

Kronik Hepatit B Hastalarında Tenofovir Tedavisinin Renal Fonksiyona Etkisi

The Effect of Tenofovir Treatment on Renal Function in Chronic Hepatitis B Patients

Yusuf Kayar^{1*}, Ramazan Dertli¹, Mehmet Agin², Neslihan Sürmeli³, Şevki Konür⁴, Adnan Özkahraman⁴, Nur Düzen Oflas⁵, Mehmet Ali Bilgili⁶

¹Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniği, Van, Türkiye

²Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniği, Van, Türkiye

³Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Van, Türkiye

⁴Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Van, Türkiye

⁵Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Van, Türkiye

⁶Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Kliniği, Van, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kronik Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ile kronik böbrek hastalığı arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Kronik HBV tedavisinde kullanılan ajanlar güvenli ve iyi tolere edilmekle birlikte uzun vadeli yan etkileri büyük ölçüde bilinmemektedir. Biz de kronik HBV nedeniyle takipli hastalarda antiviral tedavilerin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmamıza 2013-2019 tarihleri arasında hastanemiz polikliniğinde kronik HBV tanısı ile tedavi verilerek takibe alınan 156 hasta dahil edildi. Tüm hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), antropometrik özellikler, hastalık süresi, tedavi süresi, hangi antiviral tedavinin alındığı ve vücut kitle indeksi, dökümanite edildi. Hastalardan tedavi öncesi ve belirli periyotlarla laboratuvar analizi için serum numunesi alındı.

Bulgular: Hastalardan 92 (%58.9)'si erkek iken, hastaların ortalama yaşı 48.47±15.1 idi. Hastalık süresi ortalama 91.8±13.6 ve tedavi süresi ortalama 54.9±13.6 idi. Antiviral gruplar arasında demografik veriler, antropometrik ölçümler ve karaciğer fonksiyon testleri açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05). Ayrıca tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan laboratuvar ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızda antiviral tedavi alan gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası böbrek fonksiyonlarında anlamlı bir değişiklik görülmedi. Ancak altta bazal renal fonksiyon bozukluğunun olması, komorbiditenin eşlik etmesi gibi risk faktörlerini barındıran kronik HBV'li bireylerin Tenofovir tedavisi aldıkları süre boyunca böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler; Antiviral Tedavi, Kronik Hepatit B, Renal Fonksiyon

ABSTRACT

Introduction: It is known that chronic hepatitis B virus (HBV) infection is associated with chronic kidney disease. The agents used in the treatment of chronic HBV are safe and well tolerated, but their long-term side effects are largely unknown. We aimed to investigate the effects of antiviral treatments on renal function in patients with chronic HBV follow-up.

Materials and Methods: In this study, 156 patients who were followed-up with the diagnosis of chronic HBV in the outpatient clinic of our hospital between 2013-2019 were included. Demographic data of all patients (age, sex), anthropometric characteristics, disease duration, duration of treatment, which antiviral treatment was taken and body mass index were documented. Serum samples were taken from the patients for laboratory analysis before and after treatment.

Results: While 92(58.9%) of the patients were male, the mean age of the patients was 48.47±15.1. Mean duration of disease was 91.8±13.6 and mean duration of treatment was 54.9±13.6. There was no significant difference between the antiviral groups in terms of demographic data, anthropometric measurements and liver function tests (p>0.05). In addition, there was no statistically significant difference between the treatment groups in the laboratory measurements performed before and after treatment (p> 0.05).

Conclusion: In our study, there was no significant change in renal functions before and after treatment in groups receiving antiviral therapy. However, it is recommended that individuals with chronic HBV who have risk factors such as basal renal dysfunction and comorbidity accompany renal function closely during the Tenofovir treatment.

Key Words: Antiviral Therapy, Chronic Hepatitis B, Renal Function

*Sorumlu Yazar: Yusuf Kayar, Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bölümü

E-mail: ykayar@yahoo.com, Tel: 0 (505) 564 70 67

Geliş Tarihi: 09.07.2019, Kabul Tarihi: 19.08.2019

Giriş

Kronik Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu dünya çapında 350-400 milyon hastayı etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Kronik HBV enfeksiyonu ile kronik böbrek yetmezliği (KBY) arasında ilişki olduğu bilinmektedir (1). HBV enfeksiyonunun, membranöz nefropati ve mesanjiokapiller glomerulonefrit gibi immün kompleks aracılı glomerüler hastalıklar yoluyla böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği belirtilmiştir (2,3). Asya Pasifik bölgesindeki endemik HBV enfeksiyonu olan ülkelerde, HBV ile ilişkili glomerulopatilerin, son dönem böbrek hastalığı ve böbrek replasman tedavisinin önemli bir nedeni olduğu bildirilmiştir (4). Ancak bu ilişki, yaşlılık, diyabetes mellitus (DM), metabolik sendrom, hipertansiyon (HT), hepatit C virüsü gibi ko-enfeksiyonlar ve nefrotoksik ilaçlar gibi eşlik eden potansiyel faktörler nedeniyle iyi analiz edilememiştir (1).

Antiviral tedavideki ilerlemeler, HBV enfeksiyonunun prognozunu önemli ölçüde iyileştirmiştir (5). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi, kronik hepatit B tedavisinde Lamivudin (LAM), Entecavir (ETV), Telbivudin (LdT), Adefovir (ADV) ve Tenofovir (TDF) olmak üzere beş oral nükleosid veya nükleotid analogunu onaylamıştır (6, 7). Kronik Hepatit B tedavisinde kullanılan ajanlar güvenli ve iyi tolere edilmekle birlikte uzun vadeli yan etkileri büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu konuda sekiz yıldan sonraki güvenlik verilerini içeren çalışmalar oldukça sınırlı ve yetersizdir (8). Renal ekskresyon, bu nükleosid analoglarının elimine edilmesinin birincil yoludur. LAM, bir nükleosid analogudur ve kronik HBV tedavisi için onaylanan ilk oral ajandır. Yapılan çalışmalarda böbrek fonksiyonlarına etkisi olmadığı bildirilmiştir (9,10). Klinik çalışmalarda, ETV ile 5 yıla kadar tedavi edilen hastalarda mitokondriyal veya diğer ciddi böbrek yan etkileri görülmemiştir (10). Ancak TDF'nin klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmasının ardından, nükleotid analoglarının uzun süreli kullanımının böbrek fonksiyonunu bozabileceği bildirilmekle beraber, çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir (6). Baran ve ark., kronik HBV hastalarının %5.6'sında, TDF ile 2 yıllık tedaviden sonra nefrotoksisite geliştiğini göstermiştir (11). Aynı şekilde kronik HBV hastalarında TDF kullanımının güvenlik ve etkinliğinin çalışıldığı başka bir çalışmada ise hastaların %3.6'sında nefrotoksisite gelişmiştir (12). Ancak Mallet ve ark. yaptıkları çalışmada

TDF tedavisi sonrası böbrek fonksiyonlarında belirgin değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (1).

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda nükleotid analoglarının böbrek fonksiyonlarını etkileyip etkilemediği net değildir. Çalışmamızın amacı; kronik HBV nedeniyle antiviral tedavi alan hastalarda nükleozid ve nükleotid analogların böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hastaların seçimi: Çalışmamıza 2013 - 2019 tarihleri arasında Van Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğinde kronik HBV tanısı ile tedavi verilerek takibe alınan 156 hasta dahil edildi. Çalışmaya kontrol altında, tedavisini eksiksiz alan, düzenli olarak takibe gelerek tetkikleri yapılan ve çalışmaya katılım için gönüllü olan hastalar alındı. Nefrotoksik ilaç kullananlar, kronik veya akut böbrek yetmezliği olanlar, karaciğer sirozu gelişmiş hastalar, DM, HT gibi böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecek komorbid durumu olanlar, eşlik eden ko-enfeksiyon hastalığı bulunanlar, proteinüri ve glikozürisi olanlar ve çalışmaya katılım için gönüllü olmayanlar çalışmaya alınmadı.

Veri değerlendirme: Tüm hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), antropometrik özellikler, hastalık süresi, tedavi süresi, hangi antiviral tedavinin alındığı ve vücut kitle indeksi (VKİ), dökümanite edildi. VKİ'yi hesaplamak için boy (metre) ve ağırlık (kg) ölçümleri yapıldı. VKİ: $\text{Kilo/Boy} \times \text{Boy}$ formülü ile hesaplandı (13). Hastalardan tedavi öncesi ve belirli periyotlarla laboratuvar analizi için kan tetkiki (kreatinin, BUN, GFR, kalsiyum, fosfor, potasyum, ürik asid, albumin, AST, ALT, bilirubinler, koagülasyon testleri ve idrar tahlili) yapıldı. Antiviral tedavi etkinliği için HBV DNA ve hepatosellüler karsinom gelişimi riski açısından alfa fetoprotein düzeyi bakıldı ve batın ultrasonografisi yapıldı. Eşlik eden komorbid hastalıklar ve hepatit B dışı diğer kronik viral hastalıklar (Hepatit C, HIV) sorgulandı.

Glomerül Filtrasyon Hızı: Glomerül filtrasyon hızı (GFR), rutin klinik kullanım için önerilen Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) denklemi yerine, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) denklemi kullanılarak hesaplandı. Çünkü CKD-EPI denkleminin klinik hastalıklarda MDRD denkleminin daha doğru sonuç verdiği bilinmektedir (14).

Etik Beyanı: Tüm katılımcılar çalışmaya katılmak için yazılı izin vermişlerdir. Bu çalışmanın yapılması için etik onay hastanemizin Etik Komitesi'nden (İstanbul, Türkiye) alındı. Tüm prosedürler, kurumumuzun insan deneyi komitesinin etik standartlarına ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun idi. Bir gastroenterolog tarafından değerlendirilen ve çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam formları alındı.

İstatistiksel Analiz: Çalışmamızın sonuçları “The Statistical Package for the Social Sciences 19.0 (SPSS Armonk, NY: IBM Corp.)” programı ile analiz edildi. Sürekli değerler alan veriler ortalama (\pm standart sapma), kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak (n,%) verildi. Veriler kolmogorov-simironov testi, histogram ve \pm sd ile normal dağılıma uygunluk açısından test edildi. Grupların non parametrik verileri Mann-Whitney U testi ve parametrik verileri ise Independet T test ve one-way ANOVA testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik verilerin test edilmesinde ise Chi-square testi kullanıldı. $p < 0.05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda kliniğimizde kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle antiviral tedavi verilen 156 hasta değerlendirildi. Hastalardan 92 (%58.9)'si erkek iken, 64 (%41.1)'ü kadın idi. Hastaların yaş aralığı 18-92 yıl olmakla birlikte ortalama yaş 48.47 ± 15.1 idi. Hastalık süresi 51-120 ay aralığında olup, ortalama 91.8 ± 13.6 idi. Tedavi süresi 18-90 ay aralığında olup, ortalama 54.9 ± 13.6 idi. Telbivudin grubunda hastalık süresi ve tedavi süresi diğer tedavi gruplarına göre anlamlı olarak daha kısa süreli idi ($p < 0.05$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Hastaların VKİ düzeyi ortalaması 23.8 ± 4.1 idi. Tüm hastaların AST değeri ortalama 40.3 ± 8.1 ve ALT ortalama değeri 50.1 ± 8.3 olarak saptandı. Antiviral gruplar arasında demografik veriler, antropometrik ölçümler ve karaciğer fonksiyon testleri açısından yapılan karşılaştırmada anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tüm hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan labratuvar tetkikleri (kreatinin, BUN, GFR, kalsiyum, fosfor, potasyum, ürik asid, albumin ve idrar tahlili) analiz edildi. Lamivudin, Telbivudin, Entekavir ve Tenofovir gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan laboratuvar ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tartışma

Uzun süreli antiviral tedavinin böbrek fonksiyonu üzerindeki potansiyel olumsuz etkisi, özellikle 50 yaşından büyük ve bazal renal bozuklukları olan, kronik böbrek yetmezliği (KBY) riski taşıyan kronik HBV hastalarında önemli bir konudur (15). KBY, kronik HBV hastalarında sık görülmektedir. Hastaların %15-30'unda bazal renal fonksiyon bozukluğu veya DM ve HT gibi KBY ile ilişkili komorbiditelerin olduğu bildirilmiştir (16). GFR, KBY hastalıklarının saptanmasına, değerlendirilmesine ve yönetimine izin veren böbrek fonksiyonunun önemli bir göstergesidir (17,18). Avrupa Virgil veri tabanı 24 merkezdeki 381 kronik HBV hastasının %15'inin mevcut tedaviye başlamadan önce 50-80 mL/dk ve %4'ünün ise < 50 mL/dk GFR'ye sahip olduğunu göstermiştir (17). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan 290 kronik HBV hastasında yapılan bir kohort çalışmasında da hastaların %35-%45'inin başlangıçta KBY (evre 1-2) olduğu bildirilmiştir (19).

TDF, HBV ve HIV'e karşı en güçlü antiviral ajanlardan biridir. Yapılan çalışmalarda TDF kullanımı sonrası renal fonksiyonlarda bozulma bildirilmekle birlikte, böbrek yetmezliği üzerindeki potansiyel etkileri hala sorgulanmaktadır. Ahn ve ark. kronik hepatit B'li hastalarda yaptıkları çalışmada, renal advers olayın görülme sıklığını %2,7-2,9 bulmuşlardır (20). Jung ve ark. retrospektif olarak yaptıkları ve 315 antiviral tedavi alan kronik HBV hastasının alındığı çalışmada TDF tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak renal fonksiyonlarda bozulma olduğu gösterilmiştir. Özellikle yaşlı hastalarda, DM varlığının eşlik ettiği ve bilirubin yüksekliği olan hastalarda renal fonksiyonlarda bozulma olduğu raporlanmıştır (21). Madeddu ve ark. prospektik, gözlemsel, multisentrik olarak tasarladıkları ve 754 HIV pozitif hastanın alınarak TDF tedavisinin renal fonksiyon üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada, tüm hastalar değerlendirildiğinde nefrotoksisite insidansının çok düşük olduğu belirtilmiştir. Özellikle yaşlı erkeklerde, HCV ile koenfekte olanlarda, DM, HT gibi komorbiditesi olanlarda ve HIV enfeksiyonu ileri düzeyde olanlarda renal fonksiyon bozukluğunun geliştiği bildirilmiştir (22). Bu bağlamda Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği (EASL) kılavuzunda TDF'ye başlayan tüm hastaların tedaviden önce serum kreatinin seviyeleri için test edilmesi gerektiği ve dekompanse siroz, kreatinin klerensi, proteinüri, kontrolsüz DM, aktif glomerülonefrit, gibi faktörlerden birinin veya daha fazlasının

Tablo 1. Tüm Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellikler	Lamivudin (N=48)	Telbivudin (N=29)	Entekavir (N=31)	Tenofovir (N=48)	Toplam (N:156)	P değeri
Cinsiyet N (%)						
Kadın	20 (41,7)	12 (41,4)	13(41,9)	19(39,6)	64(41.1)	A.D
Erkek	28 (58,3)	17(58,6)	18 (58,1)	29 (60,4)	92(58.9)	
	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$	$\bar{X}\pm SS$	
Yaş	50.2±20.9	48.1±15.1	46.9±11.1	48.1±9.4	48.47±15.1	A.D
VKİ	23.8±4.6	24.1±4.2	23.4±3.1	24.1±3.9	23.8±4.1	A.D
AST	39.8±7.6	40.2±7.3	40.3±8.6	40.7±9.1	40.3±8.1	A.D
ALT	50.1±8.9	49.4±7.1	50.4±8.4	50.2±8.3	50.1±8.3	A.D
Hastalık süresi	96.7±4.7 a	72.5±15.2 b	92.1±9.7 a	98.2±9.6 a	91.8±13.6	<0.001
Tedavi süresi	57.6±13.6 a	39.1±11.6 b	56.1±9.1 a	61.1±10.1 a	54.9±13.6	<0.001

VKİ: Vücut kitle indeksi, **AD:** Anlamlı değil ($p>0.05$), **SS:** Standart sapma

Tablo 2a. Lamivudin Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ölçümleri

Özellikler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri
Fosfor	3,40±0,7	3,30±0,6	A.D
Potasyum	4,00±0,8	4,10±0,9	A.D
Kalsiyum	8,60±1,5	8,70±1,7	A.D
Albumin	4,10±0,9	4,20±1,1	A.D
BUN	21,00±4,2	22,00±3,9	A.D
Ürik asit	3,00±0,6	4,00±0,7	A.D
Kreatinin	0,72±0,09	0,72±0,08	A.D
GFR	125,0±24,2	125,0±26,3	A.D
Proteinüri	Yok	Yok	-
Glikozüri	Yok	Yok	-

AD: Anlamlı değil ($p>0.05$)

değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir (8). TDF nefrotoksitesite mitokondriyal DNA depleasyonu, tübüler sitotoksitesite ve ilaç taşıyıcılarını kodlayan genlerdeki polimorfizmlerden dolayı bireysel farklılıklar dahil çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaktadır (23,24). TDF, esas olarak mitokondriyal fonksiyona, DNA replikasyonundan sorumlu olan DNA polimeraz-gammanın inhibe edilmesi, elektron taşıma zinciri fonksiyonunda ve oksidatif fosforilasyonda yer alan farklı enzimlerin depleasyonu yoluyla etki eder. Emiliminden sonra, TDF iki bölgede fosforile edilir ve glomerulus içinden değiştirilmemiş bir şekilde filtre edilir. Fosforilasyonun bir sonucu olarak, ilaç aktive edilir ve viral RNA-yönelimli DNA polimerazının olağan substratının yapısal bir analogu haline gelir (25). İlaç, konak alfa ve beta-DNA polimerazlarının ve mitokondriyal DNA gama polimerazının aktivitesini inhibe ederek viral

DNA sentezini durdurma yeteneğine sahiptir. Bu mekanizma viral replikasyonu durdurmak için yararlıdır, fakat aynı zamanda, özellikle böbrek proksimal tübülünde TDF ile indüklenen mitokondriopatilerin temelini oluşturmaktadır (22).

Ancak yapılan diğer çalışmalarda da TDF tedavisinin renal fonksiyonlar üzerine etkisinin olmadığı vurgulanmıştır. HIV hastalarında yapılan ve böbrek hastalığı öyküsü olan hastalarının dahil edilmediği klinik çalışmalarda, TDF ile tedavi edilen hastalarda, plaseboya benzer bir renal advers olay insidansı olduğu gösterilmiştir (18,21). Kronik HBV hastalarında yapılan diğer bir klinik çalışmada, TDF kullanımında 36 aylık takipten sonra katılımcıların sadece %1'inden azında serum kreatinin konsantrasyonunda ≥ 0.5 mg/dl artış gözlenmiştir (26). Tenofovir'in HIV'li bazı

Tablo 2b. Telbivudin Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ölçümleri

Özellikler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri
Fosfor	3,20±0,6	3,20±0,5	A.D
Potasyum	3,90±0,7	4,00±0,7	A.D
Kalsiyum	8,70±1,3	8,60±1,5	A.D
Albumin	4,20±0,9	4,10±0,8	A.D
BUN	23,00±4,8	22,00±5,1	A.D
Ürik asit	4,00±0,8	3,00±0,6	A.D
Kreatinin	0,74±0,09	0,73±0,11	A.D
GFR	121,62±22,3	123,29±24,1	A.D
Proteinüri	Yok	Yok	-
Glikozüri	Yok	Yok	-

AD: Anlamlı değil (p>0.05)

Tablo 2c. Entekavir Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ölçümleri

Özellikler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri
Fosfor	3,30±0,7	3,40±0,6	A.D
Potasyum	4,10±0,8	4,00±0,8	A.D
Kalsiyum	8,80±1,2	8,70±1,6	A.D
Albumin	4,30±0,9	4,20±0,8	A.D
BUN	25,00±5,2	24,00±4,9	A.D
Ürik asit	4,00±0,8	5,00±1,1	A.D
Kreatinin	0,75±0,1	0,76±0,09	A.D
GFR	120,00±19,6	118,42±20,3	A.D
Proteinüri	Yok	Yok	-
Glikozüri	Yok	Yok	-

AD: Anlamlı değil (p>0.05)

Tablo 2d. Tenofovir Tedavisi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Ölçümleri

Özellikler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri
Fosfor	3,20±0,6	3,30±0,7	A.D
Potasyum	4,10±0,8	4,00±0,8	A.D
Kalsiyum	8,70±1,5	8,90±1,2	A.D
Albumin	4,20±0,8	4,30±0,9	A.D
BUN	24,00±5,1	23,00±4,9	A.D
Ürik asit	5,00±0,9	4,00±0,7	A.D
Kreatinin	0,76±0,08	0,77±0,09	A.D
GFR	118,42±19,2	116,88±18,3	A.D
Proteinüri	Yok	Yok	-
Glikozüri	Yok	Yok	-

AD: Anlamlı değil (p>0.05)

hastalarda nefrotoksik olduğu bildirilse de, HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan diğer antiviral ilaçların bazıları da böbrek yan etkilerine neden olmaktadır. Mallet ve ark. yaptıkları çalışmada KBY gelişimi için risk faktörleri göz

önüne alındığında, kronik HBV'li hastalarda, TDF tedavisinin, böbrek fonksiyonunu değiştirmediğini bildirmiştir (1). Klinik çalışmalarda bildirilen farklı nefrotoksisite insidansının, hastalara verilen tedavi sürelerinin farklı olması, çalışmalara alınan hasta

popülasyonun ve eşlik eden komorbid durumların farklı olmasından kaynaklandığı düşünülebilir (7). Çalışmamızda antiviral tedavi alan gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası renal fonksiyonlarda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalamasının genç olması ve eşlik eden böbrek hastalığı yapabilecek komorbid hastalığı olanların çalışmadan dışlanması, etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda antiviral tedavi alan gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası böbrek fonksiyonlarında anlamlı bir değişiklik görülmedi. KBY çok faktörlü bir hastalıktır. Bu nedenle, belirli bir ilacın potansiyel nefrotoksik veya nefroprotektif etkisi ile ilgili sonuç çıkarmak zordur. Özellikle altta bazal renal fonksiyon bozukluğunun olması, komorbiditenin eşlik etmesi gibi risk faktörlerini barındıran kronik HBV'li bireylerin TDF tedavisi aldıkları süre boyunca böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi gerekmektedir. Proksimal tübül disfonksiyonu veya böbrek yetmezliği gelişen hastalarda tedavinin kesilmesi, başka bir ajana geçiş veya dozaj modifikasyonu önerilmektedir.

Kaynaklar

- Mallet V, Schwarzing M, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Corouge M, Sogni P, et al. Effect of nucleoside and nucleotide analogues on renal function in patients with chronic hepatitis B virus mono-infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(6): 1181-1188.
- Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991; 324(21): 1457-1463.
- Appel G. Viral infections and the kidney: HIV, hepatitis B, and hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 2007; 74(5): 353.
- Zeng C-H, Chen H-m, Wang R-S, Chen Y, Zhang S-H, Liu L, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(4): 691-698.
- Chan HLY, Jia J. Chronic hepatitis B in Asia new insights from the past decade. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 131-137.
- Khungar V, Han S-H. A systematic review of side effects of nucleoside and nucleotide drugs used for treatment of chronic hepatitis B. *Curr Hepat Rep* 2010; 9(2): 75-90.
- Thu AM, Poovorawan K, Kittitrakul C, Nontprasert A, Sriboonvorakul N, Phumratanaprapin W, et al. Nephrotoxicity caused by oral antiviral agents in patients with chronic hepatitis B treated in a hospital for tropical diseases in Thailand. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015; 16(1): 38.
- Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57(1): 167-185.
- Hadziyannis SJ. New developments in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6(9): 913-921.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *J Hepatol* 2009; 50(3): 661-662.
- Baran B, Soyer OM, Ormeci AC, Gokturk S, Evirgen S, Bozbey HU, et al. Efficacy of tenofovir in patients with Lamivudine failure is not different from that in nucleoside / nucleotide analogue-naïve patients with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(4): 1790-1796.
- 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): 1457-1464.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabet Care* 2015; 38: 8-67.
- Kunihito Matsushita M, Bakhtawar K, Mahmoodi M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307: 1941-1951.
- Gane EJ, Deray G, Liaw Y-F, Lim SG, Lai C-L, Rasenack J, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2014; 146(1): 138-146.
- Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354(3): 251-260.
- Deterding K, Lampe N, Reijnders J, Manns M, Janssen H, Zoulim F, et al. Prevalence and severity of kidney dysfunction in patients with chronic hepatitis B in Europe: data from the European Virgil Cohort. *J Hepatol* 2011; 54(Suppl 1): 147.
- Mauss S, Berger F, Filmann N, Hueppe D, Henke J, Hegener P, et al. Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011; 55(6): 1235-1240.
- Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009; 50(3): 727-734.
- Ahn SS, Chon YE, Kim BK, Kim SU, Kim DY, Ahn SH, et al. Tenofovir disoproxil fumarate monotherapy for nucleos (t) ide-naïve chronic hepatitis B patients in Korea: data from the

- clinical practice setting in a single-center cohort. *Clin Mol Hepatol* 2014; 20(3): 261.
21. Jung WJ, Jang JY, Park WY, Jeong SW, Lee HJ, Park SJ et al. Effect of tenofovir on renal function in patients with chronic hepatitis B. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(7): 9756.
 22. Madeddu G, Bonfanti P, De Socio GV, Carradori S, Grosso C, Marconi P et al. Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: results from the SCOLTA Project. *Biomed Pharmacother* 2008; 62(1): 6-11.
 23. Woodward C, Hall A, Williams I, Madge S, Copas A, Nair D, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV medicine* 2009; 10(8): 482-487.
 24. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney int* 2010; 78(11): 1171-1177.
 25. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292(2): 191-201.
 26. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, Robert A, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140(1): 132-143.