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur. Chatterton ve arkadaşları; üroloji servisinde tek doz gentamisin tedavisi alan 48 hastaya tedavi öncesinde, 24 hastaya tedaviden sonra 1-56 gün arasında değişen sürelerde ikinci kez ve 14 hastaya tedaviden sonra 14-152 gün arasında değişen sürelerde üçüncü kez VHIT uygulayarak VOR kazançlarını karşılaştırmışlardır. Tedavi sonrasında tekrarlanan testlerde VOR kazançlarında azalma saptanmadığını ve ölçümlerdeki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (157).

Moreno ve arkadaşları; sisplatin bazlı tedavi (ort. 444,87 mg) başlanan kanser tanılı 24 hastada, sisplatin tedavisinin vestibüler toksisitesini ve deksametazon tedavisinin toksisiteyi önlemedeki etkinliğini araştırmak amacıyla, 2 sene devam eden randomize kontrollü çalışma yapmışlardır. Hastaların tek kulağına her sisplatin kürü sonrasında intratimpanik deksametazon tedavisini 3 hafta uygulamışlar, diğer kulakları ise kontrol grubu olarak kabul etmişlerdir. Çalışmaya alınan hastalara her sisplatin kürü öncesinde VHIT uygulayarak vestibüler fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Çalışma ve kontrol gruplarının VOR kazançlarını analiz ettiklerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Araştırmanın sonucunda; sisplatin tedavisine bağlı ototoksisitenin vestibüler sistemi etkilemediğini, uzun süreli ve yüksek doz intratimpanik steroid tedavisinin vestibüler sistem için güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (158).

Halmagyi ve arkadaşları; sistemik gentamisin tedavisi alan 126 hastaya hem VHIT hem kalori testi uygulayarak ilaca bağlı vestibüler toksisiteyi araştırmışlardır. Kalori testi ile 126 hastanın tamamında lateral SSK'larda unilateral veya bilateral vestibüler kayıp izlemişlerdir. VHIT ise 23 hastaya uygulanmış, kalori testi ile uyumlu olarak tüm hastaların lateral SSK'larında unilateral veya bilateral VOR kazancında kayıp veya overt-covert sakkad izlemişlerdir. VHIT'in gentamisine bağlı vestibüler toksisitenin teşhisinde basit, kısa süren ve uygulaması kolay bir test olduğunu bildirmişlerdir (151).

Demir ve arkadaşları; baş dönmesi ve nistagmus gibi klinik etkilere sebep olabilen karbamazepin tedavisinin vestibüler sistem üzerine etkisini araştırmak amacıyla, tedavi alan epilepsi tanılı 25 hasta ve sağlıklı 30 kişiye VHIT uygulayarak sonuçları karşılaştırmışlardır. Karbamazepin tedavisi alan hastaların lateral SSK'larındaki VOR kazancının, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunduğunu ve ilaç kullanım süresi 10 yıldan fazla olan hastalarda VOR kazancındaki azalmanın daha fazla olduğunu saptamışlardır (159).

Çalışmamızdaki VHIT sonuçları incelendiğinde tedavi alan gruplar ile kontrol grubu arasında test edilen her bir SSK'daki patolojik VHIT, VOR kazancı ve VOR kazanç asimetrisi yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de en az bir SSK'da overt veya covert sakkad saptanan kişi sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.4.4 ve Tablo 4.4.5). VHIT ile vestibüler kaybın değerlendirilmesinde hem VOR kazancı hem sakkadların birlikte değerlendirilmesi gerektiği birçok çalışmada bildirilmiştir (154,155,160). Halmagyi ve arkadaşları sistemik gentamisin tedavisi uygulanan ve kalori testi ile vestibüler kayıp yaşadıkları doğrulanan hastalara VHIT uyguladıklarında, bazı hastalarda VOR kazancı normal olsa bile overt veya covert sakkad izlendiğini bu durumun VOR eksikliğini yansıttığını saptamışlardır (151). Literatürde, VHIT'te VOR kazancının normal aralıkta olmasına rağmen tekrarlanabilir sakkadların varlığının küçük vestibüler kayıpları gösterebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (160-162). Bu çalışmada da TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de kontrol grubuna göre VOR kazançlarında anlamlı fark olmayıp, overt veya covert sakkad saptanan kişi sayılarının istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek saptanması, küçük vestibüler kayıpların göstergesi olabilir. Nitekim VHIT ile vestibüler sistemdeki küçük fonksiyon kayıplarının da tespit edilebileceği bildirilmiştir (152).

Çalışmamızdaki overt veya covert sakkad mevcudiyetleri kümülatif dozlara göre değerlendirildiğinde; TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de ilaç kullanım süresi arttıkça, overt veya covert sakkad görülme sıklığında artış izlenmedi (tüm p değerleri >0.05) (Tablo 4.4.6). Bu durum, bu ilaçlara bağlı meydana gelen vestibüler fonksiyon kayıplarının sınırlı olmasına ve yaş faktörünün de sakkad görülme sıklığını etkilemesine bağlanabilir.

Yaş ile birlikte VOR kazancındaki değişiklik minimal iken, sakkad izlenme oranı artar (160,163). Çalışmamızda da benzer olarak çalışma ve kontrol gruplarında overt veya covert sakkad saptanan kişilerin yaş ortalaması, sakkad saptanmayan kişilerin yaş ortalamasından genellikle yüksek olsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tüm p değerleri>0.05) (Tablo 4.4.7). Sakkadların cinsiyete göre farklılıklarını inceleyen çalışmalarda, genellikle cinsiyetler arasında sakkad görülme sıklığı açısından anlamlı fark izlenmediği bildirilmiştir (164,165). Bu çalışmada da benzer şekilde çalışma ve kontrol gruplarında overt veya covert sakkad mevcudiyetine göre cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri>0.05).

Bu çalışmadaki TDF ve ETV tedavisi alan grupların test sonuçları kıyaslandığında, her iki gruptaki sonuçların birbirine yakın olduğu ve iki grup arasında genellikle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı izlendi. Saf ses odyometri testi verileri incelendiğinde, her ne kadar TDF tedavisi alan grupta SNİK saptanan kişi sayısı daha fazla olsa da, hem SNİK saptanma oranı açısından hem test edilen her bir frekanstaki HY ve KY eşik değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri>0.05) (Tablo 4.2.5). TEOAE test verileri incelendiğinde, her ne kadar TDF tedavisi alan grupta TEOAE yanıtı alınamayan kişi sayısı daha fazla olsa da, hem TEOAE yanıtları açısından hem test edilen her bir frekanstaki SNR değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri>0.05) (Tablo 4.3.1 ve Tablo 4.3.6). VHIT verileri incelendiğinde, test edilen her bir SSK'daki patolojik VHIT, VOR kazancı, VOR kazanç asimetrisi yüzdeleri ve sakkad mevcudiyetleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri>0.05). Her iki ilaç da hasta gruplarında işitme kayıplarına ve küçük vestibüler kayıplara neden olarak ototoksikite yapsa da hangisinin klinik olarak daha potent ototoksik etki gösterdiği konusunda net kanıya varılamadı.

Çalışmamızdaki saf ses odyometrisi, TEOAE ve VHIT verileri; TDF ve ETV tedavilerinin hem koklear hem vestibüler fonksiyon kaybı yaptıklarını düşündürmektedir. Nitekim, TDF ve ETV tedavisi alan gruplardaki 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. Bu yönüyle, hem TDF hem ETV'nin neden oldukları koklear ve vestibüler toksisiteleri kıyaslandığında, koklear toksisitelerinin daha büyük ve daha ön planda olduğu sonucuna ulaşıldı.

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres artışı, ototoksisitenin etyolojisinde rol oynayan önemli unsurlardır (116,166). Koklear ve vestibüler duyu hücreleri yüksek metabolik gereksinimleri nedeniyle oksidatif hasara karşı hassastırlar. Genetik mutasyonlar, yaşlanma, gürültüye maruziyet veya ototoksik ilaçlara bağlı oluşan mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres artışı koklear duysal tüy hücrelerinde fonksiyon bozukluğu yaparak kalıtsal veya edinsel SNİK gelişimine neden olur (167). Ototoksik ilaçlar, mitokondriyal DNA hasarı yaparak reaktif oksijen türleri ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasına ve buna bağlı olarak serbest oksijen radikallerinin artışına yani oksidatif strese neden olurlar (116,167). Serbest oksijen radikallerindeki bu artış, koklear ve vestibüler duysal tüy hücrelerinde hasara ve apoptoza neden olarak, işitsel ve vestibüler kayıplar oluşturur (116,168,169). TDF ve ETV'yi de içeren NA'lar, HBV DNA polimeraz enziminin inhibisyonu yoluyla viral replikasyonu baskırlar. NA'ların yapıları doğal nükleozidlere benzer olduğundan, bu grup ilaçların insanda mitokondriyal DNA üretiminden sorumlu olan mitokondriyal polimeraz- γ 'ı da inhibe edebileceği bildirilmiştir (7,170). Bu durum mitokondriyal fonksiyon kaybı yaparak, reaktif oksijen türlerinin artışına ve hücrel hasara bağlı mitokondriyal toksisiteye neden olabilir (5,6). Çalışmamızda incelenen bir parametre olmasa da TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda izlediğimiz koklear ve vestibüler fonksiyon kayıplarının, bu ilaçların neden olduğu mitokondriyal toksisiteye bağlı gelişmiş olabileceği düşünüldü.

İlaça bağlı ototoksisite; doza bağlı, kümülatif bir şekilde meydana gelir ve genellikle kalıcı hasara neden olur. Düzenli bir takip programı; ototoksisitenin erken tespiti, kalıcı işitme kaybı ile denge bozukluğunun en aza indirilmesi ve zamanında müdahale edilmesi için yararlı bilgiler sağlar (118). Araştırmamızda saptanan TDF ve ETV tedavilerine bağlı ototoksik etkilere ek olarak, kronik hepatit B tanılı hastaların uzun süreli bazı hastalarda ömür boyu süren tedavi süreleri de dikkate alındığında, ilaca bağlı ototoksisitenin izlenmesi için bir takip programı gerektiği anlaşılmaktadır. TDF veya ETV tedavisi başlanacak olan kronik hepatit B 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.

Çalışmamıza dahil edilen TDF veya ETV tedavisi alan kronik hepatit B tanılı hastaların tedavi öncesindeki işitme ve vestibüler düzeyleri bilinmediği için, benzer yaş ve cinsiyetlerdeki sağlıklı kişilerden kontrol grubu oluşturulup, test verileri karşılaştırılarak analizler yapıldı. Araştırmamızın tek merkezli olması, kronik hepatit B tanılı hastaların test verilerinin tedavi öncesi ve sonrası şeklinde kıyaslanamaması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.



6. SONUÇLAR

Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan NA'ların vestibülokoklear sistem üzerine toksisite verileri son derece kısıtlıdır. Bu çalışmada kronik hepatit B tanılı, TDF veya ETV tedavisi alan hastalarda tedaviye bağlı vestibülokoklear toksisitenin klinik olarak araştırılması amaçlandı. Hastalara ve kontrol grubundaki kişilere kulak burun boğaz ve vestibüler muayeneleri yapıldıktan sonra, saf ses odyometrisi, TEOAE ve VHIT uygulandı. Hastaların ve kontrol grubunun test verileri değerlendirildi. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, TDF veya ETV tedavisi alan kronik hepatit B hastalarında vestibülokoklear toksisitenin klinik araştırılmasının yapıldığı ilk çalışmadır. Araştırmamızda şu sonuçlara ulaşıldı:

1. TDF tedavisi alan grupta 13 kişide (%26), ETV tedavisi alan grupta 8 kişide (%16) işitme kaybı tespit edildi. En çok saptanan işitme kaybı türü SNİK idi (TDF tedavisi alan grupta %69, ETV tedavisi alan grupta %75). Çalışmamızda ağırlıklı olarak bilateral ve SNİK tipinde işitme kaybı olan hastalar tespit edildi. Saptanan işitme kayıplarının; %90.4'ü hafif derecede iken, %9.6'sı ise orta derecede idi.
2. Kontrol grubundaki tüm kişilerde TEOAE yanıtı alınırken, TDF tedavisi alan grupta 18 kişide (%36), ETV tedavisi alan grupta ise 15 kişide (%30) TEOAE yanıtı alınamadı. TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de TEOAE yanıtı alınamayan kişi sayısı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek saptandı.
3. Tedavi alan gruplar ile kontrol grubu arasında test edilen her bir SSK'daki patolojik VHIT, VOR kazancı ve VOR kazanç asimetrisi yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de en az bir SSK'da overt veya covert sakkad saptanan kişi sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı.

4. TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de kontrol grubuna göre VOR kazançlarında anlamlı fark olmayıp, overt veya covert sakkad saptanan kişi sayılarının istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek saptanmasının, bu hastalardaki küçük vestibüler kayıpların bir göstergesi olabileceği düşünüldü.
5. TDF tedavisi alan grupta; ilaç kullanım süresi arttıkça HY ve KY SSO değerlerinin yükseldiği, TEOAE yanıtlarının azaldığı izlendi. ETV tedavisi alan grupta ise ilaç kullanım süresine göre işitme eşiklerinde ve TEOAE yanıtlarında anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da ilaç kullanım süresine göre, overt veya covert sakkad görülme sıklığında anlamlı fark saptanmadı.
6. TDF ve ETV tedavisi alan grupların her ikisinde de cinsiyetlere göre; işitme eşikleri, TEOAE yanıtları ve sakkad görülme sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi. Yaş arttıkça işitme eşiklerinin yükseldiği, TEOAE yanıtlarının azaldığı izlendi. Overt veya covert sakkad saptanan kişilerin yaş ortalaması, sakkad saptanmayan kişilerin yaş ortalamasından genellikle yüksek olsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
7. TDF ve ETV tedavisi alan gruplardaki hastaların kontrol grubuna göre test edilen tüm frekanslarda işitme eşikleri anlamlı derecede daha yüksek, HY ve KY SSO değerleri anlamlı derecede daha yüksek, TEOAE yanıtları anlamlı derecede daha düşük saptanırken, vestibüler kayıpları ise daha sınırlı idi.
8. Çalışmamızdaki saf ses odyometrisi, TEOAE ve VHIT verileri; TDF ve ETV tedavilerinin hem koklear hem vestibüler fonksiyon kaybı yaptıklarını, ototoksik ilaçlar olduğunu destekler niteliktedir.
9. TDF ve ETV'nin neden oldukları koklear ve vestibüler toksisiteleri kıyaslandığında, koklear toksisitelerinin daha büyük ve daha ön planda olduğu sonucuna ulaşıldı.

10. TDF ve ETV tedavisi alan grupların test sonuçları kıyaslandığında, her iki gruptaki sonuçların birbirine yakın olduğu ve iki grup arasında genellikle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı izlendi. Her iki ilaç da hasta gruplarında işitme kayıplarına ve küçük vestibüler kayıplara neden olarak ototoksikite yapsa da hangisinin klinik olarak daha potent ototoksik etki gösterdiği konusunda net kanıya varılamadı.
11. Çalışmamızda incelenen bir parametre olmasa da TDF ve ETV tedavisi alan hastalarda izlediğimiz koklear ve vestibüler fonksiyon kayıplarının, bu ilaçların neden olduğu mitokondriyal toksisiteye bağlı gelişmiş olabileceği düşünüldü.
12. TDF veya ETV tedavisi başlanacak olan kronik hepatit B 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.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO hepatitis B factsheet. 2020 [cited 2023 May]; available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
2. Kamkamidze G, Kikvidze T, Butsashvili M, Chubinishvili O. Factors associated with persistence of hepatitis B virus infection. *Journal of Liver*. 2014;3(3):153.
3. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottitil S. Chronic hepatitis B infection: A Review. *JAMA*. 2018;319(17):1802--1813.
4. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):284-306.
5. De Fraga RS, Van Vaisberg V, Mendes LCA, Carrilho FJ, Ono SK. Adverse events of nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B: a systematic review. *J Gastroenterol*. 2020 May;55(5):496-514.
6. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol*. 2017 Feb 18;9(5):227-241.
7. Fung J, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;29(3):428-34.
8. Watts KL. Ototoxicity: Visualized in Concept Maps. *Semin Hear*. 2019 May;40(2):177-187.
9. Steyger PS. Mechanisms of Ototoxicity and Otoprotection. *Otolaryngol Clin North Am*. 2021 Dec;54(6):1101-1115.
10. Thein P, Kalinec GM, Park C, Kalinec F. In vitro assessment of antiretroviral drugs demonstrates potential for ototoxicity. *Hear Res*. 2014 Apr;310:27-35.
11. Kahila Bar-Gal G, Kim MJ, Klein A, Shin DH, Oh CS, Kim JW, Kim TH, Kim SB, Grant PR, Pappo O, Spigelman M, Shouval D. Tracing hepatitis B virus to the 16th century in a Korean mummy. *Hepatology*. 2012;56(5):1671-80.

12. Lurman A. Eine icterus epidemic. Berlin Klinische Wochen schrift. 1885;22:20-23.
13. Bigger J, Dubi S. Jaundice in syphilitics under treatment. Lancet. 1943;1:457.
14. Feinstone S, Kapikian A, Purcell R, et al. Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. N Engl J Med. 1975;282:767.
15. Blumberg B, Alter H, Visnich S. A “new” antigen in leukemia sera. JAMA. 1965;191:541-546.
16. Landers TA, Greenberg HB, Robinson WS. Structure of hepatitis B Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polymerase reaction. J Virol. 1977;23:368-376.
17. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2017;67(2):370-398.
18. Seto W-K, Lo Y-R, Pawlotsky J-M, Yuen M-F. Chronic hepatitis B virus infection. The Lancet. 2018;392(10161):2313-2324.
19. Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, And Bennett’s Principles And Practice Of Infectious Diseases. 8. ed. Canada: Elsevier; 2015. p. 1815-1839.
20. İnan N, Tabak F. Hepatit B Virüsü ve İmmünopatogenezi. In: Güner R, Tabak F, editors. Viral Hepatit 2018. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018. p. 157-165.
21. Glebe D, Urban S. Viral and cellular determinants involved in hepadnaviral entry. World journal of gastroenterology: WJG. 2007;13(1):22.
22. Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Recent advances in the molecular biology of hepatitis B virus. Baillieres Clin Gastroenterol. 1996;10(2):207-25.
23. Roossinck MJ, Siddiqui A. In vivo phosphorylation and protein analysis of hepatitis B virus core antigen. J Virol. 1987;61:955-961.
24. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. Antiviral Res. 2020;182:104925.

25. Ganem D, Schneider RJ. The molecular biology of the hepatitis B viruses. In: Howley PM, Knipe DM, eds. *Fields Virology*. 5th ed. New York: Lippincott; 2006.
26. Özacar T, Saymer A. Hepatit B Virüsü. In: Wilke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. 2. 4 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017.
27. Hu J, Seeger C. Hepadnavirus Genome Replication and Persistence. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jul 1;5(7):a021386.
28. Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell*. 1982;29:403-415.
29. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012;1:e00049.
30. Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertoletti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(11):827-844.
31. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S13-21.
32. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. *Journal of hepatology*. 2010;52(2):282-284.
33. Locarnini S, Zoulim F. Molecular genetics of HBV infection. *Antivir Ther*. 2010;15 Suppl 3:3-14.
34. Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR, et al. *Principles of Virology*. 2nd ed. Washington, DC: ASM Press; 2004:809.
35. Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Semin Liver Dis*. 2013;33(2):97-102.
36. Tosun S. Dünyada ve Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi. In: Güner R, Tabak F, editors. *Viral Hepatit 2018*. 1 ed. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018. p. 13-32.
37. Kim JH, Lee JH, Park SJ, Bae MH, Kim JH, Kim DY, et al. Factors associated with natural seroclearance of hepatitis B surface antigen and prognosis after

seroclearance: a prospective follow-up study. *Hepatogastroenterology*. 2008 Mar-Apr;55(82-83):578-81.

38. WHO. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Geneva: World Health Organization; 2015 Mar.

39. Özkan H. Epidemiology of Chronic Hepatitis B in Turkey. *Euroasian journal of hepato-gastroenterology*. 2018;8(1):73-74.

40. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Ankara; 2018.

41. Mıstık R. Ülkemizde kronik viral hepatitlerin epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi*, 2007; 20 (özel sayı 1):61-3.

42. Van Houdt R, Bruisten SM, Speksnijder AG, Prins M. Unexpectedly high proportion of drug users and men who develop chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2012;57:529-533.

43. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014;384(9959):2053-63.

44. Aspinall EJ, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson SJ, Goldberg D. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med (Lond)*. 2011;61(8):531-40.

45. Gerberding JL. Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and blood exposure: final report from a longitudinal study. *J Infect Dis*. 1994;170:1410-1417.

46. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet*. 1981;1(8219):550-1.

47. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975;292(15):771-4.

48. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet*. 1975;2(7938):740-1.

49. World Health Organization (2012). Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/76724> (Accessed on September 12, 2023).
50. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, Holmberg SD. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med.* 2009;150(1):33-9.
51. Tütüncü VE. Hepatit B enfeksiyonu immünpatogenezi. In: Kandemir Ö, Danalıoğlu A, editors. Hepatit B'den D'ye Hep Güncel Klinik El Kitabı: Viral Hepatit Savaşım Derneği 2015. p. 28- 40.
52. Mandell, Douglas ve Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition chapter 145: Hepatitis B Virus, p. 1940-1963.
53. Chang JJ, Lewin SR. Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Immunol Cell Biol.* 2007;85(1):16-23.
54. Huang C-F, Lin S-S, Ho Y-C, Chen F-L, Yang C-C. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. *Cell Mol Immunol.* 2006;3(2):97-106.
55. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 1995;13:29-60.
56. Hoofnagle JH. Type B hepatitis: virology, serology and clinical course. *Semin Liver Dis.* 1981;1(1):7-14.
57. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39 Suppl 1:S50-8.
58. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(3):160-7.
59. Lee WM. Medical progress: hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337:1733-1745.
60. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* 1985;151:599-603.

61. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996;2(10):1104-8.
62. Al-Taie OH, Mörk H, Gassel AM, Wilhelm M, Weissbrich B. Prevention of hepatitis B flare-up during chemotherapy using lamivudine: case report and review of the literature. *Ann Hematol.* 1999;78(5):247-9.
63. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jun;4:18035.
64. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;51(2):435-44.
65. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15 Suppl:E25-30.
66. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis.* 2006;26(2):142-52. .
67. Xie Y. Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1018:11-21.
68. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med.* 2016;4(18):338. .
69. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007;46(1):160-70.
70. Pawlotsky J-M. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. *Journal of hepatology.* 2003;39:31-35.
71. Kepil N, Özbay G. Kronik Viral Hepatitlerde Histopatoloji. In: Güner R, Tabak F, editors. *Viral Hepatit 2018.* İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018. p. 101-108.
72. Iliopoulos P, Vlychou M, Karatza C, Yarmenitis SD, Repanti M, Tsamis I, et al. Ultrasonography in differentiation between chronic viral hepatitis and compensated early stage cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2008 Apr 7;14(13):2072-9.

73. McNaughton DA, Abu-Yousef MM. Doppler US of the liver made simple. *Radiographics*. 2011 Jan-Feb;31(1):161-88.
74. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006 Mar;55(3):403-8.
75. Huwart L, Sempoux C, Vicaux E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):32-40.
76. Ünal HÜ, Saruç M. Hepatit B Tedavisi: Güncelden Geleceğe Bakış. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2017;183-201.
77. Abdul Basit S, Dawood A, Ryan J, Gish RJ. Tenofovir alafenamide for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. 2017;10(7):707-16.
78. Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist EI, Babusis D, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3563-9.
79. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. TAF versus TDF for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic HBV infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet G Hepatol*. 2016 Nov;1(3):196-206.
80. Yiğit Ö. İşitme Kayıpları. *Klinik Gelişim*. 2012;25:66-72.
81. Austin D. Anatomy of the ear. Ballenger J. *Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck*. 14ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 1991:922-47.
82. Mandanoğlu NA. Erişkinlerde görülen işitme kayıpları. *Otoskop* 2003; 2: 83-89.
83. Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998;3-195.
84. Budak G, Böke B. Odyoloji. Ed. Önerci M., Korkmaz H. *Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2004: 26-29.
85. Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. *Thieme Atlas of Anatomy*. New York: Thieme, 2010.

86. Netter FH, Craig JA, Perkins J, Hansen JT, Koeppen BM. Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology. USA: Custom Communications, 2002.
87. Lasak JM, Allen P, McVay T, Lewis D. Hearing loss: diagnosis and management. Prim Care. 2014 Mar;41(1):19-31.
88. Çelik O, Şerbetçioğlu MB. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Otoloji ve Nöro-Otolojide Öykü, Muayene ve Değerlendirme, 2. Baskı, İzmir, Asya Tıp Kitapevi, 2007: 11–15, 26- 27.
89. Torres IA, Backous DD. Clinical assessment and surgical treatment of Conductive Hearing Loss. fifth ed. Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery, ed. Flint P.W. 2010, Mosby Philadelphia 2017-2027.
90. Green DS. Pure tone airconduction testing. In: Katz J, ed. Handbook of Clinical Audiology. 2nd ed. Baltimore: Waverly Press; 1983:98-108.
91. Belgin E, Genç AG. Temel Odyoloji. In: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ed: Can Koç. Ankara: Güneş Kitapevi; 2004. p. 73-87.
92. Hall JW, Mueller HG. Audiologist' Desk Reference: Diagnostic Audiology Principles And Procedures (Vol 1). San Diego: Singular Publishing Group; 1997.
93. Akyıldız AN. İşitme Fonksiyonunun Değerlendirilmesi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi; 1998. p. 143-197.
94. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. J Acoust Soc Am. 1978 Nov;64(5):1386-91.
95. Brownell WE. Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. Ear Hear. 1990 Apr;11(2):82–92.
96. Pınar M, Şan İ. Odyoloji Biliminde Otoakustik Emisyonlar ve Klinik Kullanımı. KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2021;2(1):37-46.
97. Probst R, Harris FP, Hauser R. Clinical Monitoring Using Otoacoustic Emissions. British Journal of Audiology. 1993;27:85-90.
98. Bayar N, Böke B. Otoakustik Emisyonlar. The Journal of Kırıkkale University, Faculty of Medicine. 2000;2(2):100-102.

99. McCoy MJ, Franklin D, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Evoked Otoacoustic Emissions Test-Retest Reliability. *ASHA* 1990;32:156.
100. Sakka L, Vitte E. Anatomy and physiology of the vestibular system: review of the literature. *Morphologie*. 2004 Oct;88(282):117-26.
101. Khan S, Chang R. Anatomy of the vestibular system: A review. *NeuroRehabilitation*, 2013; 32(3), 437–443.
102. Hain TC, Helminski JO. Anatomy and Physiology of the Normal Vestibular System. In S.J. Herdman (Ed). *Vestibular Rehabilitation*. Philadelphia: Davis Company; 2007.
103. Hızal E. Vestibüler sistemin anatomi ve fizyolojisi. In: Belgin E, editor. *Temel Odyoloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 57-69.
104. Mescher AL. Chapter 23. The eye and ear: special sense organs. In: Mescher AL (ed), *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. McGraw Hill; 2018. 15e.
105. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Chapter 10. Hearing and equilibrium. In: Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL (eds), *Ganong's Review of Medical Physiology*. McGraw Hill; 2018. 25e.
106. Oghalai JS, Brownell WE. Chapter 44. Anatomy and physiology of the ear. In: Lalwani AK (ed), *CURRENT Diagnosis and Treatment in Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. McGraw Hill; 2012. 3e.
107. Tascioglu AB. Brief Review of Vestibular Anatomy and Its Higher Order Projections. *Neuroanatomy*. 2005;4, 24-27.
108. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Chapter 15. Deafness, dizziness and disorders of equilibrium. In: Ropper AH, Samuels MA, Klein JP (eds), *Adams and Victor's Principles of Neurology*. McGraw Hill; 2014. 10e.
109. Lopez C, Blanke O. The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Res Rev*. 2011 Jun 24;67(1-2):119-46.
110. Hızal E. Vestibüler sistem bozuklukları: Değerlendirme, tanı ve rehabilitasyon yaklaşımları. In: Belgin E, editor. *Temel Odyoloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2015. p. 443-67.

111. Mutlu C. Ototoksisite. In: Çelik O (ed), Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2 ed. İzmir: Asya Tıp Kitabevi; 2007. p. 269-282.
112. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. J Audiol Otol. 2018 Apr;22(2):59-68.
113. Tan CT, Hsu CJ, Lee SY, Liu SH, Lin-Shiau SY. Potentiation of noise-induced hearing loss by amikacin in guinea pigs. Hear Res. 2001 Nov;161(1-2):72-80.
114. American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. ASHA 1994; 36: 11-19.
115. Tan WJT, Vlajkovic SM. Molecular Characteristics of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Therapeutic Interventions. Int J Mol Sci. 2023 Nov 20;24(22):16545.
116. Lanvers-Kaminsky C, Zehnhoff-Dinnesen AA, Parfitt R, Ciarimboli G. Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies. Clin Pharmacol Ther. 2017 Apr;101(4):491-500.
117. Gauvin DV, Yoder J, Zimmermann ZJ, Tapp R. Ototoxicity: The Radical Drum Beat and Rhythm of Cochlear Hair Cell Life and Death. Int J Toxicol. 2018 May/Jun;37(3):195-206.
118. Baguley DM, Prayuenyong P. Looking beyond the audiogram in ototoxicity associated with platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2020 Feb;85(2):245-250.
119. Cannizzaro F, Cannizzaro C, Plescia F, Martines F, Soleo L, Pira E et al. Exposure to ototoxic agents and hearing loss: A review of current knowledge. Hearing, Balance and Communication. 2014;12(4):166-175.
120. Lord SG. Monitoring Protocols for Cochlear Toxicity. Semin Hear. 2019 May;40(2):122-143.
121. Minhas RS, Iyengar DA, Thakur JS, Azad RK. Effect of HIV and Antiretroviral Treatment on Auditory Functions. Int Arch Otorhinolaryngol. 2018 Oct;22(4):378-381.

122. Crundwell G, Gomersall P, Baguley DM. Ototoxicity (cochleotoxicity) classifications: A review. *Int J Audiol*. 2016;55(2):65-74.
123. Fausti SA, Larson VD, Noffsinger D, Wilson RH, Phillips DS, Fowler CG. High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear*. 1994 Jun;15(3):232-9.
124. Abujamra AL, Escosteguy JR, Dall'Igna C, Manica D, Cigana LF, Coradini P, Brunetto A, Gregianin LJ. The use of high-frequency audiometry increases the diagnosis of asymptomatic hearing loss in pediatric patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Mar;60(3):474-8.
125. Caballero M, Mackers P, Reig O, Buxo E, Navarrete P, Blanch JL, et al. The Role of Audiometry prior to High-Dose Cisplatin in Patients with Head and Neck Cancer. *Oncology*. 2017;93(2):75-82.
126. Güçlü O, Sargın R, Duman K, Ayçiçek A, Dereköy F, Kavuncu V. Nonsteroid antiinflatuar ilaçların işitme üzerine etkileri. *Türk Otolarengoloji Arşivi*. 2012;50(1):1-4.
127. Al-Malky G, Dawson SJ, Sirimanna T, Bagkeris E, Suri R. High-frequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015 Mar;14(2):248-54.
128. Sharma V, Bhagat S, Verma B, Singh R, Singh S. Audiological Evaluation of Patients Taking Kanamycin for Multidrug Resistant Tuberculosis. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016 May;28(86):203-8.
129. Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res*. 2007 Feb;55(2):81-95.
130. Aznar ML, Marras TK, Elshal AS, Mehrabi M, Brode SK. Safety and effectiveness of low-dose amikacin in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease treated in Toronto, Canada. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019 Jun 3;20(1):37.
131. Castelán-Martínez OD, Jiménez-Méndez R, Rodríguez-Islas F, Fierro-Evans M, Vázquez-Gómez BE, Medina-Sansón A, et al. Hearing loss in Mexican children treated with cisplatin. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Sep;78(9):1456-60.

132. Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jul 15;59(1):144-8.
133. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer*. 2004 Nov;40(16):2445-51.
134. Addressing the Rising Prevalence of Hearing Loss. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2018.
135. Hao J, Fu X, Zhang C, Zhang X, Zhao S, Li Y. Early detection of hearing impairment in patients with diabetes mellitus with otoacoustic emission. A systematic review and meta-analysis. *Acta Otolaryngol*. 2017; 137: 179-185.
136. Riga M, Psarommatis I, Korres S, Lyra Ch, Papadeas E, Varvutsi M, et al. The effect of treatment with vincristine on transient evoked and distortion product otoacoustic emissions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006 Jun;70(6):1003-8.
137. Dikici O, Muluk NB, Tosun AK, Unlüsoy I. Subjective audiological tests and transient evoked otoacoustic emissions in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the factors affecting hearing levels. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009 Nov;266(11):1719-26.
138. Hoth S. Effect of inner ear hearing loss on delayed otoacoustic emissions (TEOAE) and distortion products (DPOAE). *Laryngorhinootologie*. 1996 Dec;75(12):709-18.
139. Jacob LC, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, Bitencourt RF. Auditory monitoring in ototoxicity. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006 Nov-Dec;72(6):836-44.
140. Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P. Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatin therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1993 Jan;25(1-3):73-80.
141. Yilmaz S, Oktem F, Karaman E. Detection of cisplatin-induced ototoxicity with transient evoked otoacoustic emission test before pure tone audiometer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 Jul;267(7):1041-4.

142. Rahimi V, Rouhbakhsh N, Manshadi SAD. Slight High-Frequency Hearing Loss, Effect of COVID-19 or Hydroxychloroquine Usage? *Otol Neurotol*. 2022 Oct 1;43(9):e944-e950.
143. Stavroulaki P, Vossinakis IC, Dinopoulou D, Doudounakis S, Adamopoulos G, Apostolopoulos N. Otoacoustic emissions for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002 Feb;128(2):150-5.
144. Boboshko MY, Garbaruk ES, Timofeeva MV. Vozrastnye izmeneniia otoakusticheskoi émissii [Age-related changes of otoacoustic emission]. *Vestn Otorinolaringol*. 2019;84(1):18-24. Russian.
145. Hoth S, Gudmundsdottir K, Plinkert P. Age dependence of otoacoustic emissions: the loss of amplitude is primarily caused by age-related hearing loss and not by aging alone. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010 May;267(5):679-90.
146. Satoh Y, Kanzaki J, O-Uchi T, Yoshihara S. Age-related changes in transiently evoked otoacoustic emissions and distortion product otoacoustic emissions in normal-hearing ears. *Auris Nasus Larynx*. 1998 May;25(2):121-30.
147. Zamiri Abdollahi F, Lotfi Y. Gender Difference in TEOAEs and Contralateral Suppression of TEOAEs in Normal Hearing Adults. *Iranian Rehabilitation Journal* 2011; 9 (2) :22-25.
148. Pavlovcinová G, Jakubíková J, Trnovec T, Lancz K, Wimmerová S, Sovčíková E, et al. A normative study of otoacoustic emissions, ear asymmetry, and gender effect in healthy schoolchildren in Slovakia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Feb;74(2):173-7.
149. Cassidy JW, Ditty KM. Gender differences among newborns on a transient otoacoustic emissions test for hearing. *J Music Ther*. 2001 Spring;38(1):28-35.
150. Van Hecke R, Van Rompaey V, Wuyts FL, Leyssens L, Maes L. Systemic Aminoglycosides-Induced Vestibulotoxicity in Humans. *Ear Hear*. 2017 Nov/Dec;38(6):653-662.

151. Halmagyi GM, MacDougall H, Curthoys IS, McGarvie LA. Video Head Impulse Test Diagnoses Vestibulotoxicity. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2012;147(2_suppl):P95-P95.
152. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test. *Front Neurol*. 2017 Jun 9;8:258.
153. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. Application of the video head impulse test to detect vertical semicircular canal dysfunction. *Otol Neurotol*. 2013 Aug;34(6):974-9.
154. Chawla A, Abdurahiman R, Chokkalingam V. The Video Head Impulse Test: Our Experience in 45 Cases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Dec;70(4):498-504.
155. Alhabib SF, Saliba I. Video head impulse test: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Mar;274(3):1215-1222.
156. Salmito MC, Ganança FF. Video head impulse test in vestibular migraine. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021 Nov-Dec;87(6):671-677.
157. Chatterton S, Wang C, Satyan H, Kotsiou G, Todd CJ, Migliaccio AA, Cremer PD. A Prospective Study on the Vestibular Toxicity of Gentamicin in a Clinical Setting. *Otol Neurotol*. 2022 Oct 1;43(9):e1029-e1033.
158. Moreno I, Belinchon A. Vestibulotoxicity in Patients Undergoing Cisplatin-Based Cancer Treatment: A Phase IIIB Randomized Controlled Clinical Trial. *Audiol Neurotol*. 2023;28(3):230-238.
159. Demir I, Adiguzel A. Assessment of vestibulo-ocular reflex with video head impulse test in epilepsy patients undergoing carbamazepine monotherapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Sep;27(17):8013-8018.
160. Janky KL, Patterson J, Shepard N, Thomas M, Barin K, Creutz T, et al. Video Head Impulse Test (vHIT): The Role of Corrective Saccades in Identifying Patients With Vestibular Loss. *Otol Neurotol*. 2018 Apr;39(4):467-473.

161. Perez-Fernandez N, Eza-Nuñez P. Normal Gain of VOR with Refixation Saccades in Patients with Unilateral Vestibulopathy. *J Int Adv Otol*. 2015 Aug;11(2):133-7.
162. Korsager LE, Faber CE, Schmidt JH, Wanscher JH. Refixation Saccades with Normal Gain Values: A Diagnostic Problem in the Video Head Impulse Test: A Case Report. *Front Neurol*. 2017 Mar 14;8:81.
163. Rambold HA. Age-related Refixating Saccades in the Three-Dimensional Video-Head-Impulse Test: Source and Dissociation From Unilateral Vestibular Failure. *Otol Neurotol*. 2016 Feb;37(2):171-8.
164. Ma W, Zhang M. The effects of age and sex on the incidence of multiple step saccades and corrective saccades. *Front Aging Neurosci*. 2022 Sep 7;14:963557.
165. Wilson SJ, Glue P, Ball D, Nutt DJ. Saccadic eye movement parameters in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Jan;86(1):69-74.
166. Tang Q, Wang X, Jin H, Mi Y, Liu L, Dong M, Chen Y, Zou Z. Cisplatin-induced ototoxicity: Updates on molecular mechanisms and otoprotective strategies. *Eur J Pharm Biopharm*. 2021 Jun;163:60-71.
167. Tan WJT, Song L. Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress in sensorineural hearing loss. *Hear Res*. 2023 Jul;434:108783.
168. Ariano RE, Zelenitsky SA, Kassum DA. Aminoglycoside-induced vestibular injury: maintaining a sense of balance. *Ann Pharmacother*. 2008 Sep;42(9):1282-9.
169. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int*. 2007 Oct;72(8):931-5.
170. Wolters LM, Niesters HG, de Man RA. Nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Dec;13(12):1499-506.