



**T. C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ

**SULTAN ABDÜLHAMİD HAN EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİğİ**

**KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ ALMAKTA OLAN HASTALARDA RENAL
FONKSİYONLARDAKİ DEğİŞİMİN TEDAVİ REJİMLERİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Burak SARIKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019



**T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ

SULTAN ABDÜLHAMİD HAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**KRONİK HEPATİT B TEDAVİSİ ALMAKTA OLAN HASTALARDA RENAL
FONKSİYONLARDAKİ DEĞİŞİMİN TEDAVİ REJİMLERİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Burak SARIKAYA

Tez Danışmanları

Dr. Öğr. Üyesi R. Aytaç ÇETİNKAYA

Uzm. Dr. Ercan YENİLMEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, kişiliği, karakteri ve olaylara bakış açısıyla kendisinden akademik bilgiler dışında hayata dair çok şey öğrendiğim, hayatım boyunca bana ilham kaynağı olacak ve desteğini her zaman yanımda hissedeceğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Levent GÖRENEK'e,

Olaylara çözümleyici yaklaşımları ve tezimin tasarım aşamasından sonucuna kadar ihtiyaç duyduğum her anda destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanlarım Dr. Öğr. Üyesi Rıza Aytaç ÇETİNKAYA Uzm. Dr. Ercan YENİLMEZ'e,

Tezimin istatistik değerlendirmesi ve tasarımında desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Ersin TURAL'a,

Birlikte çalışmaya başladığımız günden itibaren rahatlıkla sohbet edebildiğim, her türlü konuda akıl danışabildiğim, kendisinden akademik ve sosyal anlamda çok şey kazandığım Uzm. Dr. Sinem AKKAYA IŞIK'a,

Kısa süredir birlikte çalışıyor olsak da mesleki tecrübesi ve bilgi birikimi ile eğitimime desteğinden dolayı kendisine teşekkürü borç bildiğim Doç. Dr. Mehtap AYDIN'a,

Uzmanlık eğitimi boyunca aynı odayı paylaştığımız, sadece tıp alanında değil hayatın her alanında benimle birlikte sevinip benimle birlikte üzülen, özellikle tez çalışması esnasında tüm iş yükümü üstlenerek benim için ellerinden gelen herşeyi yapan kardeşlerim gibi gördüğüm Dr. Elif SOFUOĞLU, Dr. Ayça İLBAK, Dr. Birol BALÇIN'a,

Yoğun şartlar altında saygı ve sevgi çerçevesi içinde birlikte çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarıma ve servisimizin tüm personellerine,

Her zaman olduğu gibi asistanlık süresi boyunca ihtiyaç duyduğum her anda kendilerini bir an bile düşünmeden yardımına koşan annem, babam ve kızkardeşlerime,

Sonsuz teşekkürler...

Dr.Burak SARIKAYA

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. TEŞEKKÜR.....	iii
II. İÇİNDEKİLER.....	iv
III. KISALTMALAR.....	v
IV. TABLO LİSTESİ.....	vii
V. ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
VI. ÖZET.....	ix
VII. ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HEPATİT KAVRAMI.....	3
2.2. HEPATİT B VİRÜSÜ.....	3
2.2.1. Mikrobiyolojik Özellikleri.....	3
2.2.2. Viral Genom Yapısı.....	4
2.2.3. Replikasyonu	4
2.2.4. Subtip ve Genotipler.....	5
2.2.5. Epidemiyolojisi.....	5
2.2.6. Kronik HBV Bulaş Yolları.....	5
2.2.7. Patogenez.....	6
2.2.8. Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik ve Doğal Seyir.....	7
2.2.9. Kronik HBV Enfeksiyonu Tanısı.....	8
2.2.10. Kronik HBV Enfeksiyonu Tedavisi.....	9
2.3. Oral Antiviral Tedavilerin Böbrek Yan Etki Mekanizması.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA.....	23
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	28
7. KAYNAKLAR.....	29
8. ÖZGEÇMİŞ.....	35
9. EKLER.....	36

KISALTMALAR

ADV	:Adefovir Dipivoksil
AFP	: Alfa Fetoprotein
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AntiHBc	: Hepatit B Kor Antikoru
AntiHBe	: Hepatit B Zarf Antikoru
AntiHBs	: Hepatit B Yüzey Antikoru
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
Bx	: Biyopsi
cccDNA	: Kapalı Kovalen Sirküler DNA
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease-Epidemiology
Dak	: Dakika
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonukleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
e-GFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon oranı
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ETV	: Entekavir
FDA	: Food and Drug Administration
HAİ	: Histolojik Aktivite İndeksi
HAV	: Hepatit A virusu
HBcAg	: Hepatit B cor Antijeni
HBeAg	: Hepatit B e Antijeni
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	: Hepatit B virusu
HCV	: Hepatit C virüsü
HEV	: Hepatit E virusu
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HSK	: Hepatoselüler Karsinom
HT	: Esansiyel Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
IU	: İnternasyonal Ünite

MHC	: Major Histocompabilite Complex
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
NA	: Nükleoz(t)id Analöğü
NSAİİ	: Non steroid anti inflamatuvar ilaç
PCR	: Polimeraz Chain Reaction
RNA	: Ribonükleik Asit
RFA	: Renal Fonksiyonda Azalma
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliğı
TAF	: Tenofovir Alafenamid
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat
TNF alfa	: Tümör Nekroz Faktör alfa



TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu doğal seyri.....	8
Tablo 2. Olguların tedavi öncesi demografik özellikleri ve temel test sonuçları.....	17
Tablo 3. Haftalık takiplerdeki renal fonksiyon azalması (RFA) gelişen olgu sayıları.....	18
Tablo 4. Olguların takip haftalarına göre serum kreatinin ortalama değerleri.....	22
Tablo 5. Olguların takip haftalarına göre e-GFR ortalama değerleri.....	22



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre akış şeması ve çalışma grupları	16
Şekil 2A: Kaplan-Meier analizi ile serum kreatinin seviyelerine göre Renal Fonksiyon Azalması (RFA) sıklığının analizi	19
Şekil 2B: Kaplan-Meier analizi ile e-GFR seviyelerine göre Renal Fonksiyon Azalması (RFA) sıklığının analizi.....	19
Şekil 3. Tedavi sürelerine göre serum kreatinin artışı olan olgu sayıları	20
Şekil 4. Tedavi sürelerine göre e-GFR azalması olan olgu sayıları.....	20
Şekil 5. Tedavi sürelerine göre e-GFR azalması olan olgu sayıları.....	21

ÖZET

Amaç: Günümüzde tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve entekavir (ETV) potent ve direnç oranları düşük olmaları nedeniyle kronik HBV enfeksiyonlu hastaların tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardandır. Hastaların tedavisi uzun yıllar sürmekte ve ilaçlara bağlı yan etkiler meydana gelebilmektedir. Çalışmamızda renal risk faktörü taşımayan hastalarda TDF ve ETV tedavisine bağlı renal yan etki gelişimi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2014-2018 yılları arasında kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla tedaviye alınan 284 tedavi naif hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınma kriterlerine göre ETV tedavisi alan (ETV Grubu) 77 hasta, TDF tedavisi alan (TDF Grubu) 49 hasta çalışmaya dahil edildi. Her iki tedavi grubundaki hastalara ait demografik bilgileri, HBeAg pozitif/negatiflik durumları, karaciğer biyopsi sonucundaki fibrozis oranları ile tedavi öncesi bazal serum ALT, AST, kreatinin ve e-GFR değerleri kayıt altına alındı. Tedavi süresince renal fonksiyonlarda herhangi bir etkilenme olup olmadığı “Renal Fonksiyonda Azalma” (RFA) tanımlaması ile değerlendirilmiştir. RFA tanımlaması için tedavi öncesi değere göre; e-GFR’de $\geq$ % 20 azalma ve/veya serum kreatininde $\geq$ 0.2 mg/dL artış anlamlı kabul edildi. Tedavinin 12., 24., 48., 96., 144., 192., ve 240. haftalarındaki serum kreatinin ve e-GFR sonuçları, tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırılarak RFA gelişen olgular belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 126 olgunun 86’sı (% 68.3) erkek, 40’ı (% 31.7) kadındı. TDF Grubunda 49 olgu (% 38.8), ETV Grubunda 77 olgu (% 61.2) bulunmaktaydı. Gruplar demografik özellikler açısından homojendi. TDF ve ETV Gruplarında tedavi öncesi sırasıyla ortalama ALT değerleri 62.40 U/L ve 64.88 U/L ($p = 0.273$), AST değerleri 43.77 U/L ve 44.02 U/L ($p = 0.720$), Fibrozis 3.02 ve 2.59 ($p = 0.159$) idi. İstatistiksel olarak iki grup arasında fark saptanmadı.

Serum kreatinin değerlerine göre TDF Grubunda 240. haftada bir olguda, ETV Grubunda 48. haftada bir olguda, 240. haftada farklı bir olguda RFA gelişti. İki grup arasında serum kreatinin düzeylerine göre anlamlı fark saptanmadı ($p=0.457$).

e-GFR değerlerine göre TDF Grubunda bir olguda 240. haftada RFA gelişti. ETV Grubunda bir olguda 48. haftada, iki olguda ise 240. haftada olmak üzere toplamda üç olguda RFA gelişti. İki grup arasında e-GFR düzeyine göre anlamlı fark saptanmadı ($p=0.198$).

Sonuç: Renal risk faktörü taşımayan tedavi naif Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların tedavisinde TDF veya ETV kullanımına baēlı anlamlı bir renal etkilenme meydana gelmemektedir. Her iki ilaç bu hastalarda güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, Böbrek Saēlıēı, TDF, ETV, Kreatinin, e-GFR



ABSTRACT

Aim: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and entecavir (ETV) are the drugs of choice in the treatment of patients with chronic HBV infection due to their high potency and low resistance rates. However, treatment of chronic HBV infection with these oral antiviral agents lasts for many years and drug-related side effects may occur. In this study, we searched for the development of renal side effects due to TDF and ETV in patients without renal risk factors.

Materials and Methods: A total of 284 treatment naive patients with chronic HBV infection who were followed up between the years 2014 and 2018 were evaluated retrospectively. After excluding patients who did not meet the inclusion criteria, 77 patients receiving ETV treatment (ETV Group) and 49 patients receiving TDF treatment (TDF Group) were included in the study. Demographic data, HBeAg status, fibrosis scores in liver biopsies and initial serum ALT, AST, creatinine and e-GFR values of the patients in both treatment groups were recorded. Impairment in renal functions during treatment were assessed by the term "Decrease in renal function (DRF)". For the definition of DRF, $\geq 20\%$ decrease in e-GFR and/or ≥ 0.2 mg/dL increase in serum creatinine were considered as significant. Patients with DRF was determined by comparing the serum creatinine and e-GFR results at the 12th, 24th, 48th, 96th, 144th, 192th, and 240th weeks of treatment with the pre-treatment values.

Results: Of the 126 cases included in the study, 86 (68.3%) were male and 40 (31.7%) were female. There were 49 cases (38.8%) in the TDF group and 77 cases (61.2%) in the ETV group. The groups were homogeneous in terms of demographic characteristics. Pre-treatment values in the TDF and ETV groups, the mean ALT values were 62.40 U/L and 64.88 U/L ($p = 0.273$), respectively, mean AST values were 43.77 U/L and 44.02 U/L ($p = 0.720$), respectively, mean fibrosis scores were 3.02 and 2.59 ($p = 0.159$), respectively. There was no statistically significant difference between the two groups.

According to serum creatinine values, RFA developed in one patient in the TDF group (in 240th week), in two patients in the ETV group (one in 48th week and one in 240th week). There was no significant difference between the two groups according to serum creatinine levels ($p = 0.457$).

According to e-GFR, RFA developed in one patient in the TDF group (in 240th week), in three patients in the ETV group (one in 48th week and two in 240th week). There was no

significant difference between the two groups according to serum creatinine levels ($p = 0.198$).

Conclusion: No significant renal impairment occurs due to TDF or ETV in the treatment naive patients with chronic HBV infection having no pre-treatment renal risk factors. Both TDF and ETV can be used safely in these patients.

Keywords: Chronic hepatitis B, Renal Health, TDF, ETV, Creatinine, e-GFR



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit B virüsü (HBV), *hepadnaviridae* ailesinin *Orthohepadnavirus* genusunda yer alan, bir Deoksiribonukleik Asit (DNA) virüsüdür (1). Kronik HBV enfeksiyonu 1982’de aşısı bulunmasına rağmen halen dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur (2). Dünya çapında 250 milyondan fazla insan kronik olarak HBV ile enfektidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, ülkemiz kronik HBV enfeksiyonu için % 2- % 7 oranında pozitiflik oranı ile orta endemisite bölgesinde bulunmaktadır (3).

Kronik HBV enfeksiyonunun klinik seyri, konakçı bağışıklık durumu, enfeksiyon yaşı ve viral replikasyon seviyesi gibi birçok faktörden etkilenebilir (4). Perinatal veya erken çocukluk döneminde gelişen enfeksiyonların % 30-90’ında Kronik HBV enfeksiyon gelişmektedir. Erişkin dönemde ise hastaların % 95’inde doğal bağışık yanıt kazanılırken, % 5’inde Kronik HBV enfeksiyonu gelişir (3). Ayrıca Kronik HBV enfeksiyonunda genotip farklılığı, yaşanan coğrafi bölge ve mutant HBV türleri ile enfekte olmak hastalığın seyrinde önemlidir.

Serumda Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg) pozitifliğinin altı aydan daha uzun süre pozitif kalması kronik HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır (5). Hastalığın akut formu önemli derecede mortalite ve morbiditeye neden olurken, kronikleşmesi durumunda kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinoma (HSK) neden olabilmektedir (6). Global olarak bakıldığında 2010 yılında toplam karaciğer kanseri mortalitesinin yaklaşık yarısı kronik HBV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (7).

Güncel klavuzlarda Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde immün modülatör ajanlar ve oral nükleoz(t)id (NA) analogları ilk seçenek olarak önerilmektedir (8). Ülkemizde de sağlık uygulama tebliğinde (SUT) önerilen tedavi seçenekleri güncel klavuzlara paralel olarak NA analoglarıdır. Entekavir (ETV) ve Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF) bu amaçla kullanılan NA analogları olup HBV polimeraz/reverse transkriptaz enziminin potent inhibitörleridir. İlaç tedavisi ile HBV DNA seviyesinde azalma, Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) değerlerinin normal sınırlara gelmesi, Hepatit B e Antijeni (HBeAg) serokonversiyonu ve histolojik olarak karaciğer parankiminde düzelme sağlanması amaçlanmaktadır (9, 10). Güncel tedaviler ile HBsAg’nin kaybı ve Hepatit B Yüzey Antikoru (AntiHBs) oluşumunu elde etmek oldukça güçtür. Antiviral tedaviden beklenen, uzun süreli viral supresyondur. Viral supresyonun sağlanması ile virüsün enfektivitesi, patojenliği ve yaptığı nekroinflamasyonda azalma meydana gelmektedir (3).

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde kalıcı virolojik yanıtın devam edebilmesi için NA ilaç tedavileri uzun yıllar kullanılmaktadır. Hatta bazı hasta grupları bu tedavileri yaşam boyunca kullanmaya devam etmektedir. Uzun süreli ilaç kullanımı Kronik HBV enfeksiyonuna bağlı morbidite ve mortalite oranlarını azaltırken, ilaca bağlı yan etki yönetimi konusunda hasta ve takip eden hekimleri çoğu zaman zorlamaktadır.

Çalışmamızda, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine 01.01.2014-31.12.2018 tarihleri arasında başvuran, Kronik HBV enfeksiyonu tanısı konulan hastalar alınmıştır. Çalışmamızın birincil amacı kronik HBV enfeksiyonu tanısı ile TDF ve ETV tedavilerini alan hastalarda, her iki tedavinin uzun dönem renal etkileri incelenmiştir. İlaç tedavisinin renal etkilerini incelemek için; tedavi öncesi ve tedavinin 12., 24., 48., 96., 144., 192. ve 240. haftalarında serum üre, kreatinin ve e-GFR değerleri hastane sisteminden retrospektif taranarak çıkarıldı. Hastaların tedavisinde kullanılan TDF ve ETV seçeneklerinin renal etkileri karşılaştırıldı. Her iki tedavi seçeneğinin uzun dönem kullanımı sonucu hastalarda oluşan renal fonksiyonda azalma (RFA) olup olmadığı, azalmanın hangi ilaç grubunda daha fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının araştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit kavramı

Hepatit kelime anlamı karaciğer parankim dokusunun inflamasyonudur. Akut ve kronik hepatit olarak ikiye ayrılmaktadır. Bir hastaya kronik hepatit tanısı konulabilmesi için en az 6 (altı) ay süreyle mevcut tablonun devam ettiğinin bazı tanımlayıcı testlerle gösterilmesi gerekmektedir (8).

Ülkemizde kronik hepatitin en sık nedeni viral hepatitlerdir. Hepatotrop virüsler içerisinde fekal-oral yolla bulaşan Hepatit A Virusu (HAV) ve Hepatit E Virusu (HEV) akut hepatit tablosuna yol açarken; HBV, Hepatit C Virusu (HCV) ve Hepatit D Virusu (HDV) kronik hepatit tablosuna yol açmaktadır. Ayrıca kronik hepatit etiyolojisinde hastaların kullandığı bazı ilaçlar, alkol, otoimmün hastalıklar, kalıtsal/metabolik hastalıklar ve idiyopatik nedenler bulunmaktadır (11).

2.2. Hepatit B Virüsü

MacCallum ve Bauer tarafından ilk olarak 1947 yılında HAV ve HBV olmak üzere iki farklı hepatit virüsünün olduğu bildirilmiştir (12).

HBV; *Hepadnaviridae* ailesinin *Orthohepadnavirus* genusunda yer alır ve bu ailenin diğer üyeleri gibi konak spektrumu oldukça dardır. Sadece şempanzeleri ve insanları enfekte edebilmektedir. Karaciğer doku tropizmine sahiptir. Hepatositlerde replike olur ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluğa yol açar. Akut-kronik hepatit, fulminan hepatik yetmezlik, siroz ve HSK'ya yol açabilen bir virüstür (1).

2.2.1. Mikrobiyolojik Özellikleri

HBV; küçük, 42 nm çapında, hepatotropik, zarflı ve kısmen çift (% 70) - kısmen tek iplikli (% 30) çembersel DNA'dan oluşan, Ribonükleik Asit (RNA) aracılığı ile replike olarak konak genomuna entegre olabilen küçük bir DNA virüsüdür (1).

HBV ile enfekte hasta serum örneği elektron mikroskopu altında incelendiğinde küresel, tübüler ve partiküler olmak üzere 3 farklı yapıya sahip olduğu görülmektedir. Küresel ve tübüler olan yapılar HBsAg ve lipid içerir; enfeksiyöz değildir. Dane partikülü ise HBsAg içeren lipid zar ile bu zar içinde hepatit B core antijen (HBcAg), viral polimeraz ve viral DNA genomunun bulunduğu nükleokapsid içerir ve HBV'nin enfeksiyöz olan partikülüdür (1).

2.2.2. Viral Genom Yapısı

HBV genomu yaklaşık 3200 nükleotid taşıyan uzun (L veya negatif) ve 1800-2700 nükleotid taşıyan kısa (S veya pozitif) iki sarmaldan oluşmaktadır.

Viral genom 4 farklı proteini kodlayan S, C, P, X gen okuma bölgelerini içeren nükleik asit dizisine sahiptir.

- S (surface=yüzey, zarf) gen bölgesi; yüzey proteini kodlar ve üzerinde pre-S1, pre-S2, S olmak üzere üç bölge bulunur. HBsAg bu bölgeden kodlanmaktadır.
- C (core veya nükleokapsid) gen bölgesi; HBcAg kodlar ve üzerinde pre-C, C bölgeleri bulunur. Ayrıca virüsün enfektivite proteini olan HBeAg bu bölgeden kodlanmaktadır.
- X gen bölgesi; X proteinini kodlar, hücresel ve viral genlerin transkripsiyonunu aktive eder.
- P (polimeraz) gen bölgesi; DNA Polimerazı kodlar, revers transkriptaz fonksiyonu vardır (1).

2.2.3. Replikasyonu

Hepatit B virüsü HBsAg ile hedef hücresi olan hepatositlere tutunur. Hepatosit içerisine girişi sodyum taurokolat polipeptid isimli reseptör yardımıyla olmaktadır (13). Hepatosit sitoplazmasında bazı enzimatik reaksiyonlarla nükleokapsid parçalanarak polimeraz enzimi ve viral DNA hepatosit çekirdeğine taşınır ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular - cccDNA) meydana gelir. cccDNA konak hücrede enfeksiyonun başladığını gösterir. Viral genom replikasyonunun ilk ve en önemli aşaması bu kısımdır (14). Karaciğer hücresindeki cccDNA mini kromozom halinde kalarak, HBV'nin persistan seyretmesinde ve tedavi sonrası reaktivasyonunda önemli rol oynamaktadır. cccDNA'nın yarı ömrü 14-50 gün olup HBV'nin yarı ömründen oldukça uzundur. Subgenomik Messenger Ribonükleik Asit (mRNA)'lardan HBsAg sentezlenir. Konak hücre Ribonükleik Asit (RNA)'sı kullanılarak cccDNA'dan viral messenger RNA (mRNA) sentezlenir. Bu sentezi yöneten dört promoter bölge vardır. Bu bölgelerden "Core promoter" bölgesi viral replikasyonun merkezidir ve pregenomik RNA (pgRNA)'yı sentezletir. pgRNA enkapsidasyon dizisiyle viral kapsid oluşumunu başlatır. Ayrıca pgRNA'yı kalıp olarak kullanan revers transkriptaz son ürün olarak viral DNA'yı sentezler. Revers transkriptaz enzimi hataya açıktır ve mutasyon oranı

yüksektir. Kapsid endoplazmik retikulumdan geçerken yüzey proteinlerini taşıyan zarfla kaplanır. Zarfın kazanılması için L-HBsAg gereklidir. Her üç yüzey proteinini içeren zarflı virüsler golgi cisimciğine taşınır. Bu esnada zarf proteinlerinin glikozilasyonu tamamlanır ve olgun virion kan dolaşımına salınarak replikasyon tamamlanmış olur. HBV replikasyon kapasitesi oldukça yüksek bir virüstür. Günde yaklaşık olarak 10^{11} - 10^{13} kez replike olur. Virüsün plazma yarı ömrü yaklaşık 4 saattir (14, 15).

2.2.4. Subtip ve Genotipler

HBV virüsünün, A'dan başlayıp J'ye kadar uzanan en az on farklı genotipi tanımlanmıştır (15). Genotip A, öncelikle Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Hindistan ve Afrika'da bulunur. Genotip B ve C Asya'da yaygındır. Güney Avrupa, Orta Doğu ve Hindistan'da genotip D; Batı Afrika ve Güney Afrika'da genotip E; Güney ve Orta Amerika'da genotip F; Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da ise genotip G daha yaygın bulunmaktadır (16). Ülkemizde en yaygın görülen genotip D'dir. Bu genotip akut enfeksiyonu takiben enfekte kişilerin kronik enfeksiyona daha sık progrese olması ile ilişkilidir (17, 18).

2.2.5 Epidemiyolojisi

Kronik HBV enfeksiyonu dünyadaki en yaygın kronik viral enfeksiyondur. Tahmini olarak 2 milyar insan enfekte olmuş ve 350 milyondan fazla kişi ise virüsün kronik taşıyıcısıdır (19). Kronik HBV enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Hepatit B enfeksiyonu görülme oranı % 2 ile % 8 arasında olan ülkeler orta derecede endemik kabul edilmektedir. Türkiye HBV enfeksiyonu açısından orta endemik kabul edilmektedir (20, 21).

2.2.6 Kronik HBV Bulaş Yolları

HBV çevresel yüzeylerde en az yedi gün boyunca enfeksiyöz olarak kalabilmektedir ve bilinen dört önemli bulaş yolu bulunmaktadır;

a. Anneden Bebeğe Bulaş:

Gebeliğin 28.haftasından, doğum sonrası ilk 28 güne kadar olan bulaş anneden bebeğe bulaş olarak tanımlanır ve annedeki HBV'nin replikatif durumu ile yakından ilişkilidir (22).

HBeAg pozitif annelerden bebeğe bulaş riski % 70-90'lara ulaşabilirken; HBeAg negatif, Anti HBe pozitif annelerde ise bulaş riski % 12 olarak bulunmuştur (23). Üç farklı mekanizma ile olabilmektedir.

Bunlardan ilki gebelik esnasında plasental olarak geçiştir.

İkinci bulaş şekli doğum sırasında bebeğin maternal servikal sekresyonlara ve virüsü içeren anne kanına maruz kalması sonucu meydana gelmektedir (24).

Son olarak HBV ile enfekte annelerin bebeklerini emzirmesi ile olan bulaştır (25).

b. Horizontal (Enfekte kişilerle temas) Yol ile Bulaş:

Bulaş mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte; kalabalık bir ev ortamında, bütünlüğü bozulmuş deri veya mukozaların, kan içeren sekresyonlar ve/veya tükürükle teması, en olası bulaş yolu olarak düşünülmektedir.

c. Cinsel Temasla Bulaş:

Genital sekresyonlarda kandan daha az miktarda virüs bulunmasına rağmen mukozalardan girişi daha kolay olması sebebiyle cinsel temasla HBV bulaşabilir (26). Cinsel aktivite süresi, cinsel partner sayısı, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü HBV geçişini artıran faktörlerdendir (27).

d. Perkütan – Paranteral Bulaş:

HBV ile kontamine olmuş kan ve kan ürünler transfüzyonu, kesici delici alet yaralanması, hemodiyaliz, akupunktur ve dövme sonrası HBV bulaşı bu gruba örnek olarak verilebilir. HBV ile kontamine olmuş iğne yaralanması sonucu; enfekte materyal HBeAg pozitif ise bulaş riski % 30, HBeAg negatif ise bulaş riski % 6'dan daha azdır (28, 29).

2.2.7 Patogenez

HBV sitopatik bir virüs değildir. HBV, doğal immün yanıtın zayıf bir indükleyicisidir (30). Hepatoselüler hasarın nedeni; konak hücre hepatositlerinin üzerinde saptanan viral antijene karşı konakçı immün sistemi tarafından oluşturulan bağışık yanıttır (31).

İmmün yanıtı normal olan kişilerde hepatosite giren HBV, immün sistem hücreleri tarafından tanınır ve hepatositlerden salınan interferon (IFN) alfa ve gama ile major histokompatibilite kompleksi (MHC) klas I ve II'yi uyarır (32).

MHC klas I; HBV'nin hücre içindeki antijenik yapılarını hepatosit yüzeyindeki CD8⁺ T hücrelerine tanıtır.

MHC klas II; HBcAg ve HBeAg gibi antijenik yapıları CD4⁺ T hücrelerine sunar. T hücrelerden İnterlökin (IL) 2, 4, 6, 10, Tümör Nekroz Faktör Alfa (TNF- α) ve INF- γ salınımını sağlar (32).

HBcAg'ye karşı oluşan CD4⁺T hücre yanıtları vireminin kontrolündeki en etkili mekanizmadır (33).

2.2.8 Kronik HBV Enfeksiyonu Klinik ve Doğal Seyir

Akut HBV enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı enfeksiyonun alındığı yaşa ve konakçının immun durumuna göre değişiklik gösterir. Yenidoğanların % 95'i, 1-5 yaş arasındaki çocukların % 20–30'u ve yetişkinlerin % 5'inden azında akut hastalık sonrası kronik enfeksiyon formu gelişir (34).

Akut HBV enfeksiyonu sonrası serolojik iyileşme olan kişilerde, HBV genomunun farklı bölgelerindeki çeşitli epitoplara T-hücre yanıtının güçlü olduğu bilinmektedir. Buna karşılık, kronik HBV tablosuna gelişen enfekte olmuş hastalar birkaç epitopa zayıf T-hücre yanıtlarına sahiptir (35, 36).

HBV'ye karşı gelişen immün yanıtın olumsuz etkileride olabilir. Aşırı agresif immün yanıtın fulminan HBV enfeksiyonunun nedeni olduğu gibi tekrarlayan ALT yükselmeleri siroz ve hepatoselüler karsinom riskinide artırır.

Hücrel immün yanıtların aracılık ettiği hepatit tabloların yanı sıra, hümmoral immünitenin anormal reaksiyonu sonucu dolaşım sisteminde oluşan immün kompleksler glomerülonefrit ve poliartitit nodosa gibi vaskülit tablolarına neden olabilir (32).

Kronik HBV enfeksiyonun doğal seyri güncel klavuzlarda HBeAg'nin pozitiflik veya negatiflik durumuna göre 4 farklı kategoride isimlendirilmektedir (8).

Tablo-1'de bu durum özetlenmeye çalışılmıştır.

	HBeAg pozitif		HBeAg negatif	
	Kronik enfeksiyon	Kronik Hepatit	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek/orta	Düşük	Orta
HBeAg	Pozitif	Pozitif	Negatif	Negatif
HBV DNA	>10 ⁷ IU/mL	10 ⁴ -10 ⁷ IU/mL	<2000 IU/mL	>2000 IU/mL
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
KC Hastalığı	Yok/minimal	Orta/ciddi	Yok	Orta/ciddi
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcılık	HBeAg negatif kronik hepatit

Tablo 1: Kronik hepatit B virüs enfeksiyonu doğal seyri.

2.2.9 Kronik HBV Enfeksiyonu Tanısı

HBV'nin serumdaki serolojik ve virolojik göstergeleri ile karaciğer hasarının biyokimyasal ve histolojik göstergelerinin birlikte değerlendirilmesi ile tanı konulur. Bu tanı yöntemleri sırasıyla;

a. Serolojik Tanı Yöntemleri;

HBsAg; HBV yüzey antijeni, akut ve kronik HBV enfeksiyonunda yüksek saptanan bir protein olup pozitif olması bulaştırıcılığın göstergesidir. Maruziyet sonrası 2. haftadan sonra pozitifleşir. İyileşen olgularda 2-6 ay içinde azalarak saptanamaz hale gelir. Serumda 6 (altı) aydan uzun süre pozitif kalması hastalığın kronikleştiğinin göstergesidir (1).

Anti HBc IgM; Maruziyet sonrası 6-8 hafta sonra ilk pozitifleşen antikor olup serumda 4-8 hafta varlığını gösterdikten sonra saptanamaz düzeye iner. Akut enfeksiyon pencere döneminde pozitifdir (1).

Anti HBc IgG; Anti HBc IgM antikorların oluşmasından bir süre sonra ortaya çıkar ve yaşam boyu pozitif kalır (5).

HBeAg; Viral replikasyonun göstergesidir. Kronik HBV enfeksiyonunda pozitif kalması kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (1).

Anti-HBe; HBeAg'nin ortadan kaldırılması ile Anti-Hbe oluşur, viral replikasyonun azaldığını gösterir. Pozitifleşmesi ile perkütan yaralanmalarda bulaştırıcılık azalır (1).

Anti-HBs; HBsAg negatifleştikten bir süre sonra serumda Anti HBs ortaya çıkar ve genellikle hayat boyu pozitif kalır. HBV enfeksiyonuna karşı bağışıklığı gösterir. Anti-HBs >10 IU/mL üzerindeki titreler koruyucu kabul edilmektedir (1).

b. Moleküler Tanı Yöntemleri;

HBV DNA; HBsAg'den önce saptanabilmesi nedeniyle erken tanıda kullanılmaktadır. Serolojik tanıdan kaçabilen mutant enfeksiyonların gösterilmesi, tedavi endikasyonu konulan hastalarda viral yük tayini, tedavi sonrası yanıt takibinde kullanılmaktadır.

c. Karaciğer Biyopsisi;

Karaciğerdeki fibrozisi değerlendirmek amacı günümüzde halen altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Histolojik aktivite indeksi (HAİ) ve fibrozis skorum sistemi ile hastalığın şiddeti ve kişide oluşturduğu hasar tespit edilmektedir.

Ülkemizde biyokimyasal ve serolojik testlerle ilaç tedavi endikasyonu konulan hastaların SUT'a göre SGK ilaç geri ödemesi için karaciğer biyopsi patoloji raporunda HAİ $\geq$ 6, Fibrozis $\geq$ 2 koşulu aranmaktadır (37).

d. Non-invaziv Fibrozis Değerlendirme Yöntemleri;

Karaciğer fibrozisini değerlendirmede biyopsiye alternatif non-invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Karaciğer esnekliğini ölçen transient elastografi (TE), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi, AST/ platelet oranı (APRI), Fibrosis Index 4 (FIB-4), Fibroscan testi, Forns indeksi gibi çeşitli serum değerleri oranları ve görüntüleme yöntemleri kullanılabilmektedir.

2.2.10 Kronik HBV Enfeksiyonu Tedavisi

Nükleoz(t)id analogları viral revers transkriptaz ve DNA polimeraz enziminin kompetitif inhibitörü olup HBV çoğalmasını baskılayan ilaçlardır. Kr. HBV enfeksiyonunun tedavisinde, lamivudin, telbivudin ve ETV gibi nükleozid analogları veya adefovir dipivoksil (ADV), TDF, tenofovir alafenamid (TAF) içeren NA kullanılabilir (38).

Entekavir, 2005 yılında FDA tarafından naif kronik HBV hastalarının tedavisinde 0.5 mg ve lamivudin dirençli hastaların tedavisinde 1 mg / gün dozda onaylanan, son derece seçici bir guanozin nükleosid analogudur (39, 40).

Tenofovir disoproksil fumarat, 2001 yılında İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonunda, 2008 yılında 300 mg dozunda kronik HBV enfeksiyonunda kullanım için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (The Food and Drug Administration, FDA) tarafından bir NA olarak onaylanmış tenofovir ön ilacıdır (41).

Güncel tedavi rehberlerinde TDF, TAF ve ETV, güçlü antiviral etkinlik, yüksek direnç bariyeri ve daha az yan etki nedeniyle kronik HBV tedavisinde birinci seçenek tedavi olarak önerilmektedir (8).

2.3 Oral Antiviral Tedavilerin Böbrek Yan Etki Mekanizması

Kronik HBV enfeksiyonunun böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda nadiren immün kompleksler birikebilmekte ve sekonder glomerulopatiye neden olabilmektedir (42).

NA'lar böbrek yoluyla atılmaktadır ve böbrek tübüler taşıyıcılarında apoptozis ve mitokondriyal toksik etki yaparak, renal toksisite riskine katkıda bulunduğu literatürde bildirilmektedir (41, 43). Renal toksitenin fizyopatolojinde NA'lar insan nükleozidlerine benzer olduğundan, mitokondriyal DNA (mtDNA) içeriğinin üretilmesinden sorumlu olan insan polimeraz enziminin inhibe eder. MtDNA solunum zincirinde enzim alt birimlerinin kodlanmasından sorumludur. İnhibisyon sonucu MtDNA kodlu proteinler tükenir ve oksidatif fosforilasyon bozulur. Solunum zincirinin aktif çalışıyor olması Adenozin trifosfat (ATP)'nin oksidatif sentezi ve DNA'nın sentezinde dâhil olmak üzere sayısız metabolik yol için gereklidir. İnhibisyonunun bir diğer sonucu ise reaktif oksijen radikallerinin artışıdır. Oluşan reaktif oksijen radikalleri hücresel düzeyde hasara neden olmaktadır (36, 40, 42).

Nefrotoksisite proksimal tübüler hasardan kaynaklanır ve artmış serum kreatinin, proteinüri, nefrojenik diabetes insipidus, hipofosfatemi veya daha ilerlerse Fanconi sendromu şeklinde ortaya çıkabilir (44, 45). Bu sendrom proksimal renal tübüler fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir ve amino asitlerin, ürik asit, bikarbonat, glikoz ve fosfatın geri emilim bozukluğu sonucu idrarla atılımının artmasına neden olur. Hastanın kliniğine poliüri, polidipsi, dehidratasyon ve osteomalazi şeklinde yansır (46, 47).

NA ile ilişkili nefrotoksisite ayrıca doza bağımlıdır, ayrıca bu ilaçlar renal yolla itrah edilmesi nedeniyle, antiviral ajanların dozu, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ayarlanmalıdır. (e-GFR <50 mL / dak) (48).

Kronik HBV enfeksiyon tedavisi altındaki hastalarda; virüsün kendisi ve kullanılan NA tedavileri haricinde dışında birçok faktör renal fonksiyonları bozabilir. Bunlar ileri yaş,

diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon (HT), HIV, HCV ko-enfeksiyonu, nefrotoksik ilaçlar, son dönem karaciğer hastalığı ve solid organ nakli olarak sayılabilir (10).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan, Helsinki bildirgesine uygun olarak 25.01.2019 tarih ve 19/06 numaralı karar numarası ile onay almıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Bu tez çalışması Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 01.01.2014-31.12.2018 tarihleri arasında kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle tedavi altında olan hastaların retrospektif karşılaştırmalı vaka serisi olarak tasarlandı.

Etik kurul onayının alınmasını takiben 01.02.2019 tarihinde hastane yazılım sisteminden hasta verileri retrospektif olarak tarandı. Hastalar kullandıkları oral antiviral tedaviye göre TDF grubu ve ETV grubu olarak 2 gruba ayrıldı.

Her iki antiviral tedavi kolundaki hastalara ait demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), tedavi öncesi ALT ve AST değerleri, tedavi öncesi HBeAg pozitif/negatiflik durumu ve tedavi öncesi karaciğer biyopsi sonucundaki HAI ve fibrozis oranları retrospektif olarak araştırıldı. Bu olguların 12., 24., 48., 96.,144.,192., ve 240. haftalarda biyokimyal ve mikrobiyolojik test sonuçları Microsoft Office Excell Professional[®] programı SPSS 15.0 istatistik programına kaydedildi.

Polikliniğimizden düzenli takip edilen “B18.1 Kronik Viral Hepatit B, delta ajansız” tanısı alan naif hastalar çalışmaya alındı.

3.2.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri:

- 01.01.2014-31.12.2018 tarihleri arasında enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takibe giren
- Kronik HBV enfeksiyonu tanısı almış ve en az 3 ay süreyle tedavi alan
- Takiplere düzenli gelen
- Oral antiviral tedaviyi aralıksız kullanan
- Oral antiviral tedavi rejimleri arasında değişim yapılmayan
- 18 yaşından büyük
- 60 yaşından küçük ve
- Çalışmaya katılmaya gönüllü, yazılı onam veren hastalar

3.2.2. Çalışma Dışı Tutma Kriterleri:

- Hemodiyaliz hastaları
- HDV, HCV, HIV ile koenfekte
- Tedavi sürecinde ex olan
- Entekavir 1 mg tb tedavisi kullanan
- Hepatorenal sendrom gelişen
- Tedavi süresince oral antiviral ajanlar arasında geçiş yapılan hastalar (tenofovir disoproksil fumarat tedavisinden entekavir tedavisine geçilen veya entekavir tedavisi kullanmakta iken tenofovir disoproksil fumarat tedavisine geçilen)
- Lamivudin deneyimli
- Interferon kullanma hikayesi olan
- Ek komorbid hastalığı olan (DM, HT, vb.)
- NSAİİ ve diüretik tedavi kullanan hastalar

3.3. Tanımlar ve Referans Aralıkları:

Bu çalışmadaki hastalara ait serum üre, serum kreatinin, AST, ALT gibi biyokimyasal analizler Sağlık Bilimler Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mustafa Gültepe Laboratuvarında Abbott Architect C-16000 model otoanalizör cihazlarına aplike edilmiş in-house Gülhane Askeri Tıp Akademisi kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

Serolojik ve virolojik testler; Sağlık Bilimler Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Merkez laboratuvarlarında Abbott Architect plus i2000SR cihazı ve Architect Reagent Kit kullanılarak ölçülmüştür.

Karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik aktivite indeksi Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü tarafından Modifiye Knodell (49) skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi. Histopatolojik aktivite indeksi (HAI) 0-18 arasında skorlandı. Fibroz skoru 0-6 arasında derecelerde belirtildi; buna göre 0 fibroz yok, 1 portal alana sınırlı fibrozis, 2 periportal alana ulaşmış fibrozis, 3 seyrek köprüleşme varlığı, 4 yaygın köprüleşme varlığı, 5 presirotik karaciğer, 6 siroz olarak kabul edildi.

Serum üre düzeyinin referans aralığı 15-44 mg/dL; serum kreatinin düzeyinin referans aralığı 0.6-1.4 mg/dL olarak belirtilmiştir. e-GFR değeri CKD-EPI sistemine göre hesaplanmaktadır. Renal fonksiyonda azalma (RFA) tanımlaması için tedavi öncesi değere

göre; e-GFR $\geq$ % 20 azalma ve/veya serum kreatinin $\geq$ 0.2 mg/dL artış anlamlı kabul edildi. ALT düzeyinin normal referans aralığı 5-40 U/L; AST düzeyinin normal referans aralığı 5-40 IU/L'dir.

3.4. İstatistiksel İncelemeler:

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 ile yapıldı. Merkezi eğilim ve yaygınlık ölçütü olarak parametrik veriler için aritmetik ortalama ve standart sapma, parametrik olmayan veriler için median ve aralık kullanıldı. Kategorik verilerin (HbeAg, cinsiyet) gruplar arasında karşılaştırılmasında Chi-Square ve Fisher's exact testi, sürekli verilerin (ALT, AST, HAI, fibrozis, yaş) gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık 0,95 güven seviyesinde test edildi.

Takip süresi boyunca, tedavi öncesi değere göre e-GFR'de % 20 ve daha fazla azalış ya da serum kreatinin seviyesinde 0.2 mg/dL ve daha fazla artış olması renal fonksiyonda azalma ölçütü olarak kabul edildi. Gruplar arası RFA izlenen hasta oranı karşılaştırması oranı Kaplan-Meier analizi (log-rank test) ile değerlendirildi. Olgular bazında tedavi önse ve sonrası azalma Friedman test ile incelendi.

4. BULGULAR

Çalışma öncesi dosya taramasında toplam 284 olgu verisine ulaşıldı. 177 olgu ETV tedavisi, 107 olgu ise TDF tedavisi kullanmaktaydı.

ETV tedavisi kullanan grupta (ETV Grubu) olguların altısının takipleri esnasında ex olması, altı olgunun geçmişte farklı bir NA ajanı kullanım hikayesi bulunması, üç olgu ETV 1 mg tb 1x1 po/gün tedavisi alması, bir olgunun hemodiyaliz hastası olması, bir olgunun HBV ve HCV ko-enfekte olması, bir olgunun HBV ve HIV ko-enfekte olması, 32 olgunun eş zamanlı immünsüpresif tedavi alması, 28 olgunun beraberinde eşlik eden DM, HT gibi komorbid hastalık veya non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ), diüretik ilaç kullanım öyküsü olması ve 22 olgunun takiplerine düzenli gelmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. ETV Grubunda çalışmaya 77 olgu dâhil edildi (**Şekil-1**).

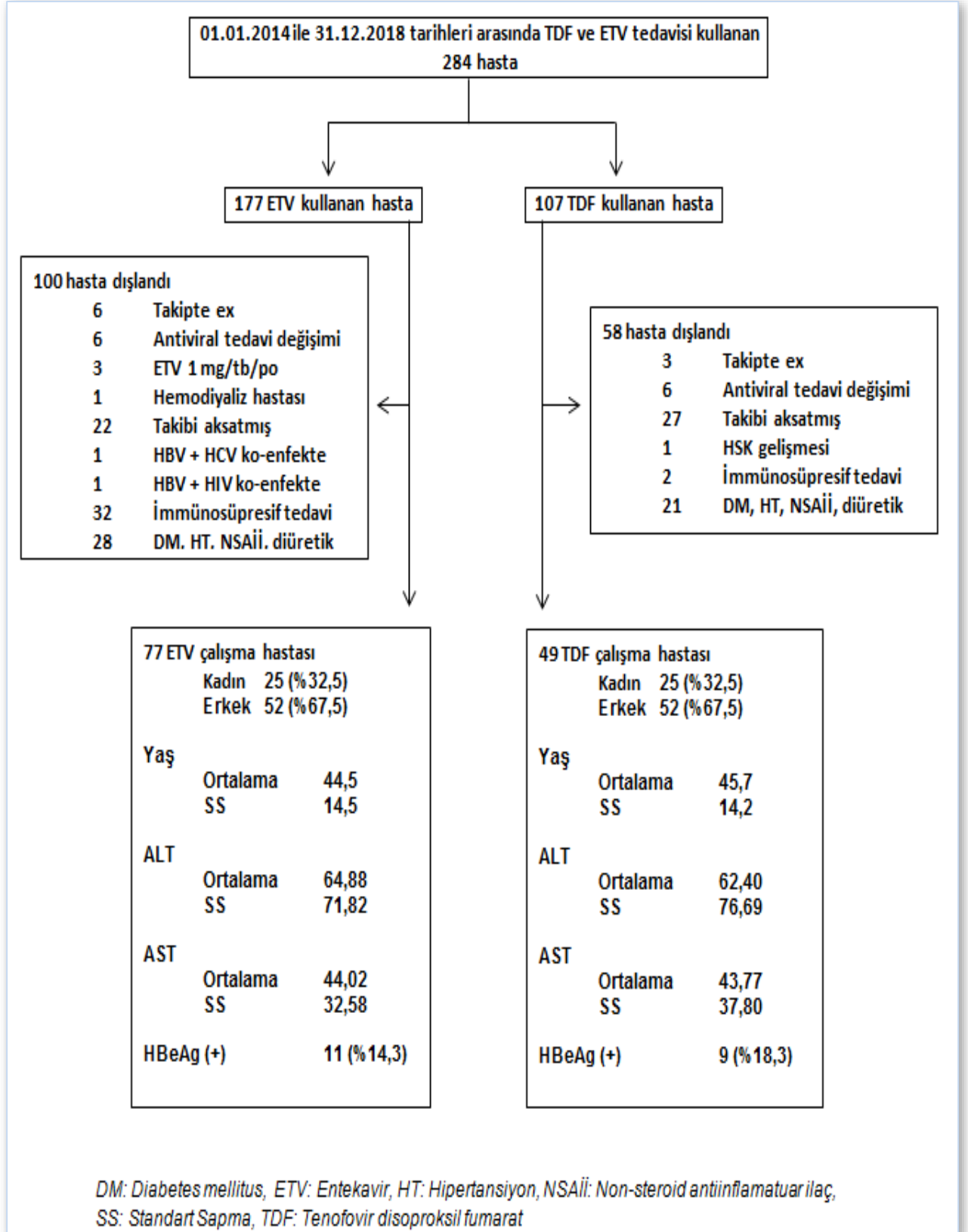
TDF tedavisi kullanan grupta (TDF Grubu) 107 olgudan üçünün takipleri esnasında ex olması, altı olgunun geçmişte farklı bir NA kullanım hikayesi bulunması, iki olgunun eş zamanlı immünsüpresif tedavi alması, bir olgunun takiplerinde HSK gelişmesi, 21 olgunun beraberinde eşlik eden DM, HT gibi komorbid hastalık veya NSAİİ, diüretik ilaç kullanım öyküsü olması ve 27 olgunun takiplerine düzenli gelmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. TDF Grubunda çalışmaya 49 olgu dahil edildi (**Şekil-1**).

Sonuç olarak toplamda bu çalışmaya 126 olgu dahil edildi ve bunların 86'sı (% 68.3) erkek, 40'ı (% 31.7) kadındı. TDF Grubunda 49 (% 38.8) olgu, ETV Grubunda 77 (% 61.2) olgu bulunmaktaydı.

TDF ve ETV kollarında tedavi öncesi demografik özellikler ve temel testler açısından her iki koldaki olgu gruplarında homojenlik mevcuttu (**Tablo-2**).

TDF ve ETV Gruplarında tedavi öncesi ortalama ALT değeri sırasıyla 62.40 U/L ve 64.88 U/L olup her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.273$).

TDF ve ETV gruplarında tedavi öncesi ortalama AST değeri sırasıyla 43.77 ve 44.02 U/L olup her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.720$).



Şekil-1: Çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre akış şeması ve çalışma grupları.

Tablo-2: Olguların tedavi öncesi demografik özellikleri ve temel test sonuçları.

	TDF (n=49) (Ortalama $\pm$ SS*)	ETV (n=77) (Ortalama $\pm$ SS*)	p
ALT (U/L)	62.40 $\pm$ 76.69	64.88 $\pm$ 71.82	0.273
AST (U/L)	43.77 $\pm$ 37.80	44.02 $\pm$ 32.58	0.720
Yaş	45.65 $\pm$ 14.16	44.53 $\pm$ 14.48	0.670
HAİ	6.72 $\pm$ 2.58	6.25 $\pm$ 2.25	0.358
Fibrozis	3.02 $\pm$ 1.32	2.59 $\pm$ 1.01	0.159
Cinsiyet (E/K)	34/15	52/25	0.827
HBeAg (+/-)	9/40	11/66	0.541

* SS: standart sapma

TDF Grubundaki olguların yaş ortalaması 45.65, ETV Grubundaki olguların yaş ortalaması 44.53 olarak bulundu. Her iki tedavi grubu yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.670).

Tedavi öncesi TDF Grubunda bakılan HAİ ortalama değeri 6.72, ETV Grubunda 6.25 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.358).

Tedavi öncesi karaciğer biyopsi patoloji sonuç raporunda tespit edilen fibrozis ortalaması TDF Grubunda 3.02 ETV Grubunda 2.59 olduğu bulunmuştur. Her iki tedavi grubu fibrozis skoruna göre kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.159).

TDF Grubundaki olguların 34'ü (% 69.4) erkek, 15'i (% 36.6) kadın hastalardan oluşmaktadır. ETV Grubundaki olguların 52'si (% 67.5) erkek, 25'i (% 32.5) kadın hastalardan oluşmaktadır. Her iki tedavi grubunda erkek olgu sayısı daha fazla olmasına rağmen erkek/kadın oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.827).

TDF Grubundaki 49 olgudan 9'unun tedavi öncesi HBeAg pozitif iken, ETV Grubundaki 77 olgunun 11'inde HBeAg pozitif bulunmuştur. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.541).

Çalışmada Renal Fonksiyon Azalması (RFA) kriteri olarak; CKD-EPI'ye göre hesaplanan tedavi öncesi e-GFR değerinde % 20 ve daha fazla azalma ve/veya tedavi öncesi kreatinin düzeyinde 0.2 mg/dL ve daha fazla artış olması kabul edilmiştir (50).

Tablo-3: Haftalık takiplerdeki renal fonksiyon azalması (RFA) gelişen olgu sayıları

	n/N ⁵	Ortalama süre (hafta) ⁶	% 95 GA		p
Kreatinin					
TDF	1/49 ¹	240	240.00	240.00	0.457
ETV	2/77 ²	237.26	229.71	244.81	
e-GFR					
TDF	1/49 ³	240	240.00	240.00	0.198
ETV	3/77 ⁴	237,26	230.72	243.79	

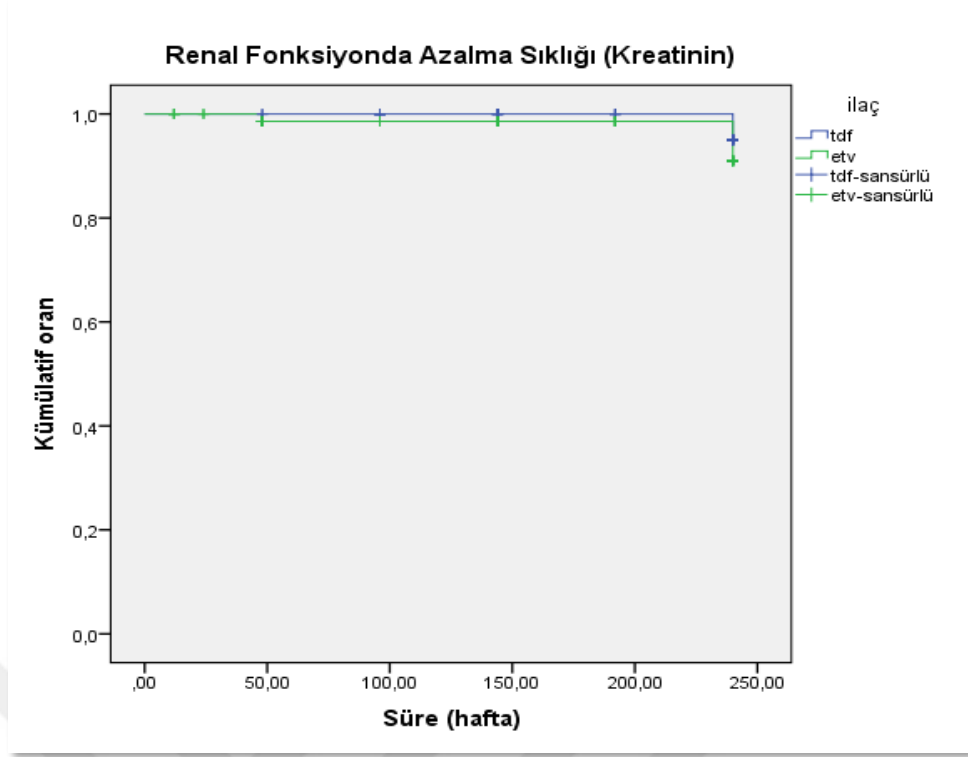
¹ 1 olgu 240 ncı hafta, ² 1 olgu 48 ncı hafta, 1 olgu 240 ncı hafta, ³ 1 olgu 240 ncı hafta

⁴ 1 olgu 48 hafta, 2 olgu 240 ncı hafta, ⁵ n/N: RFA izlenen olgu sayısı/toplam olgu sayısı

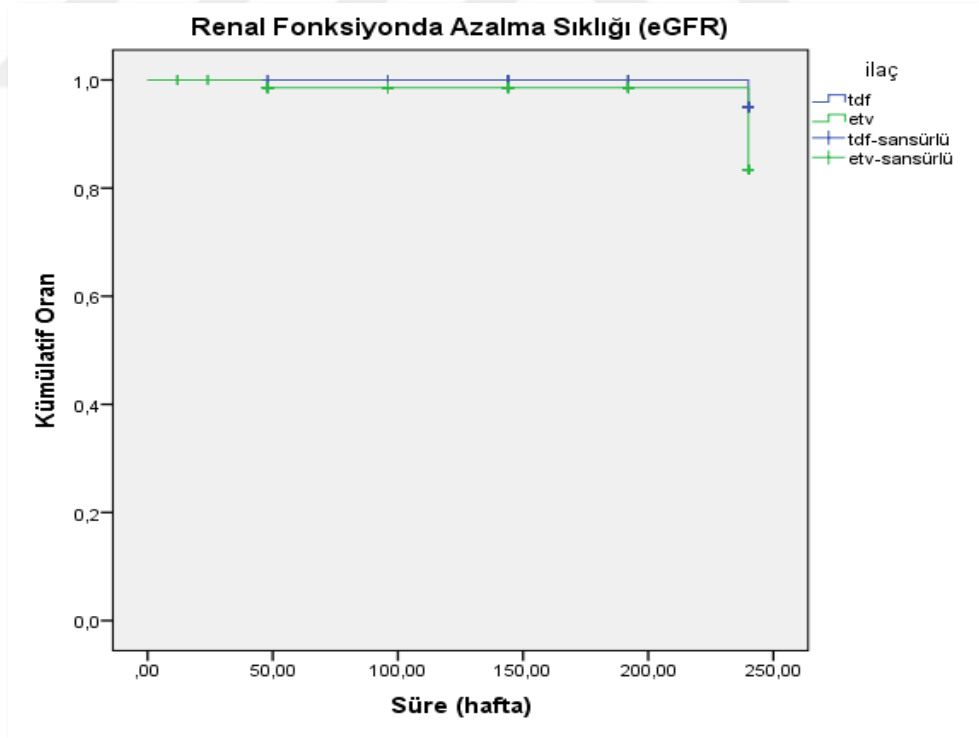
⁶ RFA ortaya çıkan ortalama süre, GA: güven aralığı

Olguların tedavi öncesi serum kreatinin düzeyi ile tedavi süresince daha önceden belirlenen zamanlarda serum kreatinin düzeylerinde 0.2 mg/dL ve daha fazla artış araştırıldığında; 49 olgunun bulunduğu TDF Grubunda bir olguda 240. haftada RFA olduğu görülmüştür. ETV Grubunda bulunan 77 olgunun birinde 48. haftada, diğer olguda ise 240. haftalık takipte RFA olduğu görülmüştür (**Şekil-2A, Şekil-3**). Her iki grupta tedavi altında RFA gelişebildiği, ETV Grubunda RFA gelişen olgu sayısının daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak izlem süresince TDF ve ETV Grupları arasında kreatinin artış oranına göre RFA ortaya çıkan olgu sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.457) (**Tablo-3**).

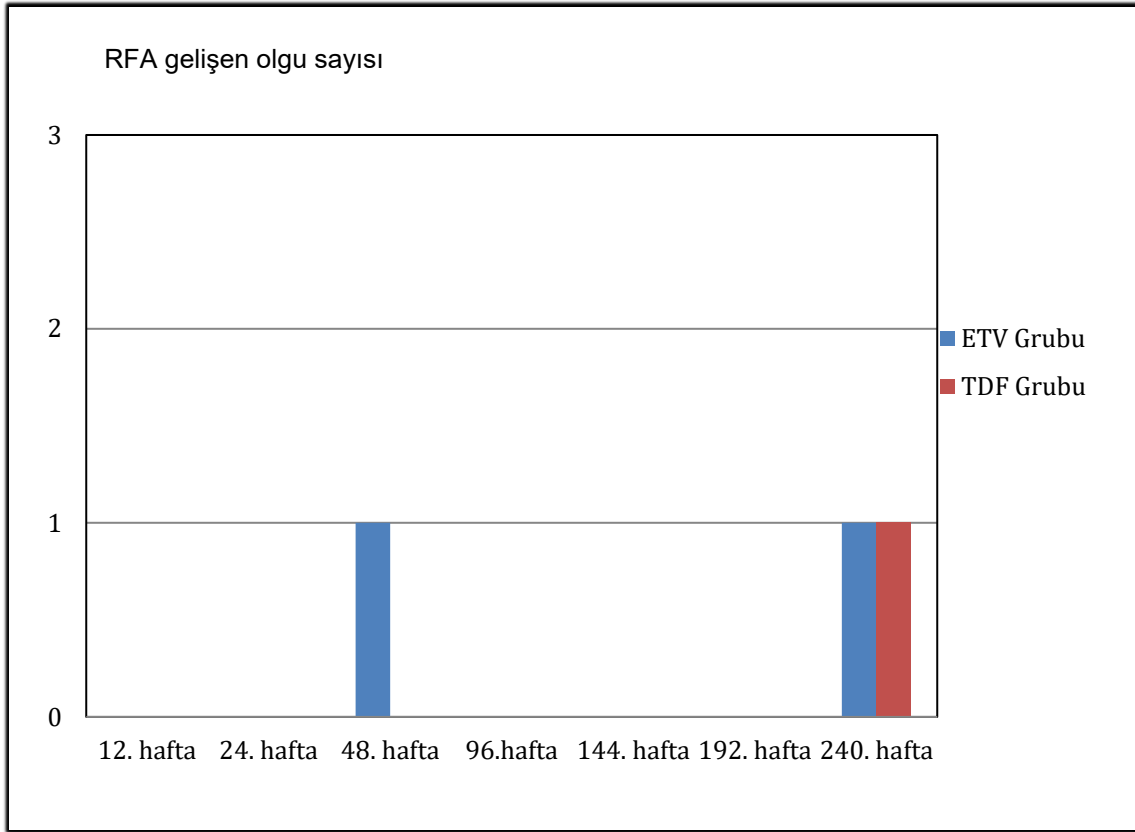
Olguların tedavi öncesine göre daha önceden belirlenen zamanlarda e-GFR değerlerinde % 20 ve daha fazla azalma karşılaştırıldığında; 49 olgunun bulunduğu TDF Grubunda bir olguda 240. haftada RFA olduğu görülmüştür. ETV Grubunda bulunan 77 olgunun birinde 48. haftada, diğer iki olguda ise 240. haftada olmak üzere toplam üç olguda RFA olduğu görülmüştür. ETV Grubunda RFA gelişen olgu sayısının TDF grubundan daha fazla olduğu görülmüştür (**Şekil-2B, Şekil-4**). Ancak izlem süresince TDF ve ETV Grupları arasında e-GFR değerlerine göre RFA ortaya çıkan olgu sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.198) (**Tablo-3**).



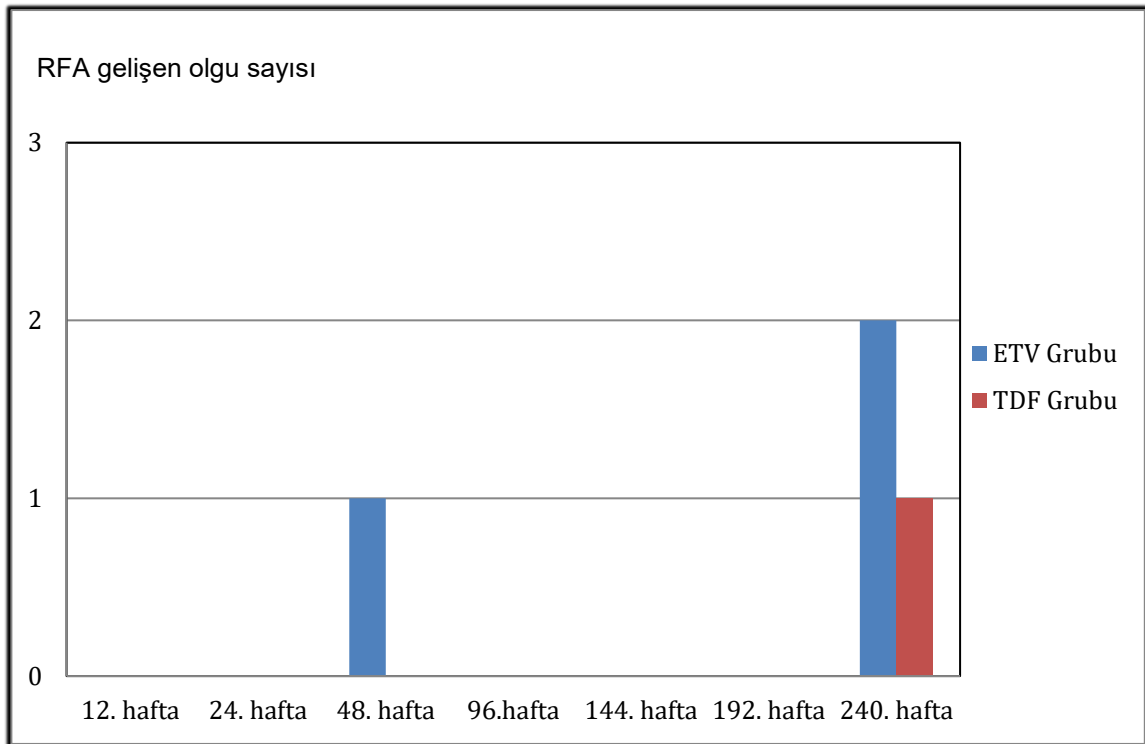
Şekil-2A: Kaplan-Meier analizi ile serum kreatinin seviyelerine göre Renal Fonksiyon Azalması (RFA) sıklığının analizi



Şekil-2B: Kaplan-Meier analizi ile e-GFR seviyelerine göre Renal Fonksiyon Azalması (RFA) sıklığının analizi



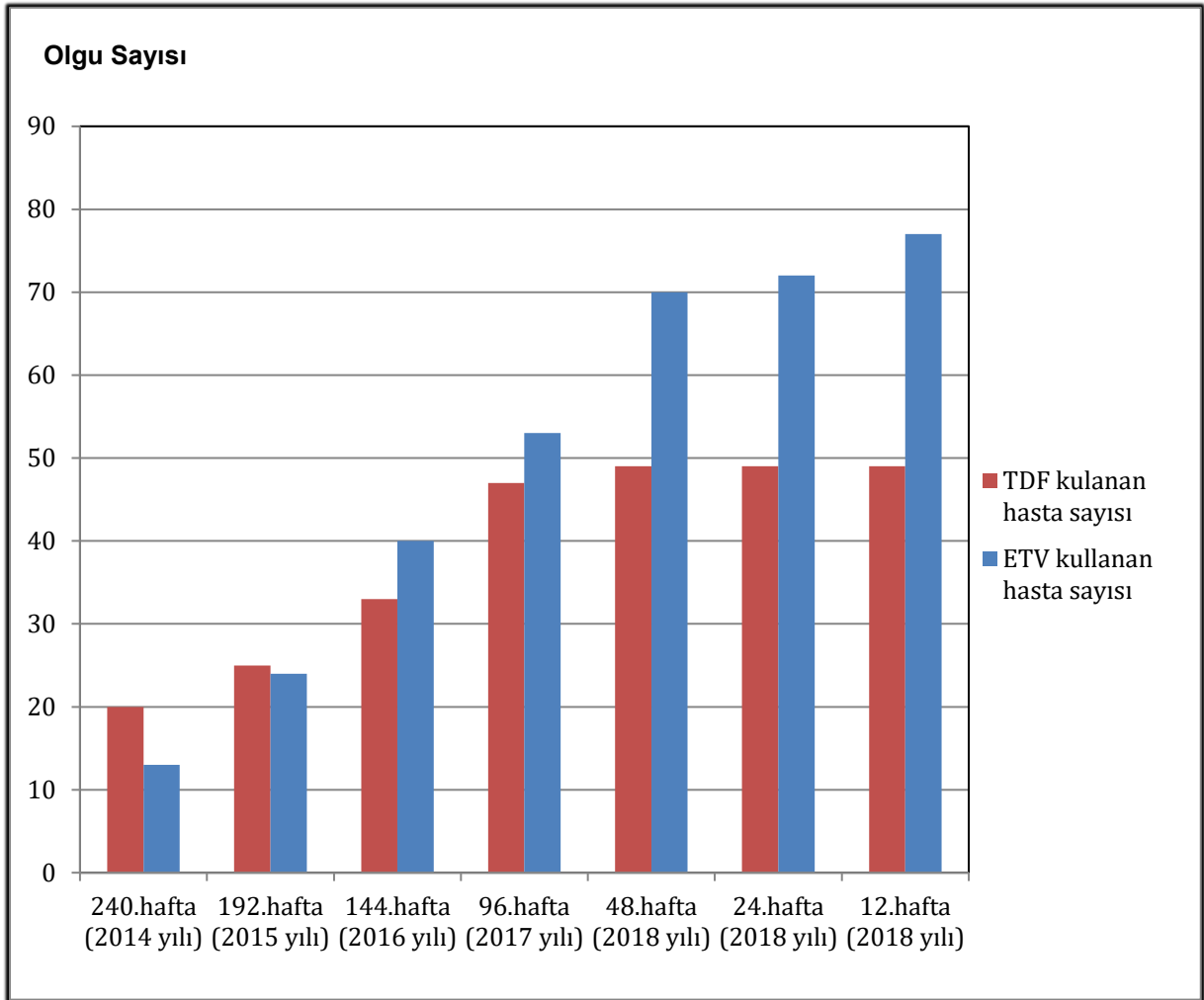
Şekil-3: Tedavi sürelerine göre serum kreatinin artışı olan olgu sayıları



Şekil-4: Tedavi sürelerine göre e-GFR azalması olan olgu sayıları

TDF Grubunda 2014 yılında 20 olgu tedavi almaya başlamıştır. Takip eden yıllarda; 2015 yılında bu olgulara 5, 2016 yılında 8, 2017 yılında 14, 2018 yılında 2 yeni vaka eklenerek bu grupta tedavi alan toplam olgu sayımız 49 olmuştur (**Şekil-5**).

ETV Grubunda 2014 yılında 13 olgu tedavi almaya başlamıştır. Takip eden yıllarda; 2015 yılında bu olgulara 11, 2016 yılında 16, 2017 yılında 13, 2018 yılında 24 yeni vaka eklenerek bu grupta toplam tedavi alan olgu sayımız 77 olmuştur. Her iki grupta olgu sayımız yıllara paralel olarak artış göstermiş, fakat en çok olgu sayımız ETV grubunda olmuştur (**Şekil-5**).



Şekil-5: Tedavi sürelerine göre olgu sayıları

Tedavi öncesi serum kreatinin ortalama değeri TDF Grubunda 1.02 mg/dL, ETV Grubunda 0.96 mg/dL olarak saptanmıştır. İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.567$). Olguların 240 haftalık tedavi süresince ortalama kreatinin değerleri incelenmiştir. Hastaların 12., 24., 48., 96., 144., 192.ve 240. hafta ortalama kreatinin düzeyleri irdelenmiştir. TDF ve ETV Grupları arasında tedavi süreleri boyunca ortalama serum

kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo-4).

Tablo-4: Olguların takip haftalarına göre serum kreatinin ortalama değerleri

	TDF		ETV		p
	N	Ortama $\pm$ ss	N	Ortama $\pm$ ss	
Tedavi öncesi kreatinin	49	1.02 $\pm$ 0.15	77	0.96 $\pm$ 0.16	0.567
12.hafta kreatinin	49	1.01 $\pm$ 0.14	77	0.97 $\pm$ 0.17	0.258
24. hafta kreatinin	49	1.00 $\pm$ 0.14	72	0.98 $\pm$ 0.16	0.350
48. hafta kreatinin	49	1.00 $\pm$ 0.17	70	0.97 $\pm$ 0.14	0.194
96. hafta kreatinin	47	1.00 $\pm$ 0.15	53	0.98 $\pm$ 0.15	0.648
144. hafta kreatinin	33	1.00 $\pm$ 0.14	40	0.96 $\pm$ 0.15	0.690
192. hafta kreatinin	25	0.99 $\pm$ 0.13	24	0.97 $\pm$ 0.18	0.158
240. hafta kreatinin	20	1.02 $\pm$ 0.15	13	1.07 $\pm$ 0.25	0.181

Tedavi öncesi e-GFR ortalama değeri TDF Grubunda 84,20 mL/dak, ETV Grubunda 91,02 mL/dak olarak hesaplanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,133$). Hastaların 12., 24., 48., 96., 144., 192.ve 240. hafta ortalama e-GFR irdelendiğinde; ortalama e-GFR değerleri açısından TDF ve ETV Grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0.05$)(Tablo-5).

Tablo-5: Olguların takip haftalarına göre e-GFR ortalama değerleri

	TDF		ETV		p
	N	Ortama $\pm$ ss	N	Ortama $\pm$ ss	
Tedavi Öncesi e-GFR	49	84,20 $\pm$ 14,64	77	91,02 $\pm$ 17,61	0,133
12.hafta e-GFR	49	85,40 $\pm$ 15,26	77	89,93 $\pm$ 17,09	0,570
24.hafra e-GFR	49	85,72 $\pm$ 15,35	72	89,62 $\pm$ 17,07	0,419
48.hafta e-GFR	49	86,46 $\pm$ 17,03	70	89,78 $\pm$ 17,07	0,810
96.hafta e-GFR	47	85,10 $\pm$ 14,40	53	90,70 $\pm$ 16,93	0,650
144.hafta e-GFR	33	83,65 $\pm$ 15,46	40	90,54 $\pm$ 19,58	0,166
192.hafta e-GFR	25	83,90 $\pm$ 15,00	24	87,67 $\pm$ 20,59	0,219
240.hafta e-GFR	20	82,28 $\pm$ 16,10	13	91,02 $\pm$ 17,61	0,177

5. TARTIŞMA

Dünya çapında 250 milyondan fazla insan kronik HBV ile enfektir. DSÖ verilerine göre, ülkemiz kronik HBV enfeksiyonu yönünden % 2-7 pozitiflik oranı ile orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır (37). Kronik HBV enfeksiyonu, tedavi edilmediği takdirde siroz, son dönem karaciğer hastalığı, HSK ve ölüme kadar ilerleyen tablolara yol açabilmektedir.

Kronik HBV hastalarının çoğu, viral baskılamayı devam ettirebilmek için uzun süre tedavi kullanmak durumundadır. Tedavide güçlü viral baskılama, hızlı biyokimyasal düzelme, minimum direnç gelişimi ve diğer antiviral ajanlarla karşılaştırıldığında daha az yan etki nedeniyle ETV, TDF ve TAF tercih edilmektedir (51-53).

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde sonlanım kriterleri henüz tam olarak belirlenmemiştir. Tedavinin ne zaman ne koşullarda kesileceği belirsizdir. Hastalar bu ilaçları uzun süre kullanmak zorunda kalmaktadır. Böylesine tedavi sürelerinin uzun olduğu hastalıklarda aklımıza ilk gelen soru ilaçların uzun dönem yan etkilerinin olup olmadığıdır.

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde göz önünde bulundurmanız gereken parametrelerden biriside komorbiditelerinin varlığıdır. Komorbidite varlığında yan etki sıklığı ve ciddiyeti önemli ölçüde artmaktadır. Nükleoz(t)id tedavisinde takibi önerilen yan etkiler arasında renal fonksiyonlarında bozulma ve osteoporoz/osteopeni gelişimi yer almaktadır. Renal hastalık riski olan hastalar hangi NA tedavisi alırlarsa alsınlar renal fonksiyonları açısından izlenmelidir. Kronik HBV enfeksiyonu ile beraber dekompanse siroz, hipertansiyon, proteinüri, diyabet, glomerülonefrit, nefrotoksik ilaç kullanımı ve solid organ transplantasyonu olan hastalar renal toksisite açısından yüksek riskli hasta grupları içinde yer almaktadır. TDF tedavisi alan Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda renal toksisite, fanconi sendromu, hipofosfotemi ve osteoporoz/osteopeni görülebilmektedir. Renal fonksiyonları açısından riskli, osteoporoz/osteopenisi olan veya tedavi sırasında renal toksisite gelişen hastalarda ETV veya TAF tedavisine geçilmesi önerilmektedir (8).

Nükleoz(t)id tedavisinde nefrotoksisite proksimal tübüler hasardan kaynaklanır (42). Artmış serum kreatinin düzeyi, proteinüri, nefrojenik diabetes insipidus, hipofosfatemi veya Fanconi sendromu şeklinde ortaya çıkabilir. Nükleoz(t)id tedavi seçenekleri arasında en sık nefrotoksisite yapan Adefovir dipivoxil (ADV) olmuştur. Düşük dozlarda (10 mg) kullanılmasına rağmen nefrotoksisite potansiyeli yüksektir. Birçok yayında ADV kullanımına bağlı Fanconi sendromu geliştiği bildirilmiştir. Adefovire bağlı gelişen Fanconi sendromu,

proksimal renal tübüler fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Aminoasitlerin, ürik asit, bikarbonat, glikoz ve fosfatın geri emilim bozukluğu sonucu idrarla atılımı artar. Kayıplar hastanın kliniğine poliüri, polidipsi, dehidratasyon ve osteomalazi şeklinde yansımaktadır (54). TDF kullanan hastalarda da renal fonksiyonların takibi önerilmektedir (8). Çalışmamızda beş yıllık dönemde TDF ve ETV kullanan olgular renal fonksiyonlar (kreatinin, e-GFR) açısından irdelenmiştir. Çalışmamızda renal risk faktörü taşıyan olgular dışlanmış, hiçbir olguda beş yıllık tedavi süresince TDF veya ETV tedavilerine bağlı ilaç değişikliği gerektirecek düzeyde renal etkilenme olmamıştır.

Tedavide kullanılan TDF, ADV'ye göre daha yüksek dozda (300 mg vs 10 mg) kullanılmasına ve molekül yapısının ADV'ye benzerlik göstermesine rağmen renal toksisite riski daha azdır (54). Nefrotoksisite mekanizması tam olarak aydınlatılamamasına rağmen genel olarak proksimal tübüler hasar, mitokondriyal hasar ve apoptozis patogeneizde etkilidir (54).

TDF'nin HIV-HBV ko-enfekte hastalarda potansiyel nefrotoksik bir ilaç olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (55, 56). Bununla birlikte Kronik HBV tanısı ile TDF monoterapisi alan hastaların büyük çoğunluğunda renal toksisitenin önemli bir sorun olmadığı gösterilmiştir. Pol ve arkadaşlarının çalışmalarında, TDF monoterapisi alan HBV enfeksiyonlu hastaların sadece % 1'inde serum kreatinin seviyesinde 0.5 mg/dL artış saptanmış ancak dört yıllık takipte yükselme saptanmamıştır. Çalışmada TDF alan hastaların renal fonksiyon ve serum fosfat seviyelerinin tedavi süresince düzenli aralıklarla takip edilmesi önerilmiştir (57).

Çalışmamızda TDF tedavisi alan 49 olgudan sadece birinde 240. haftada serum kreatinin seviyesinde 0.2 mg/dL artış saptanmış olup, olgumuzdaki kreatinin düzeyindeki artış Pol ve ark. çalışmalarından daha azdı.

Tenofovir tedavisi alan 58 merkezin katıldığı Vireal çalışma grubunun yaptığı 440 olguluk bir seride, 182 naif hastada TDF sonrası olguların % 12'inde bazal e-GFR değerinden $\geq$ % 20 azalma, % 4'ünde bazal e-GFR $\geq$ % 30 azalma belirlenmiştir. Bu çalışmada TDF'ye bağlı böbrek tutulumu nedeniyle 7 olgunun tedavisi sonlandırılmıştır. Bu olgularda sırasıyla üç hastada renal yetmezlik, iki hastada renal fonksiyon bozukluğu, iki hastada ise renal tübüler hastalık saptanmıştır. Böbrek tutulumu gelişen hastalardaki renal risk faktörleri ise; $\geq$ 65 yaş, tedavi öncesinde sınırda e-GFR değerine sahip olan, HIV ile ko-enfeksiyonu olan, ADV kullanım hikayesi olan, ya da nefrotoksik veya böbrek yoluyla atılan ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır (58).

Çalışmamızda ise TDF tedavisi alan 49 olgudan sadece birinde (% 2) kreatinin artışı (≥ 0.2 mg/dL) ve e-GFR düzeyinde azalma ($\geq \% 20$) saptanmıştır. Hastalarımızın hiçbirinde renal yetmezlik saptanmamış olup, herhangi bir nedenle TDF tedavisi kesilmemiştir. Vireal grubunun çalışmasında TDF kullanımına bağlı renal yan etkilerin daha çok görülmesi, renal risk grubundaki hastaların çalışma dışına alınmamasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Bizim çalışmamızda ise renal risk faktörü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Gish RG ve ark. gerçekleştirdiği retrospektif bir kohort çalışmasında 80 TDF ve 80 ETV kullanan toplamda 160 hastanın renal yan etki açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, TDF tedavisi alan hastalar ile ETV tedavisi alan hastalar arasında böbrek fonksiyonlarını etkileme açısından önemli derecede bir fark bulunamamıştır. Fakat karaciğer veya böbrek nakilli, altta yatan komorbiditeye sahip veya tedavi öncesinde böbrek fonksiyonlarında azalma olan hastalarda TDF kullanımının renal yetmezlik için risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Bu olguların yakın takip edilerek TDF tedavisi alabileceğide belirtilmektedir (50).

Heathcote ve ark. yaptığı prospektif açık etiketli bir çalışmada TDF kullanan hastaların kreatinin ve e-GFR düzeyleri üç yıl boyunca değişmemiştir. Takipteki hastalarda üç yılda ortalama serum kreatininde sadece 0.02 mg/dL'lik bir artış saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde tedavi süresince TDF tedavisi sonlandırmamıştır. Sadece iki hastada serum kreatinin artışı 0.5 mg/dL ve dört hastada serum fosfor seviyesinin 2 mg/dL'in altına düştüğü saptanmıştır (59).

Buti ve ark. TDF tedavisi alan Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarının yedinci yıl takip sonuçlarını yayınlamışlardır. Takip ve tedavi edilen 585 hastanın 21'inde (% 3.6) renal fonksiyon bozukluğu gelişmiştir. TDF tedavisi altında renal fonksiyon bozukluğu gelişen 12 hastada ise tedavi öncesi renal risk faktörü saptanmamıştır. Renal fonksiyon bozukluğu gelişen dokuz hasta incelendiğinde HT, DM, renal parankim hastalığı (HBV ile ilişkili glomerülonefrit, IgA nefropatisi), nefrolitiazis gibi klinik tablonun bir veya birkaçının olgularda bulunduğu çalışmada belirtilmiştir. Yazarlar TDF'nin nefrotoksik bir ajan olduğuna dair önemli bir kanıt bulamamasına rağmen, TDF'ye bağlı olası proksimal tübüler hasarın bu hastalarda akılda tutulmasını önermektedirler. Ayrıca renal risk faktörü olmayıp TDF tedavisi alan hastaların her 6 ayda bir, komorbiditeleri olan hastalarda ise serum kreatinin ve fosfor değerlerinin daha yakın takibini önermektedirler (60).

HBV ile enfekte nakil hastalarında TDF tedavisi deneyimi fazla değildir. Organ nakli yapılmış ve HBV ile enfekte üç böbrek, bir karaciğer ve üç kalp nakil olgusunun incelendiği bir çalışmada; TDF'ye bağlı renal fonksiyonlarda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (61).

Tsai ve ark. çalışmalarında entekavir ve telbivudin alan hastalarda e-GFR düzeyinde azalmanın aksine yükselme belirlemiştir (62). Güçlü kanıtlar olmamasına rağmen güncel klavuzlar renal transplantasyonlu hastalarda entekavir kullanımını önermektedir (48, 63, 64).

Tüm NA'lar böbrek yolu ile atıldıkları için kreatinin klerensi <50 mL/dak. olduğunda doz ayarı gerekmektedir. Bu hastalarda nefrotoksisteyi en aza indirmek için eş zamanlı nefrotoksik ilaç alımından kaçınılmalıdır. TDF ve ADV ile tedavi edilen kronik HBV enfeksiyonlu hastaların serum kreatinin ve fosfor seviyeleri düzenli aralıklarla izlenmelidir. Serum kreatinin seviyesi bazal değerine göre 0.5 mg/dL arttığında veya serum fosfor seviyesi 2 mg/dL'nin altına düştüğünde ilaç doz ayarlanması veya ilaç değişimi düşünülmelidir (41). Bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından bir tanesinde çalışmaya alınan olguların serum fosfor seviyelerinin düzenli bakılmamış olmasıdır.

Jihye Park ve ark. 2017 yılında Güney Kore'de yayınladıkları çalışmada, HBV ile ilişkili siroz tanılı ETV veya TDF tedavisi alan 235 hastayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Çalışmada kompanse ve dekompanse siroz hastalarında antiviral tedavi kullanımı sonrası renal yan etkiler karşılaştırılmıştır. HBV ile ilişkili kompanse veya dekompanse sirotik hastalarda, iki yıl boyunca ETV ve TDF kullanımı sonrasında renal fonksiyonlarındaki değişim açısından önemli bir fark bulunamamıştır. Bazal e-GFR düzeyi düşük, nefrotoksik ilaç kullanan veya komorbid hastalığı olan olgularda renal fonksiyon testlerinin yakın takip edilmesi önerilmiştir (65).

Kapar C. ve ark. karaciğer nakli yapılan ve yapılmayan toplamda 636 TDF tedavisi alan hastaların e-GFR ve serum fosfat düzeyleri araştırmışlardır (66). Karaciğer nakli yapılmayan hastalarda tedavi öncesi e-GFR değeri 60mL/dk/1.73m^2 den düşük olan hasta oranı % 5 iken tedavi sonrası bu oran % 10'a kadar yükseldiği bildirilmektedir. Karaciğer nakli yapılan 119 hastada ise tedavi öncesi e-GFR değeri 60mL/dk/1.73m^2 den düşük olan hasta oranı % 12 düzeyinde saptanırken TDF tedavisi sonrası % 23'e yükseldiği belirtilmiştir. Bu çalışmada karaciğer nakli yapılan hastalarda TDF kullanılacak ise bu hastalar özellikle e-GFR açısından yakın takip edilmesi önerilmektedir. Bu çalışma detaylı incelendiğinde ortalama 47,1 ay (4 yıl) takip edilen hastaların e-GFR düzeylerinin yaşlanmaya bağlı 1 mL/dak/yıl azalmasının hesaba katılmadığı dikkati çekmektedir. Bizim yaptığımız çalışmanın materyal metodunda bu konu göz önünde bulundurulmuştur. Günümüzde Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların

tedavisinde yüksek başarı oranı elde edilmekte ve HBV'ye bağlı komplikasyonlar olmaksızın hastalarımız daha uzun süre yaşabilmektedirler. Bu hastaların renal yan etkiler ve RFA açısından takibinde hastaların her yıl için yaşlandığı ve e-GFR değerlerinin gerilediği akılda bulundurulmalıdır.

HIV tek başına renal parankimi etkileyen bir virüstür. Bunun yanında tedavide kullanılan kombine ilaçlarda TDF'ye bağlı renal toksisiteyi arttırabilmektedir. Literatürde TDF kullanımına bağlı renal yan etkiler daha çok HIV ile ko-enfekte hastalarda görülmektedir. HIV ile enfekte hastalarda TDF kullanımı, serum kreatininde artışa, proteinüri, glikozüri, hipofosfatemi ve akut tübüler nekrozla karakterize böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir (45). Ayrıca Farmakokinetik olarak booster içeren bir rejim (örneğin, bir proteaz inhibitörü artı ritonavir veya elvitegravir artı kobistat) veya emtrisitabin ile birlikte kullanımı TDF'nin renal fonksiyon bozukluğu riskini arttırabilmektedir (67). Kaldı ki bazal e-GFR < 60mL/dk/1.73m² olan HIV ile enfekte hastalarda TDF kullanımı önerilmemektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Beş yıl boyunca TDF ve ETV ile tedavi edilen 126 orta düzeyde fibrozisi (3/6) olan kronik HBV enfeksiyonlu hastalarımız renal fonksiyonları açısından irdelenmiştir.
2. İmmünsüpresif ilaç kullanan hastalar, HCV veya HIV ko-enfeksiyonlu hastalar, sirotik hastalar, nakil hastaları, antihipertansif ilaç kullanan, konjestif kalp yetmezliği olan hastalar, DM’li hastalar, renal yetmezlik bulguları olan hastalar, malignite tanısı olan hastalar, 18 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük hastalar çalışma dışına alınmıştır.
3. TDF ve ETV grubundaki hastaların hiçbirinde ilacı bıraktırmayı gerektirecek herhangi bir yan etki gelişmemiş veya başka bir tedavi ajanına geçilmemiştir.
4. Literatür değerlendirilmelerinde özellikle TDF’nin renal fonksiyon bozuklukları ve kemik mineral dansitesinde azalma yapabileceği ile ilgili bilgilerin varlığı nedeniyle; bu çalışmada renal etkilenme irdelenmiştir.
5. TDF ve ETV grubundaki hastaların hiçbirinde akut veya kronik böbrek yetmezliği gelişmemiştir.
6. Çalışmamızda tedavi süresince renal fonksiyonlarda herhangi bir etkilenme olup olmadığı “Renal Fonksiyon Azalması” (RFA) tanımlaması ile değerlendirilmiştir.
7. RFA tanımı; e-GFR değerinde bazalden % 20 ve daha fazla azalma veya serum kreatinin düzeyinde 0.2 mg/dL ve daha fazla artış olarak kabul edildi.
8. TDF Grubundaki bir olguda, ETV Grubundaki iki olguda, serum kreatinin düzeyinde RFA gözlenmiş olmasına rağmen, her iki gruptaki sayısal olarak RFA istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.457$).
9. e-GFR düzeylerine göre TDF Grubundaki bir olguda, ETV Grubundaki üç olguda RFA gözlenmiş olmasına rağmen her iki tedavi grubundaki sayısal olarak RFA istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.198$).

Sonuç olarak renal risk faktörü taşımayan Kronik HBV enfeksiyonlu hastaların tedavisinde TDF veya ETV kullanımına bağlı anlamlı bir renal etkilenme meydana gelmemektedir. Her iki ilaç bu hastalarda güvenle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S13-21.
2. Kao J-H, Chen D-S. Global control of hepatitis B virus infection. *The Lancet infectious diseases*. 2002;2(7):395-403.
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-6.
4. Pan CQ, Zhang JX. Natural History and Clinical Consequences of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci*. 2005;2(1):36-40.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
6. Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. *International journal of medical sciences*. 2005;2(1):36.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
8. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
9. Wong VW, Sung JJ. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: are we doing any good to patients? *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(2):223-6.
10. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886-93.
11. Liver EAFTSOT. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology*. 2012;57(2):399-420.
12. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12(2):351-66.
13. 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;3.

14. Locarnini S, Zoulim F. Molecular genetics of HBV infection. *Antivir Ther.* 2010;15 Suppl 3:3-14.
15. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 1:123-30.
16. Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol.* 2002;83(Pt 6):1267-80.
17. Maynard J. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine.* 1990;8:S18-S20.
18. 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.
19. Liaw Y-F, Chu C-M. Hepatitis B virus infection. *The lancet.* 2009;373(9663):582-92.
20. Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(4):299-305.
21. Toy M, Onder FO, Wormann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2011;11:337.
22. Navabakhsh B, Mehrabi N, Estakhri A, Mohamadnejad M, Poustchi H. Hepatitis B virus infection during pregnancy: transmission and prevention. *Middle East journal of digestive diseases.* 2011;3(2):92.
23. Bai H, Zhang L, Ma L, Dou XG, Feng GH, Zhao GZ. Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. *World J Gastroenterol.* 2007;13(26):3625-30.
24. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:133-9.
25. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel Jr GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstetrics & Gynecology.* 2002;99(6):1049-52.
26. Alter MJ, Margolis HS. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *The Medical clinics of North America.* 1990;74(6):1529-41.
27. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. *International journal of medical sciences.* 2005;2(1):50.

28. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, Chamberland ME. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clinical microbiology reviews*. 2000;13(3):385-407.
29. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev*. 2006;28:112-25.
30. Wieland SF, Chisari FV. Stealth and cunning: hepatitis B and hepatitis C viruses. *J Virol*. 2005;79(15):9369-80.
31. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1118-29.
32. Cho H, Kang H, Lee HH, Kim CW. Programmed Cell Death 1 (PD-1) and Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4 (CTLA-4) in Viral Hepatitis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7).
33. Chisari FV, Isogawa M, Wieland SF. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Pathol Biol (Paris)*. 2010;58(4):258-66.
34. Beasley RP. Rocks along the road to the control of HBV and HCC. *Ann Epidemiol*. 2009;19(4):231-4.
35. Inuzuka T, Takahashi K, Chiba T, Marusawa H. Mouse models of hepatitis B virus infection comprising host-virus immunologic interactions. *Pathogens*. 2014;3(2):377-89.
36. Boni C, Fisicaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T, et al. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. *J Virol*. 2007;81(8):4215-25.
37. Ercan Y, Cetinkaya RA. Are there optimal alanine aminotransferase and HBV DNA thresholds for discriminating HBeAg-positive chronic infection from chronic hepatitis? *Saudi Medical Journal*. 2019;40(2):131-9.
38. Shan C, Yin GQ, Wu P. Efficacy and safety of tenofovir in a kidney transplant patient with chronic hepatitis B and nucleos(t)ide multidrug resistance: a case report. *J Med Case Rep*. 2014;8:281.
39. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther*. 2006;28(2):184-203.
40. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(12):2715-25.
41. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S185-95.

42. Combes B, Shorey J, Barrera A, Stastny P, Eigenbrodt E, Hull A, et al. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *The Lancet*. 1971;298(7718):234-7.
43. Quesada PR, Esteban LL, Garcia JR, Sanchez RV, Garcia TM, Alonso-Vega GG, et al. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal toxicity in HIV-infected patients. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(5):865-72.
44. Hwang HS, Park CW, Song MJ. Tenofovir-associated Fanconi syndrome and nephrotic syndrome in a patient with chronic hepatitis B monoinfection. *Hepatology*. 2015;62(4):1318-20.
45. Mak LY, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. DNA polymerase inhibitors for treating hepatitis B: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(3):383-92.
46. Gracey DM, Snelling P, McKenzie P, Strasser SI. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B monoinfection. *Antivir Ther*. 2013;18(7):945-8.
47. Conti F, Vitale G, Cursaro C, Bernardi M, Andreone P. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in a patient with chronic hepatitis B monoinfection. *Ann Hepatol*. 2016;15(2):273-6.
48. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57(1):167-85.
49. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995;22(6):696-9.
50. Gish RG, Clark MD, Kane SD, Shaw RE, Mangahas MF, Baqai S. Similar risk of renal events among patients treated with tenofovir or entecavir for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(8):941-6; quiz e68.
51. Korean Association for the Study of the L. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(1):18-75.
52. Jung SK, Kim KA, Ha SY, Lee HK, Kim YD, Lee BH, et al. Tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for nucleos(t)ide analogue-naïve and nucleos(t)ide analogue-experienced chronic hepatitis B patients. *Clin Mol Hepatol*. 2015;21(1):41-8.
53. Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1738-48.
54. Xu LJ, Jiang Y, Liao RX, Zhang HB, Mao JF, Chi Y, et al. Low-dose adefovir dipivoxil may induce Fanconi syndrome: clinical characteristics and long-term follow-up for Chinese patients. *Antivir Ther*. 2015;20(6):603-11.

55. Vigano M, Brocchieri A, Spinetti A, Zaltron S, Mangia G, Facchetti F, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome in chronic hepatitis B monoinfected patients that reverted after tenofovir withdrawal. *J Clin Virol*. 2014;61(4):600-3.
56. Gomez Martinez MV, Gallardo FG, Pirogova T, Garcia-Samaniego J. Bone scintigraphy and secondary osteomalacia due to nephrotoxicity in a chronic hepatitis B patient treated with tenofovir. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33(2):103-5.
57. Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice. *J Viral Hepat*. 2012;19(6):377-86.
58. Marcellin P, Zoulim F, Hézode C, Causse X, Roche B, Truchi R, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B: a 3-year, prospective, real-world study in France. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(10):3072-83.
59. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011;140(1):132-43.
60. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Krastev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci*. 2015;60(5):1457-64.
61. Daude M, Rostaing L, Saune K, Lavayssiere L, Basse G, Esposito L, et al. Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2011;91(8):916-20.
62. Tsai M-C, Chen Y-T, Chien Y-S, Chen T-C, Hu T-H. Hepatitis B virus infection and renal transplantation. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2010;16(31):3878.
63. Ridruejo E. Antiviral treatment for chronic hepatitis B in renal transplant patients. *World J Hepatol*. 2015;7(2):189-203.
64. Levitsky J, Doucette K, Practice ASTIDCo. Viral hepatitis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:147-68.
65. Park J, Jung KS, Lee HW, Kim BK, Kim SU, Kim DY, et al. Effects of Entecavir and Tenofovir on Renal Function in Patients with Hepatitis B Virus-Related Compensated and Decompensated Cirrhosis. *Gut Liver*. 2017;11(6):828-34.
66. Kapar C., Atasoy A., Suleymanova V., Işık A., Karahan L., Akyüz F., et al., editors. Kronik hepatit B'de tenofovir disoproksil fumarat: Artık daha yaşlı komorbiditeleri fazla

hastalara veriliyor ve yan etkileri artıyor. 12 Ulusal Hepatoloji Kongresi; 01.05..2019 - 05.05.2019; Antalya.

67. Wang M, Da Y, Cai H, Lu Y, Wu L, Jia J. Telbivudine myopathy in a patient with chronic hepatitis B. Int J Clin Pharm. 2012;34(3):422-5.

