

NAİF KRONİK HEPATİT B HASTALARININ BİR YILLIK 245 MG/GÜN TENOFOVİR DİSOPROKSİL FUMARATE TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Nazlım Aktuğ Demir,¹ Servet Kölgeliler,² Lütfi Saltuk Demir,³ Şua Sümer,⁴ Nebahat Dikici,⁵ Serap Özçimen,⁵ Ahmet Çağkan İnkaya⁶

¹ Adıyaman Üniversitesi Adıyaman Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adıyaman

² Adıyaman Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Adıyaman

³ Konya Halk Sağlık Müdürlüğü, Konya

⁴ Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Konya

⁵ Konya Numune Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Konya

⁶ Hacettepe Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, kronik hepatit B (KHB) tanısı konularak 245 mg/gün tenofovir disoproksil fumarat (TDF) tedavisi başlanan 201 hastanın 48 haftalık tedavi yanıtı değerlendirildi.

Materyal ve Metod: Çalışmamız retrospektif olarak, 1 Ocak 2010-31 Aralık 2011 arasında Adıyaman Devlet Hastanesi, Adıyaman 82. yıl Devlet Hastanesi, Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 201 naif KHB hastası üzerinde yapıldı. Biyopsi endikasyonu American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) kriterlerine göre konuldu. Hastaların bilgilerinin kayıt edildiği hasta izlem formları retrospektif olarak tarandı. Veriler SPSS 16.0 programına girildi, istatistiki değerlendirmede kategorik verilerin analizinde ki-kare testi, sürekli verilerin analizinde T testi, Mann Whitney U testi yapıldı. Tekrarlı ölçümlerin analizinde tekrar ölçümlerde varyans analizi testi sonrası anlamlı çıkan gruplarda işaretili sıra testi ile analiz edildi. p değeri 0,05'ten küçük olanlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastalarımızın 138'i (%68,7) erkek, 63'ü (%31,3) kadın, yaş ortalaması 39,9±12,5 idi. Seksen

sekizinde (%43,8) HBeAg pozitif, 113'ünde (%56,2) Anti-HBe pozitif. Hastaların ortalama HBV DNA değeri: 52920000 (6032800-34x109) IU/ML, ortalama Alanin Aminotransferaz (ALT) değeri: 98,0 (14,0-665,0) u/l olarak saptandı. Tedavinin 24. haftasında HBeAg pozitif hastaların %57'sinde, negatif hastaların %69,5'inde, 48. haftasında ise HBeAg pozitif hastaların %81,3'ünde, negatif hastaların %89'unda HBV DNA düzeyleri 400 copy/ml'nin altında saptandı. Tedavinin 24. haftasında HBeAg pozitif hastaların %64,4'ünde negatif hastaların %67,3'ünde, 48. haftasında HBeAg pozitif hastaların %83'ünde, negatif hastaların %79'unda ALT normalizasyonu saptandı. ALT, HBV DNA değerlerinin tedavi ile düştüğü, düşüşün istatistiki olarak anlamlı olduğu saptandı. Yan etki takibinde kreatinin, fosfor, kalsiyum, ALP değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi.

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda TDF tedavisinin etkili ve güvenli olduğunu düşünüyoruz ancak KHB tedavisinin uzun süreli tedavi olması nedeniyle TDF tedavisinin etkinliği ve yan etkisini belirlemede uzun süreli ve vaka sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, TDF, etkinlik, yan etki Nobel Med 2013; 9(2): 57-62

EVALUATION OF ONE YEAR RESPONSE OF TREATMENT NAIVE CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS TO 245 MG/DAY TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE

ABSTRACT

Objective: In this study treatment response of 201 chronic hepatitis B (CHB) patients to 245 mg/day tenofovir disoproxil fumarate (TDF) was evaluated upon 48th week of treatment.

Material and Method: This retrospective study included 201 treatment naive chronic hepatitis B patients who admitted to infectious diseases clinics of Adiyaman State Hospital, Adiyaman 82nd Year State Hospital and Selçuk University Selçuklu Medical Faculty between 01-Jan-2010 and 31-Dec-2011. Indication for biopsy was defined using American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) criteria. Patient charts were retrospectively reviewed. Data were entered to SPSS 16.0 package program. Regarding statistical evaluation chi square test was used for categorical variables, and T test, Mann Whitney U test was used for continuous variables. For analysis of repeated measurements variance analysis for repeated measures was used and significant groups were tested by signed rank test. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: One hundred thirty eight (68.7%) patients were males, 63 (31.3%) were females, and mean age was 39.9 ± 12.5 . HBeAg was positive in 88 (43.8%) and anti-HBe was positive in 113 (56.2%) patients. Median value for HBV DNA was 52920000 (6032800-34x10⁹) IU/mL, ALT was 98.0 (14.0-665.0) u/L. At 24th week HBV DNA level was below 400 copy/ml in 57% of HBeAg positive and 69.5% of HBeAg negative patients and at 48th week in 81.3% of HBeAg positive and 89% of HBeAg negative patients. At 24th week of treatment ALT level normalized in 64.4% of HBeAg positive and 67.3% of HBeAg negative patients and at 48th week in 83% of HBeAg positive and 79% of HBeAg negative patients. ALT, and HBV DNA values significantly decreased relative to controls. Follow up did not reveal any significant change in creatinine, phosphor, calcium and ALP values.

Conclusion: We conclude that TDF treatment was effective and safe during follow up. Because long term treatment is needed for CHB, more long term studies with big sample sizes are needed to determine effectiveness and side effects of tenofovir treatment.

Key Words: Chronic hepatitis B, TDF, effectiveness, adverse effects *Nobel Med* 2013; 9(2): 57-62

GİRİŞ

Kronik hepatit B, kronik karaciğer hastalıklarının dünyadaki en yaygın nedenlerinden birisidir.¹ Dünya genelinde 2 milyardan fazla kişi HBV ile enfektir ve bunlardan 350-400 milyondan fazla sayıda kişide KHB gelişmektedir.^{2,3} Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu halen ülkemizde ve dünyada yaygın olarak görülmekte olup kronikleşen viral hastalıkların başında gelmektedir.^{2,4} KHB enfeksiyonu inaktif taşıyıcılıktan, siroz ve hepatosellüler karsinomayı (HSK) içine alan geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir.⁵

HBV enfeksiyonunu takiben KHB gelişme riski yaş başta olmak üzere bazı faktörlere bağlı olarak değişir. Risk, HBeAg pozitif anneden doğan bebeklerde %90, infantlarda ve 5 yaş altı çocuklarda %25-30 iken erişkinlerde %5'in altındadır.⁶

KHB'de tedavinin amaçları HBV replikasyonunun kalıcı olarak baskılanması ve karaciğer hasarının hafifletilmesidir. Tedavide esas hedef ise siroz ve HSK'nin önlenmesidir.^{7,8} Tedavi ile Alenin Aminotransferaz (ALT) normalizasyonu, HBV DNA kaybı, HBeAg kaybı veya serokonversiyonu ve karaciğer histolojisinde iyileşme görülebilmektedir.^{9,10}

KHB enfeksiyonu tedavisinde onay almış 7 ilaç bulun-

maktadır; lamivudin (LAM), interferon alfa (IFN- α), adefovir dipivoksil (ADV), pegileinterferon alfa (peg IFN- α), entekavir (ETV), telbivudin (LdT) ve tenofovir disoproksil fumarat (TDF).¹¹ Hastanın HBeAg durumu tedavi endikasyonu ve süresini belirlemede önemlidir.¹²

AASLD ve European Association for the Study of the Liver (EASL) kılavuzlarına göre önerilen potent bir antiviral ilaç olan TDF, 2001 yılından beri Human immunodeficiency virus (HIV) tedavisinde kullanılan nükleotid analogudur. KHB tedavisinde 2008 yılında Food and Drug Administration'dan (FDA) onay almıştır.^{6,8,13,14} TDF ön ilaç olan tenofovir disoproksil fumarat tuzudur. TDF oral yolla alındıktan sonra absorbe edilir ve bir nükleotid monofosfat analogu olan tenofovire dönüştürülür. Tenofovir daha sonra T hücrelerinde iki fosforilasyon reaksiyonu sonucu hücresel enzimlerle zorunlu bir zincir sonlandırıcısı olan etkin metaboliti tenofovir difosfata dönüştürülür. Tenofovir difosfatın hücre içi yarı ömrü, aktive periferik kan mononükleer hücrelerinde 10 saat, dinlenme halindeki periferik kan mononükleer hücrelerinde ise 50 saattir.¹⁵ Tenofovir difosfat doğal deoksiadenozin 5 trifosfat substratı ile yarışarak HBV polimeraz aktivitesini inhibe eder.¹² DNA içine girdikten sonra DNA zincirini sonlandırır.^{12,15}

245 mg tenofovir disoproksil fumarata eşdeğer 300 →

mg/lık tb günde tek doz şeklinde uygulanmaktadır.^{6,12,15} Kreatinin klirensi 50 mL/dak. altında olanlarda doz ayarlaması yapılmalıdır.^{6,15} Fakat bazı araştırmacılar böbrek yetmezliğinde kullanılmamasını önermektedir. KHB'ye bağlı dekompanze karaciğer hastalığı olan kişilerde iyi tolere edilir.¹²

TDF kullanımına bağlı bildirilen yan etkiler baş ağrısı (%13), nazofaranjit (%10), bulantı (%9), yorgunluk (%8), karın ağrısı (%7), diyare (%7), sırt ağrısı (%7) ve halsizliktir (%6). Ciddi yan etki olarak %1 oranında ALT alevlenmesi ve %1'in altında trombositopeni görülebilir.^{12,14} Yapılan klinik çalışmalarda 3 yıllık takipte HBV ile infekte hastalarda TDF kullanımına bağlı nefrotoksisite bildirilmemiştir.¹² Fakat HIV infekte hastalarda TDF kullanımına bağlı, Fanconi Sendromu olarak bilinen proksimal renal tübüler hasar ile karakterize metabolik asidoz, hipofosfatemi ve glikozüri bildirilmiştir.^{16,17} Tedavi hemen sonlandırılırsa nefrotoksisite genellikle geri dönüşümlüdür. HIV infekte hastalarda TDF kullanımına bağlı nefrotoksisite gelişmesi nedeniyle HBV ile infekte hastalar da bu yan etkiler yönünden takip edilmelidir. TDF kullanımı sırasında nefrotoksik ajan kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.¹² Günümüzde uzun süreli TDF tedavisi alan HIV infekte hastalarda kemik dansite kaybı ve osteomalazi bildirilmiştir.¹⁶

Bu çalışmada, 201 TDF tedavisi alan naif KHB hastasının 48 haftalık tedavi yanıtı değerlendirildi.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma retrospektif olarak 1 Ocak 2010-31 Aralık 2011 tarihleri arasında Adıyaman Devlet Hastanesi, Adıyaman 82. yıl Devlet Hastanesi ve Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniklerine başvuran 201 naif KHB hastası üzerinde yapıldı. Hastalara biyopsi endikasyonu 2009 AASLD kriterlerine göre konuldu. Karaciğer biyopsisi sonucunda KHB tespit edilen ve Sağlık Uygulama Tebliği Protokollerine uygun olan hastalara TDF 245 mg/gün tedavisi başlandı. Daha önce KHB tedavisi almayan, 18 yaş ve üzerinde olan, karaciğer biyopsisi yapılmasına kontrendikasyon oluşturan bir durumu bulunmayan, gebe-emzirme döneminde olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, adresi, telefon numaraları, vücut kitle indeksi (BMI), mesleği, aile öyküsü, altta yatan hastalıkları, semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuvar değerleri (trombosit, lökosit, hemoglobin, PT, APTT, HBsAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HCV, Anti-HDV, HBV DNA, ALT, aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin, fosfor, kalsiyum, alkalen fosfataz (ALP), alfa- fetoprotein (AFP), al-

bumin, radyolojik bulguları (üst batin USG), patoloji sonuçları (karaciğer biyopsi fibrozis ve HAİ değerleri) ve tedavi protokollerinin kayıtlı olduğu hasta izlem formları retrospektif olarak tarandı.

Hastaların verileri tetkikleri SPSS 16.0 programına girildi ve istatistiki değerlendirmede kategorik verilerin analizinde ki-kare testi, sürekli verilerin analizinde T testi ve Mann Whitney U testi yapıldı. Tekrarlı ölçümlerin analizinde tekrar ölçümlerde varyans analizi testi sonrası anlamlı çıkan gruplarda işaretli sıra testi ile analiz edildi. p değeri 0,05'ten küçük olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışma için hastalardan yazılı onam formu ve etik kurul onayı alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 201 naif KHB hastasının 138'i (%68,7) erkek, 63'ü (%31,3) kadın olup genel yaş ortalaması 39,9±12,5 idi. Yüz kırk dokuz hastanın (%74,1) aile öyküsü mevcuttu (Tablo 1).

Hastaların 88'inde (%43,8) HBeAg pozitif iken, 113'ünde (%56,2) Anti-HBe pozitif idi. Hastaların ortalama HBV DNA değeri: 52920000 (6032800-34x10⁹) IU/mL, ALT değeri: 98,0 (14,0-665,0) u/l olarak saptandı.

Hastaların karaciğer biyopsi patoloji sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Hastaların takiplerinde tedavi ile ALT ve HBV DNA değerlerinin belirgin düştüğü ve bu düşüşün istatistiki olarak anlamlı olduğu saptandı. İlacın yan etki takibinde kreatinin, fosfor, kalsiyum, ALP değerlerinde tedavi sırasında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 3).

Çalışmamızda HBeAg pozitif ve negatif hastalarda 48 haftalık TDF 245 mg/gün kullanımı esnasında 0, 4, 12, 24 ve 48 haftalarda yapılan tetkiklerinde HBV DNA düzeylerinde bir önceki kontrole göre belirgin olarak düşme tespit edildi ve bu düşüş istatistiki olarak anlamlı idi. Hastaların takiplerinde tedavinin 24. haftasında HBeAg pozitif hastaların %57'sinde ve HBeAg negatif hastaların %69,5'inde, tedavinin 48 haftasında ise HBeAg pozitif hastaların %81,3'ünde, HBeAg negatif hastaların %89'unda HBV DNA düzeyleri 400 copy/ml'nin altında saptandı (Tablo 4).

Çalışmamızda HBeAg pozitif ve negatif hastalarda 48 haftalık TDF 245 mg/gün kullanımı esnasında 4, 12, 24 ve 48 haftalarda yapılan tetkiklerinde ALT düzeylerinde belirgin olarak düşüş tespit edildi ve bu düşüş istatistiki olarak anlamlı idi. Hastaların takiplerinde tedavinin 24. haftasında HBeAg pozitif hastaların %64,4'ünde ve →

**NAİF KRONİK HEPATİT B
HASTALARININ BİR YILLIK
245 MG/GÜN TENOFOVİR
DİSOPROKSİL FUMARATE
TEDAVİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri		
	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	138	68,7
Kadın	63	31,3
Vücut Kitle İndeksi (BMI)		
0-18,0	7	3,5
18,1-25	128	63,7
25,1-30,0	66	32,8
Aile öyküsü		
Var	149	74,1
Yok	52	25,9

Tablo 2: Hastaların karaciğer biyopsi patoloji sonuçları		
	Sayı	Yüzde (%)
Evre		
Evre 1	3	1,5
Evre 2	121	60,2
Evre 3	60	29,8
Evre 4	9	4,5
Evre 5	8	4,0
Histolojik Aktivite İndeksi		
0-4	33	16,4
5-8	127	63,2
9-12	38	18,9
13 ve üstü	3	1,5

HBeAg negatif hastaların %67,3'ünde, tedavinin 48. haftasında ise HBeAg pozitif hastaların %83'ünde, HBeAg negatif hastaların %79'unda ALT normalizasyonu saptandı. Tedavinin 48. haftasında hastalarımızın ALT değerleri 28 U/L¹³⁻⁷⁷ olarak tespit edildi (Tablo 5).

HBeAg pozitif 88 hastanın 1 tanesinde 48 haftalık tedavi sonrası Anti-HBe olduğu gözlenirken, hiçbir hastada HBsAg kaybı saptanmadı.

Hastaların genel olarak ilacı iyi tolere ettiği gözlemlendi. On iki hastada gastrointestinal şikayetler (karın ağrısı, bulantı, şişkinlik, mide ağrısı), bir hastada kaşıntı, bir hastada da baş ağrısı şikayeti saptandı ama hiçbir hastada bu yan etkiler tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar ciddi değildi.

TARTIŞMA

Dünyada karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden birisi kronik HBV enfeksiyonudur. Bu hastalar tedavi edilmediği takdirde siroz ve HSK gelişme riskine sahiptir. KHB'de tedavinin amacı bu komplikasyonları önlemektir.¹⁸ Nükleotid analoglarından olan TDF günümüzde KHB

tedavisinde düşük genotipik direnç oranı ve yüksek antiviral etkinliği nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. HIV/HBV koenfekte hastalarda ve lamivudine dirençli olgularda tedaviye yanıt ve viral supresyon açısından karşılaştırmalı çalışmalar mevcut iken monoinfekte KHB enfeksiyonlu olgularda TDF yanıt açısından karşılaştırıldığı gözlem çalışmaları sınırlı sayıdadır. Biz bu çalışmamızda, TDF 245 mg/gün tedavisi kullanan KHB enfeksiyonlu olguların 48 haftalık tedavi takiplerinde virolojik ve biyokimyasal sonuç parametrelerini inceledik.

Kronik hepatit B tedavisinde virolojik yanıt serum HBV DNA değerinin PCR ile saptanamayacak düzeylere inmesi ve tedavi başlangıcında HBeAg pozitif olan hastalarda HBeAg kaybı olarak tanımlanmaktadır.⁶ Tedavide hedef HBV replikasyonunu durdurmak ya da belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gelişimini önlemektir. Bu nedenle HBV DNA düzeyinin düşmesi ya da negatifleşmesi birincil hedef iken, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg negatifleşmesi ve Anti-HBe serokonversiyonu diğer hedefler arasındadır. Özellikle antiviral tedavinin sonlandırılması kararında HBeAg'nin negatifleşmesi önemli bir noktadır.¹⁹ Marcellin ve ark. çalışmasında TDF 245 mg/gün tedavisi başlanan hastaların yerine 4 hafta ara ile 48 hafta boyunca HBV DNA düzeyleri ölçülmüş.¹¹ Hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif hasta gruplarında HBV DNA düzeylerinde haftalar ilerledikçe belirgin düşüş tespit edilmiş. HBeAg negatif hastaların tedavinin 24. haftasında %85'inde, 48. haftasında %93'ünde HBV DNA düzeyleri 400 copy/ml altında saptanırken, HBeAg pozitif hasta grubunda bu oranlar 24. haftada %49, 48. haftada %76 olarak saptanmıştır. Liaw ve ark. çalışmasında TDF 245 mg/gün tedavisinin 12. haftasında hastaların %51,2'sinde, 48. haftada %70,5'inde HBV DNA düzeyleri 400 copy/ml altına düşmüştü.²⁰ Çalışmamızda HBeAg pozitif ve negatif hastalarda 48 haftalık TDF 245 mg/gün kullanımı esnasında 4, 12, 24 ve 48 haftalarda yapılan tetkiklerinde HBV DNA düzeylerinde bir önceki kontrole göre belirgin olarak düşme tespit edildi ve bu düşüş istatistiki olarak anlamlı idi. Hastaların takiplerinde tedavinin 24. haftasında HBeAg pozitif hastaların %57'sinde ve HBeAg negatif hastaların %69,5'inde, tedavinin 48 haftasında ise HBeAg pozitif hastaların %81,3'ünde, HBeAg negatif hastaların %89'unda HBV DNA düzeyleri 400 copy/ml'nin altında saptandı.

Daha önce HBeAg pozitif saptanan bir kişide HBeAg kaybı, HBeAg klirensi, daha önce HBeAg pozitif ve anti-HBe negatif olan bir kişide HBeAg kaybı ve anti-HBe pozitifliği ise HBeAg serokonversiyonu olarak tanımlanmaktadır.⁶ Marcellin ve ark. çalışmasında HBeAg pozitif 153 hastanın 32'sinde (%21) HBeAg serokonversiyonu görülmüştür.¹¹ Liaw ve ark. çalışmasında →

TDF 245 mg/gün tedavisi alan 45 hastanın 14'ü HBeAg pozitif imiş.²⁰ Bu hastalardan 3 tanesinde HBeAg kaybı ve anti-HBe serokonversiyonu saptanmıştır. Çalışmamızda HBeAg pozitif 88 hastanın 1 tanesinde 48 haftalık TDF 245 mg/gün tedavisi sonrası anti-HBe olduğu gözlemlendi. Ülkemizden naif KHB hastalarında TDF tedavisinin 48 haftalık verileri ilgili yapılmış çalışma yoktur. Diyarbakır Dicle Üniversitesinden yapılan Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2012'de yayınlanan bir posterde 96 haftalık TDF tedavisi ile HBeAg serokonversiyonu %6,7 olarak bildirilmiştir.²¹ Bu posterdeki HBeAg oranının diğer çalışmalara göre düşük olmasını da göz önüne alırsak çalışmamızdaki HBeAg serokonversiyon oranının düşük olması ülkemizde HBV genotipinin D olması ile ilişkilendirilebilir.

AASLD rehberinde biyokimyasal yanıt serum ALT düzeylerinin normal düzeye inmesi olarak tanımlanmaktadır.⁶

Marcellin ve ark. çalışmasında TDF 245 mg/gün tedavisinin 48. haftasında HBeAg negatif 250 hastanın 180'inde (%76) ALT normalleşmesi saptanmış ve ortanca ALT düzeyleri 33,7±15,22 IU/ml olarak tespit edilmiştir.¹¹ HBeAg pozitif hasta grubunda ise 176 hastanın 115'inde (%68) ALT normalleşmesi ve ortanca ALT düzeyleri 36,4±23,34 IU/ml olarak saptanmıştır. Liaw ve ark. çalışmasında TDF 245 mg/gün tedavisi alan 45 hastadan tedavi başlangıcında ALT seviyeleri normalin üst sınırından yüksek olan 26 hastanın 12'sinde (%46,2) tedavinin 48. haftasında ALT düzeyleri normalin üst sınırı seviyeleri veya altına düşmüştür.²⁰ Çalışmamızda hastaların takiplerinde tedavinin 24. haftasında HBeAg pozitif hastaların %64,4'ünde ve HBeAg negatif hastaların %67,3'ünde, tedavinin 48 haftasında ise HBeAg pozitif hastaların %83'ünde, HBeAg negatif hastaların %79'unda ALT normalizasyonu saptandı. Tedavinin 48. haftasında hastalarımızın ortanca ALT değerleri 28 U/L (13-77) olarak tespit edildi.

TDF 245 mg/gün kullanımına bağlı Fanconi Sendromu, böbrek yetmezliği, osteomalazi, kemik dansitesinde azalma görülebilmektedir. Bu yan etkiler genellikle HIV pozitif ve tenofovir disoproksil tedavisine başlamadan önce böbrek hastalığı olanlarda saptanmıştır.^{6,22} Liaw ve ark. TDF 245 mg/gün tedavisi alan 45 hastanın 4'ünde (%8,9) serum kreatinin değerinde bazal değere göre 0,5 mg/dl artış, 1 hastada (%2,2) serum fosfor düzeyinin 2 mg/dl altına düştüğü saptanırken, çalışmamızda olduğu gibi hastaların hiçbirinde alkalen fosfataz düzeyinde değişiklik saptanmamıştır.²⁰ Marcellin ve ark. TDF 245 mg/gün kullanan 426 hasta içeren çalışmada tedavinin 48. Haftasında hiçbir hastada renal toksisite görülmemiştir.¹¹ Çalış-

Tablo 3: Hastaların tedavi takibindeki laboratuvar değerleri						
	0	4 hafta	12 hafta	24 hafta	48 hafta	p
Kreatinin (mg/dl)	0,70 (0,30-1)	0,70 (0,40-1,2)	0,70 (0,40-1,10)	0,75 (0,30-7,0)	0,80 (0,40-1,20)	0,190
Kalsiyum (mg/dl)	9,3 (8,3-10,6)	9,3 (8,4-10,5)	9,3 (7,0-10,5)	9,4 (0,96-10,4)	9,4 (8,2-10,5)	0,073
Fosfor (mg/dl)	3,4 (2,9-4,2)	3,4 (2,2-4,3)	3,3 (2,2-4,2)	3,4 (2,6-4,2)	3,4 (2,1-4,9)	0,001
ALP	89,0 (3,0-175,0)	89,0 (45,0-175,0)	91,0 (42,0-168,0)	92,0 (42,0-169,0)	92,0 (45,0-177,0)	0,172
HBV DNA (IU/ml)	52920000 (6032800-34x109)	34567 (0-612x105)	2154 (0-2008000)	81 (0-204192)	0 (0-12680)	0,002
ALT (U/L)	98,0 (14,0-665,0)	61,0 (15,0-218,0)	42,5 (14,0-124,0)	34,5 (14,0-89,0)	28,0 (13,0-77,0)	0,001

ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alenin Aminotransferaz

Tablo 4: Tedavinin 24 ve 48. haftalardaki HBV DNA negatifleşme oranı		
24. hafta	HBeAg (+)	HBeAg (-)
HBV DNA <400 copy/ml	%57	%69,5
48. hafta	HBeAg (+)	HBeAg (-)
HBV DNA <400 copy/ml	%81,3	%89

Tablo 5: Tedavinin 24 ve 48. haftalardaki ALT normalizasyon oranı		
24. hafta	HBeAg (+)	HBeAg (-)
ALT <40 U/L	%64,4	%67,3
48. hafta	HBeAg (+)	HBeAg (-)
ALT <40 U/L	%83	%79

mamızda hastalarımızın takiplerinde ilacın yan etkilerini değerlendirebilmek amacıyla serum kreatinin, fosfor, kalsiyum ve ALP değerlerine bakıldı. Takip süresince anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

TDF 245 mg/gün kullanımına bağlı bildirilen yan etkiler baş ağrısı (%13), nazofaranjit (%10), bulantı (%9), yorgunluk (%8), karın ağrısı (%7), diyare (%7), sırt ağrısı (%7) ve halsizliktir (%6). Ciddi yan etki olarak %1 oranında ALT alevlenmesi ve %1'in altında trombositopeni görülebilir.^{12,14} Marcellin ve ark. çalışmasında TDF 245 mg/gün tedavisi alan HBeAg pozitif ve negatif 426 hastanın 1 yıllık tedavi sonunda sadece 5'i (%1) yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.¹¹ Hastaların %1'inde ALT alevlenmesi, %9'unda bulantı, %7'sinde karın ağrısı, %7'sinde diyare, %10'unda nazofaranjit, %8'inde yorgunluk saptanmış. Liaw ve ark. çalışmasında TDF 245 mg/gün tedavisi alan 45 hastanın 2'sinde (%4,4) rash, 1'inde (%2,2) kaşıntı, 3'ünde (%6,7) bulantı, 1'inde (%2,2) karında şişkinlik, 1'inde (%2,2) karın ağrısı, 1'inde (%2,2) miyalji, 1'inde (%2,2) asteni, 1'inde (%2,2) baş dönmesi saptanmış.²⁰ Çalışmamızda hastalarımızın genel olarak ilacı iyi tolere ettiği gözlemlendi. İki yüz bir hastayı içeren çalışmamızda hastaların 10'unda (%5) bulantı, 5'inde →

**NAİF KRONİK HEPATİT B
HASTALARININ BİR YILLIK
245 MG/GÜN TENOFOVİR
DİSOPROKSİL FUMARATE
TEDAVİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(%2,5) karın ağrısı, 5'inde (%2,5) diyare, 4'ünde (%2) karında şişkinlik, 1'inde (%0,5) baş ağrısı ve 1'inde (%0,5) kaşıntı tespit edildi. Bu yan etkilerin dışında başka yan etki saptanmadı. Yan etkilerin hiçbirisi tedaviyi kesmemizi gerektirecek derecede değildi.

Liaw ve ark. çalışmasında 48 haftalık TDF tedavisi sonunda hiçbir hastada HBsAg kaybı saptanmamıştır.²⁰ Marcellin ve ark. çalışmasında ise tedavinin 48. Haftasında HBeAg pozitif 158 hastanın 5'inde (%3,2) HBsAg kaybı görülürken, HBeAg negatif hastaların

hiçbirinde HBsAg kaybı saptanmamıştır.¹¹ Çalışmamızda 48 haftalık tedavi sonrasında hastalarımızın hiçbirinde HBsAg kaybı saptanmamıştır.

Sonuç olarak HBeAg pozitif ve HBeAg negatif KHB'li hastalarımızın 48 haftalık takiplerinde TDF 245 mg/gün tedavisinin etkili ve güvenli olduğunu gördük. Fakat KHB tedavisinin uzun süreli bir tedavi olması nedeni ile tedavi etkinliğini ve yan etki profilini belirlemede daha uzun süreli ve vaka sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

İ	İLETİŞİM İÇİN: Nazlım Aktuğ Demir, Adıyaman Üniversitesi Adıyaman Eğitim Araş. Hast. Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adıyaman naktugdemir@yahoo.com
✓	GÖNDERDİĞİ TARİH: 06 / 03 / 2012 • KABUL TARİHİ: 03 / 09 / 2012

KAYNAKLAR

1. Lok AS, McMahon BJ. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2001; 34: 1225-1241.
2. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virüsünün Moleküler Virolojisi, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds.) Viral Hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul 2007: 96-107.
3. Dienstag J. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 2008; 359: 1486-500.
4. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description, and diagnosis. In: Specter S.(eds.) Viral Hepatitis-Diagnosis, Therapy and Prevention. Humana Press, New Jersey: 1999: 35.
5. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. Hepatology 2007; 45: 1056-1075.
6. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009, American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2009; 3: 661-662.
7. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Uygulama kılavuzu Kronik Hepatit B. Hepatology 2007; 45: 507-539.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009; 50: 227-242.
9. Saltoğlu N. B Tipi Kronik Hepatitin Güncel Tedavisi, Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds.) Viral Hepatit 2005. Viral hepatitle savaşım derneği, İstanbul 2005: 214-232.
10. Nguyen MH, Keffe EB. Chronic hepatitis B and hepatitis C in Asian Americans. Rev Gastroenterol Dis 2003; 3: 125-134.
11. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008; 359: 23.
12. Jenh AM, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. Expert Rev. Anti Infect Ther 2010; 8: 1079-1092.
13. VIREAD®, package insert. Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA 2010
14. Balık İ, Yüksel Ö. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanıma Yeni Giren ve Girecek Olan Antiviraller, Tabak F, Balık İ (eds.) Viral Hepatit 2009. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul 2009: 117-123.
15. Eroğlu C. Hepatit B Virüsünde Antiviral Direnç (Tanımlar, Mekanizmalar, Sıklık) Köksal İ, Leblebicioğlu H (eds.) Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Bilimsel Tıp Ankara, 2009: 134-150.
16. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. Hepatology 2009; 185-195.
17. Gitman MD, Hirschwerk D, Baskin CH, Singhal PC. Tenofovir-induced kidney injury. Expert Opin Drug Saf 2007; 6: 155-164.
18. Yamazhan T. Kronik Hepatit B Tedavisinde Antiviral ile Uzun Vadeli Sonuçlar, Tabak F, Balık İ (eds.) Viral Hepatit 2009. Viral hepatitle savaşım derneği İstanbul, 2009: 31-44.
19. Usluer G. HBeAg Pozitif Hastalarda Tedavi, Köksal İ, Leblebicioğlu H (eds.) Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Bilimsel Tıp Ankara, 2009: 104-116.
20. Yun-Fan Liaw, I-Shyan Sheen, Chuan-Mo Lee, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Emtricitabine/ TDF, and Entecavir in Patients with Decompensated Chronic Hepatitis B Liver Disease. Hepatology 2011; 53: 62-73.
21. Ayaz C, Çelen KM, Bayan K, et al. Efficacy and Safety Tenofovir Dipivoxil Fumarate HBeAg Pozitif Patients with Chronic Hepatitis B. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Pp 09-041 Hepatol Int 2012; 6: 115-116.
22. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. Am J Kidney Dis 2002; 40: 1331-1333.