



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TENOFOVİR DİSOPROKSİL FUMARAT
TEDAVİSİ ALAN KRONİK HEPATİT B
HASTALARINDA RENAL TOKSİSİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sertaç VURĞUN

Antalya, 2019



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

TENOFOVİR DİSOPROKSİL FUMARAT TEDAVİSİ ALAN KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA RENAL TOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sertaç VURĞUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İnci SÜLEYMANLAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitim sürecim boyunca tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ender TERZİOĞLU olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine,

Bu çalışmayı yapma fırsatı veren, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki, etik anlamda bana yol gösterici olan ve yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. İnci SÜLEYMANLAR'a,

İstatistiksel analizler için yardımlarına başvurduğum Öğr. Gör. Dr. Deniz ÖZEL ERKAN'a teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
Grafikler Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Viral Hepatitler	5
2.2. Hepatit B Virüsü	5
2.2.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı	5
2.2.2. Hepatit B Virüsü Genom Yapısı ve Viral Proteinler	6
2.2.3. Hepatit B Virüsünün Replikasyonu	7
2.2.4. Hepatit B Virüsü Genotipleri	8
2.3. Hepatit B Epidemiyolojisi	9
2.3.1. Hepatit B Prevalansı	9
2.3.2. Hepatit B Virüsü Bulaşma Yolları	10
2.4. Hepatit B Patogenezi	12
2.5. Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik Ve Doğal Seyir	15
2.6. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı	19
2.7. Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi	22
2.7.1. Pegile İnterferon	23
2.7.2. Nükleozid Analogları	24
2.7.3. Nükleotid Analogları	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hastalar ve Hasta Grupları	29
3.2. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	34
4.1. HBV DNA Düzeyleri	35
4.2. Serum ALT Düzeyleri	39

4.3. Serum Kreatinin Düzeyleri	41
4.4. Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) Düzeyleri	43
4.5. BUN Düzeyleri	45
4.6. Serum Kalsiyum Düzeyleri	48
4.7. Serum Fosfor Düzeyleri	50
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	62
7. ÖZET	65
8. ABSTRACT	67
9. KAYNAKLAR	69
10. EKLER	80
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	80

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANOVA	Analysis Of Variance
Anti-HBc	Hepatit B Çekirdek Antikoru
Anti-HBe	Hepatit B E Antikoru
Anti-HBs	Hepatit B Yüzey Antikoru
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokörü
AST	Aspartat Aminotransferaz
BUN	Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)
CccDNA	Covalently Closed Circular DNA
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GFR	Glomerular Filtration Rate
GGT	Gama-Glutamil Transpeptidaz
HbA1c	Glikozillenmiş hemoglobin
HBcAg	Çekirdek Antijeni
HBeAg	Hepatit B E Antijeni
HBsAb	Hepatit B Yüzey Antikoru
HBsAg	Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	Hepatit B Virüsü
HCC	Hepatosellüler Karsinoma
HCV	Hepatit C Virüsü
HDV	Hepatit Delta Virüsü
HIV	Human Immunodeficiency Virus

HT	Hipertansiyon
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
LDH	Laktat Dehidrojenaz
ORF	Open Reading Frame (Protein Kodlayıcı Nükleik Asit Dizisi)
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PegIFN	Pegile İnterferon
PT	Protrombin Zamanı
PTH	Parathormon
RNA	Ribo Nükleik Asit
TDF	Tenofovir Disoproksil Fumarat

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Modifiye knodell (Ishak) skortlama sistemi	14
2.2. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri ve fazları	18
2.3. Hepatit B enfeksiyonunda serolojik testlerin yorumlanması	22
3.1. Katılımcıların HBV DNA düzeyine göre gruplandırılmış dağılımı	31
3.2. 36 aydan uzun süreli takip edilmiş olan hastaların gruplandırılmış dağılımı	32
4.1. Yan etkiler nedeniyle tedavi değişimi yapılan hastalar	34
4.2. HBV DNA takiplerinin değerlendirilmesi	38
4.3. Tüm hastalarda ALT düzeylerinin zamana bağlı değişimi	39
4.4. ALT düzeylerinin zamana bağlı değişikliğinin gruplar arasındaki farklılığı	41
4.5. Tüm hastalarda serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişimi	41
4.6. Serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişikliğinin gruplar arasındaki farklılığı	43
4.7. Tüm hastalarda hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişimi	43
4.8. Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişikliğinin gruplar arasındaki farklılığı	45
4.9. Tüm hastalarda BUN düzeylerinin zamana bağlı değişimi	45
4.10. BUN düzeylerinin zamana bağlı değişikliğinin gruplar arasındaki farklılığı	48
4.11. Tüm hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişimi	48

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.12. Serum kalsiyum düzeylerinin zamana baēlı deēişikliēinin gruplar arasındaki farklılıēı	50
4.13. Tüm hastalarda serum fosfor düzeylerinin zamana baēlı deēişimi	51
4.14. Serum fosfor düzeylerinin zamana baēlı deēişikliēinin gruplar arasındaki farklılıēı	52



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Hepatit B virüsünün yapısı	6
2.2. Hepatit B virüsü (HBV) genomik organizasyonu, viral transkriptlerin haritası ve proteinler	7
2.3. HBV genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı	8
3.1. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının şematik görünümü	30

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Tüm hastalarda ALT düzeylerinin zamana bağlı değişimi	39
4.2. Daha önce farklı bir antiviral tedavi almış hastalar ile farklı bir antiviral tedavi almamış olan hastalarda ALT düzeylerinin zamana bağlı değişimi	40
4.3. Tüm hastalarda serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişimi	42
4.4. Tüm hastalarda hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişimi	44
4.5. Tüm hastalarda BUN düzeylerinin zamana bağlı değişimi	46
4.6. Hipertansiyonu bulunan ve bulunmayan hastalarda BUN düzeylerinin zamana bağlı değişimi	47
4.7. Tüm hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişimi	49
4.8. Tüm hastalarda serum fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişimi	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde rutin tarama testleri içerisinde genellikle karaciğer fonksiyon testleri de bulunmaktadır. Bu nedenle asemptomatik hastalarda anormal karaciğer fonksiyon testleri sonuçları ile sıklıkla karşılaşılır (1). Bu testler için karaciğer fonksiyon testleri terimi yaygın olarak kullanılmasına karşın karaciğer patolojilerini değerlendiren testlerin çoğu, karaciğer fonksiyonunun doğrudan bir ölçümü olmadığından yanıltıcı olabilir. Bu testler sağlıklı bir karaciğere sahip kişilerde de anormal saptanabilir.

Serumda sıklıkla ölçülen karaciğer enzimleri; serum aminotransferazlar olan alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz, gama-glutamil transpeptidaz (GGT), 5'-nükleotidaz, laktat dehidrojenaz (LDH)'dir. Karaciğer hastalığı olanları karaciğer hastalığı olmayanlardan ayırmak için serum aminotransferazların, özellikle serum ALT düzeyinin erkeklerde 29 U/L ve kadınlarda 22 U/L üzerindeki değerleri için duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olduğu gösterilmiştir (2).

Anormal karaciğer fonksiyon testi mevcut olan bir hasta değerlendirilirken olası tüm nedenler gözden geçirilmelidir. Başlıca hepatik dolaşımı bozabilecek hemodinamik bozukluklar, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve steatohepatit, hepatotoksin maruziyeti (alkol ve ilaçlar dahil), amanita phalloides, amanita verna gibi mantarların tüketimi ve vinil klorür gibi endüstriyel kimyasallara maruziyet gibi olası nedenler açısından tüm hastalar değerlendirilmelidir. Viral hepatit için risk faktörleri arasında olan potansiyel parenteral riskler (örneğin, intravenöz ilaç kullanımı), hepatit için endemik bölgelere yolculuk ve viral hepatitli hastalar ile temas sorgulanmalıdır.

Hepatit B virüsü (HBV), hepadnavirüs ailesine ait çift iplikli bir DNA virüsüdür. HBV enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada 250 milyondan fazla HBV taşıyıcısının olduğu tahmin edilmektedir, bunların yılda yaklaşık 600.000'i HBV ile ilişkili karaciğer hastalığından ölmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, Türkiye HBV için orta düzeyde endemik ülkelerdendir. Epidemiyolojik çalışmalarda Türkiye'deki HbSAg seroprevalansının %2 ile %7 arasında değiştiği gözlenmiştir (3).

Akut HBV enfeksiyonunun tanısı, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), yüzey antikoru (HBsAb) ve hepatit B çekirdek antijenine karşı oluşan antikor (anti-HBc) tespitine dayanır.

Akut HBV enfeksiyonunda çoğu hasta için temel tedavi, destekleyici tedavidir. Akut HBV enfeksiyonuna bağlı karaciğer yetmezliği gelişme olasılığı %1'den azdır ve immünokompetan erişkinlerde kronik HBV enfeksiyonuna ilerleme olasılığı %5'ten azdır (4).

Kronik HBV enfeksiyonu, hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) altı aydan daha uzun süre devam etmesi olarak tanımlanır. Kronik HBV enfeksiyonunun yönetiminde gözetilmesi gereken klinik değişkenler (örneğin; karaciğer inflamasyonu ve/veya sirozu varlığı veya yokluğu), hastanın enfeksiyona karşı immünolojik yanıtı (örneğin; hepatit B antijen durumu), virolojik faktörler (örneğin; HBV viral yükü ve genotip) ve hastalığın ilerlemesi için risk faktörleri (örneğin; hastanın 40 yaşından büyük olması ve hepatosellüler karsinom aile öyküsü bulunması) gibi birçok faktör söz konusudur. Tedaviye başlama kararı öncelikle sirozun varlığına, serum ALT seviyesine ve HBV DNA seviyesine bağlıdır. Bununla birlikte; malignite, immunsupresif tedavi ve hamilelik gibi eşzamanlı koşulları olan hastalar için ek endikasyonlar vardır (5).

Antiviral tedavinin amacı, HBV DNA'nın baskılanması, başlangıçta HBeAg pozitif olan hastalarda HBeAg'nin ve HBsAg'nin negatifleşmesidir. Antiviral tedavi aynı zamanda kronik HBV'nin uzun vadeli komplikasyon riskini (karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom) ve HBV'nin diğer insanlara bulaşını azaltabilir.

Kronik HBV ilaçla tedavi stratejilerini tipik olarak pegile interferon (PEGIFN) ya da nükleosid, nükleotid analogları oluşturur. Ayrıca, HBV tedavisi için yeni stratejiler geliştirilmeye devam edilmektedir (6).

Tenofovir bir nükleotid analogudur ve 2008'den bu yana kronik Hepatit B'nin tedavisinde ülkemizde kullanılmaktadır, tedavi almamış hastalarda birinci basamak ve diğer nükleosid, nükleotid analoglarına (örneğin, lamivudin) ilaç direnci geliştirmiş olanlarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir.

Tenofovir'in, tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid olarak iki formülasyonu vardır. Tenofovir disoproksil fumarat'ın, böbrek fonksiyonları ve kemik mineral yoğunluğu üzerinde yan etkileri olduğu gösterilmiştir, ancak bu toksisitenin orta veya uzun vadede klinik açıdan önemli olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Mevcut bilgiler, tenofovir disoproksil fumarat kullanımının, idrarda düşük moleküler ağırlıklı proteinler, fosfat, ürik asit ve glukoz atılımını progresif olarak arttırabildiğini göstermektedir (7, 8, 9, 10). Tenofovir disoproksil fumarat kullanan hasta oranının artması ve uzun süreli kullanımıyla birlikte farklı tübüler anormalliklerin ciddiyeti ile birlikte Fanconi sendromunun da gelişebildiği gözlenmiştir (11). Her ne kadar tenofovir disoproksil fumarat kullanan hastalarda kronik böbrek hastalığına ilerleme nispeten nadir olsa da, büyük kohortlarla yapılan bazı çalışmalarda tenofovir disoproksil fumarat kullanımının kronik böbrek hastalığı için temel risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Ek olarak, tübüler disfonksiyona sekonder hiperfosfatüri kemik, böbrek ve düzenleyici hormonlar arasındaki etkileşimi değiştirerek kemik kaybına ve nadir de olsa Fanconi sendromunda gözlenen hipofosfatemik osteomalaziye de neden olabilir (9).

Bu nedenle artık çoğu hasta için, eğer mümkünse tenofovir disoproksil fumarat yerine tenofovir alafenamid kullanılması önerilmektedir. Başlangıçta tenofovir disoproksil fumarat tedavisi ile başlayan yaşlı hastalarda, böbrek yetmezliği veya osteoporoz için risk faktörleri olanlarda, tenofovir alafenamid'e geçilmesi önerilmektedir. Tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid ile karşılaştırıldığında tenofovir disoproksil fumarat hakkında daha fazla deneyim sahibi olunmasıyla birlikte, tenofovir alafenamidin tedavide eşit derecede etkili olduğu ve görece daha az renal toksisiteye ve kemik toksisitesine yol açtığını gösteren çalışmalar vardır (12, 13, 14).

Azalmış böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda ve dekompanse sirozu olan hastalarda tenofovir formülasyonu seçimi halen tartışılmaktadır.

Biz bu çalışmada, daha önce bir farklı bir antiviral tedavi almış ya da hiç tedavi almamış, poliklinik takiplerinde tenofovir disoproksil fumarat başlanmış, tedavisi halen devam eden veya herhangi bir nedenle tedavinin sonlandırılması gerekmiş kronik hepatit B hastalarını retrospektif olarak değerlendirdik.

Tenofovir disoproksil fumarat'ın renal toksisite yan etkisinin gerçek yaşam verilerini değerlendirebilmek amacıyla planlanmış bu retrospektif çalışmanın sonuçları ile bundan sonra bu ilacı alacak hastaların takiplerinin stratejisinin belirlenmesine katkıda bulunmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Viral Hepatitler

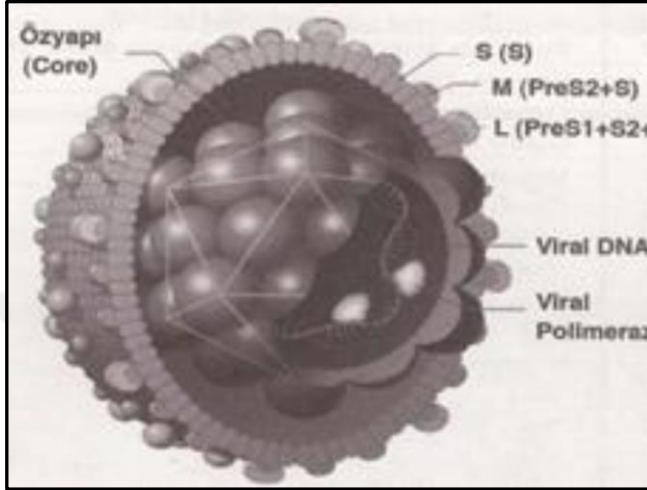
Viral hepatitler, birincil olarak karaciğeri tutan, ancak ekstrahepatik bulgulara da neden olabilen enfeksiyonlar olarak tanımlanmıştır. Viral hepatite neden olan başlıca beş virüs Hepatit A, B, C, D ve E virüsleridir. Ayrıca herpes simpleks virüsü, varicella zoster virüsü, Epstein-Barr virüsü, adenovirüs ve sitomegalovirüs enfeksiyonlarında da hepatit tablosu izlenebilir (15). Tüm virüs tiplerinde klinik, asemptomatik veya belirsiz bir klinikten fulminan veya akut mortal tabloya kadar geniş bir spektrumda izlenebilir. Özellikle kan ile bulaşan tipler olan HBV, HCV ve HDV enfeksiyonları subklinik persistan enfeksiyondan, kronik aktif hepatite, siroza ve hatta hepatosellüler karsinoma neden olabilirler (16).

2.2. Hepatit B Virüsü

2.2.1. Hepatit B Virüsünün Yapısı

HBV, Hepadnaviridae ailesinin Orthohepadnavirus cinsinde yer alan bir DNA virüsüdür. HBV yalnızca insanları ve şempanzeleri enfekte eder. Yaklaşık olarak 42 nm çapında olup, çift sarmallı DNA içeren yuvarlak ve zarflı bir virüstür. Hepatositlere olan yönelimi nedeniyle karaciğerde replike olur ve klinik olarak hepatit oluşturur (17, 18). Konak hücreden kazanılan lipid zarf üzerinde üç formda (büyük, orta, küçük) viral yüzey antijeni (HBsAg) taşır. Virüsün kapsid yapısı 27 nm çapında ve ikosahedral simetridedir. Çekirdek antijeni (HBcAg), yapısında viral genom ve polimeraz enzimini içerir. Hepatit B virüsü ile enfekte olan olguların serumlarında elektron mikroskopik incelemeyle büyüklük ve yapı olarak birbirine benzemeyen üç farklı partikül tespit edilmiştir (17, 19). Dane partikülleri olarak adlandırılan bu partiküller 42 nm (42-47 nm) çapında ve viral DNA genomunun kopyasını içeren tam virion yapısında enfeksiyöz partiküllerdir. Sferik (küresel) ve filamantöz (tübüler) partiküller 22 nm (17-25 nm) çapında nükleik asit içermeyen ve enfeksiyöz olmayan partiküllerdir. Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz partiküllerin tamamı HBsAg yüzey antijenine sahip olup,

immünojenik özelliktedir. Bu partiküllere karşı nötralizan antikorlar sentezlenmektedir. Aşı üretiminde enfeksiyöz olmayan ve HBsAg içeren partiküller kullanılmaktadır (20, 21). Hepatit B virüsünün şematik yapısı Şekil 2.1’de verilmiştir (22).

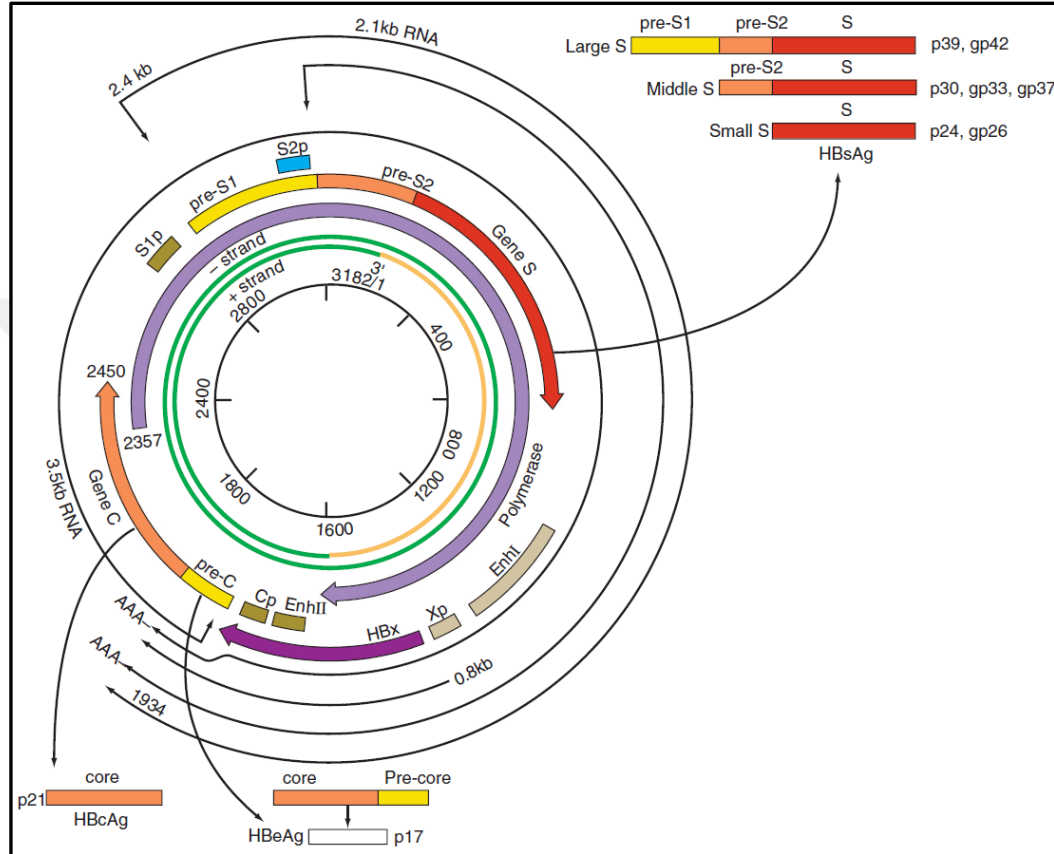


Şekil 2.1. Hepatit B virüsünün yapısı

2.2.2. Hepatit B Virüsü Genom Yapısı ve Viral Proteinler

Hepatit B virüsünün genom yapısını 3200 nükleotidden oluşan bir DNA molekülü oluşturur. DNA sarmalının yapısında 4 adet protein kodlayıcı nükleik asit dizisi (open reading frame / ORF) bulunur. Bunlar C, S, X, ve P olarak adlandırılmıştır. C geni (core veya nükleokapsid geni) 21.000 dalton büyüklüğündedir ve ana viral çekirdek yapısını veya nükleokapsid polipeptid yapılarını kodlamak ile görevlidir. Oluşan bu polipeptidler daha sonra birleşerek core antijenini (HBcAg) oluşturur. Bu antijeni oluşturan protein karboksi ucundan kırılarak 17.000 dalton büyüklüğünde virüsün ‘e’ antijenini (HBeAg) kodlayan proteinleri oluşturur. Nükleik asit dizisi içinde kısa yapıda olan pre-C (precore) dizileri başlangıç kodonu olarak işlev görür ve HBeAg öncüllerinin oluşumunu başlatırlar. S geni (surface geni) ise yapısında bulunan pre-S1, pre-S2 ve S gen bölgeleri ile yüzey antijenini (HBsAg) ve enfekte hastaların karaciğer dokusunda ve serum örneklerinde görülen diğer viral parçacıkları kodlar. P geni (polimeraz geni) tüm viral genomun yaklaşık yüzde 75’ini oluşturur. DNA polimeraz enzimini kodlama ile görevlidir. DNA polimeraz enzimi, revers transkriptaz yapısındadır. En küçük yapıda olan X geni ise 154 aminoasitten oluşan bir

polipeptid olan X proteinini kodlar. X proteini de HBV tarafından düzenlenen transkripsyonu aktive eder (23). Hepatit B virüsünün genomik organizasyonu, viral transkriptlerin haritası ve protein yapıları şematik olarak Şekil 2.2’de gösterilmiştir (19).



Şekil 2.2. Hepatit B virüsü (HBV) genomik organizasyonu, viral transkriptlerin haritası ve proteinler

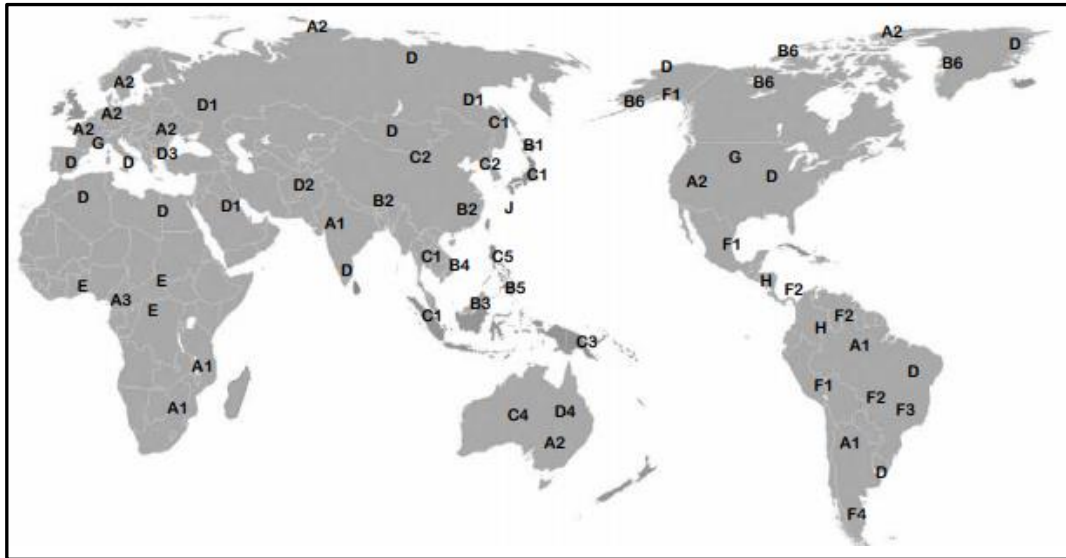
2.2.3. Hepatit B Virüsünün Replikasyonu

HBV bulaşı gerçekleştiikten sonra hepatositlere yönelimi olan HBV, hepatositlerin içine girer, sonrasında hepatosit sitoplazmasında zarfını ve kapsidini kaybeder, bunu takiben virüsün genomik yapısı hepatosit çekirdeği içerisine girer ve çekirdek içerisinde replikasyonu başlatır. Hepatit B virüsü, DNA yapısında bir virüs olmasına rağmen replikasyon için revers transkriptaz enzimini kullanır (18, 24). Replikasyon öncesinde viral DNA'ya ait kısmi çift sarmal yapı, tam çift sarmal hale gelir. HBV DNA'dan pregenomik RNA meydana getirilir ve revers transkriptaz enzimi karboksi ucundan RNA molekülüne bağlanarak

moleküle ait precore bölgesine uyan kısımdaki sinyal dizisini kullanarak kapsid proteinlerine bağlanır. RNA molekülü kapsidle çevrelendikten sonra revers transkriptaz enzimi ile HBV DNA sentezlenir ve böylece replikasyon tamamlanmış olur (25).

2.2.4. Hepatit B Virüsü Genotipleri

Hepatit B virüsüne ait reverse transkriptaz enziminin hata düzeltme aktivitesinin olmaması ve virüsün replikasyon sırasında oluşturduğu yüksek viral kopya sayısı nedeniyle farklı HBV genotipleri, subgenotipleri, mutant ve rekombinant virüsler oluşmaktadır (26). Yapılan moleküler incelemeler ile HBV'nin tüm genom dizisinin tamamının %8'inde veya S geninin %4'ünde farklılık izlenen varyantlar genotip olarak tanımlanmıştır. Yakın döneme kadar (A-H) olarak 8 genotip varlığı kabul edilirken, Vietnam ve Laos bölgesinde tanımlanan I genotipi ve Japonya'da tanımlanan J genotipi ile bu sayı 10'a çıkmıştır. Tanımlanmış olan bu genotipler de ayrıca 34 adet subgenotipe ayrılmıştır. Genotipler ve subgenotipler coğrafi farklılıklar gösterirler, klinik gidişin tahmini ve bazı tedavi yanıtları için yol gösterici olabilirler (27). Türkiye'de baskın genotip olarak D genotipi görülmektedir (28). HBV genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı Şekil 2.3'te gösterilmiştir (29).



Şekil 2.3. HBV genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı

2.3. Hepatit B Epidemiyolojisi

2.3.1. Hepatit B Prevalansı

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada yaklaşık 250 milyon HBV taşıyıcısının olduğu tahmin edilmektedir ve bunların yılda yaklaşık 600.000'i HBV'ye bağlı karaciğer hastalığından hayatını kaybetmektedir (30). Aşılama programlarının birçok ülkede yaygınlaşması ve düzenli uygulanması yeni Hepatit B enfeksiyonu insidansında düşmeye neden olsa da, HBV enfeksiyonu halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. HBV enfeksiyonun klinik sonuçları subklinik veya anikterik hepatitten, fulminan hepatite, siroza ve hepatosellüler karsinomaya kadar değişkenlik gösterir.

Dünyada bugüne dek yaklaşık iki milyar insanın hepatit B virüsü ile karşılaştığı ve halen yaklaşık 250 milyon insanın kronik taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir. Genel HBsAg pozitifliği prevalansının %3,6 olduğu rapor edilmiştir ancak coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Düşük prevalanslı bölgeler olan (ABD, Kanada, Batı Avrupa)'da bu oran %2'den az iken, orta prevalanslı bölgeler olan (Akdeniz ülkeleri, Japonya, Orta Asya, Orta Doğu)'da HBV prevalansı %2-7 arasında değişmektedir. Yüksek prevalanslı bölgeler olan (Batı Afrika, Güney Sudan)'da prevalans %8 ve üzerindedir (30, 31). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, Türkiye HBV için orta düzeyde endemik bir ülkedir. Epidemiyolojik çalışmalarda Türkiye'deki HBsAg seroprevalansının %2 ile %7 arasında değiştiği bildirilmiştir (3).

Dünyada yılda beş milyondan fazla yeni akut hepatit B vakası gelişmektedir. HBV akut hastalık olarak başlayıp iyileşebilir veya kronikleşebilir. Akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik olarak enfekte kalmaktadır. Akut HBV ye bağlı fulminan yetmezlik ise %1'den az görülmektedir. Kronik HBV gelişim riski HBeAg pozitif anneden doğan yeni doğanlarda %90 oranında görülmekteyken, 5 yaşın altında çocuklarda %25-30 ve yetişkinlerde %5'den daha azdır (32, 33).

2.3.2. Hepatit B Virüsü Bulaşma Yolları

Hepatit B virüsü (HBV), enfekte hastalardan bağışıklığı olmayan kişilere bulaşır. Hepatit B aşısı, dünya çapında bulaş riskini önemli ölçüde azaltmıştır. Farklı coğrafi bölgelerde, HBV bulaşma yolları farklılıklar gösterir. Yüksek prevalanslı bölgelerde anneden çocuğa bulaş baskın bulaşma şeklidir (34, 35). Orta prevalanslı bölgelerde özellikle erken çocukluk döneminde yatay geçiş izlenirken, düşük prevalanslı bölgelerde korunmasız cinsel ilişki, özellikle madde bağımlılığı ve steril olmayan enjektör kullanımı başlıca baskın bulaş şeklini oluşturur (36).

Anneden çocuğa bulaşma

Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olan annelerden doğan bebeklerin enfeksiyon oranı, doğumda hepatit B immünoglobulin ve hepatit B aşısı uygulanmayan bebeklerde yaklaşık %90 olarak gösterilmiştir (37). Anneden çocuğa geçiş intrauterin olarak, doğum esnasında veya doğumdan sonraki süreçte gerçekleşebilir. Ancak en sık bulaş doğum esnasında gerçekleşir. Doğumdan sonraki ilk 12 saat içerisinde yenidoğana uygulanacak olan pasif ve aktif immunizasyonun anneden bebeğe bulaş riskini %95'ten fazla azalttığı gösterilmiştir. Ancak uygun profilaksiye rağmen bulaş gerçekleşebilir. Annede HBV viral yükünün fazla olması ve HBeAg pozitifliğinin olması bulaş riskini arttırmaktadır. Bu nedenle HBV viral yükü yüksek annelerde anneye yönelik antiviral tedavi uygulanmasının bulaş riskini azaltabileceği tartışılmaktadır.

Emzirme

HBV'nin emzirme yoluyla bulaşma olasılığının düşük olduğu, özellikle doğum esnasında hepatit B immünoglobulin ve hepatit B aşısı uygulanan bebeklerde bulaş olasılığının neredeyse olmadığı gösterilmiştir (38, 39).

Kan transfüzyonu

Dünya Sağlık Örgütü kan transfüzyonu öncesinde donör kanında hem HBsAg, hem de hepatit B çekirdek antikoru (anti-HBc) ile tarama yapılmasını

önermektedir (40). HBsAg için donörlerin serolojik taraması yapılmasından sonraki süreçte kan transfüzyonu yoluyla HBV bulaş riskinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (41).

Cinsel Geçiş

Cinsel temas ile geçiş ortak bir HBV bulaş nedenidir. Eşcinsel kişiler, özellikle çok sayıda seks partneri bulunan kişiler ve seks işçileri ile temasta bulunan kişiler yüksek risk altındadır (42). Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde cinsel bulaşın en sık bulaş nedeni olduğu gösterilmişken (43), 2006 ve 2011 yılları arasında yapılan bir çalışmada çoğu yeni akut HBV vakasının intravenöz ilaç ve madde kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44).

Perkütan Yolla Geçiş

Perkütan yolla geçiş, genellikle ortak şırınga ve enjeksiyon iğnelerini kullanan ilaç ve madde kullanıcıları arasında gerçekleşmektedir. 59 ülkeden toplanan verileri değerlendiren bir sistematik yeniden gözden geçirme çalışmasının sonuçlarına göre 2010 yılında tüm dünyada 6,5 milyon anti-HBc pozitifliği olan ve 1,2 milyon HBsAg pozitifliği olan ilaç ve madde kullanıcısının olduğu tahmin edilmektedir (45). İlaç ve madde kullanımı dışında akupunktur, dövme ve vücut pirsingi gibi bazı uygulamalar da HBV bulaşı ile ilişkilendirilmiştir (42).

Hastane Enfeksiyonu

HBV hastanelerde ve sağlık kuruluşlarında da bulaşabilir. Bulaşma genellikle hastadan hastaya veya hastadan sağlık personeline, kontamine aletler ve iğneler ile kaza ile bulaş şeklinde olmaktadır. Sağlık personeline bulaş, aşı ile immunizasyon ve bağışık olmayan kişiler için proflaksi kullanılması ile önemli ölçüde azalmıştır. Nadir de olsa bulaş, Hepatit B taşıyıcısı olan bir sağlık personelinden, bağışık olmayan bir hastaya geçiş şeklinde de olabilir.

Transplantasyon Alıcıları

Solid organ transplantasyonu ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında HBV enfeksiyonu bulaşma riski mevcuttur. Özellikle HbsAg pozitif donörlerden, anti-HBs negatif alıcılara transplantasyon ciddi klinik sonuçlara yol açabilir. Solid organ alıcıları arasında nakil sonrası HBV enfeksiyonu riski en yüksek grup ise karaciğer alıcılarıdır (46). Bununla birlikte böbrekler gibi ekstrahepatik organlar ve hatta HBsAg pozitif donörlerden kornea gibi avasküler dokular alan hastalarda da HBV bulaşı olabileceği gösterilmiştir (47, 48).

Diğer Bulaşma Şekilleri

Hem yetişkinler hem de çocuklar, cilt ve mukoza zarlarındaki küçük hasarlar ile virüs temasına maruz kalarak HBV enfeksiyonuna maruz kalabilirler. HBV'nin insan vücudu dışında uzun süre yaşayabilmesi nedeniyle (49) diş fırçaları, tıraş makineleri, kullanılmış tıraş jiletleri ve oyuncaklar gibi kanla temas etmiş olabilecek eşyalarla temas ile de bulaş gerçekleşebilir. Hepatit B taşıyıcılarının çeşitli vücut salgılarında HBV DNA tespit edilmiş olsa da kan veya semen dışında vücut sıvıları yoluyla bulaş olduğuna dair kesin kanıtlar yoktur.

2.4. Hepatit B Patogenezi

Hepatit B virüsü ile ilişkili karaciğer hasarının patogenezi, temel olarak immun aracılı mekanizmalar ile ilişkilidir. Ancak nadiren HBV, doğrudan sitotoksik etkiler ile karaciğer hasarına neden olabilir.

Hem doğal hem de kazanılmış immun yanıt, HBV enfeksiyonuna karşı yanıtta rol oynar. Ancak özellikle T hücre aracılıklı immun yanıt, HBV enfeksiyonunu sınırlamak amacıyla oluşturduğu yanıt ile birlikte karaciğer hasarının gelişmesinde önemlidir. HBV ilişkili karaciğer hasarının temel nedeninin sitotoksik T hücre aracılı lizis ile ilgili olduğu düşünülmektedir (50). Yeni doğanların bağışıklık sistemleri iyi gelişmediği için yüksek viremi olmasına rağmen akut hepatit tablosunun oluşmadığı ve enfeksiyonun yüksek oranlarda kronikleştiği bilinmektedir. Erişkin yaşlarda virüsle karşılaşıldığında ise güçlü bir hücresel bağışıklık yanıtı sonucunda akut hepatit tablosu izlenmektedir. Fulminan hepatit tablosunda düşük viral yüke rağmen yaygın hepatosit nekrozundan

sorumlu olan da bu güçlü bağıklık yanıtıdır (51). HBV genellikle direkt hücre hasarına neden olan sitopatik bir virüs değildir. Kronik hepatit B hastalarının çoğunda viral yük ile karaciğer hasarının şiddeti arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Ancak, karaciğer nakli sonrası tekrarlayan hepatit B enfeksiyonu gerçekleşen bazı olgularda viral yük çok yüksek olduğunda nadiren görülen bir karaciğer hastalığı şekli olan fibrozan kolesistatik hepatitte olduğu gibi doğrudan virüs ilişkili sitopatik karaciğer hasarı meydana gelebilir (52).

Kronik hepatit B enfeksiyonunda $CD4^+$ T helper hücreler ve plazma hücrelerinin çoğunluğunu oluşturduğu yoğun mononükleer hücreler portal alanları infiltre eder. Parankimde ve portal alana ait bağ dokusu sınırındaki hepatositlerin ilerleyici hasarı ve lenfositik infiltrasyonun bir sonucu olarak interface hepatit tablosu oluşur ve ilerleyici bağ dokusu artışı ile fibrozis gelişir (53).

Hepatit B enfeksiyonu tanısında ve takibinde patolojik değerlendirmeler için fibrozis ve hastalık aktivite derecesini gösteren çeşitli skrolama sistemleri oluşturulmuştur. Bunlar; Knodell skrolama sistemi, Scheuer skrolama sistemi, Metavir skrolama sistemi ve Modifiye Knodell (Ishak) skrolama sistemleridir (53). Günümüzde en sık kullanılan, Modifiye Knodell (Ishak) skrolama sistemidir. Modifiye Knodell (Ishak) skrolama sistemi Tablo 2.1.'de gösterilmiştir (53).

Tablo 2.1. Modifiye knodell (Ishak) skrolama sistemi

	Skor
A. Periportal veya periseptal interface hepatitis	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif / orta derecede (fokal portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Şiddetli (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanlarda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral köprüleşme	5
Panasiner ve multiasiner nekroz	6
C. Fokal litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmede birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanları tümü	3
Şiddetli, portal alanların tümü	4
E. Fibrozis	
Firozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal ve aynı zamanda porto-sentral köprüleşmeler	4
Belirgin porto-portal ve porto-sentral köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

2.5. Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik Ve Doğal Seyir

Hepatit B virüsü enfeksiyonunun klinik bulgularının spektrumu akut ve kronik hastalık sürecinde farklılık gösterir. Akut evrede, belirtiler subklinik, anikterik hepatit ve fulminan hepatite; kronik evrede asemptomatik taşıyıcılıktan, kronik hepatite, siroza ve hepatosellüler karsinoma kadar değişiklik gösterebilir. Ekstrahepatik bulgular ise hem akut enfeksiyonda, hem de kronik enfeksiyonda görülebilir.

Akut HBV enfeksiyonunda hastaların %70'inde subklinik ve anikterik hepatit izlenirken yaklaşık %30'unda ikterik hepatit izlenir. Diğer hepatit virüsleri ile koenfeksiyon veya altta yatan farklı bir kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda klinik daha şiddetli olabilir (54). Fulminan hepatit sık değildir, hastaların yaklaşık %0,1 ile %0,5'inde görülür. Ancak, fulminan hepatitte mortalite oranı %75'in üzerindedir ve yaşla birlikte artar (17).

HBV ile temas sonrasında kuluçka süresi bir ile dört ay arasındadır. Prodromal dönemde konstüsyonel semptomlar, anoreksi, bulantı, sağ üst kadranda hassasiyeti ve ikter izlenebilir. Semptomlar ve ikter genellikle bir ile üç ay içerisinde kaybolur ancak bazı hastalarda serum aminotransferaz konsantrasyonunun normalleşmesinden sonra dahi uzun süreli halsizlik olabilir.

Akut dönemde yapılan laboratuvar testlerinde alanin ve aspartat aminotransferaz yüksekliği izlenebilir. Tipik olarak ALT, AST'den daha yüksektir ve 1000 ile 2000 U/L'ye kadar yükselebilir. Serum bilirubin değerleri, anikterik hepatitli hastalarda normal izlenebilir. Protrombin zamanı (PT) prognoz en iyi göstergesidir.

İyileşen hastalarda, serum aminotransferazlar genellikle bir ile dört ay içerisinde normale döner. Altı aydan uzun süren serum ALT düzeyi yüksekliği hastalığın kronikleşebileceğine işaret eder.

Akut HBV enfeksiyonunda çoğu hasta için temel tedavi destekleyici tedavi ve izlemdir. Ek olarak temasa maruz kalmış kişilerde enfeksiyonu önlemek için uygun önlemler alınmalıdır. Akut HBV enfeksiyonunda fulminan hepatit B olasılığının çok düşük olması ve kronik HBV enfeksiyonuna ilerleme olasılığının %5'in altında olması nedeniyle rutin antiviral tedavi önerilmemektedir.

Kronik HBV enfeksiyonu, hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) altı aydan daha uzun süre devam etmesi olarak tanımlanır. Çoğu hasta akut dönemi asemptomatik geçirir. Bu hastaların büyük çoğunluğu tesadüfen yapılan kan tetkikleri sonucunda tanı alır. Hastalarda konstüsyonel semptomlar, anoreksi, bulantı, sağ üst kadran hassasiyeti, kas eklem ağrıları gibi spesifik olmayan şikayetler olabilir. Hastalık devam eder ise siroza ilerleyebilir. Sirozun kompanse aşamasında halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, şişkinlik, hazımsızlık, kilo kaybı, ishal, konstipasyon, ciltte morarmalar, kaşıntı görülebilir. Kadın hastalarda menstürel düzensizlikler izlenebilir. Bu hastalarda, D vitamini eksikliği ve hipokalsemi sonucu osteoporoz gelişimi izlenebilir. Dekompanse siroz gelişen hastalarda asit, özefagus varis kanaması, hepatik ensefalopati görülebilir. İlk gelişen bulgu genellikle asittir. Asite bağlı spontan bakteriyel peritonit ve karın ağrısı görülebilir. Yine asite bağlı olarak, karın şişliği, nefes darlığı, solunum problemleri gelişebilir. Fizik muayenede sklera ve ciltte sarılık bulguları, ciltte solukluk, spider anjiom, gelişen kolletarallere bağlı karın ön duvarında venöz yapılarda belirginleşme, çomak parmak, palmar eritem, tenar-hipotenar atrofi, jinekomasti, splenomegali gibi bulgular saptanabilir. Ekstrahepatik bulgular olan artrit, dermatit, glomerulonefrit, papuler akrodermatit, polyarteritis nodosa, kryoglobulinemi ve polymyalgia romatika izlenebilir (55).

Kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun doğal seyri, virüs replikasyonu ile konakçı immün yanıtı arasındaki etkileşime göre 5 ayrı dönemde incelenebilir (56).

Faz 1

Daha önceki dönemlerde 'immun toleran' faz olarak adlandırılan fazdır. Konak immün sistemi bu evrede HBV replikasyonuna karşı yanıt geliştirmez. Karaciğerde inflamasyon minimal düzeydedir ve siroza ilerleyiş nadiren izlenir. Perinatal veya yenidoğan döneminde karşılaşma olmuş ise bu faz daha uzun (10 ile 40 yıl), çocukluk döneminde karşılaşma olmuş ise nispeten daha kısa (15 ile 20 yıl) sürer. Serokonversiyon sıklıkla puberte yaşları civarında gelişir. Perinatal ya da yeni doğan döneminde karşılaşmışsa bu faz daha uzun (10-40 yıl), bulaştırıcılık daha yüksek ve serokonversiyon daha geçtir. HBV ile erişkin

döneminde karşılaşılmışsa bu faz ya hiç yoktur veya 1 ay ile 4 ay gibi kısa bir dönem sürer (57). Bu fazda spontan HBeAg kaybı oranı oldukça düşüktür. Bu hastalar HBV viral yükünün yüksek olması nedeniyle yüksek oranda bulaştıracıdır (56). Bu dönem genellikle iyi seyirli olduğundan tedavi önerilmez (58).

Faz 2

Daha önceki dönemlerde ‘immun klirens’ fazı olarak adlandırılan fazdır. Bu dönemde virüs yapısında oluşan bazı değişiklikler, immun sistemin maturasyonu ve yanıtı nedeniyle HBV antijenine karşı immun aracılıklı hepatosellüler hasar izlenir. HBeAg pozitif izlenen kronik hepatit B fazı olup HBeAg varlığı, yüksek düzeyde HBV DNA seviyesi ve artmış transaminaz düzeyleri ile karakterizedir (54). Virüsle enfekte hepatosit kitlesi azaldığı için HBV DNA düzeyinde bir miktar azalma görülür (59). Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktivite izlenir (60). Çoğu hastada HBeAg serokonversiyonu, HBV DNA baskılanması izlenir ve hastalar HBeAg negatif enfeksiyon fazına girer. HBeAg serokonversiyonu büyük oranda inaktif HBsAg taşıyıcılığına dönüşmektedir. Az sayıda olguda ise kronik hepatit B’ye dönüşüm gerçekleşir (61, 62).

Faz 3

Daha önceki dönemlerde ‘inaktif taşıyıcı’ olarak adlandırılan fazdır. Düşük düzeyde replikasyonun olduğu veya replikasyonun olmadığı fazdır. İnaktif taşıyıcı durumundaki hastalarda HBeAg negatif ve anti-HBe pozitifdir. Bazı hastalarda, HBV DNA, polimeraz zincir reaksiyonu analizleri ile serumda tespit edilemeyecek kadar düşüktür. Normal serum ALT düzeyleri mevcuttur ve karaciğer biyopsilerinde nekroinflamatuvar aktivite düşük düzeydedir. Bu dönem sıklıkla ömür boyu sürer ve prognozu iyidir. Kronik hepatit B seyrinde ne kadar erken dönemde inaktif taşıyıcı dönemine girilirse, takibinde prognoz da o kadar iyi olduğu gösterilmiştir. Kronik HBV taşıyıcılarında HCC gelişme riski diğer popülasyonlara göre 100 kat fazladır. İnaktif HbsAg taşıyıcılarında bu oran binde 5 civarındadır (62).

Faz 4

Daha önceki dönemlerde ‘reaktivasyon fazı’ olarak adlandırılan fazdır. İnaktif HBV taşıyıcılarının üçte birinde HBeAg tekrar pozitifleşmeden kronik hepatit oluşabilir. Bu fazda HBeAg’nin negatifliği ve anti-HBe antikorunun pozitifliği izlenir. Yükselmiş aminotransferaz seviyeleri ve karaciğerde gelişen nekroinflamasyona ait histolojik bulgular mevcuttur (63). HBeAg negatif kronik hepatit, potansiyel olarak ciddi ve ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Hastalık aktivitesinin kendiliğinden kalıcı olarak iyileşmesi nadiren izlenir. Tedavi sonu yanıt oranı ve kalıcı yanıt oranı daha düşüktür ve siroz gelişimi riski yüksektir (64, 65).

Faz 5

Aynı zamanda ‘okült HBV enfeksiyonu’ olarak da bilinen fazdır. Hepatit yüzey antijeni (HBsAg) negatiftir. Bu fazda anti-HBc IgG pozitif izlenir. Anti-HBs pozitif veya negatif olabilir. Serum aminotransferaz düzeyleri normaldir, nadiren serumda HBV-DNA saptanabilir. HBV-DNA (cccDNA) karaciğer dokusunda sıklıkla mevcuttur. İmmunosupresif ilaç kullanımı bu hastalarda HBV reaktivasyonuna neden olabilir (56).

Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri ve fazları Tablo 2.2’de gösterilmiştir (56).

Tablo 2.2. Kronik HBV enfeksiyonunun doğal seyri ve fazları

	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	>107 IU/ml	104-107 IU/ml	<2000 IU/ml*	>2000 IU/ml
ALT	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek**
Karaciğer hastalığı	Yok/minimal	Orta derecede/şiddetli	Yok	Orta derecede/şiddetli
Eski terminoloji	İmmün toleran	İmmün reaktif HBeAg pozitif	İnaktif taşıyıcı	HBeAg negatif kronik hepatit
	Faz 1	Faz 2	Faz 3	Faz 4

2.6. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı

HBV enfeksiyonu tanısında, hepatit B antijenleri ve antikorlarının serum seviyelerindeki karakteristik değişiklikleri kullanılır. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), HBV enfeksiyonunun serolojik bulgusudur. HBsAg, hepatik inflamasyona bağlı semptomların gelişmesinden veya serum aminotransferazların (özellikle ALT) yükselmesinden önceki dönemde, HBV ile karşılaşmadan yaklaşık 1 ile 10 hafta içerisinde serumda pozitifleşir. İyileşen hastalarda, HBsAg serumda genellikle dört ile altı ay sonra negatifleşir. HBsAg'nin altı aydan uzun süre pozitif izlenmesi kronik enfeksiyonu gösterir. İyileşen hastalarda HBsAg'nin negatifleşmesi sonrasında, hepatit B yüzey antikor (anti-HBs) pozitifleşir. Hastaların çoğunda, anti-HBs ömür boyu pozitif olarak devam eder ve uzun süreli bağışıklık kazanıldığını gösterir. Bazı hastalarda hem HBsAg'nin hem anti-HBs antikorunun negatif izlendiği bir pencere dönemi olmaktadır. Bu dönemde serolojik tanı, hepatit B çekirdek antijenine karşı oluşan IgM yapısındaki anti-HBc antikor düzeyinin ölçülmesi ile koyulabilir. HBsAg ve anti-HBs'nin ikisinin birden pozitif olduğu durumlar bildirilmiştir (66). Bu hastalarda dolaşımdaki antikorlar virüsleri nötralize edemediğinden bu hastalar taşıyıcı olarak kabul edilmelidir.

Hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg), enfekte hepatositlerde eksprese edilen bir hücre içi antijendir. Bu nedenle serumda saptanamaz. Serumda hepatit B çekirdek antijenine karşı gelişen antikor (anti-HBc) saptanabilir. Akut enfeksiyon sırasında, anti-HBc IgM sınıfındadır. Hepatit B çekirdek antijenine karşı gelişen antikor (anti-HBc), HBV enfeksiyonu boyunca tespit edilebilir. Anti-HBc IgM, HBsAg'nin negatifleşmesi ile anti-HBs'nin pozitifleşmesi arasındaki pencere dönemi boyunca HBV enfeksiyonunun tek belirtecidir. İzole anti-HBc varlığının, düşük endemik prevalansı olan bölgelerdeki kan bağışçılarının yüzde 0,4 ile 1,7 'sinde ve yüksek endemik ülkelerdeki popülasyonun yüzde 10 ile 20'sinde izlendiği bildirilmiştir (67). İzole anti-HBc varlığı ağırlıklı olarak pencere döneminde görülmesine rağmen, iyileşmeden yıllar sonra anti-HBs düzeylerinin ölçülemeyecek düzeyde düşük olduğu ve benzer şekilde kronik HBV enfeksiyonunda HbsAg seviyesinin ölçülemeyecek düzeyde düşük olduğu, HBsAg ölçümünü yanıltacak HBsAg mutasyonlarının olduğu veya yanlış

pozitiflik olan durumlarda, etyolojinin belirlenmesi için anti-HBc, HBsAg, anti-HBs ve hepatit B e antikor (anti-HBe) ölçümlerinin tekrarlanması faydalıdır.

İzole anti-HBc pozitifliği okült enfeksiyonun bir göstergesi olabileceğinden organ nakli vericisi olacak hastalarda ve yoğun immünosüpresif tedavi alacak hastalarda önemlidir. Bu hastaların bazılarında proflaktik antiviral tedavi reaktivasyon riskini azaltır.

Hepatit B e antijeni (HBeAg), precore proteininden eksprese edilen bir proteindir. Genellikle HBV replikasyon ve bulaşıcılığının bir belirteci olarak kabul edilir. HBeAg varlığı ve serumdaki yüksek HBV DNA seviyeleri, daha yüksek HBV enfeksiyonu bulaş oranları ile ilişkilendirilmiştir (68).

HBeAg ile anti-HBe serokonversiyonu, akut enfeksiyonu olan hastalarda, HBsAg ile anti-HBs serokonversiyonundan daha önce gelişir. Bununla birlikte, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBeAg serokonversiyonu yıllar boyunca gecikebilir. Bu hastalarda, genellikle yüksek HBV DNA düzeyleri ve aktif karaciğer hastalığı izlenir.

HBeAg'dan anti-HBe'ye serokonversiyon gelişen hastalarda genellikle serum HBV DNA düzeyinde azalma ve karaciğer hastalığında remisyon izlenir (69, 70).

Serum HBV DNA testlerinin kronik HBV hastalarının yönetimindeki ana klinik rolü, antiviral tedavi endikasyonunda değerlendirilmek üzere HBV replikasyonu sayısını belirlemektir. Birkaç büyük ölçekli kohort çalışmasında, uzun süre yüksek olarak izlenen HBV DNA düzeylerinin bağımsız bir şekilde karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom riskini arttırdığı bildirilmiştir (71, 72).

Akut Hepatit

Akut hepatit B'nin tanısı, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit B çekirdek antikoru (anti-HBc IgM) saptanmasına dayanır. Enfeksiyonun ilk aşamasında, HBV replikasyon markerleri olan hepatit B e antijeni (HBeAg) ve HBV DNA pozitifliği de mevcuttur. İyileşme sürecinde HBV DNA'nın negatifleşmesi, HBeAg'nin anti-HBe'ye serokonversiyonu ve ardından HBsAg'nin anti-HBs'ye serokonversiyonu izlenir.

Geçirilmiş HBV enfeksiyonu

Anti-HBs ve anti-HBc IgG varlığı ile karakterizedir. Aşılama ile HBV bağışıklığında anti-HBs'nin tek başına pozitifliği izlenir. Anti-HBc negatiftir.

Kronik HBV enfeksiyonu

Kronik HBV enfeksiyonu tanısında, serumda HBV enfeksiyonuna ait serolojik ve virolojik göstergeler ile karaciğer hastalığına ait biyokimyasal ve histolojik belirteçler birlikte değerlendirilir. Kronik HBV enfeksiyonu tanısı temel olarak HBsAg'nin altı aydan fazla sürede pozitifliği ile tanımlanır. HBV replikasyonunu değerlendirmek için HBeAg ve serum HBV DNA düzeylerine bakılmalıdır. Kronik HBV enfeksiyonu olan tüm hastalar düzenli olarak izlenmelidir. Takiplerde HBV DNA ve alanin transaminaz (ALT) seviyeleri, karaciğer hastalığının progresyonunu izlemek ve tedavi yaklaşımı için değerlidir.

Okült HBV enfeksiyonu

HBsAg negatif olan hastalarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanabilir HBV DNA varlığı gösterilebilen hastalar okült HBV enfeksiyonu olarak tanımlanır. Bu hastalar anti-HBc pozitif ve negatifliğine göre seropozitif veya seronegatif olarak alt sınıflara ayrılmıştır (73). Bu hastaların çoğu, saptanamayacak düzeyde düşük HBsAg ve HBV DNA düzeylerine sahiptir. HBV DNA sıklıkla karaciğerde tespit edilir ve bu kişilerden karaciğer transplantasyonu de novo HBV enfeksiyonuna neden olabilir (74, 75). Okült HBV enfeksiyonu kriptojenik kronik karaciğer hastalığı olan ve HBV enfeksiyonu için risk faktörleri bulunan hastaların ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır.

Hepatit B enfeksiyonunda serolojik testlerin yorumlanması Tablo 2.3'te verilmiştir (17).

Tablo 2.3. Hepatit B enfeksiyonunda serolojik testlerin yorumlanması

	Akut Hepatit B	Enfeksiyonla Kazanılmış Bağışıklık	Aşılamayla Kazanılmış Bağışıklık	Aktif Kronik Hepatit B	İnaktif Kronik Hepatit B
HBsAg	+	-	-	+	+
Anti-HBs	-	+	+	-	-
HBeAg	+	-	-	±	-
Anti-HBe	-	±	-	±	+
Anti-HBc	+	+	-	+	+
Anti-HBc IgM	+	-	-	-	-
HBV-DNA	+	-	-	+	± (düşük)
ALT	Yüksek	Normal	Normal	Yüksek	Normal

2.7. Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi

Akut HBV enfeksiyonunun tedavisi birçok klinik duruma göre değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte, maruz kalan tüm temaslarda enfeksiyonu önlemek için uygun önlemler alınmalı ve bağışıklığı olmadığı bilinen tüm ev içi teması olan veya cinsel teması olan kişilere hepatit B immünoglobülin ve hepatit B aşısı uygulanmalıdır.

Çoğu hasta için tedavi temel olarak destekleyici tedavidir. Akut HBV enfeksiyonuna bağlı karaciğer yetmezliği olasılığı %1'den azdır ve immünokompetan erişkinlerde kronik HBV enfeksiyonuna ilerleme olasılığı %5'ten azdır (4).

Kronik HBV enfeksiyonu, hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) altı aydan daha uzun süre devam etmesi olarak tanımlanır. Kronik HBV enfeksiyonunun yönetiminde gözetilmesi gereken klinik değişkenler (örneğin, karaciğer inflamasyonu ve/veya sirozu varlığı veya yokluğu), hastanın enfeksiyona karşı immünolojik yanıtı (örneğin; Hepatit B antijen durumu), virolojik faktörler (örneğin; HBV viral yükü ve genotip) ve hastalığın ilerlemesi için risk faktörleri (örneğin; 40 yaşından büyük olması ve hepatosellüler karsinom aile öyküsü) gibi birçok faktör söz konusudur. Tedaviye başlama kararı öncelikle sirozun varlığına, ALT seviyesine ve HBV DNA seviyesine bağlıdır. Bununla birlikte; malignite, immunosupresif tedavi ve hamilelik gibi eşzamanlı koşulları olan hastalar için ek endikasyonlar vardır (5).

HBV'ye sekonder hayatı tehdit eden karaciğer hastalığı olan hastalara antiviral tedavi başlanmalıdır. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalar (örneğin; fulminant akut HBV, kronik HBV'nin şiddetli alevlenmesi), dekompanse siroz gelişen hastalar için tedavi başlanmalıdır (76). Bu hastalar ayrıca karaciğer nakli için de değerlendirilmelidir. Antiviral tedavi, bu hastaların karaciğer nakli gerektirmesi durumunda tekrarlayan HBV enfeksiyonu riskini de azaltır.

Sirozu olmayan hastalar değerlendirildiğinde HBeAg pozitif (immün aktif faz) olan, HBV DNA > 20.000 IU/mL (>105 kopya/mL) ve ALT 2 kattan fazla artmış hastalarda (5), HBeAg negatif kronik hepatit olan HBV DNA > 2000 IU/mL (>105 kopya/mL) ve ALT 2 kattan fazla artmış hastalarda, HBV DNA veya aminotransferaz seviyelerine bakılmaksızın (5), immünosupresif tedaviye başlamadan önce kronik HBV'li tüm hastalarda hepatosellüler karsinomali (HCC) tüm hastalarda (77), HBV ve HCV ile koenfeksiyonu olan tüm hastalarda antiviral tedavi başlanmalıdır.

Antiviral tedavinin amacı, HBV DNA'nın baskılanması, başlangıçta HBeAg pozitif olan hastalarda HBeAg'nin negatifleşmesi ve HBsAg'nin negatifleşmesidir. Özellikle hem HBeAg hem de HBsAg negatifleşen hastalarda uzun süreli viral cevap, nekroinflamatuvar aktivitede azalma, zaman içinde fibrozisde azalma ve serum ALT'nin normalleşmesi izlenir. Antiviral tedavi aynı zamanda kronik HBV'nin uzun vadeli komplikasyon riskini (karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom) ve HBV'nin diğer insanlara bulaşını azaltabilir.

Kronik HBV tedavi stratejilerini tipik olarak pegile interferon (PEGIFN) ya da nükleozid ve nükleotid analogları oluşturur. Ayrıca, HBV tedavisi için yeni stratejiler geliştirilmeye devam edilmektedir.

2.7.1. Pegile İnterferon

HBV enfeksiyonun tedavisinde ilk onay almış olan ilaç interferondur. Antiviral, antiproliferatif ve immunomodülatör etkili doğal sitokinlerdir. İnterferon, uzun süreli tedavi almak istemeyen iyi kompanse karaciğer hastalığı olan genç hastalarda kullanılmaktadır. Pegile interferon (PegIFN) daha yüksek yanıt oranlarının olduğunun gösterilmesiyle ve dozlam sıklığının daha az olması nedeniyle standart interferonun yerini almıştır (78). HBeAg-pozitif hastalar

arasında, HBV genotip A ve genotip B ve düşük HBV DNA ve yüksek ALT seviyelerinin olması, interferon tedavisine iyi yanıt alınabileceği öngörüsünü oluşturur. İnterferon alfa deri altı enjeksiyonuyla uygulanır. Tercih edilen formülasyon, haftada bir kez 180 mcg peginterferon alfa-2a'dır (79). İnterferonun nükleozid, nükleotid analoglarına kıyasla avantajı, sonlu tedavi süresi olmasıdır. Öte yandan, interferonun yan etkileri birçok hasta için rahatsız edicidir ve nadir de olsa ciddi olabilir. En sık yan etkileri grip benzeri sendrom, ateş, titreme, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, artralji, bulantı, kusma ve ishaldir. Uygulama dozunu ve süresini etkileyen en önemli toksisite, kemik iliği depresyonudur. Ayrıca nöropsikiyatrik bozukluklar, tiroid bozuklukları, kardiyotoksisite ve çeşitli dermatolojik bozukluklar da görülebilir. İnterferon, hamile kadınlarda ve dekompanse hastalığı veya kompanse siroz ve portal hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır (80, 81, 82). Mevcut interferon tedavileri ile nükleozid ve nükleotid tedavilerine göre daha yüksek yanıtlar alındığını gösteren çalışmalar mevcuttur (83, 84), ancak paraenteral uygulama gerektirmesi ve bahsedilen yan etkiler interferon uygulamalarında güçlüklereden neden olmaktadır.

2.7.2. Nükleozid Analogları

Lamivudin

Lamivudin kronik hepatit B tedavisinde FDA tarafından onaylanmış ilk nükleozid analogudur. Lamivudin, siklik nükleozid analogudur ve intrasellüler hepatosit kinazlar tarafından fosforile edilerek aktif metaboliti olan trifosfata dönüşür. Lamivudin trifosfat, HBV polimerazın doğal substratı olan nükleozit trifosfatla yarışmalı inhibisyon ile polimeraz enzimini bloke etmekte ve viral replikasyonu durdurmaktadır.

Lamivudinin temel avantajı, diğer oral ajanlara kıyasla daha düşük maliyeti ve güvenilirliğini onaylayan uzun yıllara dayanan tecrübesidir. Bununla birlikte, lamivudine karşı gelişen yüksek ilaç direnci oranı ve entekavir, tenofovir gibi daha düşük direnç oranları mevcut olan tedaviler gelişmesi ile lamivudinin kullanımı azalmıştır.

Entekavir

2-deoksiguanozin'in trisiklik analogu olup, nükleozid grubu yüksek genetik bariyerli etkin bir antiviral ilaçtır. HBV replikasyonunu 3 basamakta inhibe eder. HBV DNA polimeraz primerlerinin oluşumunun inhibisyonu, pregenomik RNA'dan negatif HBV DNA polimeraz zincirine revers transkripsiyonu ve HBV DNA pozitif zincir sentezini inhibe eder (85). Lamivudin ve adefovirden farklı olarak selektif HBV inhibitörü olan entekavir; HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir Entekavir'in temel avantajları, tedavi almamış hastalarda güçlü antiviral aktivitesi ve düşük ilaç direnci oranıdır. Ayrıca, entekavir tedavisinin mevcut hepatik fibrozis seviyesinde gerileme sağladığı gösterilmiştir (86). Bununla birlikte, lamivudin'e dirençli hastalarda ikinci sıra tedavi olarak entekavir kullanılan hastaların %50 kadarında entekavir'e de direnç geliştiği gözlenmiştir (87, 88, 89). Yan etkileri; baş ağrısı, sersemlik, letarji, abdominal rahatsızlık, bulantı, ishal ve fotosensitivitedir. Yan etkiler açısından, klinik çalışmalarda lamivudin ile benzer güvenlik profili olduğu gösterilmiştir (90). Ancak mortal seyredabilen yağlanmaya bağlı hepatomegali ve laktik asidoz olguları bildirilmiştir.

Telbuvudin

Telbivudin, HBV'ye karşı güçlü antiviral aktivitesi olan bir L-nükleozid analogudur. Telbuvudin, lamivudin ve adefovir ile karşılaştırıldığında biraz daha güçlü antiviral etkilere sahip olduğu görülmektedir. Ek olarak, telbivudinin tanımlanamayan bir mekanizma ile böbrek fonksiyonunda hafif iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir (91). Bu potansiyel faydalara rağmen, alternatif antiviral ajanlarla karşılaştırıldığında, ilaç direnci ve diğer advers olaylar (örneğin miyopati ve periferik nöropati) riskini artırması nedeniyle önerilmemektedir (92, 93).

2.7.3. Nükleotid Analogları

Adefovir

Adenozin monofosfatın nükleotid analogudur. Antiretroviral reverstrankriptaz inhibitörü olan adefovir dipivoxil oral alındıktan sonra gastrointestinal sistemde absorpsiyona uğrar ve spesifik olmayan esterazlarla

enzimatik hidrolize uğrayarak adefovir oluşur. Hücre içinde fosforilasyon reaksiyonlarına uğrayarak aktif molekül olan adefovir difosfata dönüşür. Adefovir'in en önemli rolü, lamivudine dirençli HBV hastalarında, tercihen diğer ajanlarla kombinasyon halinde uygulanmasıdır. Ancak bu rol, tenofovirin monoterapi olarak kullanıldığında daha etkili olduğu gösterilmesiyle azalmıştır. Ayrıca, oral ajanlar içinde en az potent olan ajandır ve birinci basamak ajan olarak önerilmez. Adefovir, 10 mg/gün dozunda kullanılır, böbrek yetmezliği için doz ayarlaması gerekmektedir (94).

Tenofovir

Tenofovir, adefovir gibi bir asiklik nükleotid analogudur. Tenofovir, tedavi almamış hastalarda birinci basamak ve diğer nükleozid, nükleotid analoglarına (örneğin; lamivudin) ilaç direnci geliştirmiş olanlarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. Tenofovir disoproksil fumarat alan hastaların klinik çalışmalarında, sekiz yıla kadar tedavi edilmiş olanlar arasında bile tenofovir direnci için mutasyon tespit edilmemiştir.

Tenofovir'in, tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid olarak iki formülasyonu vardır. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ön ilaç olan tenofovir disoproksilin fumarat tuzudur. TDF oral yolla alındıktan sonra absorbe edilir ve bir nükleotid monofosfat analogu olan tenofovire, daha sonra T hücrelerinde iki fosforilasyon reaksiyonu sonucu hücresel enzimlerle zorunlu bir zincir sonlandırıcısı olan etkin metaboliti tenofovir difosfata dönüşür. Tenofovir difosfat doğal deoksiadenozin 5 trifosfat substratı ile yarışarak HBV polimeraz aktivitesini inhibe eder. DNA içine girdikten sonra DNA zincirini sonlandırır (95). Tenofovir disoproksil fumaratın kullanımı, böbrek fonksiyonları ve kemik mineral yoğunluğu üzerindeki yan etkilerle ilişkilendirilmiştir, ancak bu toksisitenin orta veya uzun vadede klinik açıdan önemli olup olmadığı tartışılmaktadır. Mevcut bilgiler, tenofovir disoproksil fumarat kullanımının, idrarda düşük moleküler ağırlıklı proteinler, fosfat, ürik asit ve glukoz atılımını progresif olarak arttırabildiğini göstermektedir (7, 8, 9, 10). İn vivo yapılan bir çalışmada tenofovir disoproksil fumarat'ın böbrek proksimal tübüler hücrelerinde mitokondriyal toksisiteye neden olduğu, hücre çoğalmasını ve yaşam süresini azalttığı

gösterilmiştir (96). Tenofovir disoproksil fumarat kullanan hasta oranının artması ve uzun süreli kullanımıyla birlikte farklı tübüler anormalliklerin ciddiyeti ile birlikte Fanconi sendromunun oluşabildiği gözlenmiştir (11). Ek olarak, tübüler disfonksiyona sekonder hiperfosfatüri kemik, böbrek ve düzenleyici hormonlar arasındaki etkileşimi değiştirerek kemik kaybına ve daha az oranda Fanconi sendromunda gözlenen hipofosfatemik osteomalaziye neden olabilir (9). Ancak, Fanconi sendromu insidansı düşüktür ve klinik çalışmalarda <%0,1 ile %1,5 arasında değişmektedir (97, 98). 101 katılımcı ile yapılan randomize plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada, tenofovir disoproksil kullananlarda plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir kreatinin artışı ve serum fosfor düşüşü izlenmediği görülmüştür (99). En az 1 yıl boyunca tenofovir kullanmış 389 hastanın 7 yıl boyunca izlendiği tenofovir kullananların adefovir kullanan hastalarla karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada, tenofovir kullananlar ile adefovir kullananların ortalama kreatinin ve fosfor düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu, ancak >0,5 mg/dL'den daha fazla kreatinin artışı ve serum fosfor değerlerinin 2 mg/dl'den daha fazla düştüğü hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (100). 60 hasta ile yapılan gözlemsel bir çalışmada tenofovir disoproksil fumarat tedavisinin başlangıcından sonra ilk 6 aylık süreçte, belirgin düzeyde yüksek olmayan ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde GFR düşüşü ve fosfor düşüşü izlendiği gösterilmiştir. Tedavinin 12. ayından sonra bu değerlerin bazal değerlere yaklaştığı ve stabil seyrettiği bildirilmiştir (101). Tenofovir disoproksil fumarat kullanan 273 hastanın 24 ay boyunca izlendiği bir çalışmada kreatinin ve GFR düzeylerinde 24 aylık sürecin tamamında ve tüm zamansal noktalarda farklılık izlendiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada 24 aylık takiplerde serum fosfor ve kalsiyum düzeylerinde değişiklik izlenmediği bildirilmiştir (102). Her ne kadar tenofovir disoproksil fumarat kullanan hastalarda kronik böbrek hastalığına ilerleme nispeten nadir olsa da, büyük kohortlarda tenofovir disoproksil fumarat kullanımı kronik böbrek hastalığına bağlı temel risk faktörlerinden biri olarak düşünülmektedir. Uygulama kılavuzlarında da TDF ile tedavi edilen HBV-pozitif bireylerde GFR'nin

periyodik olarak izlenmesi, KBH risk faktörleri olan bireylerde artmış izleme sıklığı önerilmektedir (103, 104).

Bu nedenlerle artık çoğu hasta için, tenofovir disoproksil fumarat yerine tenofovir alafenamid önerilmektedir. Başlangıçta tenofovir disoproksil fumarat tedavisi ile başlayan yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliği veya osteoporoz için risk faktörleri olanlarda, tenofovir alafenamid'e geçilmesi önerilmektedir. Tenofovir disoproksil fumarat, tenofovir alafenamid ile karşılaştırıldığında tenofovir disoproksil fumarat hakkında daha fazla deneyim sahibi olmakla birlikte, tenofovir alafenamidin tedavide eşit derecede etkili olduğu ve daha az renal ve kemik toksisitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (12, 13, 14).

Azalmış böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda ve dekompanse sirozlu hastalarda tenofovir formülasyonu seçimi tartışılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için 12/06/2019 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı (21/06/2019 tarih ve 70904504/271 sayılı karar) (Ek-1).

3.1. Hastalar ve Hasta Grupları

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hepatoloji Polikliniği'nde 1 Mayıs 2014 ve 1 Mayıs 2019 tarihleri arasında değerlendirilmiş olan 1645 hastanın kayıtları incelendi.

Bu hastalar arasından çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre;

- 1) 18 yaşın üzerinde olan,
- 2) Daha önce farklı bir antiviral tedavi almış ya da tedavi almamış, poliklinik takiplerinde tenofovir disoproksil fumarat başlanmış, tedavisi halen devam eden veya herhangi bir nedenle sonlandırılmış kronik hepatit B hastaları çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan dışlama kriterlerine göre;

- 1) Böbrek hasarı ve tübüler disfonksiyona yol açabilecek ciddi komorbiditesi olan,
- 2) Böbrek hasarı ve tübüler disfonksiyon riski yüksek olan ilaç kullanımı olan,
- 3) HDV koenfeksiyonu veya süperenfeksiyonu olan,
- 4) HCV veya HIV enfeksiyonu birlikteliği olan,
- 5) Tenofovir disoproksil fumarat tedavisini düzenli almamış olan,
- 6) Karaciğer sirozu gelişmiş olan,
- 7) İmmüsupresif veya immünmodülatör ilaç kullanmakta olan,
- 8) Yeterli veriye ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

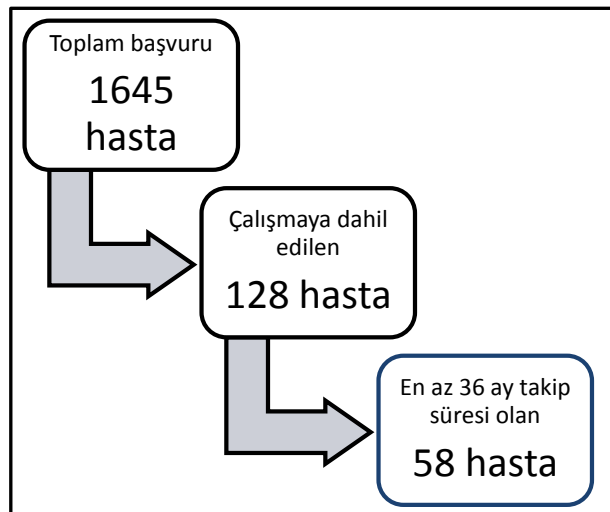
Bu kriterleri karşılayan toplam 128 hastanın yaşı, cinsiyeti, tedaviye başlama tarihi, toplam takip süresi, daha önce farklı bir antiviral tedavi alıp almadığı, diyabetik olup olmadığı, hipertansiyonu olup olmadığı, hipertansiyonu bulunan hastaların kullandığı antihipertansif ilaçlar, tedavi başlangıcındaki HBV

DNA düzeyi, takiplerinde HBV DNA düzeyinin negatifleşip negatifleşmediği, HBV DNA düzeyi negatifleşen hastalarda yeniden pozitifleşme görülüp görülmediği, tedavi başlangıcında ve tedavi başlangıcından itibaren birinci ayda, altıncı ayda, birinci yılda ve sonraki her yıl için serum kreatinin düzeyleri, hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeyleri, BUN düzeyleri, serum kalsiyum düzeyleri ve serum fosfor düzeyleri kaydedildi.

Sistolik kan basıncı düzeyi >140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı düzeyi >90 mmHg olan ve/veya daha önceki takiplerinde hipertansiyon tanısı almış ve antihipertansif ilaç başlanmış hastalar hipertansiyon hastası kabul edildi. HbA1c düzeyi $\geq \%6,5$ ve/veya açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL olan ve/veya daha önceki takiplerinde tanı almış hastalar diyabetik hasta kabul edildi.

Tedavi başlangıcında ve tedavi başlangıcından itibaren birinci ayda, altıncı ayda, birinci yılda ve sonraki her yıl için serum kreatinin düzeyleri, hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeyleri, BUN düzeyleri, serum kalsiyum düzeyleri ve serum fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişimlerinin incelenebilmesi için 128 hasta içerisinde 36 aylık takip süresini tamamlamış 58 hastadan oluşan ikinci bir kohort grubu oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının şematik görünümü Şekil 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının şematik görünümü

128 hastadan oluşan ilk hasta kohortu, HBV DNA düzeyine göre 0 IU/ml, 1-1999 IU/ml, 2000-19999 IU/ml, 20000-99999 IU/ml, >1000000 IU/ml olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

En az 36 aylık takip verileri olan 58 hastadan kohorttaki hastalar ise yaş aralıklarına göre (<30, 30-40 yaş, 40-50, 50-60 yaş, >60 yaş), tenofovir disoproksil fumarat öncesinde farklı bir antiviral tedavi almış veya farklı bir antiviral tedavi almamış olmasına göre, diyabetik olup olmamasına göre, hipertansiyonu bulunup bulunmamasına göre, diyabet ve hipertansiyon birlikteliğinin olup olmamasına göre alt gruplara ayrıldı.

Başlangıçta HBV DNA düzeyi 0 IU/ml olan 12 hasta (%9,4), 1-1999 IU/ml olan 22 hasta (%17,2), 2000-19999 IU/ml olan 21 hasta (%16,4), 20000-99999 IU/ml olan 51 hasta (%39,8), >1000000 IU/ml olan 22 hasta (%17,2) vardı. Katılımcıların HBV DNA düzeyine göre gruplandırılmış dağılımı Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Katılımcıların HBV DNA düzeyine göre gruplandırılmış dağılımı

HBV DNA (IU/mL)	Hasta Sayısı (n=128)	Hasta Yüzdesi (%)
0	12	9,4%
1-1999	22	17,2%
2000-19999	21	16,4%
20000-99999	51	39,8%
>1000000	22	17,2%

Çalışmaya alınan 128 hastanın ortalama takip süresi 33,41±17,59 ay, ortanca değer 30 aydı. Ortalama yaş 47,99±13,65 yıl, ortanca yaş 49 yıldı.

58 hastadan oluşan diğer grup incelendiğinde, ortalama yaş 50,72±13,70 yıl, ortanca yaş 52 yıldı. Yaş gruplarına ayrıldığında <30 yaş 5 (%8,6) hasta, 30-40 yaş 6 (%10,3) hasta, 40-50 yaş 14 (%24,1) hasta, 50-60 yaş 17 (%29,3) hasta, >60 yaş 16 (%27,6) hasta mevcuttu. Tenofovir disoproksil fumarat öncesinde farklı bir antiviral tedavi almış 33 (%56,9) hasta, farklı bir antiviral tedavi almamış 25 (%43,1) hasta mevcuttu. Hastaların 35’i (%60,3) erkek, 23’i (%39,7) kadındı. Diyabeti olanlar 8 (%13,8) hasta, diyabeti olmayanlar 50 (%86,2) hastaydı.

Hipertansiyonu bulunanlar 15 (%25,9) hasta, hipertansiyonu bulunmayanlar 43 (%74,1) hastaydı. Diyabet ve hipertansiyon hastalığının her ikisi mevcut olan 6 (%10,3) hasta, herhangi biri mevcut olan 10 (%17,2) hasta, her ikisi de olmayan hasta 42 (%72,4) vardı. 36 aydan uzun süreli takip edilmiş olan hastaların gruplandırılmış dağılımı Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. 36 aydan uzun süreli takip edilmiş olan hastaların gruplandırılmış dağılımı

Grup	Değişken	Hasta Sayısı (n=58)	Yüzde (%)
Tedavi Tip	Farklı tedavi almamış	25	43,1%
	Farklı tedavi almış	33	56,9%
Yaş Grubu	<30 yaş	5	8,6%
	30-40 yaş	6	10,3%
	40-50 yaş	14	24,1%
	50-60 yaş	17	29,3%
	>60 yaş	16	27,6%
Cinsiyet	Erkek	35	60,3%
	Kadın	23	39,7%
DM	Diyabet Yok	50	86,2%
	Diyabet Var	8	13,8%
HT	HT yok	43	74,1%
	HT var	15	25,9%
DM ve HT	İkisi de yok	42	72,4%
	Herhangi biri var	10	17,2%
	İkisi de var	6	10,3%

3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler toplandıktan sonra Akdeniz Üniversitesi İstatistik Danışma Birimi’nden istatistiksel analiz için yardım alındı. Tanımlayıcı istatistikler yüzde, ortalama ve standart sapma ile sunuldu. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi, çarpıklık basıklık değerleri ve q-q plot grafikleriyle kontrol edildi. Tüm hastalarda

ALT, kreatinin, tahmini GRF (CKD-EPI), kalsiyum, fosfor düzeylerinin zamana bağılı değişimi Repeated Measures ANOVA tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Alt grupların ikili karşılaştırmalarında ALT, kreatinin, tahmini GRF (CKD-EPI), kalsiyum, fosfor düzeylerinin zamana bağılı değişiminin gruplar arası karşılaştırılması için Repeated Measures ANOVA iki yönlü varyans analizi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Repeated Measures ANOVA sonrasında Bonferroni Testi kullanıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olarak bulunan farkların etki büyüklüklerini değerlendirmek için kısmi eta kare değerleri kullanıldı. Kısmi eta kare (η^2) değerlerinin yorumlanmasında genel yaklaşık olarak belirlenmiş kılavuz değerler dikkate alındı (105, 106). Bu değerler $\eta^2 < 0,01$ küçük etki, $\eta^2 = 0,06$ orta düzeyli etki, $\eta^2 > 0,14$ büyük düzeyli olarak kabul edildi. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 128 hastanın ortalama takip süresi $33,41 \pm 17,59$ ay, ortanca değer 30 aydı. Hastaların takip süreleri 6 ay ile 60 ay arasında değişmekteydi. 128 hasta değerlendirildiğinde takiplerde 5 (%3) hastanın tedavisinin kesilmiş veya başka bir antiviral ajan ile değiştirilmiş olduğu görüldü. Bu hastaların 1'inde bulantı yan etkisi nedeniyle hasta isteği üzerine ilaç değişimi yapılırken, 3 (%2)'ünde kreatinin yükselmesi ve hesaplanmış GFR (CKD-EPI)'de düşme nedeniyle ilaç değişimi yapılmıştı. Kreatinin yüksekliği ve hesaplanmış GFR (CKD-EPI)'de düşme nedeniyle tedavi değişimi yapılan hastalar sırası ile 53 yaşında erkek hasta tedavinin 3. ayında, 68 yaşında erkek hasta tedavinin 35. ayında ve 33 yaşında erkek hasta tedavinin 47. ayındaydı. Bu 3 hasta değerlendirildiğinde üçünün de hipertansiyonu olduğu ve farklı bir ek hastalıklarının olmadığı ve başlangıç kreatinin ile hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Fosfor düzeyleri değerlendirildiğinde tedavinin herhangi bir aşamasında hipofosfatemi ($<2,5$ mg/dl) gelişen 15 (%11,7) hasta mevcuttu. Bu hastalardan serum fosfor düzeyi <2 mg/dL'nin altına düşen 5 (%3) hasta, serum fosfor düzeyi semptomatik olabilecek düzey (104) olan <1 mg/dL'nin altına düşen 1 (%0,07) hasta mevcuttu. Fosfor düzeyi <1 mg/dL düzeyine düşen hastanın başlangıç fosfor değeri 1,96 mg/dL idi ve tedavinin 6. ayında fosfor düzeyinin 0,88 mg/dL'ye düşmesi nedeniyle tedavi değiştirilmişti. Tedaviye direnç, tedavi yanıtıslığı nedeniyle tedavi değişikliği yapılan hasta yoktu. Hiperkalsemi ve hipokalsemi nedeniyle tedavi değişikliği yapılan hasta yoktu. Yan etkiler nedeniyle tedavi değişimi yapılan hastalar Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Yan etkiler nedeniyle tedavi değişimi yapılan hastalar

Yan etki	Tedavi değişikliği yapılan hastalar
Bulantı	1/128 (%0,7)
Kreatinin yüksekliği / Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düşüklüğü	3/128 (%2,3)
Hipofosfatemi	1/128 (%0,7)
Toplam	5/128 (%3,9)

4.1. HBV DNA Düzeyleri

128 hasta için başlangıç HBV DNA düzeylerine göre oluşturulan 5 grup içerisinde HBV DNA takiplerinde HBV DNA düzeyinin negatifleşip negatifleşmediği, negatifleşen hastalarda kaçınıcı ayda negatifleşmenin izlendiği, yeniden pozitifleşme görülüp görülmediği, yeniden pozitifleşen hastalarda kaçınıcı ayda pozitifleşmenin izlendiği ve yeniden pozitifleşen hastaların şu andaki takipleri değerlendirildi.

Başlangıç HBV DNA düzeyi 0 IU/ml olan 12 (%9,4) hasta mevcuttu. Bu hastalarda negatifleşme değerlendirilmedi. Bu hastaların takibinde 2 hastada (%16,7) HBV DNA düzeyinin pozitifleştiği görülürken, 10 (%83,3) hastada HBV DNA düzeyi takip boyunca negatif izlendi. Yeniden pozitifleşme izlenen 2 hasta değerlendirildiğinde ortalama yeniden pozitifleşme 7 ± 5 . ayda izlendi. Takiplerinde 2 hastanın 2'sinde de tedavi değişikliği yapılmaksızın HBV DNA düzeyi negatifleşti.

Başlangıç HBV DNA düzeyi 1-1999 IU/ml arasında olan 22 (%17,2) hasta mevcuttu. Bu hastaların takibinde 21 (%95,5) hastada HBV DNA düzeyi negatifleşirken, 1 (%4,5) hastada takip süresi boyunca HBV DNA düzeyi pozitif olarak devam etti. 21 hastada HBV DNA'nın ortalama negatifleşme süresi 2 ± 1 aydı. HBV DNA düzeyi negatifleşen 21 hastanın takibinde 1 hastada (%4,8) HBV DNA düzeyinin yeniden pozitifleştiği görülürken, 20 (%95,2) hastada HBV DNA düzeyi takip boyunca negatif izlendi. Yeniden pozitifleşme izlenen 1 hastada, yeniden pozitifleşme 33. ayda meydana geldi ve takibinde tedavi değişikliği yapılmaksızın HBV DNA düzeyi negatifleşti.

Başlangıç HBV DNA düzeyi 2000-19999 IU/ml arasında olan 21 (%16,4) hasta mevcuttu. Bu hastaların takibinde hastaların tamamında 21 (%100) HBV DNA düzeyi negatifleşti. HBV DNA'nın ortalama negatifleşme süresi 2 ± 1 aydı. HBV DNA düzeyi negatifleşen 21 hastanın takibinde 2 hastada (%9,5) HBV DNA düzeyinin yeniden pozitifleştiği görülürken, 19 (%90,5) hastada HBV DNA düzeyi takip boyunca negatif izlendi. Yeniden pozitifleşme izlenen 2 hasta değerlendirildiğinde ortalama yeniden pozitifleşme 13 ± 2 . ayda izlendi. Takiplerinde 2 hastanın 2'sinde de tedavi değişikliği yapılmaksızın HBV DNA düzeyi negatifleşti.

Başlangıç HBV DNA düzeyi 20000-999999 IU/ml arasında olan 51 (%39,8) hasta mevcuttu. Bu hastaların takibinde hastaların tamamında 51 (%100) HBV DNA düzeyi negatifleşti. HBV DNA'nın ortalama negatifleşme süresi 3 ± 2 aydı. HBV DNA düzeyi negatifleşen 51 hastanın takibinde 12 hastada (%23,5) HBV DNA düzeyinin yeniden pozitifleştiği görülürken, 39 (%76,5) hastada HBV DNA düzeyi takip boyunca negatif izlendi. Yeniden pozitifleşme izlenen 12 hasta değerlendirildiğinde ortalama yeniden pozitifleşme 11 ± 6 ayda izlendi. Takiplerinde 12 hastanın 8 (%66,7)'inde tedavi değişikliği yapılmaksızın HBV DNA düzeyi negatifleşirken, 4 (%33,3)'ünde HBV DNA düzeyinin düşük düzeyde pozitif devam ettiği izlendi. Bu 4 hastada tedavi değişikliği yapılmaksızın izleme devam edilmektedir.

Başlangıç HBV DNA düzeyi 1000000 IU/ml üzerinde olan 22 (%17,2) hasta mevcuttu. Bu hastaların takibinde 17 (%77,3) hastada HBV DNA düzeyi negatifleşirken, 5 (%22,7) hastada takip süresi boyunca HBV DNA düzeyi pozitif olarak devam etti. HBV DNA negatifleşen hastalarda ortalama negatifleşme süresi 12 ± 8 aydı. HBV DNA düzeyi negatifleşen 17 hastanın takibinde 2 hastada (%11,8) HBV DNA düzeyinin yeniden pozitifleştiği görülürken, 15 (%88,2) hastada HBV DNA düzeyi takip boyunca negatif izlendi. Yeniden pozitifleşme izlenen 2 hasta değerlendirildiğinde ortalama yeniden pozitifleşme 18 ± 11 ayda izlendi. Takiplerinde 2 hastanın 2'sinde de tedavi değişikliği yapılmaksızın HBV DNA düzeyi negatifleşti.

128 hastanın son başvurularında ölçülen HBV DNA düzeyleri de değerlendirildi. Başlangıç HBV DNA düzeyi 0 IU/ml olan hastaların son başvurularında 12 hastanın 12 (%100)'sinde de HBV DNA düzeyinin negatif olduğu görüldü. Başlangıç HBV DNA düzeyi 1-1999 IU/ml arasında olan 22 hastanın son başvurularında 21 (%95,4)'inin HBV DNA düzeyi negatifken, 1 (%4,6)'inin HBV DNA düzeyinin düşük düzeyde pozitif devam ettiği izlendi. Başlangıç HBV DNA düzeyi 2000-19999 IU/ml arasında olan 21 hastanın son başvurularında 21 (%100)'inin de HBV DNA düzeyinin negatif olduğu görüldü. Başlangıç HBV DNA düzeyi 20000-99999 IU/ml arasında olan 51 hastanın son başvurularında 47 (%92,1)'sinin HBV DNA düzeyi negatifken, 4 (%7,9)'ünün HBV DNA düzeyinin düşük düzeyde pozitif olarak devam ettiği izlendi.

Başlangıç HBV DNA düzeyi 1000000 IU/ml'nin üzerinde olan 22 hastanın son başvurularında 17 (%77,2)'sinin HBV DNA düzeyi negatifken, 5 (%22,8)'inin HBV DNA düzeyinin düşük düzeyde pozitif devam ettiği izlendi. Ancak HBV DNA düzeyi düşük düzeyde pozitif devam eden bu 9 hastanın tamamında mevcut tedavi değiştirilmeden izleme devam edilmekteydi.

Gruplara göre HBV DNA takiplerinin değerlendirildiği veriler Tablo 4.2'de verilmiştir.



Tablo 4.2. HBV DNA takiplerinin değerlendirilmesi

DNA Grup (IU/ml)	Hasta Sayısı (n=128)	Negatifleşme (n= 122/128)				Negatifleşme Süresi	Tekrar Pozitifleşme (n= 19/122)				Tekrar Pozitifleşme Süresi	Son Takip Tüm Hastalar (n= 128)			
		Pozitif		Negatif			Yok		Var			Negatif		Düşük Düzeyde Pozitif	
		Hasta	Yüzde (%)	Hasta	Yüzde (%)		Ay	Hasta	Yüzde (%)	Hasta		Yüzde (%)	Ay	Hasta	Yüzde (%)
0	12 (%9,4)	0	%0	12/12	%100,0		10/12	%83,3	2/12	%16,7	7±5 ay	12/12	%100,0	0	%0,0
1-1999	22 (%17,2)	1/22	%4,5	21/22	%95,5	2±1 ay	20/21	%95,2	1/21	%4,8	3±0 ay	21/22	%95,4	1/22	%4,6
2000-19.999	21 (%16,4)	0	%0,0	21/21	%100,0	2±1 ay	19/21	%90,5	2/21	%9,5	13±2 ay	21/21	%100,0	0	%0,0
20.000-999.999	51 (%39,8)	0	%0,0	51/51	%100,0	3±2 ay	39/51	%76,5	12/51	%23,5	11±6 ay	47/51	%92,1	4/51	%7,9
> 1.000.000	22 (%17,2)	5/22	%22,7	17/22	%77,3	12±8 ay	15/17	%882	2/17	%11,8	18±11 ay	17/22	%77,2	5/22	%22,8

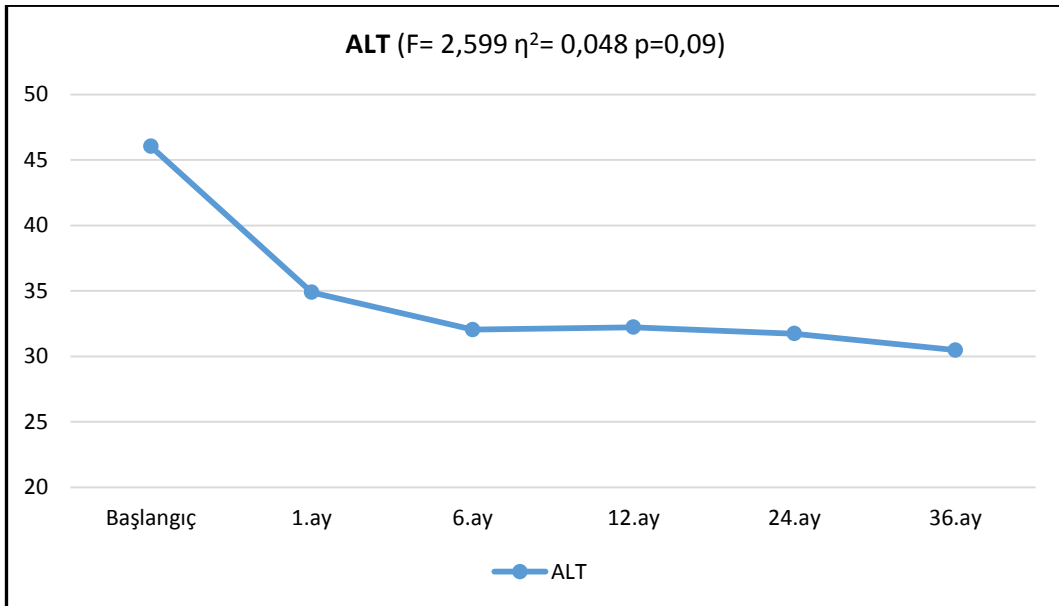
4.2. Serum ALT Düzeyleri

128 hasta içerisinde 36 aylık takip süresini tamamlamış 58 hastadan oluşturulan analiz grubunda, tedavi başlangıcında ve tedavi başlangıcından itibaren birinci ayda, altıncı ayda, birinci yılda ve sonraki her yıl için ALT düzeyleri değerlendirildi. Tüm hastalarda ALT düzeylerinin 36 ay boyunca yapılan ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik izlenmedi ($F=2,599$ $\eta^2=0,048$ $p=0,09$). Tüm hastalarda ALT düzeylerinin zamana bağlı değişimi Tablo 4.3’de ve Grafik 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Tüm hastalarda ALT düzeylerinin zamana bağlı değişimi

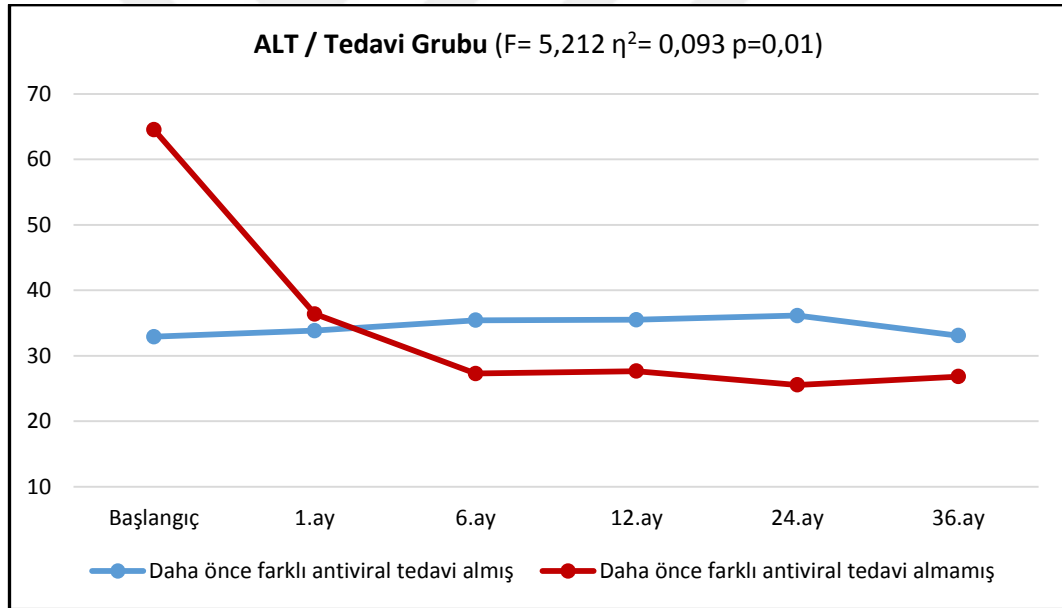
Ölçüm zamanı	ALT düzeyi
Başlangıç ALT	46,0±61,9 U/L
1. ay ALT	34,8±32,4 U/L
6. ay ALT	32,0±21,6 U/L
12. ay ALT	32,2±22,8 U/L
24. ay ALT	31,7±21,7 U/L
36. ay ALT	30,4±4,4 U/L

Tüm takip süresi boyunca ALT değişimi $F=2,599$ $\eta^2=0,048$ $p=0,09$



Grafik 4.1. Tüm hastalarda ALT düzeylerinin zamana bağlı değişimi

ALT düzeylerinin 36 ay boyunca yapılan ölçümlerinde alt grupların karşılaştırılmasında, daha önce farklı bir antiviral tedavi almış hastalar ile farklı bir antiviral tedavi almamış olan hastaların karşılaştırılmasında ALT düzeyinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($F= 5,212$ $\eta^2= 0,093$ $p=0,01$). Bu farklılığın hangi zamansal noktada olduğunu değerlendirmek için yapılan alt analizde, daha önce farklı bir antiviral tedavi almış hastalar ile farklı bir antiviral tedavi almamış olan hastalarda 0. ay ile 1. ay ALT düzeylerinin ve 1. ay ile 6. ay ALT düzeylerinin değişiminin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (sırasıyla $F= 5,184$ $\eta^2=0,092$ $p= 0,02$ ve $F= 4,239$ $\eta^2=0,070$ $p= 0,045$). Daha önce farklı bir antiviral tedavi almış hastalar ile farklı bir antiviral tedavi almamış olan hastalarda ALT düzeylerinin zamana bağlı değişimi Grafik 4.2.'de gösterilmiştir.



Grafik 4.2. Daha önce farklı bir antiviral tedavi almış hastalar ile farklı bir antiviral tedavi almamış olan hastalarda ALT düzeylerinin zamana bağlı değişimi

Diğer alt gruplarda zamana bağlı ALT değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu alt grupları ayrıntılı tanımlayacak olursak; Yaş grubuna göre karşılaştırma yapıldığında ALT düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 0,836$ $\eta^2= 0,067$ $p=0,52$). Cinsiyete göre karşılaştırma yapıldığında ALT düzeylerinin zamana

bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 0,342$ $\eta^2= 0,052$ $p= 0,26$). ALT düzeylerinin zamana bağlı değişikliğinin gruplar arasındaki farklılığı Tablo 4.4’de verilmiştir.

Tablo 4.4. ALT düzeylerinin zamana bağlı değişikliğinin gruplar arasındaki farklılığı

Gruplar	Analiz Sonucu
ALT / Tedavi Grubu	$F= 5,212$ $\eta^2= 0,093$ $p=0,01$
ALT / Yaş Grubu	$F= 0,836$ $\eta^2= 0,067$ $p=0,52$
ALT / Cinsiyet	$F= 0,342$ $\eta^2= 0,052$ $p= 0,26$

4.3. Serum Kreatinin Düzeyleri

128 hasta içerisinde 36 aylık takip süresini tamamlamış 58 hastadan oluşturulan analiz grubunda, tedavi başlangıcında ve tedavi başlangıcından itibaren birinci ayda, altıncı ayda, birinci yılda ve sonraki her yıl için serum kreatinin düzeyleri değerlendirildi.

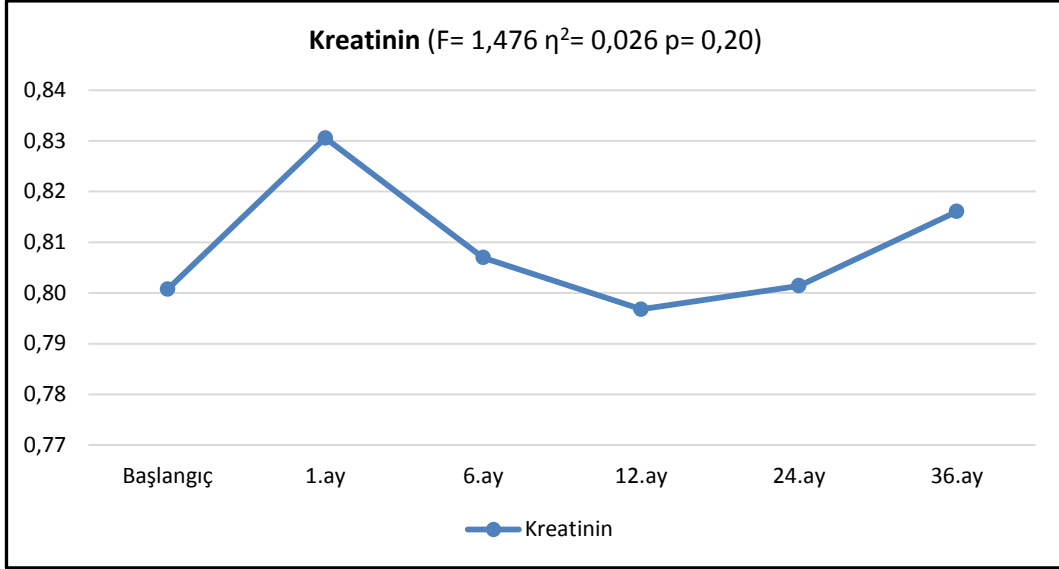
Tüm hastalarda serum kreatinin düzeylerinin 36 ay boyunca yapılan ölçümlerinde zamana bağlı istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi ($F= 1,476$ $\eta^2= 0,026$ $p=0,20$). Ancak başlangıç ile 1.ay arasındaki serum kreatinin düzeylerindeki değişim anlamsız bulursa da sınır değere sahipti ($F= 3,939$ $\eta^2= 0,06$ $p=0,052$). Tüm hastalarda serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişimi Tablo 4.5’de ve Grafik 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.5. Tüm hastalarda serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişimi

Ölçüm zamanı	Kreatinin düzeyi
Başlangıç kreatinin	$0,80 \pm 0,16$ mg/dL
1. ay kreatinin	$0,83 \pm 0,17$ mg/dL
6. ay kreatinin	$0,80 \pm 0,17$ mg/dL
12. ay kreatinin	$0,79 \pm 0,18$ mg/dL
24. ay kreatinin	$0,80 \pm 0,17$ mg/dL
36. ay kreatinin	$0,81 \pm 0,18$ mg/dL

Tüm takip süresi boyunca kreatinin değişimi $F= 1,476$ $\eta^2= 0,026$ $p= 0,20$

Başlangıç-1.ay $F= 3,939$ $\eta^2= 0,060$ $p= 0,052$



Grafik 4.3. Tüm hastalarda serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişimi

Serum kreatinin düzeylerinin 36 ay boyunca yapılan ölçümlerinde alt grupların karşılaştırılmasında, hiçbir alt grupta zamana bağlı serum kreatinin değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu alt grupları ayrıntılı tanımlayacak olursak; daha önce farklı bir antiviral tedavi almış hastalar ile farklı bir antiviral tedavi almamış olan hastaların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,564$ $\eta^2= 0,028$ $p= 0,17$). Yaş grubuna göre karşılaştırma yapıldığında serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 0,381$ $\eta^2= 0,029$ $p=0,98$). Cinsiyete göre karşılaştırma yapıldığında serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,640$ $\eta^2= 0,029$ $p= 0,15$). Diyabetik olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,242$ $\eta^2= 0,022$ $p= 0,29$). Hipertansiyonu bulunanlar ve bulunmayanlar serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,257$ $\eta^2= 0,023$ $p= 0,28$). Diyabet ve hipertansiyon hastalıklarının her ikisine sahip olanlar, herhangi birine sahip olanlar ve hastalığı olmayanlar birbiri ile karşılaştırıldığında serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,649$ $\eta^2= 0,059$ $p= 0,11$). Serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişiminin gruplar arasındaki farklılığı Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Serum kreatinin düzeylerinin zamana bağlı değişikliğinin gruplar arasındaki farklılığı

Gruplar	Analiz Sonucu
Kreatinin / Tedavi Grubu	F= 1,564 $\eta^2= 0,028$ p= 0,17
Kreatinin / Yaş Grubu	F= 0,381 $\eta^2= 0,029$ p=0,98
Kreatinin / Cinsiyet	F= 1,640 $\eta^2= 0,029$ p= 0,15
Kreatinin / DM	F= 1,242 $\eta^2= 0,022$ p= 0,29
Kreatinin / HT	F= 1,257 $\eta^2= 0,023$ p= 0,28
Kreatinin / DM – HT	F= 1,649 $\eta^2= 0,059$ p= 0,11

4.4. Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) Düzeyleri

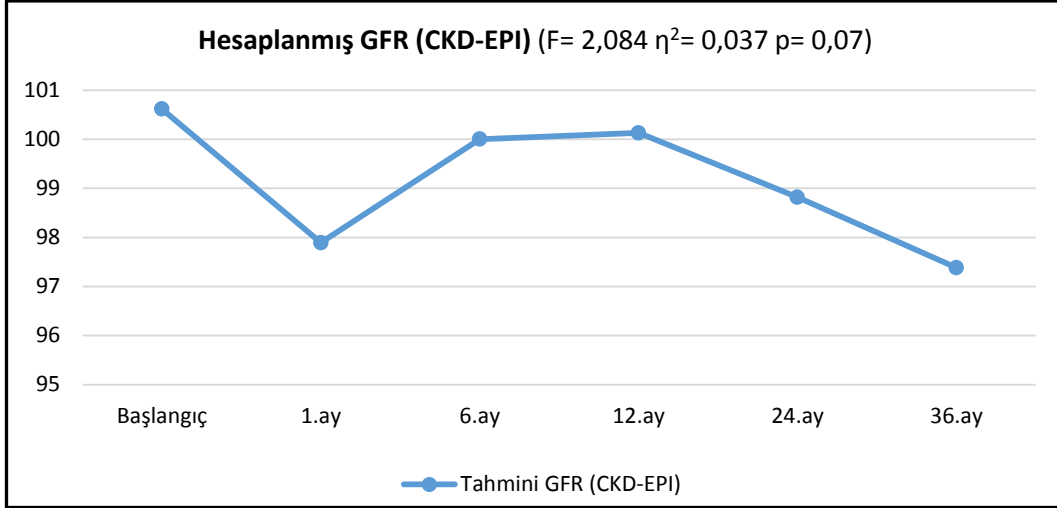
128 hasta içerisinde 36 aylık takip süresini tamamlamış 58 hastadan oluşturulan analiz grubunda, tedavi başlangıcında ve tedavi başlangıcından itibaren birinci ayda, altıncı ayda, birinci yılda ve sonraki her yıl için hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeyleri değerlendirildi.

Tüm hastalarda hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin 36 ay boyunca yapılan ölçümlerinde zamana bağlı istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi (F= 2,084 $\eta^2= 0,037$ p=0,07). Ancak, başlangıç ile 1. aydaki hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeyleri karşılaştırıldığında değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (F= 4,196 $\eta^2= 0,072$ p=0,045). Tüm hastalarda hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişimi Tablo 4.7’de ve Grafik 4.4’te verilmiştir.

Tablo 4.7. Tüm hastalarda hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişimi

Ölçüm zamanı	Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeyi
Başlangıç hesaplanmış GFR (CKD-EPI)	100,6±17,7 ml/dk/1,73m ²
1. ay hesaplanmış GFR (CKD-EPI)	97,8±16,7 ml/dk/1,73m ²
6. ay hesaplanmış GFR (CKD-EPI)	100,0±16,3 ml/dk/1,73m ²
12. ay hesaplanmış GFR (CKD-EPI)	100,1±16,2 ml/dk/1,73m ²
24. ay hesaplanmış GFR (CKD-EPI)	98,8±16,4 ml/dk/1,73m ²
36. ay hesaplanmış GFR (CKD-EPI)	97,3±17,8 ml/dk/1,73m ²

Tüm takip süresi boyunca hesaplanmış GFR (CKD-EPI) değişimi F= 2,084 $\eta^2= 0,037$ p= 0,07
Başlangıç-1.ay F= 4,196 $\eta^2= 0,070$ p= 0,045



Grafik 4.4. Tüm hastalarda hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişimi

Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin 36 ay boyunca yapılan ölçümlerinde alt grupların karşılaştırılmasında, hiçbir alt grupta zamana bağlı hesaplanmış GFR (CKD-EPI) değişiminde anlamlı farklılık izlenmedi. Bu alt grupları ayrıntılı tanımlayacak olursak; daha önce farklı bir antiviral tedavi almış hastalar ile farklı bir antiviral tedavi almamış olan hastaların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 0,814$ $\eta^2=0,015$ $p= 0,81$). Yaş grubuna göre karşılaştırma yapıldığında hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 0,534$ $\eta^2= 0,041$ $p=0,92$). Cinsiyete göre karşılaştırma yapıldığında hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 0,895$ $\eta^2= 0,017$ $p= 0,47$). Diyabetik olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,553$ $\eta^2= 0,028$ $p= 0,18$). Hipertansiyonu bulunanlar ve bulunmayanlar karşılaştırıldığında hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 0,909$ $\eta^2= 0,017$ $p= 0,46$). Diyabet ve hipertansiyon hastalıklarının her ikisine sahip olanlar, herhangi birine sahip olanlar ve hastalığı olmayanlar birbiri ile karşılaştırıldığında hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,535$ $\eta^2= 0,056$ $p= 0,12$). Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişiminin gruplar arasındaki farklılığı Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin zamana bağlı değişikliğinin gruplar arasındaki farklılığı

Gruplar	Analiz Sonucu
Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) / Tedavi Grubu	F= 0,814 $\eta^2=0,015$ p= 0,81
Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) / Yaş Grubu	F= 0,534 $\eta^2= 0,041$ p=0,92
Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) / Cinsiyet	F= 0,895 $\eta^2= 0,017$ p= 0,47
Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) / DM	F= 1,553 $\eta^2= 0,028$ p= 0,18
Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) / HT	F= 0,909 $\eta^2= 0,017$ p= 0,46
Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) / DM – HT	F= 1,535 $\eta^2= 0,056$ p= 0,12

4.5. BUN Düzeyleri

128 hasta içerisinde 36 aylık takip süresini tamamlamış 58 hastadan oluşturulan analiz grubunda, tedavi başlangıcında ve tedavi başlangıcından itibaren birinci ayda, altıncı ayda, birinci yılda ve sonraki her yıl için BUN düzeyleri değerlendirildi.

Tüm hastalarda BUN düzeylerinin 36 ay boyunca yapılan ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik izlendi (F= 3,325 $\eta^2= 0,058$ p<0,01). Bu değişikliğe neden olan zamansal noktalar ayrıca analiz edildiğinde başlangıç ile 1. aydaki BUN düzeyleri arasındaki değişim ve 24. ay ile 36. aydaki BUN düzeyleri arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla F= 6,103 $\eta^2= 0,103$ p=0,016 ve F=4,389 $\eta^2= 0,075$ p=0,041). Tüm hastalarda BUN düzeylerinin zamana bağlı değişimi Tablo 4.9’da ve Grafik 4.5’te verilmiştir.

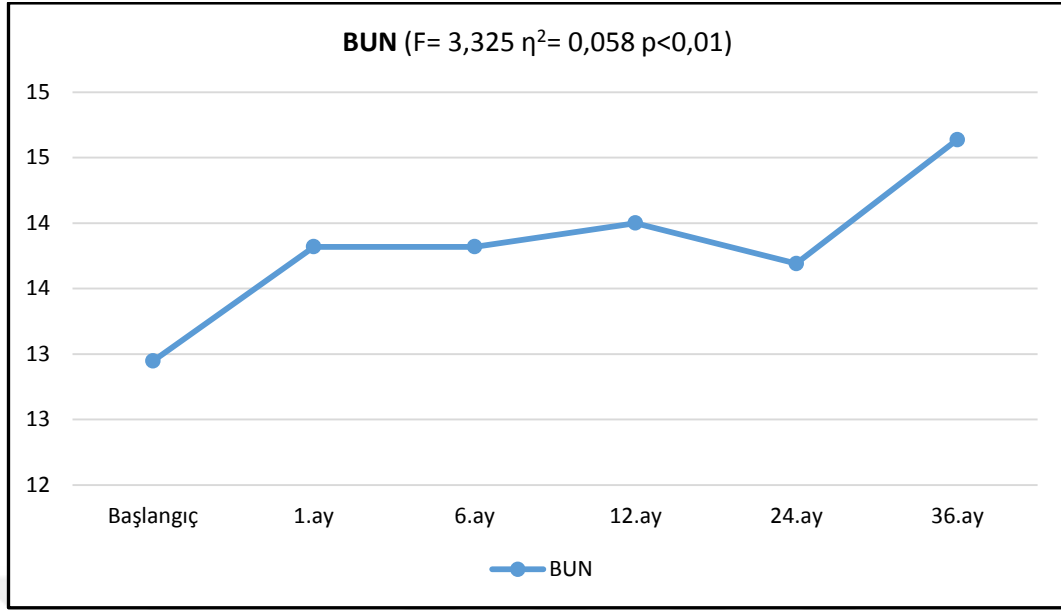
Tablo 4.9. Tüm hastalarda BUN düzeylerinin zamana bağlı değişimi

Ölçüm zamanı	BUN düzeyi
Başlangıç BUN	12,9±3,2 mg/dL
1. ay BUN	13,8±4,1 mg/dL
6. ay BUN	13,8±3,8 mg/dL
12. ay BUN	14,0±3,8 mg/dL
24. ay BUN	13,6±3,7 mg/dL
36. ay BUN	14,6±4,4 mg/dL

Tüm takip süresi boyunca BUN değişimi F= 3,325 $\eta^2= 0,058$ p<0,01

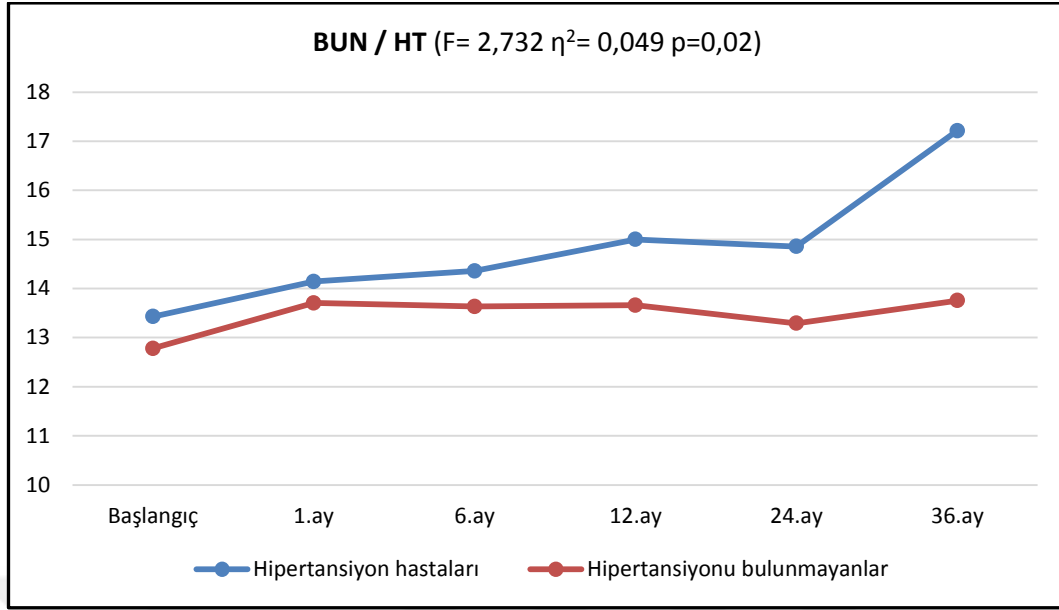
Başlangıç-1. ay F= 6,103 $\eta^2= 0,103$ p=0,016

24. ay-36. ay F=4,389 $\eta^2= 0,075$ p=0,041



Grafik 4.5. Tüm hastalarda BUN düzeylerinin zamana bağlı değişimi

BUN düzeylerinin 36 ay boyunca yapılan ölçümlerinde alt grupların karşılaştırılmasında, Hipertansiyonu bulunan ve bulunmayan hastaların karşılaştırılmasında BUN düzeyinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($F= 2,732$ $\eta^2= 0,049$ $p=0,020$). Bu farklılığın hangi zamansal noktada olduğunu değerlendirmek için yapılan alt analizde Hipertansiyonu bulunanlar ve bulunmayan hastaların başlangıç ile 36. ay BUN düzeylerinin değişiminin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($F= 7,216$ $\eta^2=0,122$ $p= 0,01$). Hipertansiyonu bulunan ve bulunmayan hastalarda BUN düzeylerinin zamana bağlı değişimi Grafik 4.6’da gösterilmiştir.



Grafik 4.6. Hipertansiyonu bulunan ve bulunmayan hastalarda BUN düzeylerinin zamana bağlı değişimi

Diğer alt gruplarda zamana bağlı BUN değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu alt grupları ayrıntılı tanımlayacak olursak; daha önce farklı bir antiviral tedavi almış hastalar ile farklı bir antiviral tedavi almamış olan hastaların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,712$ $\eta^2=0,031$ $p= 0,14$). Yaş grubuna göre karşılaştırma yapıldığında BUN düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 3,632$ $\eta^2= 0,055$ $p=0,79$). Cinsiyete göre karşılaştırma yapıldığında BUN düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,297$ $\eta^2= 0,024$ $p= 0,26$). Diyabetik olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında BUN düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 6,260$ $\eta^2= 0,005$ $p= 0,93$). Diyabet ve hipertansiyon hastalıklarının her ikisine sahip olanlar, herhangi birine sahip olanlar ve hastalığı olmayanlar birbiri ile karşılaştırıldığında BUN düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,927$ $\eta^2= 0,015$ $p= 0,95$).

BUN düzeylerinin zamana bağlı değişiminin gruplar arasındaki farklılığı Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10. BUN düzeylerinin zamana bağlı değişikliğinin gruplar arasındaki farklılığı

Gruplar	Analiz Sonucu
BUN / Tedavi Grubu	F= 1,712 $\eta^2=0,031$ p= 0,14
BUN / Yaş Grubu	F= 3,632 $\eta^2= 0,055$ p=0,79
BUN / Cinsiyet	F= 1,297 $\eta^2= 0,024$ p= 0,26
BUN / DM	F= 6,260 $\eta^2= 0,005$ p= 0,93
BUN / HT	F= 2,732 $\eta^2= 0,049$ p=0,02
BUN / DM – HT	F= 1,927 $\eta^2= 0,015$ p= 0,95

4.6. Serum Kalsiyum Düzeyleri

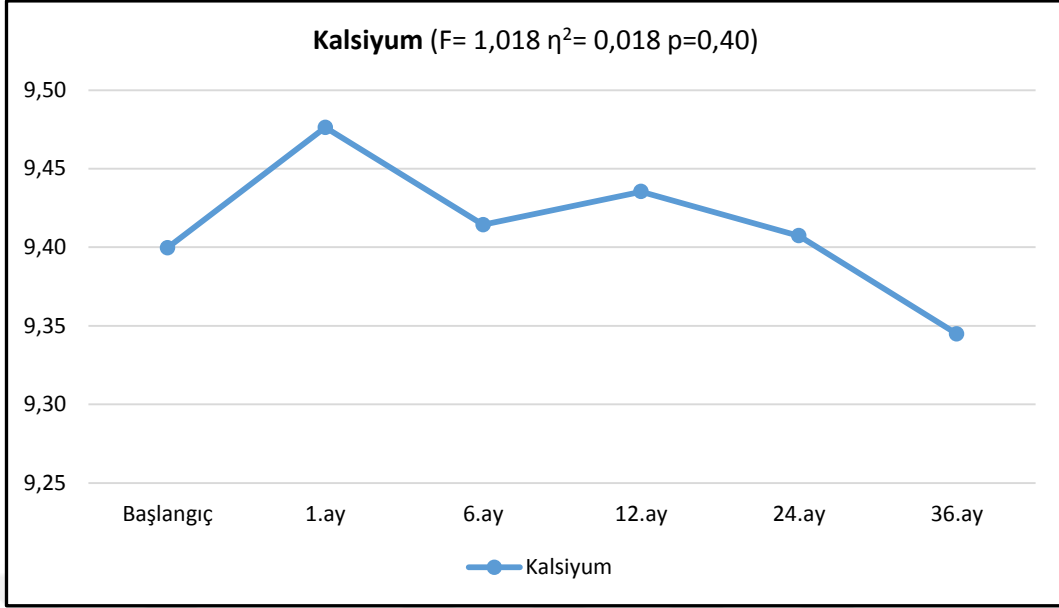
128 hasta içerisinde 36 aylık takip süresini tamamlamış 58 hastadan oluşturulan analiz grubunda, tedavi başlangıcında ve tedavi başlangıcından itibaren birinci ayda, altıncı ayda, birinci yılda ve sonraki her yıl için serum kalsiyum düzeyleri değerlendirildi.

Tüm hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin 36 ay boyunca yapılan ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik izlenmedi (F= 1,018 $\eta^2= 0,02$ p=0,40). Tüm hastalarda kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişimi Tablo 4.11’de ve Grafik 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.11. Tüm hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişimi

Ölçüm zamanı	Kalsiyum düzeyi
Başlangıç kalsiyum	9,39±0,53 mg/dL
1. ay kalsiyum	9,47±0,44 mg/dL
6. ay kalsiyum	9,41±0,45 mg/dL
12. ay kalsiyum	9,43±0,50 mg/dL
24. ay kalsiyum	9,40±0,41 mg/dL
36. ay kalsiyum	9,34±0,48 mg/dL

Tüm takip süresi boyunca kalsiyum değişimi F= 1,018 $\eta^2= 0,018$ p=0,40



Grafik 4.7. Tüm hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişimi

Serum kalsiyum düzeylerinin 36 ay boyunca yapılan ölçümlerinde alt grupların karşılaştırılmasında, hiçbir alt grupta zamana bağlı serum kalsiyum değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu alt grupları ayrıntılı tanımlayacak olursak; daha önce farklı bir antiviral tedavi almış hastalar ile farklı bir antiviral tedavi almamış olan hastaların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 0,252 \eta^2= 0,043 p= 0,63$). Yaş grubuna göre karşılaştırma yapıldığında serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,287 \eta^2= 0,089 p=0,19$). Cinsiyete göre karşılaştırma yapıldığında serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,510 \eta^2= 0,026 p= 0,19$). Diyabetik olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 0,834 \eta^2= 0,015 p= 0,51$). Hipertansiyonu bulunanlar ve bulunmayanlar karşılaştırıldığında serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 0,667 \eta^2= 0,012 p= 0,62$). Diyabet ve hipertansiyon hastalıklarının her ikisine sahip olanlar, herhangi birine sahip olanlar ve hastalığı olmayanlar birbiri ile karşılaştırıldığında serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı

değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 0,928$ $\eta^2= 0,033$ $p= 0,50$).

Serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişikliğinin gruplar arasındaki farklılığı Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12. Serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişikliğinin gruplar arasındaki farklılığı

Gruplar	Analiz Sonucu
Kalsiyum / Tedavi Grubu	$F= 0,252$ $\eta^2= 0,043$ $p= 0,63$
Kalsiyum / Yaş Grubu	$F= 1,287$ $\eta^2= 0,089$ $p=0,19$
Kalsiyum / Cinsiyet	$F= 1,510$ $\eta^2= 0,026$ $p= 0,19$
Kalsiyum / DM	$F= 0,834$ $\eta^2= 0,015$ $p= 0,51$
Kalsiyum / HT	$F= 0,667$ $\eta^2= 0,012$ $p= 0,62$
Kalsiyum / DM – HT	$F= 0,928$ $\eta^2= 0,033$ $p= 0,50$

4.7. Serum Fosfor Düzeyleri

128 hasta içerisinde 36 aylık takip süresini tamamlamış 58 hastadan oluşturulan analiz grubunda, tedavi başlangıcında ve tedavi başlangıcından itibaren birinci ayda, altıncı ayda, birinci yılda ve sonraki her yıl için serum fosfor düzeyleri değerlendirildi.

Tüm hastalarda fosfor düzeylerinin 36 ay boyunca yapılan ölçümlerinde istatistiksel olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik izlendi ($F= 15,980$ $\eta^2= 0,219$ $p<0,01$). Bu değişikliğe neden olan zamansal noktalar ayrıca analiz edildiğinde başlangıç düzeyleri ile 1. aydaki serum fosfor düzeyleri arasındaki değişim ve 12. ay ile 24. aydaki serum fosfor düzeyleri arasındaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $F= 37,596$ $\eta^2= 0,406$ $p<0,01$ ve $F=8,290$ $\eta^2= 0,131$ $p<0,01$).

Tüm hastalarda fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişimi Tablo 4.13’de ve Grafik 4.8’de verilmiştir.

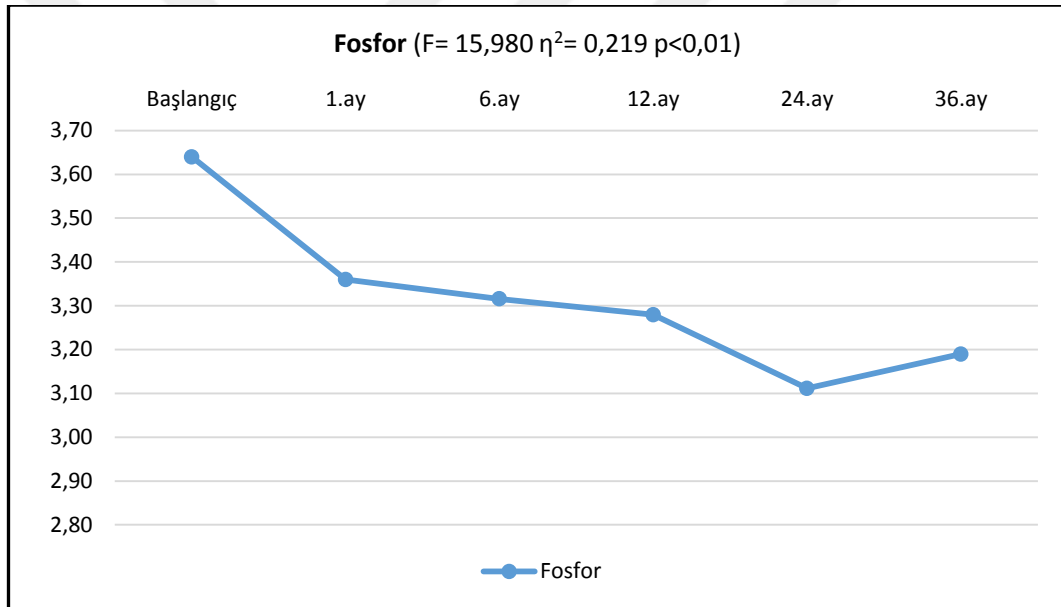
Tablo 4.13. Tüm hastalarda serum fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişimi

Ölçüm zamanı	Fosfor düzeyi
Başlangıç Fosfor	3,63±0,51 mg/dL
1. ay Fosfor	3,35±0,49 mg/dL
6. ay Fosfor	3,31±0,46 mg/dL
12. ay Fosfor	3,27±0,48 mg/dL
24. ay Fosfor	3,11±0,45 mg/dL
36. ay Fosfor	3,18±0,61 mg/dL

Tüm takip süresi boyunca fosfor değişimi $F= 15,980 \eta^2= 0,219 p<0,01$

Başlangıç-1.ay $F= 37,596 \eta^2= 0,406 p<0,01$

12.ay-24.ay $F=8,290 \eta^2= 0,131 p<0,01$



Grafik 4.8. Tüm hastalarda serum fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişimi

Serum fosfor düzeylerinin 36 ay boyunca yapılan ölçümlerinde alt grupların karşılaştırılmasında, hiçbir alt grupta zamana bağlı serum fosfor düzeyi değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu alt grupları ayrıntılı tanımlayacak olursak; daha önce farklı bir antiviral tedavi almış hastalar ile farklı bir antiviral tedavi almamış olan hastaların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,676 \eta^2=0,029 p= 0,16$). Yaş grubuna göre karşılaştırma yapıldığında serum fosfor

düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 0,680 \eta^2= 0,049 p=0,80$). Cinsiyete göre karşılaştırma yapıldığında serum fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,272 \eta^2= 0,022 p= 0,28$). Diyabetik olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında serum fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,007 \eta^2= 0,018 p= 0,40$). Hipertansiyonu bulunanlar ve bulunmayanlar karşılaştırıldığında serum fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F=2,284 \eta^2= 0,039 p=0,06$). Diyabet ve hipertansiyon hastalıklarının her ikisine sahip olanlar, herhangi birine sahip olanlar ve hastalığı olmayanlar birbiri ile karşılaştırıldığında serum fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($F= 1,565 \eta^2= 0,054 p= 0,14$).

Serum fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişiminin gruplar arasındaki farklılığı Tablo 4.14’de verilmiştir.

Tablo 4.14. Serum fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişiminin gruplar arasındaki farklılığı

Gruplar	Analiz Sonucu
Fosfor / Tedavi Grubu	$F= 1,676 \eta^2=0,02 p= 0,16$
Fosfor / Yaş Grubu	$F= 0,680 \eta^2= 0,049 p=0,80$
Fosfor / Cinsiyet	$F= 1,272 \eta^2= 0,022 p= 0,28$
Fosfor / DM	$F= 1,007 \eta^2= 0,018 p= 0,40$
Fosfor / HT	$F=2,284 \eta^2= 0,039 p=0,06$
Fosfor / DM – HT	$F= 1,565 \eta^2= 0,054 p= 0,14$

5. TARTIŞMA

Hepatit B virüsü (HBV), hepadnavirüs ailesine ait çift iplikli bir DNA virüsüdür. HBV enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada 250 milyondan fazla HBV taşıyıcısının olduğu tahmin edilmektedir, bunların yılda yaklaşık 600.000'i HBV ile ilişkili karaciğer hastalığından ölmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, Türkiye HBV için orta düzeyde endemiktir. Epidemiyolojik çalışmalarda Türkiye'deki HbsAg seroprevalansının %2 ile %7 arasında değiştiği gözlenmiştir (3).

Hepatit B virüsü enfeksiyonu, subklinik, anikterik hepatit ve fulminan hepatitten kronik evrede siroz ve hepatosellüler karsinoma kadar değişik klinik sonuçlara yol açabilir.

Kronik HBV enfeksiyonunun tedavi yönetiminde gözetilmesi gereken klinik değişkenler (örneğin; karaciğer inflamasyonu ve/veya sirozu varlığı veya yokluğu), hastanın enfeksiyona karşı immünolojik yanıtı (örneğin; Hepatit B antijen durumu), virolojik faktörler (örneğin; HBV viral yükü ve genotip) ve hastalığın ilerlemesi için risk faktörleri (örneğin; 40 yaştan büyük olması ve hepatosellüler karsinom aile öyküsü) gibi birçok faktör söz konusudur. Tedaviye başlama kararı öncelikle sirozun varlığına, ALT seviyesine ve HBV DNA seviyesine bağlıdır. Bununla birlikte; malignite, immunosupresif tedavi ve hamilelik gibi eşzamanlı koşulları olan hastalar için ek endikasyonlar vardır (5). Klinik endikasyonları mevcut hastalara antiviral tedavi başlanmalıdır.

Antiviral tedavinin amacı, HBV DNA'nın baskılanması, başlangıçta HBeAg pozitif olan hastalarda HBeAg negatifleşmesi ve HBsAg negatifleşmesidir. Özellikle hem HBeAg hem de HBsAg negatifleşen hastalarda uzun süreli viral cevap, nekroinflamatuvar aktivitede azalma ve zaman içinde fibrozisde azalma ve serum ALT'nin normalleşmesi izlenir. Antiviral tedavi aynı zamanda kronik HBV'nin uzun vadeli komplikasyon riskini (karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom) ve HBV'nin diğer insanlara bulaşımı azaltabilir.

Kronik HBV tedavi stratejilerini tipik olarak pegile interferon (PEGIFN) ya da nükleozid ve nükleotid analogları oluşturur.

Tenofovir, daha önce tedavi almamış hastalarda birinci basamak ve diğer nükleozid, nükleotid analoglarına (örneğin; lamivudin) ilaç direnci geliştirmiş olanlarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılabilen bir asiklik nükleotid analogudur.

Tenofovir'in, tenofovir disoproksil fumarat ve tenofovir alafenamid olarak iki formülasyonu vardır. Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ön ilaç olan tenofovir disoproksilin fumarat tuzudur oral olarak alındıktan sonra enzimatik reaksiyonlar sonucu etkin metaboliti olan tenofovir difosfata dönüşür ve HBV polimeraz aktivitesini inhibe eder (94). Tenofovir disoproksil fumaratın kullanımı, böbrek fonksiyonları ve kemik mineral yoğunluğu üzerindeki yan etkilerle ilişkilendirilmiştir, ancak bu toksisitenin orta veya uzun vadede klinik açıdan önemli olup olmadığı tartışılmaktadır.

Azalmış böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda ve dekompanse sirozlu hastalarda tenofovir formülasyonu seçimi halen tartışılmaktadır.

Biz bu çalışmada, daha önce bir antiviral tedavi almış ya da tedavi almamış, poliklinik takiplerinde tenofovir disoproksil fumarat başlanmış ve tedavisi halen devam eden veya herhangi bir nedenle tedavinin sonlandırılması gerekmiş kronik viral hepatit B hastalarını retrospektif olarak değerlendirdik.

Tenofovir disoproksil fumarat'ın renal toksisite yan etkisinin gerçek yaşam verilerini değerlendirebilmek amacıyla planlanmış bu retrospektif çalışmanın sonuçları ile bundan sonra bu ilacı alacak hastaların takiplerinin stratejisinin belirlenmesine katkıda bulunmayı amaçladık.

Temel olarak tenofovir disoproksil fumarat'ın yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmakla birlikte çalışmaya alınan 128 hastanın tenofovir disoproksil fumarat başlandığı tarihte ve takiplerindeki HBV DNA düzeyleri ile hastaların tedaviye yanıtları da değerlendirildi.

Başlangıç HBV DNA düzeyi 0 IU/mL olan 12 hastanın tamamı daha önceden farklı bir antiviral tedavi alan ve poliklinik takiplerinde tedavi değiştirilerek tenofovir disoproksil fumarat başlanmış hastalardı. Bu hastaların takibinde 2 hastada HBV düzeyinde yeniden pozitifleşme izlendi ve pozitifleşme ortalama 7. aydaydı. Takiplerinde her iki hastanın da HBV düzeyi negatifleşti.

Başlangıç HBV DNA düzeyi 1-1999 IU/mL arasında olan 1 hasta (%4,5) dışında başlangıç HBV DNA düzeyi 1000000 IU/mL'nin altında olan hastaların tümünde HBV DNA düzeylerinin negatifleştiği görüldü. Bu hastalarda HBV DNA düzeylerinin ortalama negatifleşme süreleri sırasıyla 1-1999 IU/mL arasında olan hastalar için 2 ay, 2000-19999 IU/mL arasında olan hastalar için 2 ay, 20000-999999 IU/mL arasında olan hastalar için 3 ay olup, benzerdi.

Başlangıç HBV DNA düzeyi 1000000 IU/mL'nin üzerinde olan hastalarda ise HBV DNA düzeyi negatifleşmeyen hastaların oranı %22,7 olup, 1000000 IU/mL'nin altındakilere göre belirgin olarak yüksek bulundu. Yine başlangıç HBV DNA düzeyi 1000000 IU/mL'nin üzerinde olup takiplerinde HBV DNA düzeyi negatifleşen hastaların ortalama negatifleşme süresi 12 ay olup, 1000000 IU/mL'nin altındakilere göre belirgin olarak uzundu.

Yüksek bazal HBV DNA seviyeleri olan hastalarda HBV DNA düzeyinde düşüşün daha geç olduğu ve direnç riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir ve bulgularımız bu bilgiler ile uyumluydu (108).

HBV DNA düzeyi negatifleşen hastalardan bazılarında takip süreci içerisinde HBV DNA düzeyinde yeniden pozitifleşme izlendi. HBV DNA düzeyi negatifleşen hastalardan başlangıç HBV DNA düzeyi negatif olan hastaların 2 (%16,7)sinde, başlangıç HBV DNA düzeyi 1-1999 IU/mL arasında olan hastaların 1 (%4,8)inde, başlangıç HBV DNA düzeyi 2000-19999 IU/mL arasında olan hastaların 2 (%9,5)sinde, başlangıç HBV DNA düzeyi 20000-999999 IU/ml arasında olan hastaların 12 (%23,5)sinde, başlangıç HBV DNA düzeyi 1000000 IU/ml'nin üzerinde olan hastaların 2 (%11,8)sinde takip süreci içerisinde HBV DNA'nın yeniden pozitifleştiği görüldü. Ortalama yeniden pozitifleşme sürelerine bakıldığında yine sırasıyla 7. ay, 3. ay, 13. ay, 11. ay ve 18. ayda olduğu izlendi. Bu hastaların hiçbirinde tedavi değişikliği yapılmamıştı. Bu 19 hastanın 4'ünde HBV DNA pozitifleştikten sonra düşük düzeyde pozitif izlenmeye devam edildi ve bu 4 hastanın tamamı başlangıç HBV DNA düzeyi 20000-999999 IU/ml olan hasta grubundaydı. Bu veriler değerlendirildiğinde çalışmamızın bulgularına göre başlangıç HBV DNA düzeyi ile tedavinin herhangi bir zamanında HBV DNA'nın yeniden pozitifleşmesi arasında paralellik izlenmedi.

Hastaların son başvurularındaki HBV DNA düzeyleri değerlendirildiğinde başlangıç HBV DNA düzeyi 0 IU/mL olan ve 2000-19999 IU/mL olan hasta gruplarının tamamında HBV DNA düzeyi negatifti. Ancak başlangıç HBV DNA düzeyi 0-1999 IU/mL arasında olan 1 (%4,6) hasta, 20000-99999 arasında olan 4 hasta (%7,9) ve 1000000 IU/mL'nin üzerinde olan 5 (%22,8) hastanın HBV DNA düzeylerinin pozitif olarak devam ettiği izlendi. Bu bulgular yüksek bazal HBV DNA seviyeleri olan hastalarda tedaviye yanıt oranının daha düşük olduğunu bildiren literatür bilgileri ile uyumluydu (108).

Çalışmamızda ALT, serum kreatinin, hesaplanmış GFR (CKD-EPI), BUN, serum kalsiyum ve serum fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişimlerinin incelenmesi planlandı. Bu değişimlerin incelenebilmesi için ortalama takip süresi 33,4 ay olan 128 hasta içerisinde, en az 36 ay boyunca takip edilmiş 58 hastadan oluşan ikinci bir hasta kohortu oluşturuldu ve bu kohorttaki hastaların tamamında zamana bağlı değişimler ve gruplar arasında zamana bağlı değişimlerdeki farklılık incelendi.

ALT düzeyleri değerlendirildiğinde 58 hastanın tamamında 36 ay boyunca yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik izlenmedi ($F=2,599$ $\eta^2=0,048$ $p=0,09$). Ancak alt grup analizlerinde daha önce farklı bir antiviral tedavi almış hastalar ile farklı bir antiviral tedavi almamış olan hastaların karşılaştırılmasında ALT düzeyinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($F=5,212$ $\eta^2=0,093$ $p=0,01$). Bu farklılığın hangi zamansal noktada olduğunu değerlendirmek için yapılan, daha önce farklı bir antiviral tedavi almamış hastalarda başlangıç ALT düzeyinin daha yüksek olduğu ve başlangıçtan 6. aya kadar olan süreçte düşüş gösterdiği izlendi (sırasıyla $F=5,184$ $\eta^2=0,092$ $p=0,02$ ve $F=4,239$ $\eta^2=0,070$ $p=0,045$). Bu farklılığın nedeninin halihazırda antiviral tedavi altında olan hastalarda hepatik inflamasyonun daha düşük olması, ilk kez antiviral tedavi başlanan hastalarda başlangıçtaki hepatik inflamasyonun daha fazla olması ve tedavi ile birlikte hepatik inflamasyondaki azalmaya bağlı ALT enzim düşüşü olduğu düşünüldü. Yaş ve cinsiyete göre ALT değişikliği değerlendirildiğinde ise farklılık saptanmadı.

Serum kreatinin düzeyleri değerlendirildiğinde 58 hastanın tamamında 36 ay boyunca yapılan ölçümlerde zamana bağlı anlamlı değişiklik izlenmedi ($F= 1,476$ $\eta^2= 0,026$ $p=0,20$). Ancak başlangıç ile 1. ay arasındaki serum kreatinin düzeylerindeki artış anlamsız bulunsa da, istatistiksel olarak sınır değere yakındı ($F= 3,939$ $\eta^2= 0,06$ $p=0,052$). Serum kreatinin için alt gruplar arası farklılıklara bakıldığında tedavi grubu, yaş grubu, diyabet varlığı, hipertansiyon varlığı ve hem diyabet hem hipertansiyonu olanların olmayanlarla karşılaştırıldığı gruplarda kreatinin düzeylerinin değişimi arasında fark saptanmadı.

Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeyleri değerlendirildiğinde 58 hastanın tamamında 36 ay boyunca yapılan ölçümlerde zamana bağlı anlamlı değişiklik izlenmedi ($F= 2,084$ $\eta^2= 0,037$ $p=0,07$). Ancak başlangıç ile 1. aydaki hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeyleri karşılaştırıldığında hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($F= 4,196$ $\eta^2= 0,072$ $p=0,045$). Hesaplanmış GFR (CKD-EPI) için alt gruplar arası farklılıklara bakıldığında tedavi grubu, yaş grubu, diyabet varlığı, hipertansiyon varlığı ve hem diyabet hem hipertansiyonu olanların olmayanlarla karşılaştırıldığı gruplarda hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinin değişimi arasında fark saptanmadı.

58 hastanın tamamının 36 aylık takipleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde serum kreatinin artışı ve hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düşüşü izlenmemiştir. Bununla birlikte herhangi bir nedenle tedavi değişimi gerektiren 5 hastanın 3 (%60)ünü kreatinin yüksekliği ve hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düşüşü gerçekleşen hastalar oluşturmaktaydı.

Tenofovir disoproksil fumarat kullanan 273 hastanın 24 ay boyunca izlendiği bir çalışmada kreatinin ve GFR düzeylerinde 24 aylık sürecin tamamında ve tüm zamansal noktalarda farklılık izlendiği bildirilmiştir (102). 110 kronik Hepatit B hastası ile yapılan bir başka çalışmada ise tenofovir kullanan hastalarda 24 aylık sürecin tamamında, başlangıç ile 3. ay ve 6. ay ile 12. ay serum kreatinin düzeylerinde zamana bağlı anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmıştır (109). Bizim bulgularımız, başlangıç ile 1. ay arasındaki artış açısından bu çalışmaların bulgularına benzerken, 36 aylık sürecin tamamında diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında farklı idi. 60 hasta ile yapılan gözlemsel bir çalışmada tenofovir disoproksil fumarat tedavisinin başlangıcından sonra ilk 6 aylık süreçte,

belirgin düzeyde yüksek olmayan ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde GFR düşüşü izlendiği, tedavinin 12. ayından sonra bu değerlerin bazal değerlere yaklaştığı ve stabil seyrettiği bildirilmişti ve bizim çalışmamızın bulguları ile benzerlik göstermekteydi (101).

BUN düzeyleri değerlendirildiğinde 58 hastanın tamamında 36 ay boyunca yapılan ölçümlerde BUN düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik izlendi ($F= 3,325$ $\eta^2= 0,058$ $p<0,01$). Bu değişikliğe neden olan zamansal noktalar ayrıca analiz edildiğinde başlangıç ve 1. ay arasındaki BUN düzeyleri ile 24. ay ile 36. ay arasındaki BUN düzeylerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $F= 6,103$ $\eta^2= 0,103$ $p=0,016$ ve $F=4,389$ $\eta^2= 0,075$ $p=0,041$). Alt gruplar karşılaştırıldığında tedavi grubu, yaş grubu, diyabet varlığı ve hem diyabet hem hipertansiyonu olanların olmayanlarla karşılaştırıldığı gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemekle birlikte, hipertansiyonu bulunanlar ile bulunmayan hastaların karşılaştırılmasında BUN düzeyinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($F= 2,732$ $\eta^2= 0,049$ $p=0,020$). Bu farklılığın hangi zamansal noktada olduğunu değerlendirmek için yapılan alt analizde hipertansiyonu bulunan hastalar ve hipertansiyonu bulunmayan hastalarda başlangıç ile 36. ay BUN düzeylerinin değişiminin karşılaştırılmasında BUN düzeyindeki artış hipertansiyonu bulunanlarda, bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($F= 7,216$ $\eta^2=0,122$ $p= 0,01$). 51 hasta üzerinde serum tenofovir konsantrasyonu ile BUN değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tenofovir konsantrasyonu ile BUN değerleri arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir ki bizim bulgularımız ile uyumludur (110). Hipertansiyonu olanlarda BUN değişiminin daha belirgin olmasının eş zamanlı kullanılan antihipertansif ajanlara bağlı olabileceği düşünüldü. ACE (Anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü ve ARB (Anjiyotensin reseptör blokörü) kullanımının böbrek afferent ve efferent arteriyollerinin vazokonstriksiyonuna neden olarak yetersiz renal perfüzyona neden olabileceği bilinmektedir (111). Hipertansiyonu bulunan hastaların kullandığı ilaçlar değerlendirildiğinde 10 hastanın (%66) ACE inhibitörü veya ARB içeren antihipertansif rejimi kullandığı görüldü. BUN düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte hafif düzeyde olan bu artışın kullanılan

anti hipertansif ajanlarla ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu bulgular, aynı zamanda BUN düzeylerindeki bu artışın bir nedeni olarak tenofovir disoproksil fumarat tedavisi alan hastalarda proksimal tubuler hasara prerenal bir hasarın eşlik etme ihtimalini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızın bulguları, bu olası nedenler hakkında öngörude bulunmak için yeterli değildir.

Serum kalsiyum düzeyleri değerlendirildiğinde 58 hastanın tamamında 36 ay boyunca yapılan ölçümlerde serum kalsiyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik izlenmedi ($F= 1,018$ $\eta^2= 0,02$ $p=0,40$). Serum kalsiyum düzeyleri için alt gruplar arası farklılıklara bakıldığında tedavi grubu, yaş grubu, diyabet varlığı, hipertansiyon varlığı ve hem diyabet hem hipertansiyon olanların olmayanlarla karşılaştırıldığı gruplarda kalsiyum düzeylerinin değişimi arasında fark saptanmadı.

Bizim çalışmamızın bulguları ile benzer olarak; 110 kronik Hepatit B hastası ile yapılan bir başka çalışmada ise tenofovir kullanan hastalarda serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişikliği izlenmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır (109), yine tenofovir disoproksil fumarat kullanan 273 kronik hepatit B hastasının 24 ay boyunca izlendiği başlangıç ve 24. ay kalsiyum düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada serum kalsiyum düzeylerinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık izlenmediği bildirilmiştir (102).

1002 HIV hastası ile yapılan bir başka çalışmada tenofovir disoproksil fumarat kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar karşılaştırılmış ve tenofovir kullanan hastalarda kalsiyum düzeylerinin daha düşük ve PTH (Parathormon) düzeylerinin daha yüksek izlendiği bildirilmiştir ve bizim çalışmamızın bulguları ile farklılık göstermektedir (112).

Serum fosfor düzeyleri için 128 hastanın tamamı incelendiğinde tedavinin herhangi bir aşamasında hipofosfatemi ($<2,5$ mg/dl) gelişen 15 (%11,7) hasta mevcuttu. Bu hastaların 5 (%3)inde serum fosfor düzeyi <2 mg/dL'nin altına düşmüştü ve 1 (%0,07) hastada serum fosfor düzeyi semptomatik olabilecek düzey (105) olan <1 mg/dL'nin altına düşmüştü. Fosfor düzeyi <1 mg/dL düzeyine düşen hastanın başlangıç fosfor değeri 1,96 mg/dL'ydi ve tedavinin 6. ayında fosfor düzeyinin 0,88 mg/dL'ye düşmesi nedeniyle tedavi değiştirilmiştir.

58 hastanın tamamında 36 ay boyunca yapılan ölçümlerde de serum fosfor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik olduğu görüldü ($F=15,980$ $\eta^2=0,219$ $p<0,01$). Bu değişikliğe neden olan zamansal noktalar ayrıca analiz edildiğinde başlangıç düzeyleri ile 1. ay arasındaki serum fosfor düzeyindeki düşüşün ve 12. ay ile 24. ay arasındaki serum fosfor düzeyindeki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $F=37,596$ $\eta^2=0,406$ $p<0,01$ ve $F=8,290$ $\eta^2=0,131$ $p<0,01$). Alt gruplar karşılaştırıldığında tedavi grubu, yaş grubu, diyabet varlığı, hipertansiyon varlığı ve hem diyabet hem hipertansiyonu olanların olmayanlarla karşılaştırıldığı gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

101 katılımcı ile yapılan randomize plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada, tenofovir disoproksil kullananlarda plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir serum fosfor düşüşü izlenmemiştir (99). En az 1 yıl boyunca tenofovir kullanmış 389 hastanın 7 yıl boyunca izlendiği tenofovir ve adefovir kullanan hastaların karşılaştırıldığı bir başka prospektif bir çalışmada ise, tenofovir ve adefovir kullananların ortalama fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu görülmüştür. Ancak serum fosfor değerleri 2 mg/dl'nin altında düşen hastalar karşılaştırıldığında tenofovir ve adefovir grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (100). Tenofovir disoproksil fumarat kullanan 273 hastanın 24 ay boyunca izlendiği bir diğer çalışmada yine 24 aylık takiplerde serum fosfor düzeylerinde değişiklik izlenmediği bildirilmiştir (101). 110 kronik Hepatit B hastası ile yapılan bir başka çalışmada ise tenofovir kullanan hastalarda serum fosfor düzeylerinde zamana bağlı değişiklik izlenmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır (109). 60 hasta ile yapılan gözlemsel bir çalışmada tenofovir disoproksil fumarat tedavisinin başlangıcından sonra ilk 6 aylık süreçte, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, serum fosfor düzeylerinde düşüş izlendiği tedavinin 12. ayından sonra bu değerlerin bazal değerlere yaklaştığı ve stabil seyrettiği bildirilmiştir (101). 515 HIV hastasının 4 yıl süreyle izlendiği prospektif bir çalışmada hipofosfatemisi sıklığının, tenofovir içeren rejim uygulanan hastalarda tenofovir içeren rejim uygulanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (113). Bizim çalışmamızda

hipofosfatemi görülen hastaların oranı (%11,7) literatürdeki çalışmalar ile benzerdi. Ancak bizim çalışmamızda, serum fosfor düzeylerinin 36 aylık takiplerdeki ölçümlerinin zamana bağlı değişiminde literatürdeki çalışmaların aksine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı.

Hastanemizde takip edilen hastaların gerçek yaşam verilerini değerlendirme amacı ile planlanan çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması, incelenen hasta sayısının az olması, ortalama takip süresinin 36 ay ile sınırlı olması, hastaların kemik mineral dansitesi ölçümlerine ulaşamamış olması kısıtlılıklar arasında sayılabilir.

Çalışmanın sonuçları TDF'nin HBV enfeksiyonu tedavisindeki etkin bir ajan olduğunu desteklemekle birlikte, TDF ile tedavi edilen HBV pozitif bireylerde kreatinin, GFR ve fosfor düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi, KBH risk faktörleri ve hipofosfatemi riski yüksek olan bireylerde izlem aralıklarının daha kısa süreler ile yapılmasının olası yan etkilerin erken farkedilmesi açısından önemli olduğunu destekleyen sonuçlar sunmaktadır. Bununla birlikte, özellikle serum fosfor düzeylerindeki zamana bağlı düşüşün daha güçlü veriler ve analizlerle değerlendirilmesi için geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- 1- Başlangıç HBV DNA düzeyleri daha yüksek olan hasta gruplarında HBV DNA negatifleşme oranının daha düşük olduğu ve negatifleşen hastalarda ortalama negatifleşme süresinin daha uzun olduğu izlendi.
- 2- HBV DNA düzeyi negatifleşen hastalarda yeniden pozitifleşme oranları ile başlangıç HBV DNA düzeyi arasında paralellik yoktu.
- 3- Hastaların son başvurularındaki HBV DNA düzeyleri değerlendirildiğinde, başlangıç HBV DNA düzeyleri daha yüksek olan hasta gruplarında HBV DNA düzeyi pozitif devam eden hasta oranının daha yüksek olduğu izlendi.
- 4- 36 aylık takiplerde serum ALT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik izlenmedi ($F= 2,599$ $\eta^2= 0,048$ $p=0,09$).
- 5- Daha önce farklı bir antiviral tedavi almış hastalar ile farklı bir antiviral tedavi almamış olan hastalar karşılaştırıldığında, daha önce farklı bir antiviral tedavi almamış hastalarda başlangıç ile 6. ay arasındaki ALT düzeyi değişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olduğu saptandı ($F= 5,212$ $\eta^2= 0,093$ $p=0,01$).
- 6- Diğer alt grupların karşılaştırıldığı analizlerde (yaş, cinsiyet) serum ALT düzeyi değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu.
- 7- 36 aylık takiplerde serum kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik izlenmedi ($F= 1,476$ $\eta^2= 0,026$ $p=0,20$).
- 8- Başlangıç ile 1. ay arasındaki serum kreatinin düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte, p sınır değere yakın saptandı ($F= 3,939$ $\eta^2= 0,06$ $p=0,052$).
- 9- Alt grupların karşılaştırıldığı analizlerde (tedavi tipi, yaş, cinsiyet, DM, HT, DM/HT) serum kreatinin düzeyi değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu.

- 10- 36 aylık takiplerde hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik izlenmedi ($F= 2,084$ $\eta^2= 0,037$ $p=0,07$).
- 11- Başlangıç ile 1. ay arasındaki hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($F= 4,196$ $\eta^2= 0,072$ $p=0,045$).
- 12- Alt grupların karşılaştırıldığı analizlerde (tedavi tipi, yaş, cinsiyet, DM, HT, DM/HT) hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeyi değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu.
- 13- 36 aylık takiplerde BUN düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik izlendi ($F= 3,325$ $\eta^2= 0,058$ $p<0,01$).
- 14- Hipertansiyonu bulunanlar ile hipertansiyonu bulunmayan hastaların karşılaştırılmasında BUN düzeyinin zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı ($F= 2,732$ $\eta^2= 0,049$ $p=0,020$).
- 15- Diğer alt grupların karşılaştırıldığı analizlerde (tedavi tipi, yaş, cinsiyet, DM, DM/HT) BUN düzeyi değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu.
- 16- 36 aylık takiplerde serum kalsiyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik izlenmedi ($F= 1,018$ $\eta^2= 0,02$ $p=0,40$).
- 17- Alt grupların karşılaştırıldığı analizlerde (tedavi tipi, yaş, cinsiyet, DM, HT, DM/HT) serum kalsiyum düzeyi değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu.
- 18- 36 aylık takiplerde serum fosfor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik olduğu görüldü ($F= 15,980$ $\eta^2= 0,219$ $p<0,01$).
- 19- Başlangıç ile 1. ay arasındaki serum fosfor düzeylerindeki değişim ve 12. ay ile 24. ay arasındaki serum fosfor düzeylerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bu aralıklarda serum fosfor

düzeylerinin düşme eğiliminde olduğu görüldü (sırasıyla $F= 37,596$ $\eta^2= 0,406$ $p<0,01$ ve $F=8,290$ $\eta^2= 0,131$ $p<0,01$).

- 20- Alt grupların karşılaştırıldığı analizlerde (tedavi tipi, yaş, cinsiyet, DM, HT, DM/HT) serum fosfor düzeyi değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar yoktu.



7. ÖZET

Tenofovir Disoproksil Fumarat Tedavisi Alan Kronik Hepatit B Hastalarında Renal Toksisitenin Değerlendirilmesi

HBV enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye'deki HbsAg seroprevalansı %2 ile %7 arasında değişmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda klinik endikasyonları mevcut hastalara antiviral tedavi başlanır. Tenofovir HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılabilen bir asiklik nükleotid analogudur. Tenofovir disoproksil fumaratın (TDF) kullanımı, böbrek fonksiyonları üzerinde bazı yan etkilerle ilişkilendirilmiştir. TDF'nin renal toksisite etkisinin gerçek yaşam verilerini değerlendirebilmek amacıyla planlanmış bu retrospektif çalışmanın sonuçları ile hastaların takiplerinin stratejisinin belirlenmesine katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmaya 128 hasta dahil edildi ve verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalarda HBV DNA düzeylerinin seyri ve tedavisi kesilen veya değiştirilen hastalarda tedavi kesilmesinin veya değişikliğinin nedenleri değerlendirildi. Serum kreatinin düzeyleri, tahmini eGFR (CKD-EPI) düzeyleri, BUN düzeyleri, serum kalsiyum düzeyleri ve serum fosfor düzeylerinin zamana bağlı değişimlerinin incelenebilmesi için 128 hasta içerisinde 36 aylık takip süresini tamamlamış 58 hastadan oluşan ikinci bir kohort grubu oluşturuldu. Zamana bağlı değişkenlerin analizinde Repeated Measures ANOVA kullanıldı. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Başlangıç HBV DNA düzeyleri yüksek olan hasta gruplarında, HBV DNA negatifleşmesi daha az oranda izlendi ve bu hastalarda HBV DNA negatifleşmesi için geçen süre görece daha uzundu. Serum kreatinin ve hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinde anlamlı düzeyde değişiklik izlenmedi (sırasıyla; $p=0,20$ ve $p=0,07$). 1. ayda ölçülen hesaplanmış GFR (CKD-EPI) düzeylerinde başlangıç düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde azalma vardı ($p=0,045$). BUN düzeylerinde anlamlı düzeyde artış izlendi ($p<0,01$). Hipertansif hastalarda BUN düzeyindeki artış, olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,020$). Serum

kalsiyum düzeylerinde anlamlı düzeyde değişiklik izlenmedi ($p=0,40$). Serum fosfor düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu görüldü ($p<0,01$).

TDF, HBV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan genellikle güvenli ve iyi tolere edilen bir ajandır. Hastanemizde takip edilen hastaların gerçek yaşam verilerini gözden geçirme amacı ile sınırlı sayıda hasta ile yaptığımız bu retrospektif çalışmanın sonuçları TDF'nin HBV enfeksiyonu tedavisinde etkin bir ajan olduğunu desteklemekteydi. Bununla birlikte, TDF ile tedavi edilen HBV pozitif bireylerde kreatinin, GFR ve fosfor düzeylerinin periyodik olarak izlenmesi, KBH risk faktörleri ve hipofosfatemi riski yüksek olan bireylerde izlem aralıklarının daha kısa süreler ile yapılmasının olası yan etkilerin erken farkedilmesi açısından önemli olduğunu destekleyen sonuçlar sunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit B, Tenofovir, Böbrek Hasarı, Kreatinin, GFR, Glomeruler Filtrasyon Hızı, Kalsiyum, Fosfor

8. ABSTRACT

Evaluation of Renal Toxicity in Patients with Chronic Hepatitis B Using Tenofovir Disoproxil Fumarate

HBV infection is a global public health problem. HBsAg seroprevalence ranges from 2 percent to 7 percent in Turkey. Antiviral treatment should be initiated for patients with clinical indications for chronic HBV. Tenofovir is an acyclic nucleotide analog that can be used to treat HBV infection. The use of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) has been associated with some side effects on renal function. The aim of this retrospective study was to evaluate the real-life data of the effect of TDF on renal toxicity and to contribute to the strategy of follow-up.

One hundred and twenty eight patients were included into the study and their data were analyzed retrospectively. We evaluated the reasons for discontinuing or changing the medication and the course of HBV DNA levels throughout the therapy. Of the 128 patients a second cohort of 58 patients who completed a 36 month follow up period were examined in terms of levels of time-dependent changes in creatinine, estimated GFR (CKD-EPI), BUN, calcium and phosphorus. Repeated Measurements ANOVA was used for the analysis of time dependent variables. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

HBV DNA negativity was observed to a lesser extent in patients with high initial HBV DNA levels and HBV DNA negativity was relatively late in these patients. No significant changes were observed in serum creatinine and estimated GFR (CKD-EPI) levels ($p=0.20$ and $p=0.07$, respectively). There was a significant decrease in the estimated GFR (CKD-EPI) levels measured in the first month compared with baseline levels ($p=0.045$). BUN levels were significantly increased ($p<0.01$). The increase in BUN levels in hypertensive patients was significantly higher than non-hypertensive patients ($p=0.02$). No significant changes were observed in serum calcium levels ($p=0.40$). Serum phosphorus levels decreased significantly during the follow-up period ($p<0.01$).

TDF is a generally safe and well tolerated agent used in the treatment of chronic HBV infection. The results of this retrospective study even with a limited number of patients with the aim of reviewing the real-life data of the patients followed up in our hospital support that TDF is an effective agent in the treatment of chronic HBV infection. However, the results of this study revealed that periodic monitoring of creatinine, GFR and phosphorus levels of patients using TDF is required. In addition, especially in patients at high risk for CKD and hypophosphatemia, shorter periods for follow-up intervals are important for the early detection of possible side effects.

Key Words: Chronic Hepatitis B, Tenofovir, Kidney Injury, Creatinine, GFR, Glomerular Filtration Rate, Calcium, Phosphorus

9. KAYNAKLAR

1. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342(17): 1266-71.
2. Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012; 55(2): 447-54.
3. Yapalı S. Seroprevalance of hepatitis B and C infections in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28(2): 147-8.
4. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(1): 97-101.
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. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63(1): 284-306.
7. Ramamoorthy H, Abraham P, Isaac B. Mitochondrial dysfunction and electron transport chain complex defect in a rat model of tenofovir disoproxil fumarate nephrotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol* 2014; 28(6): 246-55.
8. Kohler JJ1, Hosseini SH, Hoying-Brandt A, Green E, Johnson DM, Russ R, et al. Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules. *Lab Invest* 2009; 89(5): 513-9.
9. Casado JL. Renal and Bone Toxicity with the Use of Tenofovir: Understanding at the End. *AIDS Rev* 2016;18(2): 59-68.
10. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006; 42(2): 283-90.
11. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22(2): 99-103.

12. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3): 185-95.
13. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(3): 196-206.
14. Kaneko S, Kurosaki M, Tamaki N, Itakura J, Hayashi T, Kirino S, et al. Tenofovir alafenamide for hepatitis B virus infection including switching therapy from tenofovir disoproxil fumarate. *J Gastroenterol Hepatol* 2019.
15. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55(3): 965-7.
16. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (2001) (Çev Ed: Sağlıker Y). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 11(2); 172.
17. Ozacar T, Sayiner A. Hepatit B Virusu, in *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 4. Baskı, Topcu AW, Soyletir G, Doganay M, Editors. 2017; 1670-86.
18. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine*. 1997; 337(24): 1733-45.
19. Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Updated Edition, Eighth Edition 2015; 1815-39.
20. Ganem D., Schneider RJ. Hepadnaviridae: The viruses and their replication. *Fields Virology* 2001; 2: 2923-69.
21. Ganem D., Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *New England Journal of Medicine* 2004; 350(11): 1118-29.

22. Ustaelebi Œ, Ergünay K. Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Viral Hepatit 2007. Ed: Tekeli E, Balık G, Tabak F. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul 2007; 96-107.
23. Serter D. Virüs Riketsia ve Klamidya Hastalıkları 1. baskı İstanbul: Hepatit virusleri ve viral hepatitler. 1997; 12: 182-95.
24. You J, Sriplung H, Geater A, Chongsuvivatwong V, Zhuang L, Li YL, et al. Impact of viral replication inhibition by entecavir on peripheral T lymphocyte subpopulations in chronic hepatitis B patients. BMC Infect Dis 2008; 22: 123-32.
25. Akarca US. Hepatit B virusu mutasyonları. Viral Hepatit Slayt Seti 2008.
26. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. World Journal of Gastroenterology 2014; 20(18): 5427-34.
27. Cao GW. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. World J Gastroenterol 2009; 15(46): 5761-9.
28. Leblebicioğlu H, Eroğlu C. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 537-41.
29. Arikan A, Sanlidag T. Hepatit B Virusunun Moleküler Epidemiyolojisi. Klimik Dergisi 2016; 29(2): 56-9.
30. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012; 30(12): 2212-9.
31. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015; 386(10003): 1546-55.
32. Gish RG, Locarnini S. Chronic hepatitis B Viral Infection, in Yamada T (ed): Textbook of Gastroenterology, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK 2009.
33. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet 1983; 2(8359): 1099-102.

34. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990; 263(9): 1218-22.
35. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982; 146(2): 198-204.
36. Kim WR, Ishitani MB, Dickson ER, et al. Rising burden of hepatitis B in the United States: Should the other virus be forgotten? (abstract). *Hepatology* 2002; 36: 222A.
37. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292(15): 771-4.
38. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975; 2(7938): 740-1.
39. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002; 99(6): 1049-52.
40. World Health Organization. Guidelines on assessing donor suitability for blood donation. <http://iacld.ir/DL/elm/whoblooddonorselectionguidelinesonassessingdonorsuitabilityforblooddonation.pdf> (Accessed on December 07, 2015).
41. Goh KT. Prevention and control of hepatitis B virus infection in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1997; 26(5): 671-81.
42. World Health Organization. Hepatitis B fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> (Accessed on December 07, 2015).
43. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008; 57(2): 1-24.
44. Iqbal K, Klevens RM, Kainer MA, Baumgartner J, Gerard K, Poissant T, et al. Epidemiology of Acute Hepatitis B in the United States From Population-Based Surveillance, 2006-2011. *Clin Infect Dis* 2015; 61(4): 584-92.

45. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011; 378(9791): 571-83.
46. De Feo TM, Poli F, Mozzi F, Moretti MP, Scalapogna M, Collaborative Kidney, et al. Risk of transmission of hepatitis B virus from anti-HBC positive cadaveric organ donors: a collaborative study. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 1238-9.
47. Hoft RH, Pflugfelder SC, Forster RK, Ullman S, Polack FM, Schiff ER. Clinical evidence for hepatitis B transmission resulting from corneal transplantation. *Cornea* 1997; 16(2): 132-7.
48. Fabrizio F, Bunnapradist S, Martin P. Transplanting kidneys from donors with prior hepatitis B infection: one response to the organ shortage. *J Nephrol* 2002; 15(6): 605-13.
49. Goh KT, Ding JL, Monteiro EH, Oon CJ. Hepatitis B infection in households of acute cases. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39(2): 123-8.
50. Ferrari C. HBV and the immune response. *Liver Int* 2015; 35 Suppl 1:121.
51. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(14): 1486-500.
52. Lau JY, Bain VG, Davies SE, O'Grady JG, Alberti A, Alexander GJ, et al. High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102(3): 956-62.
53. Ishak KG. Pathologic features of chronic hepatitis: a review and update. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 40-55.
54. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, Chao M, Yeh CT, Hsieh SY, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(3): 354-9.
55. Pyrsopoulos NT, Reddy KR. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 71-8.
56. Lampertico P, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017; 67(2): 370-98.

57. Değertekin B. Hepatit B Patogenezi, Doğal Seyri ve Kliniği. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology Special Topics. 2010; 3(1): 45-52.
58. Croagh C, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. World J Gastroenterol 2014; 20(30): 10395-404.
59. Tedder RS, Ijaz S, Gilbert N, Barbara JA, Corden SA, Gilson RJ, et al. Evidence for a dynamic host-parasite relationship in e-negative hepatitis B carriers. J Med Virol 2002; 68: 505-12.
60. Akçam ZF. Hepatit B Virus Enfeksiyonu. Sted 2003; 12(6): 211-4.
61. Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, Wong DK, Wong WM, Chan AO, et al. Large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. Gut 2003; 52: 416-9.
62. Pan CQ, Zhang JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. International Journal of Medical Sciences 2005; 2: 36-40.
63. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. Hepatology 2001; 34: 617-24.
64. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study. J Hepatol 2002; 36: 263-70.
65. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2002; 35: 1522-7.
66. Tsang TK, Blei AT, O'Reilly DJ, Decker R. Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity. Dig Dis Sci 1986; 31(6): 620-4.
67. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. Hepatology 1988; 8(4): 766-70.
68. Alter HJ, Seeff LB, Kaplan PM, McAuliffe VJ, Wright EC, Gerin JL, et al. Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA

- polymerase after accidental needlestick exposure. *N Engl J Med* 1976; 295(17): 909-13.
69. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94(6): 744-8.
 70. Realdi G, Alberti A, Rugge M, Bortolotti F, Rigoli AM, Tremolada F, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1980; 79(2): 195-9.
 71. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1): 65-73.
 72. Illoeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 678-86.
 73. Conjeevaram HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection: a hidden menace? *Hepatology* 2001; 34(1): 204-6.
 74. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, Wei Y, Seaberg EC, Wiesner RH, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology* 1997; 113(5): 1668-74.
 75. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008; 49(4): 652-7.
 76. Kwon H, Lok AS. Hepatitis B therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8(5): 275-84.
 77. Yuan P, Chen P, Qian Y. Evaluation of Antiviral Therapy Performed after Curative Therapy in Patients with HBV-Related Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 5234969.
 78. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of

- hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10(4): 298-305.
79. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, Gane E, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25(3): 472-89.
 80. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 104(4): 1116-21.
 81. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995; 109(3): 908-16.
 82. Trotter JF, Zygmunt AJ. Conception and pregnancy during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32(1): 76-8.
 83. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Stevenberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology* 2009; 137(6): 2002-9.
 84. Chang TT, Chao YC, Gorbakov VV, Han KH, Gish RG, de Man R, et al. Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudine therapy in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16: 784-9.
 85. Ono SK, Kato N, Shiratori Y, Kato J, Goto T, Schinazi RF, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest* 2001; 107(4): 449-55.
 86. 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.
 87. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in

- nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49(5): 1503-14.
88. Lee JH, Cho Y, Lee DH, Lee M, Yoo JJ, Choi WM, et al. Prior exposure to lamivudine increases entecavir resistance risk in chronic hepatitis B Patients without detectable lamivudine resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(3): 1730-7.
 89. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010; 52(4): 493-500.
 90. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-83.
 91. Yapali S, Lok AS. Potential benefit of telbivudine on renal function does not outweigh its high rate of antiviral drug resistance and other adverse effects. *Gastroenterology* 2014; 146(1): 15-9.
 92. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136(2): 486-95.
 93. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357(25): 2576-88.
 94. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63(1): 261-83.
 95. Jenh AM, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 2010; 8: 1079-92.
 96. Milián L, Peris JE, Gandía P, Andujar I, Pallardo L, Gorriz JL, et al. Tenofovir-induced toxicity in renal proximal tubular epithelial cells: involvement of mitochondria. *AIDS* 2017; 31(12): 1679-84.
 97. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-Associated Kidney Toxicity in HIV-Infected Patients: A Review of the Evidence. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 773-80.

98. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: The first 4 years. *AIDS* 2007; 21(10): 1273-81.
99. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012; 56(6): 2018-26.
100. 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.
101. Maggi P, Montinaro V, Leone A, Fasano M, Volpe A, Bellacosa C, et al. Bone and kidney toxicity induced by nucleotide analogues in patients affected by HBV-related chronic hepatitis: A longitudinal study. *J Antimicrob Chemother* 2014; 70(4): 1150-4.
102. Koklu S, Gulsen MT, Tuna Y, Koklu H, Yuksel O, Demir M, et al. Differences in nephrotoxicity risk and renal effects among anti-viral therapies against hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(3): 310-9.
103. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care, and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection. 2015. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.
104. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al (European Association for the Study of the Liver). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67(2): 370-98.
105. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers 1998.
106. Rules of thumb on magnitudes of effect sizes <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/statswiki/FAQ/effectSize> Erişim tarihi : 4 Aralık 2018
107. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005; 118(10): 1094-101.
108. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012; 57(1): 167-85.

109. Jung WJ, Jang JY, Park WY. Effect of tenofovir on renal function in patients with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(7): 9756.
110. Makie T. Predicting tenofovir concentration on the basis of renal factors determined by routine tests. *Am J Ther* 2007; 14(6): 514-8.
111. Denton KM, Fennessy PA, Alcorn D, Anderson WP. Morphometric analysis of the actions of angiotensin II on renal arterioles and glomeruli. *Am J Physiol* 1992; 262(3 Pt 2): 367-72.
112. Noe S, Heldwein S, Wiese C, Pascucci R, von Krosigk A, Schabaz F, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate Is Associated with a Set-Point Variation in the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis: Results from a German Cohort. *Adv Pharmacol Sci* 2018; 2018: 6069131.
113. Cheng CY, Chang SY, Lin MH, Ku SY, Sun NL, Cheng SH. Tenofovir disoproxil fumarate-associated hypophosphatemia as determined by fractional excretion of filtered phosphate in HIV-infected patients. *J Infect Chemother* 2016; 22(11): 744-7.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
2019

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. İnci SÜLEYMANLAR
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Tenofovir disoproksil fumarat tedavisi olan kronik Hepatit B hastalarında renal toksisitenin değerlendirilmesi
DESTEKLEYİCİ		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 531	Tarih: 12.06.2019
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

Dr. Öğr. Üyesi M. Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Murat CANPOLAT
Üye

Prof. Dr. Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Dilara İNAN
Üye

Prof. Dr. Veli YAZISIZ
Üye

Prof. Dr. Bilge KARSLI
Üye

Prof. Dr. Oğuz DURSUN
Üye

Doç. Dr. Gülşüm Örgü BAYSAL
Üye

Doç. Dr. Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç. Dr. Banu NUR
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Mehtap TÜRKAY
Üye

Dr. Ünal HÜLÜR
Üye - İzinli

Turgut ALTUN
Üye - İzinli

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye - İzinli