

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT B ENFEKSİYONU TEDAVİSİNDE
KULLANILAN TENOFOVİR'İN KEMİK MİNERALİZASYONU
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Derya BESLENTİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayhan AKBULUT**

**ELAZIĞ
2014**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden “Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Öncelikle; ihtisasım boyunca her türlü desteği gördüğüm ve tezimin hazırlanma sürecinde yardımlarını esirgemeyen Sayın hocam Prof. Dr. Ayhan AKBULUT'a teşekkürlerimi sunarım.

Hocalarım; Sayın Prof. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ'a, Yrd. Doç. Dr. Affan DENK'e ve tezimin hazırlanma aşamasında bana vakit ayıran Sayın Prof. Dr. Mehmet ÖZDEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım kıdemlilerim sayın Uzm. Dr. Gülden ESER KARLIDAĞ, Uzm. Dr. Özlem ÇAĞAŞAR, Uzm. Dr. Şafak ÖZER BALİN, Uzm. Dr. Necmettin YILDIRIM, Uzm. Dr. Kürşat KARADABAN, Uzm. Dr. Müge ÖZGÜLER, Uzm. Dr. Meral GÜLBENAT ŞİMŞEK, Uzm. Dr. Ayşe SAĞMAK TARTAR'a ve beraber çalışmakta olduğum sayın Dr. Yasemin KIRIK, Dr. Birhan AKBAYIR, Dr. Sümeyye SELİM KARA, Dr. Hatice ÜDÜRGÜCÜ, Dr. İsa Ahmet BAL ve Dr. Büşra TANIR'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması esnasında bana destek olan klinik sorumlu hemşiremiz Sayın Nurhan GÜDER'e ve tüm hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bir dönem kliniğimizde beraber çalıştığımız ancak farklı sebeplerden dolayı aramızdan ayrılmış olan hemşire hanımlara teşekkür ederim. Kliniğimizde görev yapan tüm personellere ve bana emeği geçen herkese teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne gelmemde en büyük paya sahip olan ve haklarını asla ödeyemeyeceğim aileme teşekkürlerimi sunarım. Her zaman bana destek olan, hep yanımda olan eşime ve canım oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dünya genelinde iki milyar kişi Hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış olup, bunların 350 milyonu HBV ile kronik olarak enfektedir. Yenidoğan ve ilk 1 yaşta geçirilen enfeksiyon %90, 1-5 yaş arasında %30, erişkin yaşlar da ise %2-5 oranında kronikleşmektedir. HBV başlıca; vertikal, parenteral, horizontal bulaş, medikal işlemlerin sebep olduğu nozokomiyal bulaş ve korunmasız cinsel ilişki ile bulaşmaktadır. Kronik hepatit B tedavisinde günümüzde; immünmodülatör ve antiviral etkili pegile-interferonlar ve oral antiviral ajanlar kullanılmaktadır. Oral antiviral etkili ajanlardan tenofovir: HBV polimeraz aktivitesini inhibe eder, DNA içine girdikten sonra DNA zincirini sonlandırır. HIV hastalarında tenofovir tedavisi altında kemik mineral dansitesinde azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda tenofovir tedavisinin kemik mineralizasyonu üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, tenofovir tedavisi başlanan 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Tedavi öncesi ve tedavinin 1., 2. ve 3. yılı hastaların lomber bölgelerinden DEXA ölçümleri yapıldı. Tedavi başlangıcı ile tedavinin 3. yılında yapılan T ve Z skor ölçümlerine göre kemik mineral dansitesinde istatistiksel olarak da anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0.05$). Diğer parametrelerle karşılaştırıldığında kemik mineral dansitesindeki azalma ile vit D arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).

Sonuç olarak; kronik HBV hastalarında tenofovir tedavisiyle kemik mineral dansitesinde azalma tespit edilmiş olup hastalarının bu yan etki nedeniyle periyodik takipleri yapılmalı ve gereken hastalara D vitamini tedavisi verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Tenofovir, kemik mineralizasyonu, D vitamini

ABSTRACT

RESEARCH OF EFFECTIVENES OF TENOFOVIR USED IN TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B INFECTION ON BONE MINERALIZATION

Two billion individuals worldwide have exposed to hepatitis B virus (HBV) and 350 millions of them are chronically infected with HBV. Infection experienced in newborn period and during the first one year of life becomes chronic in the ratio of 90%, this ratio reduces to 30% between 1-5 years. Risk of chronicity is about 2-5%in adult age. Main routes for HBV transmission are vertical transmission, parenteral transmission, horizontal transmission, unprotected sexual intercourse and nosocomial transmission caused by medical procedures. Pegylated-interferons with immunomodulatory and antiviral effects and oral antiviral agents are used today for treatment of chronic hepatitis B. Oral antiviral agent tenofovir: Inhibits HBV polymerase activity, DNA chain terminates after introduced into the DNA. In HIV patients, a reduction in bone mineral density was determined under the treatment of tenofovir. In this study; it was aimed to investigate the effect on bone mineralization with tenofovir in chronic HBV infection patients.

Thirty patients who were admitted to Clinical Microbiology and Infectious Diseases Clinic of Firat University Hospital and who was started tenofovir treatment admitted to this study. Patients Lumbar spine were performed with DEXA measurements before the treatment and the 1st, 2nd and 3rd year of the treatment. The decrease in bone mineral density was found to be statistically significant in T and Z scores which was measured initiation and 3rd year of treatment. A significant relationship was found between Vitamin D and reduction in the bone mineralization.

As a result; There was a decrease in bone mineral density in patients who was chronic hepatit b and who was treated with tenofovir ($p < 0.05$). Because of these side effects, HBV infected patients who were treated with tenofovir should be followed periodically and vitamin D supplementation should be done who was needed.

Keywords: Chronic hepatitis B, Tenofovir, bone mineralization, vitamin D

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------------|
| BAŞLIK SAYFASI | i |
| ONAY SAYFASI | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| TABLO LİSTESİ | viii |
| ŞEKİL LİSTESİ | ix |
| KISALTMALAR LİSTESİ | x |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Genel Bilgiler | 3 |
| 1.2. Epidemiyoloji | 3 |
| 1.3. Etiyoloji | 4 |
| 1.3.1. HBV | 4 |
| 1.3.2. HBV Genotipleri | 5 |
| 1.3.3. HBV Mutantları | 5 |
| 1.4. Hepatit B Enfeksiyonunun Patogenezi | 5 |
| 1.5. Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik | 6 |
| 1.5.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu | 6 |
| 1.5.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik | 7 |
| 1.5.2.1. İmmun Toleran Faz | 8 |
| 1.5.2.2. İmmun Reaktif HBeAg-pozitif Dönem | 8 |
| 1.5.2.3. İnaktif HBV Taşıyıcı Dönemi | 8 |
| 1.5.2.4. HBeAg negatif KHB | 9 |
| 1.6. HBV Enfeksiyonunda Tanı | 10 |
| 1.6.1. Serolojik Tanı | 10 |
| 1.6.2. Moleküler Tanı Yöntemleri | 12 |
| 1.7. Kronik Hepatit B'de Tedavi | 13 |
| 1.7.1. Antiviral Tedavi Endikasyonları | 13 |
| 1.7.2. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi Seçenekleri | 14 |
| 1.7.2.1. Kronik HBV Enfeksiyonu Tedavisinde Pegile İnterferonlar | 15 |

| | |
|--|-----------|
| 1.7.2.2. KHB Tedavisinde Nükleozid/Nükleotid Analogları | 16 |
| 1.7.2.2.1. Lamivudin | 16 |
| 1.7.2.2.2. Adefovir Dipivoksil | 17 |
| 1.7.2.2.3. Entekavir | 18 |
| 1.7.2.2.4. Telbivudin | 18 |
| 1.7.2.2.5. Emtrisitabin | 19 |
| 1.7.2.2.6. Tenofovir Disoproksil fumarat (TDF) | 19 |
| 1.7.3. Tedavi sonlanım noktaları | 20 |
| 1.7.4. Tedaviye yanıt tanımları | 21 |
| 1.7.4.1. İnterferon Alfa Tedavisinde | 21 |
| 1.7.4.2. Nükleozid/Nükleotit analogu tedavisinde | 21 |
| 1.7.5. Tedavi stratejileri | 22 |
| 1.7.6. KHB Enfeksiyonunda Tedavi Süresi | 23 |
| 1.7.6.1. IFN Alfa Tedavisi Alan Hastalarda Tedavi Süresinin Belirlenmesi | 23 |
| 1.7.6.2. Nükleoz(t)id Analogu Tedavisi Alan Hastalarda Tedavi Süresinin Belirlenmesi | 23 |
| 1.8. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tedavisinde Yan Etkiler ve Yan Etki Yönetimi | 24 |
| 1.9. Kemik Mineral Dansitesi ve İlaça Bağlı Osteoporoz | 27 |
| 2. GEREÇ ve YÖNTEM | 30 |
| 2.1. Hastalar | 30 |
| 2.2. Verilerin toplanması | 30 |
| 2.3. İstatistiksel Analiz | 32 |
| 3. BULGULAR | 33 |
| 4. TARTIŞMA | 40 |
| 5. KAYNAKLAR | 51 |
| 6. ÖZGEÇMİŞ | 61 |

TABLO LİSTESİ

| | | |
|------------------|--|----|
| Tablo 1. | WHO'nun KMD'ye göre tanı sınıflaması | 29 |
| Tablo 2. | Hastaların Demografik Özellikleri | 33 |
| Tablo 3. | Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri | 33 |
| Tablo 4. | Hastaların AST, ALT düzeyleri | 34 |
| Tablo 5. | Hastaların HBeAg AntiHBe pozitiflik durumu | 34 |
| Tablo 7. | ALT normalizasyonu ve HBV DNA negatifleşme oranları | 35 |
| Tablo 8. | HBV DNA ve ALT ilişkisi | 35 |
| Tablo 9. | Hastaların ultrason bulguları | 36 |
| Tablo 10. | Fosfor (P), PTH, Vitamin D düzeyleri | 36 |
| Tablo 11. | Kontrol grubunun ve tedavi öncesi hasta grubunun Z skor değerleri | 37 |
| Tablo 12. | Kemik dansitometre ölçümlerinin (L2-L4) T skoruna göre sonucu | 37 |
| Tablo 13. | Kemik dansitometre ölçümlerinin (L2-L4) Z skoruna göre sonucu | 38 |
| Tablo 14. | L2-L4 bölgesinin T- Skoru ve L1-L4 bölgesinin Z skoru değerleri | 38 |
| Tablo 15. | Tedavi öncesi ve tedavinin 3. yılında T ve Z skorunun, vit D ve PTH ile ilişkisi | 39 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | | |
|-----------------|-----------------------|----|
| Şekil 1. | Akut HBV serolojisi | 11 |
| Şekil 2. | Kronik HBV serolojisi | 11 |
| Şekil 3. | Hologic Discovery QDR | 31 |
| Şekil 4. | Dexa Ölçüm Sonuçları | 32 |

KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|----------------|--|
| AFP | : Alfa fetoprotein |
| ALP | : Alkalen fosfataz |
| ALT | : Alanin aminotransferaz |
| AST | : Aspartat aminotransferaz |
| Au | : Avustralya Antijeni |
| cccDNA | : Kovalent bağlı sirküler DNA |
| CEA | : Karsino embriyojenik antijeni |
| DEXA | : Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri |
| dl | : Desilitre |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| F.Ü. | : Fırat Üniversitesi |
| FDA | : Food and Drug Administration |
| HAI | : Histolojik aktivite indexi |
| HBcAg | : Hepatit B kor (Core) antijeni |
| HBeAg | : Hepatit B envelope (zarf) antijeni |
| HBIG | : Hepatit B İmmünglobulin |
| HBsAg | : Hepatit B yüzey antijeni |
| HBV DNA | : Hepatit B Virüs DNA'sı |
| HBV | : Hepatit B virüsü |
| HCC | : Hepatohücrel karsinom |
| HCV | : Hepatit C virusu |
| HDV | : Hepatit D virusu |
| HIV | : Human Immunodeficiency Virus |
| IgG | : İmmünoglobulin G |
| IgM | : İmmünoglobulin M |
| INR | : International normalisation ratio |
| IU | : International Unit |
| KHB | : Kronik hepatit B |
| KMD | : Kemik Mineral Dansitesi |
| M-CSF | : Macrophage colony stimulating factor |
| M-CSF | : Macrophage Colony Stimulating Factor |

| | |
|-----------------|---|
| Mg | : Miligram |
| mIU | : Mili International Unit |
| ml | : Mililitre |
| ml/dk | : Mililitre/dakika |
| mmol | : Milimol |
| µL | : Mikrolitre |
| MRP-2 | : Multidrug Resistance Protein 2 |
| MRP-2 | : Multidrug resistance protein 2 |
| NA | : Nukleozid/nukleotid analogları |
| OAT-1 | : Organik anyon transporter |
| OAT-1 | : Organik anyon transporter |
| ORF | : Open Reading Frame (Açık okuma çerçevesi) |
| P | : Fosfor |
| PCR | : Polimerase Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu) |
| Peg- IFN | : Pegile interferon |
| PTH | : Parathormon |
| PTZ | : Protrombin zamanı |
| RANKL | : Reseptor activator for nuclear factor B ligand |
| RANKL | : Reseptor activator for nuclear factor B ligand |
| RNA | : Ribonükleik asit |
| RT | : Revers transkriptaz |
| S geni | : Yüzey antijenini kodlayan gen |
| SUT | : Sağlık Uygulama Tebliği |
| TNF | : Tümör nekroz faktör |
| USG | : Ultrasonografi |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |

1. GİRİŞ

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu dünya çapında yaygın ve önemli bir halk sağlığı problemidir (1). Dünya genelinde iki milyar kişi, Hepatit B virüsü ile karşılaşmış olup bunların 350 milyonu HBV ile kronik olarak enfektedir (2, 3). Kronik Hepatit B enfeksiyonlu hastalarda hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliği, hepatoselüler karsinom (HCC) gibi hastalıkların görülme insidans %40 olarak belirtilmektedir (4). HCC tanısı alan vakaların %5–10'una karaciğer nakli planlanmakta, her yıl 500 bin kişi HCC nedeniyle kaybedilmektedir (4).

Hepatit B virüsü prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Batı ülkelerinde %0,1 olan prevalans, bazı Asya ve Afrika ülkelerinde %15'tir (5). Bu oranın farklı coğrafik alanlarda farklı olması, bulaş şekli ve virüsün alındığı yaşla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (5).

Hepatit B virüs enfeksiyonunda, bulaş yaşı arttıkça kronikleşme riski azalmaktadır. Yenidoğan ve ilk 1 yaşta geçirilen HBV enfeksiyonu %90 oranında kronikleşmekte, bu oran 1–5 yaş arasında %30'a inmektedir. Erişkin yaşlar da ise %2–5 kronikleşme riski bulunmaktadır (6).

Hepatit B virüsünün başlıca bulaş yollarını; vertikal bulaş (anneden çocuğa), parenteral bulaş (kan ve kan ürünleri, intravenöz ilaç kullanımı), horizontal bulaş (hijyen alışkanlıkları, ortak diş fırçası kullanımı), korunmasız cinsel ilişki ve medikal işlemlerin sebep olduğu nozokomiyal bulaş oluşturmaktadır (7, 8).

Günümüzde HBV enfeksiyonunu önlemek için güvenli aşilar geliştirilmiş ve bu aşilar %90–95 oranında etkin bulunmuştur. Halen doksandan fazla ülkede, yenidoğanların aşilanması rutin olarak yapılmaktadır (9).

Hepatit B virüsü enfeksiyonu başladıktan sonra hastaların immun sisteminde yeterli ve etkili yanıt gelişmediğinde, virüs karaciğerden temizlenememekte ve kronik hastalık meydana gelmektedir.

Kronik HBV enfeksiyonu tanısı; hastaların uygun anamnez ve fizik muayene bulgularıyla beraber serolojik olarak HBV enfeksiyonuna yönelik antijen ve antikörlerin değerlendirilmesi ile HBV DNA düzeyinin moleküler yöntemlerle saptanmasına dayanmaktadır.

Pegile interferon alfa ve nükleoz(t)id analogları (NA) (lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir, tenofovir) kronik hepatit B tedavisinde kullanılmaktadır.

Tedavide entekavir ve tenofovir ilk seçenek oral antiviral ilaçlardır. Lamivudin, telbivudin ve adefovir ise ikinci tercih ilaçlardır (10, 11). Ülkemizde sağlık uygulama tebliğine (SUT) göre; HBV DNA 10^4 kopya/ml veya üzerinde olan, karaciğer biyopsisinde HAI \geq 6 veya fibrozis \geq 2 olan hastaların tedavisine interferonlar, pegile interferonlar veya oral antiviral ajanlar ile başlanabilmektedir.

Tenofovir, HBV ile HIV enfeksiyonunun birlikte olduğu olgularda HBV DNA seviyelerinde belirgin azalmaya neden olmuştur. Bu durum kronik hepatit B olgularında da tenofoviri kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. KHB enfeksiyonu tedavisinde tenofovir kullanımına Food and Drug Administration (FDA) Ağustos 2008 tarihinde izin vermiştir (12).

Tenofovir disoproksil fumarat, HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanıldığında nefrotoksisite, hipofosfatemi, laktik asidoz, bulantı, allerjik reaksiyonlar ve döküntü gibi yan etkiler gözlenmiştir. HIV hastalarında görülen nefropati nedeninin; tenofovire bağlı bir yan etki olabileceği gibi HIV enfeksiyonunun direk böbrek tutulumuna bağlı olabileceği de belirtilmektedir. Önceden AIDS ilişkili nefropati olarak bilinen HIV ilişkili nefropati (HIVAN) proteinüri, azotemi, ultrasonda normal veya büyük böbrek, böbrek biyopsisine fokal segmental glomeruloskleroz bulgularıyla karakterizedir (13, 14).

Tenofovir tedavisi alan HIV hastalarında, kemik yoğunluğunda %5-7 oranında azalma ile osteomalazi gözlenmiştir. Bu nedenle, osteopeni riski taşıyan bu hastalarda periyodik kemik yoğunluğu ölçümlerinin yapılması, gerektiğinde kalsiyum (Ca) ve D vitamini ilave edilmesi tavsiye edilmektedir (15).

Yapılan literatür taramasında; Kronik hepatit B hastalarında tenofovir kullanımının kemik mineralizasyonu üzerine etkisi ile ilgili çok az çalışma vardır. Ülkemizde ise bu konu ile ilgili çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışma ile kronik hepatit B hastalarında tenofovir kullanımının, kemik mineralizasyonu üzerine olan etkisi araştırılacaktır. Tenofovir tedavisi öncesinde kemik yoğunluğu ölçümleri yapılacak ve tedavi aldığı 3 yıl süresince 1 yıl aralıklarla kemik yoğunluğu ölçümleri tekrarlanacaktır. Kemik yoğunluğu ölçümü ile beraber kalsiyum, fosfor (P), parathormon (PTH), vitamin D, üre, kreatinin, HBV DNA, hepatit paneli, alfa fetoprotein (AFP), karsinoembriyojenik antijen (CEA), batin ultrasonografi (USG) incelemesi yapılacaktır. Bu çalışmada kronik HBV

enfeksiyonu bulunan ve tenofovir tedavisi alan hastalarda kemik mineral yoğunluğunun araştırılması amaçlanmıştır. Bu konuda ilaç yan etki yönetimine dair yapılacak tedavilere ışık tutulmaya çalışılacaktır.

1.1. Genel Bilgiler

Hepatit B virüsü, Hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirus cinsi içinde yer alan hepatotropik, zarflı bir virüs olup bu aile içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek türdür. Hepatit B virüsü kan yoluyla bulaşan sarılık etkeni olarak ilk defa Blumberg ve Alter'in 1965'te Australia antijeni'ni bulmasıyla tanımlanmıştır (16).

1.2. Epidemiyoloji

HBV'nin 4 temel bulaş yolu vardır.

1) Perkütan bulaş: Bütünlüğü bozulmuş deri ve mukoza ile kan ya da kanlı sıvı bulaşı ile oluşur. Riskli kişiler; transfüzyon hastaları, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar, özellikle cerrahlar, patologlar ve sağlık çalışanlarıdır (17).

2) Cinsel temas: Enfekte kişi ile korunmasız cinsel aktivite ile bulaşır. Birden fazla cinsel partneri olanlar cinsel yolla bulaş için risk oluşturmaktadır (17).

3) Perinatal-vertikal bulaş: HBV ile enfekte hamileler intrauterin, perinatal ve postnatal olarak hepatit B virüsünü bebeğine bulaştırabilir. HBeAg pozitif anneden doğan bebeklerin %70-90'ı, HBeAg negatif anneden doğan bebeklerin %10-40'ı HBV ile enfekte olmaktadır (17, 18).

4) Horizontal bulaş (HBV ile enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas); Bulaşmanın, ortak bazı malzemelerin kullanılması (tırış makinesi, jilet, havlu, diş fırçası, banyo malzemeleri vs) ile kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli cilt veya mukozaya teması sonucu olduğu düşünülmektedir. Kardeşler, akrabalar, arkadaşlar ve özellikle de aynı evde yaşayanlar horizontal geçiş açısından risk grubu kişileri oluşturmaktadır (17, 18).

Dünya genelinde HBV epidemiyolojisi düşük, orta ve yüksek endemisite bölgeleri olmak üzere üç grupta incelenir (19).

a) Düşük endemisite bölgelerinde, HBsAg pozitifliği %0,1-2 oranındadır. Genellikle yetişkin çağda edinilir, cinsel ve perkütan temas en önemli bulaş yolunu oluşturur.

b) Orta endemisite bölgelerinde, HBsAg pozitifliği %2-5 oranındadır. Genellikle çocukluk, ergenlik ve genç erişkin dönemde alınır. Başlıca bulaş perkütan ve horizontal yol ile oluşur.

c) Yüksek endemisite bölgelerinde ise HBsAg pozitifliği %5-20 oranındadır. Başlıca bulaş perinatal ve horizontal yol ile oluşur (19).

Ülkemizde hepatit sıklığının belirlenmesi amacıyla 2009 yılında başlatılan, 18 yaşın üzerindeki kişilerin değerlendirildiği ulusal hepatit sıklığı çalışmasında hepatit B taşıyıcılığı (HBsAg+) %4 olarak saptanmıştır. Kadınlarda HBsAg pozitifliği %3.2, anti-HBs pozitifliği %32.3, erkek popülasyonda HBsAg pozitifliği %4.8, anti-HBs pozitifliği %31.7 olarak bulunmuştur (20).

Elazığ ilinde, 1995 yılında 1-68 yaş arasında olan 715 kişide yapılan bir çalışmada HBsAg pozitifliği %11.5 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre Elazığ, yüksek endemisite bölgeleri arasında yer almaktadır (21).

1.3. Etiyoloji

1.3.1. HBV

Hepatit B virüsü; küçük zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom 3200 nükleotidden oluşan, kısmen çift sarmallı (~%70) çembersel bir DNA'dan oluşur ve ikozahedral simetrik bir kapsid içinde bulunur. Kapsidin dışında da, üç farklı boyutta yüzey proteinleri içeren, lipid yapılı bir zarf bulunmaktadır. DNA virüsü olmasına rağmen, revers transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. HBV ile enfekte hücre çekirdeğinde; kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) olarak adlandırılan mini bir kromozom aracılığıyla replikasyonu gerçekleştirir. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir (22, 23).

Virüsün hepatosite tutunması sonucunda hepatosit reseptörü ile pre-S1 proteini etkileşir. Muhtemelen reseptöre bağımlı endositoz yoluyla HBV hepatosite girer. HBV, hücre içine girdikten sonra genom viriyondan ayrılır. Viral genomik DNA ve polimeraz enzimi çekirdeğe taşınır. Endojen DNA polimeraz tarafından açık olan %30'luk kısım tamir edilir. Sonunda, çift sarmallı süper kıvrımlı cccDNA (covalently closed circular DNA) molekülü oluşur. Oluşan DNA konak hücre RNA polimerazının katalizlediği viral RNA yapımında kalıp vazifesi görür. Çekirdekte RNA polimeraz II enzimi tarafından mRNA sentezlenir ve sentezlenen bu mRNA'lar

sitoplazmaya taşınır. Sitoplazmada endojen polimeraz enziminin RT aktivitesi ile mRNA'dan DNA sentezi yapılır. Diğer mRNA'lardan ise HBV'nin diğer yapısal proteinleri sentezlenir. Bu olayların sonucunda oluşan kısmen çift sarmal DNA, kor partikülüyle birlikte HBsAg ve konak hücre membranına ait lipid içeren materyalle kaplanmış olarak hücreden salınır (24).

1.3.2. HBV Genotipleri

A'dan H'ye toplam sekiz hepatit B genotipi bulunmaktadır. Coğrafik bölgelere göre genotipler farklılık göstermektedir. Farklı genotiplerle; farklı klinik seyir ve farklı sonuçlar gözlenmektedir. Örneğin; genotip B ve C Asya'da sık gözlenirken, Genotip A ve D Avrupa, Ortadoğu ve Hindistan'da sıktır. HBV genotip C enfeksiyonu olan çocuklarda, genotip B ile enfeksiyonu olanlara göre daha yavaş HBeAg serokonversiyonu gözleendiği bildirilmiştir (25).

1.3.3. HBV Mutantları

Hepatit B virüsü genomu, RNA aracılı revers transkripsiyonla replike olmaktadır. İlaçlar ya da immun sistem tarafından replikasyon baskılanmadığı takdirde, günde yaklaşık 10^{11} viriona kadar ulaşabilmektedir. Revers transkriptaz enziminin düzeltici fonksiyonunun olmaması ile bu yüksek virion üretimi bir araya geldiğinde, replikasyonda fazla miktarda hatanın oluşabilmesine neden olmaktadır. Hepatit B virüsü polimerazının yıllık hata oranının, nükleotid başına 1,4-5/10.000 olduğu hesaplanmıştır (26). Bu mutasyonlar; mutant virüse, vahşi (wild) tip virüse göre daha fazla immun yanıt ve tedaviden kaçabilme özelliği kazandırır. Bunun sonucunda, mutant şuşun replikasyon yeteneği vahşi virüse göre daha düşük olsa da uzun süre sonra baskın şuş halini alır (27).

1.4. Hepatit B Enfeksiyonunun Patogenezi

Kronik HBV enfeksiyonlarında meydana gelen karaciğer hasarı çoğu kez immun sistem ve HBV ile enfekte hepatositlerin etkileşimine bağlıdır. İnterferon alfa, beta, gama ve tümör nekrozis faktör (TNF) alfa gibi antiviral sitokinler virüsün temizlenmesinde önemli rol oynarken, enfekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması ile virüsün temizlenmesine ve süregelen karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır (28).

Kronik HBV enfeksiyonunda periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşük düzeyde ya da etkisizdir. Kronik hepatit B hastasında interlökin-4, interlökin-5, interlökin-10 salgılanması ile karakterize tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı önde olmakta, buna bağlı olarak da virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtı yönlendirilmiş bir bağışıklık söz konusu olmaktadır. İntrahepatik yerleşim gösteren HBV-spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ve enfeksiyonun alevlenmelerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (29, 30).

1.5. Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik

Hepatit B enfeksiyonu akut enfeksiyon ve kronik enfeksiyon olarak iki formda görülmektedir.

1.5.1. Akut Hepatit B Enfeksiyonu

Hepatit B virüsü ile enfekte olan erişkinlerin %5-20'sinde akut enfeksiyon gelişmektedir. İnkübasyon, preikterik, ikterik ve konvelasan olmak üzere dört klinik dönemde incelenebilir. HBV enfeksiyonunun klinik bulguları ve enfeksiyonun seyri; enfeksiyonun alındığı yaş, virüsün genetik yapısı, eşlik eden başka bir hepatotrop virüs enfeksiyonunun varlığı, konakçının immun durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişir (31).

İnkübasyon dönemi 60-180 gündür. İnkübasyon döneminden sonra preikterik dönem başlar. Yaklaşık 3-10 gün boyunca bulantı-kusma, grip benzeri şikayetler, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, sağ üst kadranda hafif künt bir ağrı ile yemek ve sigaraya karşı tiksinti gibi semptomlar gözlenir. İmmün kompleks oluşumuna bağlı ürtikeryal ve makülopapüler döküntüler ortaya çıkabilir. Hastaların %30 kadarında amilaz yüksekliği, nadiren pankreatit kliniği gözlenir. Yine nadiren de olsa perikardit, miyokardit, plevral effüzyon, aplastik anemi, ensefalit, polinörit gözlenebilir (31).

Preikterik dönemde gözlenen semptomlarda düzelmeye başlayan ikterik dönemde; idrar renginde koyulaşma ve gaita renginde açılmanın eşlik ettiği sarılık gözlenir. Sarılık, beş yaş altındaki çocuklarda %10 gözlenirken, 5 yaş üstü ve erişkinlerde %50 oranında gözlenir. Bilirubin yüksekliği 2,5-3 mg/dl'nin üzerine

çıkıldığı durumlarda skleralarda sararma gözlenir. Sarılık nadiren 4 haftayı geçer, çoğunlukla 1-3 hafta kadar sürer.

Fizik muayenede; hepatomegali %10, splenomegali %5, lenfadenopati %5 oranında görülür (31).

Akut HBV enfeksiyonugeçiren erişkin hastaların büyük çoğunluğu, tam olarak iyileşme gösterir. Akut HBV enfeksiyonunun seyri, konağın HBV'ye karşı gösterdiği immun cevapla ilişkilidir.

Primer enfeksiyonda, virüs mililitrede 10^9 - 10^{10} civarındadır. Hepatit B virüsü yüzey antijeni HBsAg, inkübasyon periyodu sonrası kanda görülmeye başlar. Bundan kısa bir süre sonra HBV kor antijenlerine (HBcAg) karşı gelişen antikorlar (Anti-HBc) ortaya çıkar. Bu antikorlar; erken enfeksiyonda, esas olarak IgM tipi antikorlardır. Çoğu vakada, serumda HBeAg saptanır. Bu dönemde horizontal ve vertikal bulaş riski yüksektir. T hücre bağımlı immun yanıt oluşuncaya kadar ALT normaldir. Bu cevap oluşuktan sonra hem kan, hem karaciğerde virüs titresi düşer. İmmün temizlenme ile beraber, dolaşımdan HBsAg ve HBeAg kaybolur. Anti HBs antikorları saptanmaya başlar (31).

Bazı akut hepatit B enfeksiyonlu vakalarda ateş, karın ağrısı, sarılık, kusma gibi ani başlayan semptomlarla seyreden klinik tablo haricinde bazı vakalarda hepatik komanın eşlik ettiği fulminan hepatit tablosu da gözlenebilir. İkter başladıktan genellikle iki hafta içerisinde ve ya semptomlar başladıktan sekiz hafta içinde gelişen hepatik ensefalopati fulminan hepatitin ilk bulgusu olabilir. Nadir gözlenen bu durum, yüksek mortalite ile ilişkilidir (31).

1.5.2. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Klinik

Vahşi (Wild tip) veya mutant virüslerle oluşan, altı aydan daha uzun süreyle HBsAg pozitifliğin sürmesi kronik HBV enfeksiyonunu desteklemektedir. Viral replikasyon kanda ve karaciğerde devam eder. Karaciğerde, hepatosit ölümünün eşlik ettiği enflamatuvar infiltratların varlığı, kronik viral hepatit enfeksiyonu için karakteristiktir (31).

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Bu nedenle de hastalar genellikle enfekte olduklarının farkında değildirler. Bazı hastalarda halsizlik, yorgunluk, bulantı, sağ üst kadranda künt ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi özgül olmayan şikayetler oluşabilir. Bununla birlikte, anksiyete başta

olmak üzere bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları ve depresyon görülebilir (31). Poliarteritis nodosa, vaskülitik döküntü, glomerülonefrit gibi ekstrahepatik bulgular görülebilir. Ekstrahepatik bulgular gösteren hastalarda dolaşımda HBsAg ve antiHBs kompleksleri, damar duvarında kriyoproteinler ve HBsAg gösterilmiştir (32, 33).

Kronik hepatit B dinamik bir süreçtir. Kronik hepatit B' nin doğal seyri 5 faz altında değerlendirilebilir (34, 35).

1.5.2.1. İmmun Toleran Faz

Doğumda ya da erken çocuklukta alınan enfeksiyonda ortaya çıkar. Konakçının immün sisteminin olgunlaşmaması nedeniyle HBV ile enfekte hepatositlere karşı yeterli immün yanıt gelişmemektedir. Bunun sonucunda HBV replike olur, ancak immün yanıt olmadığı için karaciğerde enflamasyon ve fibrozis gelişmez. Sonuçta; yüksek viral yüke rağmen, normal seviyelerde karaciğer transaminaz düzeyleri ve klinik olarak asemptomatik seyreden kronik HBV enfeksiyonu gözlenir (36, 37).

1.5.2.2. İmmun Reaktif HBeAg-pozitif Dönem

HBeAg pozitifliği, immün toleran dönem ile kıyaslandığında nispeten daha düşük replikasyon düzeyi ile birlikte aminotransferazların düzeyinde artış ya da dalgalı seyir, orta ya da şiddetli derecede karaciğer nekroinflamasyonu ve önceki döneme nazaran fibroziste daha hızlı ilerleme ile karakterizedir. Bu dönem immün tolerans döneminden birkaç yıl sonra oluşabilir. Erişkin dönemde enfekte olan kişiler, bu döneme daha çabuk ulaşırlar. Birkaç hafta ile birkaç yıl süren dönemde spontan HBeAg kaybı oranı artar. Vahşi (Wild) tip ile olan enfeksiyonda, spontan HBeAg kaybı oranı yüksektir. Bu dönem anti-HBe serokonversiyonu ile sonlanır (35).

1.5.2.3. İnaktif HBV Taşıyıcı Dönemi

Anti-HBe serokonversiyonu sonrası gelişebilir. Bu dönemin özellikleri serum HBV DNA'sının çok düşük ya da saptanamayacak düzeyde olması ve serum transaminazlarının normal olmasıdır. Bir hastayı inaktif HBV taşıyıcısı olarak sınıflandırmadan önce ALT ve serum HBV DNA düzeylerinin en azından her 3-4

ayda bir olmak üzere minimum 1 yıl süreyle takibi gereklidir. HBV DNA<2000 IU/ml ve yükselmiş ALT değeri olan hastalara, genellikle, karaciğerdeki hasarın nedeninin değerlendirilmesi açısından karaciğer biyopsisi yapılması önerilmelidir. İnaktif HBV taşıyıcılık durumundaki hastaların büyük bir çoğunluğunda siroz ya da HCC riski çok düşüktür ve uzun vadede prognoz iyidir (36, 37). HBsAg kaybı ve anti-HBs serokonversiyonu, genellikle birkaç yıl boyunca sürekli olarak saptanamaz HBV DNA düzeyi sonrasında, yılda vakaların %1-3'ünde spontan olarak gerçekleşebilir (38). Öte yandan, genellikle HBeAg-negatif olgularda KHB enfeksiyonuna ilerleme de görülebilir (39). Bu nedenle, inaktif HBV taşıyıcıları ilk yıldan sonra en azından her 6 ayda bir serum transaminaz, HBV DNA, AFP, CEA düzeyleri ve karaciğerin ultrasound ile değerlendirilmesi gerekir (35).

1.5.2.4. HBeAg negatif KHB

İmmün reaktif dönem sırasında HBeAg'den, anti-HBe antikorlarına serokonversiyonu takiben oluşabilir ya da inaktif taşıyıcı durumdan yıllar sonra gelişebilir. Dalgalanma gösteren HBV DNA ve aminotransferaz düzeyleri ve aktif hepatit modelinin görüldüğü, belli aralıklarla tekrarlayan reaktivasyon ile karakterizedir. Dalgalanmaları saptamak için en az bir yıl süreyle HBV DNA ve aminotransferaz (ALT) düzeyleri üç aylık aralıklarla takip edilmelidir (35).

1.5.2.5. HBsAg negatif dönem

HBsAg kaybından sonra, karaciğerde saptanabilir HBV DNA eşliğinde düşük düzeyde HBV replikasyonu devam edebilir. Genellikle anti-HBs mevcut olsun ya da olmasın, serumda anti-HBc antikorları saptanabilir iken, HBV DNA saptanamaz. Occult (gizli) hepatit B enfeksiyonunda HBV DNA düzeyleri serumda saptanamayacak kadar düşüktür, ancak karaciğerde saptanabilir. Bu hastalarda immün supresyon durumunda reaktivasyonlar gözlenebilir (35).

Bazı faktörler kronik hepatit B enfeksiyonunun progresyonunu tahmin etmek için ön belirleyici olarak kabul edilmektedir. İleri yaş, HBV genotip C ile enfeksiyon, yüksek HBV DNA düzeyleri, alkol alışkanlığı ve HCV, HDV ya da HIV ile koenfeksiyon prognozu olumsuz etkilemektedir (35).

1.6. HBV Enfeksiyonunda Tanı

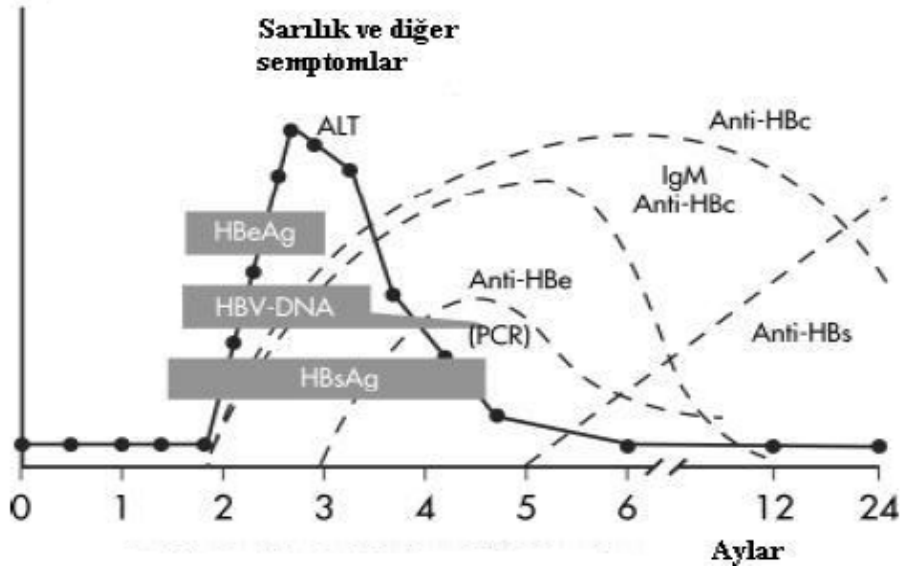
1.6.1. Serolojik Tanı

Kısmen çift sarmallı bir DNA virüsü olan HBV'nin, yaklaşık 3200 nükleotidden oluşan genomu üzerinde, 4 adet protein kodlayabilecek nükleik asit dizisi (open reading frame-ORF) tanımlanmıştır: S, C, X ve P bölgeleri. HBV DNA'sında bu dört gen bölgeleri ayrı ayrı bulunmazlar. HBV genleri birbiriyle iç içedir ve aynı nükleotidler okumanın farklı bölgelerden başlaması ile farklı proteinlerin şifrenmesinde rol oynarlar. Bunun sonucunda oldukça kısa olan genomun zengin bir antijen çeşitliliği oluşmaktadır. Virüsün antijenik yapısında dane partikülü olarak isimlendirilen 42 nm çapındaki virüsün dış kısmında, S1 geni ürünü olan hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), bu tabakanın altında ise C geni ürünü olan ve nükleokapsid bölümünü oluşturan kor antijeni (HBcAg) ile daha iç bölgedeki e antijeni (HBeAg) yer alır. HBsAg, S geninde protein sentezinin farklı başlangıç kodonlarından harekete geçmesi sonucunda; preS1, preS2 ve S şeklinde tanımlanabilen kombinasyonlar içermektedir. Nükleokapsidin ortasında HBV DNA, DNA polimeraz enzimi ve DNA'ya kovalan bağlarla birleşmiş bir polipeptit bulunmaktadır. Belirtilen tüm antijenlere karşı spesifik antikolar meydana gelmektedir (40).

HBsAg/Anti-HBs: HBV ile teması takiben inkübasyon döneminde ve transaminaz artışından 2-4 hafta, klinik belirtilerden 3-5 hafta önce HBsAg'yi serumda saptamak mümkündür. İyileşme ile sonuçlanan olgularda 2-6 ayda kaybolur. Bir boşluk (pencere) döneminden sonra koruyucu anti-HBs ortaya çıkar ve genellikle hayat boyu saptanabilir bir düzeyde kalmaktadırlar (40).

Akut dönemde, anti-HBs antikolarının daha erken oluştuğu, ancak çok fazla miktarda HBsAg bulunması dolayısıyla oluşan immun komplekslerin bunları maskeleyiği düşünülmektedir (40).

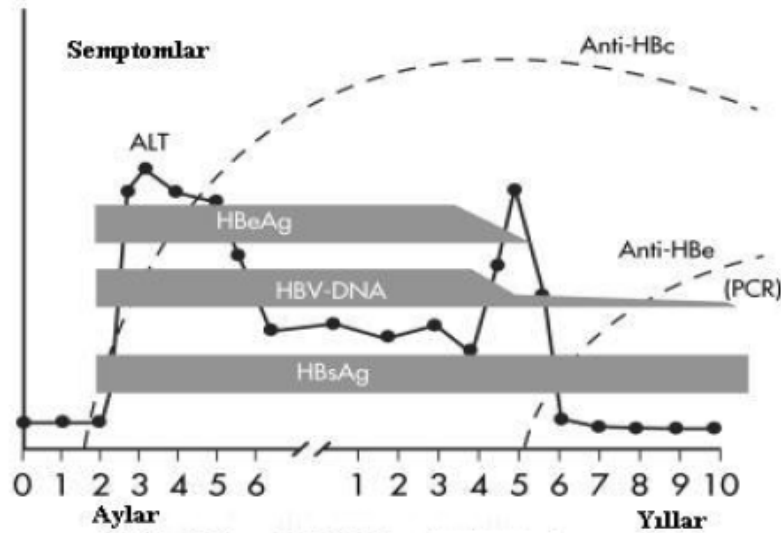
Akut HBV enfeksiyonu dışında, hepatit B aşılama sonrası da anti-HBs serumda tespit edilebilir. Hepatit B immunglobülin verilmesi, kan transfüzyonu ve anneden bebeğe pasif olarak geçiş olması nedeniyle de serumda anti-HBs saptanabilmektedir. Pasif olarak alınan bu antikolar, birkaç ay içinde ortadan kaybolmaktadır.



Şekil 1. Akut HBV serolojisi (40)

Serumda anti-HBs seviyesinin 10 mIU/mL'nin üzerinde olması, bağışıklık seviyesinin üzerinde bir antikor titresinin var olduğunu ve kişinin bağışık olduğunu gösterir (41, 42).

HBsAg'nin altı aydan uzun süreli pozitifliği kronik HBV enfeksiyonunu gösterir (40).



Şekil 2. Kronik HBV serolojisi (40)

HBcAg/Anti-HBc: HBcAg'nin erken dönemde spesifik antikorlarla birleşmesi nedeniyle saptanması mümkün değildir. Kor bölgesine ait aranabilecek tek gösterge anti-HBc antikorlarıdır. Anti-HBc Ig M enfeksiyon başladıktan birkaç hafta sonra pik seviyelere ulaşır ve 4-8 ay sonra kaybolur. Anti-HBc akut

enfeksiyonun pencere dönemi esnasında (HBsAg ve anti-HBs antikorun saptanmadığı dönem) enfeksiyonun tek göstergesidir (40).

HBeAg/Anti-HBe: HBeAg akut olgularda yüzey antijeninden hemen sonra belirir, daha önce kaybolur. HBeAg varlığı bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. HBeAg'nin ortadan kaybolmasından (genelde 12-14 haftada kaybolur) kısa bir süre sonra anti-HBeAg antikorları ortaya çıkar. Önceleri anti-HBe'nin belirmesi replikasyonun sonlandığının göstergesi olarak kabul edilirdi, fakat HBV DNA incelemeleri ile özellikle pre-kor (pre-C) bölgesindeki mutasyon sonucu oluşan mutant suşların meydana getirdiği enfeksiyonda anti-HBe pozitifliği sırasında da aktif enfeksiyonun devam ettiği gösterilmiştir (41).

1.6.2. Moleküler Tanı Yöntemleri

1980'li yıllardan itibaren serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra moleküler tanı yöntemlerinin kullanımı da gündeme gelmiş ve HBV tanısında çeşitli yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır. Önceleri insan serum ve dokularında dot blot hibridizasyon veya sıvı ortamda gerçekleştirilen klasik hibridizasyon teknikleri kullanılarak HBV DNA saptanmıştır. Ancak bu yöntemler ile mililitrede 10^5 virüs partikülü ve üzeri belirlenebilmektedir. Daha az sayıda DNA varlığında bu yöntem yetersiz kalmaktadır. Geliştirilen polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile nükleik asit miktarı 10-100 kopyaya kadar saptanabilmektedir (43, 44). Bu yöntemlerle viral genomun varlığı kalitatif yönden araştırılmakta iken, geliştirilen tekniklerle kantitatif olarak genomun miktarı da saptanmaya başlanmıştır. Günümüzde hem kalitatif hem de kantitatif olarak viral genomu araştırmaya yönelik çok duyarlı PCR yöntemleri bulunmaktadır. Moleküler tanı konusundaki en önemli gelişme, HBV DNA testlerinin sensitivitesini arttıran real time PCR tekniğinin ortaya çıkması ve gelişmesidir. Bu yöntem ile sonuçlar kantitatif olarak daha kısa zamanda verilmekte ve farklı HBV genotiplerini saptamak mümkün olmaktadır (43-46).

Moleküler tanı yöntemlerinin sıklıkla kullanıldığı alanlar;

1) HBV enfeksiyonunun tanısı:

2) **Tedavi etkinliğinin izlenmesi;** HBV DNA miktarının kantitatif olarak ölçülmesi, kullanılan tedavi şemasının etkili olup olmadığının tespit edilmesinde, tedavi süresi ve dozunun belirlenmesinde ve gerektiği durumlarda tedavi protokolünün değiştirilmesinde yardımcı olmaktadır.

3) Mutant virüsün tanısı; HBV DNA'nın sekans analizi ile ilgili gen bölgelerindeki mutasyonlar saptanabilmektedir.

4) Antiviral ilaç direncinin saptanması; HBV ilaç dirençlilik testleri; tek veya çoklu mutasyonları saptayan genotipik testler ve ya viral genomun ilgili vektörlerle hücre içerisine konulması ve ilaç varlığında HBV'nin replikasyonunu direkt olarak ölçen fenotipik testlerdir (40).

1.7. Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Tedavi

1.7.1. Antiviral Tedavi Endikasyonları

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde altın standart HBsAg klirensi ve anti-HBs serokonversiyonunun sağlanması olmakla birlikte, hastaların çok az bir kısmında bu hedefe ulaşılabilmektedir. Bu nedenle serum HBV DNA'sını sürekli baskılamak ve saptanabilir değerlerin altında tutmak daha gerçekçi bir hedeftir. HBV replikasyonunun baskılanması ile histolojik aktivite azalmakta, bu da siroz ve HCC riskinin azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca HBeAg pozitif hastalarda tedavinin hedeflerinden birisi de HBeAg serokonversiyonunun sağlanmasıdır (47).

Kronik HBV enfeksiyonlarında tedavinin planlanabilmesi için öncelikle hastalığın hangi fazda olduğunun belirlenmesi gerekir. Immuntoleran dönemdeki olgular ile inaktif hepatit B taşıyıcılarında tedavi önerilmemektedir ancak, HBV DNA düzeylerinde dalgalanmalar görülebileceği için tek bir ölçüm ile inaktif taşıyıcı tanısı konulması uygun değildir (48, 49).

Tedavi, HBeAg-pozitif ya da HBeAg-negatifliği, serum HBV DNA düzeyleri, serum aminotransferaz düzeyleri, histolojik grade ve evre kriterlerine bağlı olarak düzenlenir.

Hepatit B Virüs DNA düzeyi 2000 IU/ml (10,000 kopya/ml) üzerinde ve serum ALT düzeyi normalin 2 katı üzerinde olan, karaciğer biyopsisinde orta düzeyde ve ya ciddi nekroinflamasyon ve/veya standart skorlama sistemine göre orta ya da ciddi fibrozis olan hastalar tedavi edilmelidir (35).

Bu kriterlerin dışında kalan kronik HBV enfeksiyonlu hastalar;

a) İmmuntoleran fazdaki hastalar: Bu gruptaki hastaların çoğu 30 yaş altındadır. Bu hastalarda ALT düzeyleri sürekli normal ve HBV DNA düzeyleri genellikle 10^7 IU/ml'nin üzerindedir. HCC ve siroz gibi hastalıklara ait aile hikayesi

yoksa karaciğer biyopsisi yapılması gerekmemektedir. Bu hastalar düzenli aralıklarla takip edilmelidir (35).

b) Hafif kronik HBV enfeksiyonlu hastalar: Hafif düzeyde yüksek ALT (normalin üst sınırının iki katından az) ve hafif histolojik hastalık (METAVİR ile A2-F2 den daha az) olması durumunda tedavi gerekmemektedir. Takip önerilir (35).

c) Anti HBe (+) olup, 35-40 yaşın üstünde olan ve reaktivasyon fazındaki hastalar: 35-40 yaşın üstündeki vakalarda ALT normal olsa bile karaciğer biyopsisi yapılmalı ve histolojik değerlendirme sonucuna göre tedavi edilmelidir (50).

d) Kompanse sirozlu ve saptanabilen HBV DNA'sı olan hastalarda; ALT seviyesi normal ve HBV DNA seviyesi 2000 IU/ml (10,000 kopya/ml)'nin altında olsa bile tedavi açısından değerlendirilmelidir (35).

e) Dekompense sirozlu hastalara; Acil antiviral tedavi gerekmektedir. Bu grup içinde, özellikle hızlı ve etkili viral süpresyonun sağlanması ve direnç gelişiminin önlenmesi gerekmektedir. Anlamli klinik iyileşme, viral replikasyonun kontrolü ile sağlanabilir. Viral replikasyonu kontrol altına alnamayan ve klinik iyileşme sağlanamayan hastalar karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmelidir (35).

1.7.2. Kronik HBV Enfeksiyonunda Tedavi Seçenekleri

Kronik HBV enfeksiyonlu hastanın ilk değerlendirilmesinde anamnez alınıp, tam bir fizik muayene yapılmalı ve hastalık öyküsü incelenmelidir. Özellikle koenfeksiyon açısından risk faktörleri, alkol kullanımı, ailesel HBV enfeksiyonu ve karaciğer kanseri hikayesi sorgulanmalıdır.

Karaciğer hastalığının değerlendirilmesi için; karaciğer fonksiyon testleri, HBV replikasyon belirteçleri ve risk tarif edenlerde HIV, HDV ve HCV koenfeksiyonu araştırılmalıdır.

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde iki ana grup tedavi alternatifi mevcuttur. Bunlardan birincisi immunmodülatör ve antiviral etkinliği olan interferon (IFN) alfa veuzun etkili olan pegile-interferon (Peg-IFN) alfa, timozin-alfa ve interlökinler sayılabilir. İmmunmodülatör tedavide sitotoksik T-lenfositler aktive edilerek, immun cevap uyarılır ve HBV ile enfekte hepatositler temizlenir. Diğer seçenek, nükleoz(t)id analogları (NA) ile oral antiviral tedavide virüsün replikasyonunda görev yapan HBV DNA polimeraz enzimi inhibe edilerek çoğalma

baskılanır. Bunun sonucunda HBV DNA sentezi baskılanır, serum transaminaz enzimleri normal düzeylere iner, karaciğer histolojisi düzelir (51). KHB tedavisinde mevcut olan antiviral ajanlar; lamivudin, telbivudin, entekavir gibi nükleozid analogları ve adefovir, tenofovir gibi nükleotid analoglarıdır (52).

Kronik hepatit B tedavisi sırasında antiviral ve immunmodülatör ajanların avantaj ve dezavantajları iyi değerlendirilmelidir. Ayrıca hastanın mevcut yaşı, enfeksiyonun kazanılma ya da fark edilme zamanı ve karaciğer hastalığının şiddeti gibi hastaya ait faktörler yanında, tedavi sonunda HBV DNA'nın kalıcı baskılanması, ALT düzeylerinin normalleşmesi, HBeAg ve HBsAg'nin serokonversiyonu gibi tanımlanmış hedeflere ulaşabilme oranları gibi veriler de önem taşımaktadır. Tedavi seçiminde etkili ilaca bağlı faktörler arasında; HBV DNA baskılama gücü, ilacın toksisitesi, tolere edilebilirliği, antiviral dirence dayanıklılığı ve hasta uyumu önem taşımaktadır (53).

1.7.2.1. Kronik HBV Enfeksiyonu Tedavisinde Pegile İnterferonlar

Pegile interferonlar (PEG-IFN); interferon (IFN) molekülüne bir polietilen glikol polimerinin bağlanması ile elde edilir ve uzamış plazma ömrüne sahiptir. PEG-IFN ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, tedavi sonunda pegile interferonların; HBeAg serokonversiyonu, transaminaz normalizasyonu, kalıcı viral yanıt ve HBV DNA negatifleşmesi açısından standart interferonlara göre daha avantajlı oldukları görülmüştür (54, 55).

Pegile interferonlar her hastada aynı etkiyi göstermez. PEG-IFN'ye olumlu yanıt oranı yüksek hastalar; HBeAg pozitif, düşük viral yük (HBV DNA < 7 log IU/ml), genotip A (Ülkemizin HBV genotipi D'dir), 3 katından yüksek ALT, biyopside belirgin histolojik aktivite (en az orta derecede), genç yaş, yan etkileri tolere edebilirlik, eşlik eden ciddi komorbiditelerin olmamasıdır. Ayrıca hamile olma olasılığı bulunan ve hamile kalmak isteyen genç bayan hastaların, hamilelik öncesi tedavi olmasına imkan sağlar (56).

Nükleozid/nükleotid analogları ile karşılaştırıldığında IFN bazlı tedaviler ile serum HBsAg azalmasının, antiviral etkiden daha çok immunmodülasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Serum HBsAg seviyelerindeki hızlı düşüş kalıcı yanıtın bir göstergesi olabilir (57).

Pegile interferon tedavisinin, nükleoz(t)id analoglarına göre avantajları; tedavi süresinin 12 ay ile sınırlı olması, direnç gelişiminin olmaması ve yüksek oranda antiHBe serokonversiyonu ve HBsAg kaybı olmasıdır (56).

1.7.2.2. KHB Tedavisinde Nükleozid/Nükleotid Analogları

Nükleoz(t)id analogları; DNA polimeraz enzimini inhibe etmek için doğal substratları ile yarışan, DNA zincir sentezini durduran, viral replikasyonu önleyen ajanlardır. Nükleozid analoglarının çoğu sitoplazmada bulunan enzimler tarafından nükleozid 5'-trifosfatlara fosforillenir; ardından viral polimerazlar ile etkileşir (58).

Food and Drug Administration (FDA) tarafından kronik hepatit B tedavisinde onay verilen nükleoz(t)id analogları; lamivudin, adefovir dipivoksil, entekavir, tenofovir, telbuvidin olmak üzere beş tanedir. Bunlar güvenilir ve oral kullanılabilir avantajına sahiptirler. Ancak tedavi kesildikten sonra, hastaların az bir kısmında kalıcı cevap oluşur. Bu nedenle, hastaların büyük bir bölümünde uzun süre kullanılmaktadırlar. Uzun süreli kullanım ise; ilaca dirençli HBV mutantlarının sıklığında artışa ve ilacın etkinliğinin sınırlanmasına sebep olmaktadır (58).

1.7.2.2.1. Lamivudin

Lamivudin; 2'-3 dideoksi 3'-tiyasitidin'in negatif enantiomeri olan bir nükleozid analogudur. Enzimatik yolla, hücre içerisinde kendisine eklenen aktif trifosfat sayesinde, DNA zinciri içerisine girmekte, olgunlaşmamış zincir sonlanmasına sebep olmaktadır. Böylece HBV DNA sentezine engel olmaktadır (59).

Lamivudinin; HBeAg pozitif ve negatif kronik HBV enfeksiyonlarında, dekompanse sirozlu hastalarda ve çocuklardaki kronik HBV enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Lamivudinin kronik hepatit B tedavisinde önerilen günlük dozu 100 mg/gün'dür. Kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılabilir. Kreatinin klirensi 50 ml/dk seviyesine kadar, 100 mg/gün dozunda verilebilir. Eğer kreatinin temizlenmesi 30-49 ml/dk arasında ise; ilk doz 100 mg/gün olmak üzere 50 mg/gün, 15-29 ml/dk arasında ise; ilk doz 35 mg/gün olmak üzere 25 mg/gün, 5-14 ml/dk arasında ise ilk doz 35 mg/gün olmak üzere 15 mg/gün, 5 ml/dk'nın altında ise yine ilk doz 35 mg/gün olmak üzere 10 mg/gün olarak verilebilir (60).

Lamivudin genellikle çok iyi tolere edilir. Yapılan çalışmalarda ilacın kesilmesini gerektiren bir yan etkiye rastlanmamıştır. İlaça alerjik reaksiyon gelişen kişilerde tedaviye devam edilmemesi önerilir (60).

Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde lamivudin kullanımını kısıtlayan en önemli konu, lamivudin kullanan hastalarda zaman içinde bu ilaca karşı gelişen dirençtir. HBV polimerazının primer katalitik bölgesi olan revers transkriptazın C alanındaki YMDD motifinde meydana gelen bir mutasyon sonucunda revers transkriptaz, lamivudini DNA zincirine eklemeyecek özellik kazanır. Böylece, HBV replikasyonu ilaca rağmen devam eder. İlaça direnç gelişiminin en korkulan sonucu; hastalığın aktivasyonu ile biyokimyasal, viral ve histolojik olarak bir kötüye gidiş meydana gelmesidir (61).

Lamivudin tedavisi başlangıcından itibaren 6 ay içinde mutant tipler görülmeye başlar ve tedavi süresi arttıkça mutasyon oranları artarak devam eder. Yapılan çalışmalarda 1. yıl %12-15 kadar olan lamivudin direnç oranının, 2. yılda %35-45, 3. yılda %45-50, 4. yılda %50-60 ve 5. yılda %60-70 oranında olduğu ve direnç oranlarının hastalık süresiyle doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (62, 63).

Direnç ortaya çıktıktan sonra HBV DNA'nın tekrar serumda ölçülebilir hale gelmesi “virolojik kırılma”, meydana gelen ani transaminaz yüksekliği ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma “biyokimyasal kırılma” olarak adlandırılmaktadır (59).

1.7.2.2.2. Adefovir Dipivoksil

Antiretroviral, revers transkriptaz inhibitörü olan adefovirin ön maddesi olan adefovir dipivoksil, oral alımdan sonra barsaklarda hızla aktif metabolit olan adefovire dönüştürülür. Adefovir; adenozin monofosfatın, fosfanat nükleotid analogudur. Plazma yarılanma ömrü 7,5 saat olup, böbrek yetersizliğinde bu süre uzar. Atılımı idrar yolu ile olur. HIV tedavisi için kullanıldığı dozlarda nefrotoksiktir, ancak kronik hepatit B tedavisinde düşük dozda kullanıldığından dolayı bu yan etkisi az görülür (58). Düşük doz kullanımı adefovirin etkinliğini de azaltmaktadır. Bu nedenle son yıllarda kullanımı azalmıştır.

1.7.2.2.3. Entekavir

Entekavir, 2'-deoksiguanozinin karboksilik analogudur. Adefovir ve lamivudinden farklı olarak, HBV polimerazına spesifiktir. HIV ve diğer DNA virüslerine etkili değildir.

Hepatit B virüsü replikasyonunu 3 basamakta inhibe etmektedir. Bunlar; HBV DNA polimeraz primerlerinin oluşumunun inhibisyonu, pregenomik RNA'dan HBV DNA'nın negatif zincirinin revers transkripsiyonu ve HBV DNA'nın pozitif sarmal sentezinin inhibisyonudur. HBV'nin 3 basamaklı inhibisyonu; HBV DNA'nın yüksek baskılanma oranları sağladığından, in vitro çalışmalarda entekavirin lamivudin ve adefovire oranla daha güçlü bir antiviral olduğu gösterilmiştir (64).

Entekavir genellikle iyi tolere edilir. Yemekler, emilimini azaltır. Önerilen günlük dozu daha önceden nukleozid analogu tedavisi almamış olgularda 0,5 mg/gün; lamivudin dirençli viremide 1 mg/gündür. Kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlanması gerekir. Yan etki profili ve güvenlik açısından lamivudine benzerdir.

1.7.2.2.4. Telbivudin

Hepatit B virüsüne karşı etkin antiviral aktiviteye sahip timidin 1nükleozid analogudur. Hüresel kinazlar tarafından aktive edilir. Aktif trifosfat formu, kendi doğal substratı timidin 5'-trifosfat ile rekabet ederek HBV DNA polimeraz aktivitesini inhibe eder. HBV replikasyonunun baskılanmasında telbivudinin, lamivudine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber; telbivudine karşı direnç gelişme riski lamivudinden düşük olsa da vardır ve lamivudin direncine neden olan mutasyonlar telbivudin direncine de neden olur. Tedaviden bir yıl sonra HBeAg pozitif hastaların %5'inde, HBeAg negatif hastaların %2'sinde, iki yıl sonra ise sırası ile %25 ve %1'inde genotipik direnç geliştiği gösterilmiştir. Telbivudin direnci ya tek başına M204I mutasyonu veya L180M mutasyonu ile birlikte olmaktadır. Bu yüzden kronik hepatit B tedavisinde kullanımı kısıtlıdır (65).

Önerilen günlük dozu; 600 mg/gün'dür. Kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlanması gerektirir. Güvenlik profili, lamivudine benzerdir ve iyi tolere edilir (66).

1.7.2.2.5. Emtrisitabin

Lamivudinün fosforillenmiş derivesi olup bir nükleotid analogudur. Lamivudinle çapraz direnç gösterir. Tedavinin ikinci ayında HBV DNA'yı %50-87 oranında baskılar. Emtrisitabinin 200 mg'lık tabletleri bulunmaktadır. Günde tek doz halinde kullanılmaktadır. İdrarla değişmeden atılır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmalıdır. Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde, FDA onayı almamıştır. HIV enfeksiyonu tedavisinde onay almıştır. Gebelik kategorisi B'dir. Emtrisitabinin monoterapide kullanımının kısıtlı olduğu düşünülmektedir. Kombine tedavideki rolü konusunda çalışmalar devam etmektedir (66).

1.7.2.2.6. Tenofovir Disoproksil fumarat (TDF)

Tenofovir bir asiklik fosfonat nükleotid analogu olup, yapısal olarak adefovire benzemektedir. Geniş spektrumlu bir antiviral ilaç olup retrovirüsler ve hepadnavirüslere seçici etkinlik göstermektedir. 2001 yılından beri HIV tedavisinde kullanılmaktadır. HBV-HIV koenfekte hastalarda tenofovir HBV yükünü lamivudin naif ve lamivudin dirençli hastalarda anlamlı oranda azaltmıştır. Özellikle lamivudin dirençli olgularda adefovirden daha etkin olduğu gözlenmiştir. Kronik hepatit B tedavisinde 2008'de FDA onayı almıştır (67).

Tenofovir Disoproksil fumarat bir ön ilaçtır, oral yolla alındıktan sonra absorbe edilir ve barsaklarda nükleotid monofosfat analogu olan tenofovire dönüştürülür. Tenofovir daha sonra T hücrelerinde iki fosforilasyon reaksiyonu sonucu hücresel enzimlerle zorunlu bir zincir sonlandırıcısı olan ve etkin metaboliti olan tenofovir difosfata dönüştürülür. Tenofovir difosfatın hücre içi yarı ömrü, aktive periferel kan mononükleer hücrelerinde 10 saat, dinlenme halindeki periferel kan mononükleer hücrelerinde ise 50 saattir. Tenofovir difosfat doğal deoksi adenzin 5 trifosfat substratı ile yarışarak HBV polimeraz aktivitesini inhibe eder. DNA içine girdikten sonra DNA zincirini sonlandırır (68).

Piyasada 245 mg tenofovir disoproksil fumarata eşdeğer 300 mg'lık tenofovir tabletleri vardır. Günde tek doz şeklinde uygulanır. Gebelik kategorisi B'dir. %70-80 kadarı idrarla atılır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmektedir. Kreatinin klirensi (KrKl) 30-49 ml/dk ise 300 mg 48 saatte bir; KrKl 10-29 ml/dk ise 600 mg 72 saatte bir alınır. KrKl <10 ml/dk olan ve diyalize girmeyenler için yeterli veri

bulunmamaktadır. Ancak hemodiyaliz uygulanan hastalarda total 12 saatlik diyaliz sonrası tek doz veya haftada bir kez 1 tablet şeklinde uygulanması önerilir (65).

HBeAg (+) hastalarda 300 mg/gün 48 hafta kullanımı sonucunda; HBV DNA negatifleşmesi %76, ALT normalizasyonu %68, histolojik yanıt %74, HBeAg serokonversiyonu %21 ve HBsAg kaybı %3 olarak saptanmıştır (69).

HBeAg (-) hastalarda 300mg/gün/48 hafta kullanımı sonucunda; saptanamaz HBV DNA %93, ALT normalizasyonu %76, histolojik yanıt %72 bulunmuştur ve hiç bir hastada HBsAg kaybı gözlenmemiştir (69).

Tenofovir, HBV/HIV koenfeksiyonu olan olgularda lamivudin veya emtrisitabin ile birlikte kullanılmıştır ve bu tedavi sırasında tenofovire karşı rtL180M +rtA194T mutasyonu ile direnç geliştiği gösterilmiştir (70). Kronik hepatit B enfeksiyonu nedeniyle tenofovir tedavisi alan hastalarda 7 yıl sonunda henüz direnç saptanmamıştır.

1.7.3. Tedavi sonlanım noktaları

İdeal olan tedavi sonlanım noktası; HBV DNA düzeyinin real time PCR ile saptanabilen en alt düzeye (10–15 IU/ml) inmesini sağlamaktır. Uluslararası kabul gören HBV DNA düzeyi <400 kopya/ml olarak belirtilmiştir. Böylece virolojik supresyonu, biyokimyasal ve histolojik iyileşme takip edecek ve komplikasyonlar önlenmiş olacaktır (35).

İnterferon alfa ve ya nükleoz(t)id analogları tedavisiyle HBV DNA düzeyinin düşmesi, hastalığın remisyonuyla ilişkilendirilmiştir. Nükleoz(t)id analoglarına olan direnci en aza indirmek için, HBV DNA düzeyinin en aza indirilmesi sağlanmalıdır. HBV DNA düzeyinin maksimum ve uzun süreli baskılanması, HBeAg pozitif hastada HBe serokonversiyonu olasılığını, HBeAg pozitif ve negatif hastalarda ise orta ile uzun vadede HBsAg kaybı olasılığını artırır. HBV DNA düzeyi RT PCR yöntemi ile taranmalıdır (35).

(1) HBeAg pozitif ve HBeAg-negatif hastalarda ideal sonlanım noktası; anti-HBs serokonversiyonu ile veya HBs'ye serokonversiyon olmadan HBsAg'nin kaybını sağlamaktır. Bu durum KHB enfeksiyonunun tam remisyon durumudur ve uzun dönem gerekmektedir.

(2) HBeAg pozitif hastalarda; HBeAg serokonversiyonun sağlanması, tatmin edici bir sonuç olabilir.

(3) HBeAg pozitif serokonversiyon sağlanamamış hastalarda ve HBe Ag negatif hastalarda; nükleozid/nükleotid analogları ve ya interferon tedavisiyle; sürekli devam eden saptanamayan HBV DNA düzeyleri sağlanmalıdır (35).

1.7.4.Tedaviye yanıt tanımları

Yanıt kriterleri tedavi tipine göre farklılık göstermektedir (35).

1.7.4.1. İnterferon Alfa Tedavisinde

Primer yanıtsız; tedavinin 3.ayında HBV DNA düzeyinde, başlangıç değerine göre 1 log₁₀ IU/ml'den daha az düşme olmasıdır.

Virolojik yanıt; tedavinin 24. haftasında HBV DNA düzeyinin 2000 IU/ml'den az olmasıdır.

Serolojik yanıt; HBsAg kaybı ve anti-HBs serokonversiyonu ile HBeAg pozitif KHB hastalarında, HBeAg'nin anti-HBe'ye serokonversiyonunun olmasıdır.

1.7.4.2. Nükleozid/Nükleotit analogu tedavisinde

Primer yanıtsız; tedavinin 3. ayında HBV DNA düzeyinde başlangıca göre 1 log₁₀ IU/ml'den daha az düşme olmasıdır.

Virolojik yanıt; tedavinin 48. haftasında HBV DNA'nın, RT-PCR ile saptamayacak düzeye inmesi olarak tanımlanmaktadır.

Kısmi Virolojik Yanıt; HBV DNA'da 1 log₁₀ IU/ml'den fazla düşme olması, ancak real time PCR ile saptanabilen DNA düzeyinin devam etmesi olarak tanımlanmaktadır. Lamivudin ve telbuvudin gibi orta düzeyde potent ve ya dirence karşı düşük genetik bariyeri olan ilaçların kullanıldığı tedavi rejimlerinde, tedavinin 24. haftasında kısmi virolojik yanıt değerlendirilmelidir. Yüksek potensli, dirence karşı daha yüksek genetik bariyeri olan ve ya geç direnç gelişen (entekavir, adefovir ve tenofovir) gibi ajanlarla tedavi de ise 48. haftada kısmi virolojik yanıt değerlendirilmelidir (35).

Virolojik kırılma; tedavi esnasında saptanan en düşük HBV DNA düzeyi ile karşılaştırıldığında, HBV DNA düzeyinde 1 log₁₀ IU/ml'den daha fazla artış olması olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla bu durumu, ALT seviyelerinin artışı ile oluşan biyokimyasal kırılma izler. Nükleozid ile tedavi esnasında gelişen virolojik kırılmanın en sık sebebi, hastanın tedaviye uyumsuzluğu ve dirençli varyantların seçilmesidir (35).

1.7.5. Tedavi stratejileri

İnterferon alfa tedavisinin (konvansiyonel ve pegile) avantajı; direncin olmaması ve immün modülatör etkiye sahip olmasıdır. İmmün modülatör etkinliği ile virolojik yanıtı desteklemekte, antiviral etkiyle de HBV DNA kaybına yol açmaktadır. IFN alfa; dekompanse siroz, otoimmün hastalıklar, kontrolsüz ciddi depresyon ve psikoz durumlarında kontrendikedir (35).

Entekavir ve tenofovir; ilaç direncine yüksek genetik bariyeri olan potent antivirallerdir. Bu nedenle, monoterapide güvenle kullanılabilir. Adefovir, tenofovire göre daha düşük etkinliğe sahiptir ve adefovirde direnç gelişme oranları tenofovire göre yüksektir (35).

Telbuvidin; HBV için potent bir inhibitördür. Fakat dirence olan genetik bariyeri entekavir ve tenofovire göre daha düşüktür. Başlangıçta yüksek viral replikasyonu olanlarda, 24 haftalık tedaviden sonra bile HBV DNA saptanabilecek düzeydedir.

Lamivudin monoterapisi ile direnç oranları yüksektir.

Adefovirle primer yanıtızsızlık; %10–20 oranıyla, diğer nükleoz(t)id analoglarına göre daha fazladır. Böyle bir durumda tenofovir ve ya entekavir tedavisine geçilmelidir. Primer yanıtızsızlık; lamivudin, telbuvidin, entekavir ve ya tenofovir ile nadiren gözlenmektedir. Primer yanıtızsız olan hastalarda tedaviye uyum gözden geçirilmelidir. Primer yanıtızsız uyumlu hastada, olası bir mutasyon taranmalı, mutant HBV'ye etkili daha potent bir ilaca geçilmelidir (32).

Lamivudin, adefovir ve telbuvidin tedavisi alan, 24. haftada kısmi virolojik yanıtı hastalarda; tenofovir ya da entekavir gibi daha potent ilaçlar tavsiye edilir. Ancak lamivudin ya da telbivudin alan hastalarda entekavirde de çapraz direnç gelişmesi riski nedeniyle çoğunlukla tenofovir önerilir. 48. haftada kısmi virolojik yanıt veren, entekavir veya tenofovir alan hastalarda uzun dönemde direnci önlemek için, diğer ilacın eklenmesi tavsiye edilmektedir (Tenofovire entekavir veya entekavire tenofovir). Ancak tenofovir ve entekavir kombinasyonunun uzun vadeli güvenlik verisi mevcut değildir (35).

Tedaviye uyumlu hastalarda; virolojik kırılma olması durumunda, hastada viral direnç geliştiği düşünülmelidir. Lamivudin, adefovir, telbuvidin, emtrisitabin direnci, önceden nükleoz(t)id kullanımı ile ilişkilidir. Tedavi almamış olan yüksek

HBV DNA düzeyine sahip hastalarda; HBV DNA'nın yavaş düşmesi, tedavi esnasında kısmi virolojik yanıt alınması halinde direnç insidansı artmaktadır. Bu grup hastalarda, HBV DNA monitörizasyonu ile klinik kırılmadan önce direnç saptanmalı ve bu hastalara olabildiğince erken tedavi değişikliği yapılmalıdır (32).

Lamivudin direncinde; tedaviye tenofovir (tenofovire ulaşılamıyorsa adefovir) eklenir (35).

Adefovir direncinde; tedavi, tenofovire değiştirilmeli ve ya tedaviye çapraz direnci olmayan farklı bir ilaç eklenmelidir. Mutasyon analizinde; N236T bölgesinde değişiklik varsa tedaviye lamivudin ve ya telbivudin eklenir ya da tenofovir tedavisine değiştirilir. Eğer A181T/V mutasyonu varsa, entekavir ve ya tenofovir tedavisine değiştirilir (35).

Telbivudin direncinde; tedaviye tenofovir eklenir. Bu kombinasyonun uzun dönem güvenilirliği bilinmemektedir (35).

Entekavir direncinde; tedaviye tenofovir eklenir, bu kombinasyonun güvenilirliği bilinmemektedir (35).

Tenofovir direnci; henüz daha tanımlanmamıştır. Laboratuvarında, genotipik ve fenotipik tarama yapılmalıdır. Bu tedaviye direnç varlığında, entekavir, telbivudin, lamivudin ve ya emtrisitabin eklenebilir. Ancak bu kombinasyonların güvenilirliği bilinmemektedir.

1.7.6. KHB Enfeksiyonunda Tedavi Süresi

1.7.6.1. IFN Alfa Tedavisi Alan Hastalarda Tedavi Süresinin Belirlenmesi

Tedavi 48 hafta olarak önerilmektedir.

Pegile interferon alfa ve lamivudin kombinasyonu ile kalıcı yanıt açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Diğer Nükleoz(t)id analogları ve peg-IFN kombinasyonlarının etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli veri yoktur (35).

1.7.6.2. Nükleoz(t)id Analogu Tedavisi Alan Hastalarda Tedavi Süresinin Belirlenmesi

Bu HBeAg pozitif hastalarda nükleoz(t)id analogları ile tedavi sonlanım noktası, HBe serokonversiyonudur. HBV DNA; PCR ile ölçülemeyecek düzeyin altında olmalı ve buna biyokimyasal ve histolojik yanıtın birlikte olduğu serokonversiyon eşlik etmelidir. Yapılan çalışmalara göre NA tedavisi, HBeAg

serokonversiyonundan 24-48 hafta sonra kesilebilir. Bu hastaların %80'inde, kalıcı anti-HBe antikorları oluşabilmektedir (35).

HBeAg negatif hastalarda, NA tedavi süresi ile ilgili net bir süre tanımlanmamış olup, HBsAg kaybına kadar tedavi önerilmektedir.

1.8. Kronik Hepatit B Enfeksiyonu Tedavisinde Yan Etkiler ve Yan Etki Yönetimi

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde hastalar, yalnızca tedavi yanıtı açısından değil aynı zamanda ilaçlara bağlı yan etkiler açısından da yakından izlenmelidirler. Genellikle bu yan etkiler ilaç değişikliğini ya da tedavi kesilmesini gerektirmeksizin hafif seyirli olabileceği gibi, bazen de yan etkiler tedavinin tamamen sonlandırılmasını gerektirecek kadar önemli olabilirler.

İnterferonlar

Antiviral ajanlarla kıyaslandığında, interferon ya da PEG-IFN'ların kullanımına bağlı yan etkiler daha sık görülür. İnterferonlara bağlı; halsizlik, uykusuzluk, iştahsızlık, baş ağrısı, gribal enfeksiyon, depresyon, konsantrasyon kaybı, libido azalması, hipotiroidi, hipertroidi ve hematolojik yan etkiler görülebilir (71).

Lamivudin

Lamivudin kullanımı sonucu ortaya çıkan en ciddi sorun, ilacın kullanımıyla ortaya çıkan antiviral ilaç direnç artışıdır. İshal, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, üşüme, titreme, uykusuzluk, depresyon, nöropati, fankoni-benzeri sendrom gibi yan etkiler de görülebilir (71).

Adefovir

Adefovir kullanımı ile ilgili iki önemli sorun vardır. Bunlardan ilki, doza bağlı gelişen renal toksik etkiler, diğeri de direnç sorunudur. Alerjik reaksiyonlar, halsizlik, baş ağrısı, ateş, bulantı, kusma gibi nadir yan etkileri de vardır (71).

Telbivudin

En ciddi yan etki kreatin fosfokinaz düzeylerinde görülen artıştır. Bu artış lamivudine oranla yedi kat fazladır. Telbivudin ile PEG-IFN kombinasyonunda ciddi periferik nöropati ortaya çıkabilir. PEG-IFN ile kombinasyonu önerilmemektedir (71).

Entekavir

Entekavir kullanımına bağlı gelişen en önemli yan etkiler arasında laktik asidoz gelmektedir. Laktik asidoz entekavir kullanımına bağlı genellikle ilk günlerde ortaya çıkar. Bu yan etki doz azaltılması ya da ilacın kesilmesini gerektirebilecek kadar şiddetli olup, ilaç dozlarının ayarlanması ile geri dönüşümlü seyir gösterebilir. Baş ağrısı, baş dönmesi, ishal, gastrik yakınmalar, uyku bozuklukları gibi hafif seyirli yan etkiler de görülebilir (71).

Tenofovir

Molekül yapısı adefovire benzer. Nefrotoksik yan etkiler adefovir ile karşılaştırıldığında daha azdır. HIV pozitif hastalarda nefrotoksik yan etkiler %4 oranında gözlenmektedir (72). HIV hastalarında tenofovir toksisitesi tenofovir ile proteaz inhibitörü kombinasyonu ile artar (73). Bu etkiler ilaç dozunun azaltılması ya da ilacın kesilmesinin ardından geri dönüşümlüdür. Tenofovirle indüklenen ilk böbrek yetmezliği 2002 yılında bir erkek hastada bildirilmiştir.

Organik anyon olan tenofovir, proksimal tübülün bazolateral membranından organik anyon transporter (OAT-1) tarafından hücre içine alınır. Tenofovir hücre içinde taşıyıcı proteinler ile taşınır. Daha sonra multidrug resistance protein 2 (MRP-2) ve MRP-4 ile efluks sistemiyle üriner boşluğa atılır. Bu sistemde problem olması (artmış OAT-1 aktivitesi veya azalmış MRP efluks transport aktivitesi) tenofovirin hücre içinde artmasına neden olur. Tenofovirin hücre içinde artması mitokondrial DNA kaybına ve disfonksiyonuna neden olur. Sonuçta akut böbrek hasarı ve Fanconi Sendromu ile karakterize proksimal tübülopati gerçekleşir (74). Fanconi sendromu primer glomerüler tutulum olmaksızın proksimal tübülüsün disfonksiyonudur. Bu sendromda genellikle proksimal tübülüsten değişen derecelerde fosfat, glikoz, amino asit ve bikarbonat kaybı olur. Ek olarak poliüri, renal tuz kaybı, hipopotasemi, asidoz, hiperkalsüri, düşük moleküler ağırlıklı proteinüri, sendromun bir parçası olabilir. Fosfat kaybı renal Fanconi Sendromu'nun ana bulgusudur. Serum fosfat düzeyleri ile birlikte fosfatın tübüler geri emilimi sistemik olarak düşer. İdrarla aşırı fosfat kaybı ve proksimal tübülüs hücrelerinde 25-OH vitamin D3'ün 1 α -hidroksilasyonunun azalması sonucu raşitizm ve osteomalazi gelişir (75-77).

Tenofovirin neden olduğu böbrekten fosfor ve kalsiyum kaybı ve buna ek olarak HIV enfeksiyonunun kendisi de düşük kemik mineral yoğunluğuna neden olur

(78). HIV viral proteinleri osteoblast fonksiyonunu azaltır ve apoptozisi artırır. HIV enfeksiyonundaki sistemik inflamasyon kemik yapım ve yıkımındaki değişikliklerle ilişkilidir. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) osteoblast apoptozisini indükleyebilir. Reseptor activator for nuclear factor B ligand (RANKL), macrophage colony stimulating factor (M-CSF) ve TNF-alfa osteoklast farklılaşması ve aktivitesini arttırabilir. Dolayısıyla hem virüs hem de tedavi, kemik mineral yoğunluğundaki azalma ile ilişkilendirilmiştir (79). Özellikle tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kemik dansitometre ölçümleri bu azalmayı objektif olarak ortaya koymaktadır. Bu nedenle tenofovir tedavisi alan hastaların tedavi öncesi kemik dansitometre ölçüm sonuçlarının saptanması önemli olabilmektedir. Böyle durumlarda ilaç dozunun azaltılması ya da ilacın kesilmesi gerekli olabilir (77).

Vitamin D yetersizliği, özellikle aktif D vitamini olan kalsitriolün eksikliği, barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini bozar ve böylece parathormon üzerine olan tonik baskı kalktığı için sekonder hiperparatiroidi gelişir. Bu durum kemik fragilitesinde artışa ve kemik dansitesinde azalmaya yol açtığı gibi nöromusküler bozulma da düşme riskini artırır. Bu durumu önlemek için verilen D vitamin replasmanı; kemik yıkımını azaltarak kemik yoğunluğunda azalma ve fraktür oranını ve hatta düşme olasılığını azaltır (80).

Tenofovir kullanımına bağlı diğer yan etkiler; ellerde ayaklarda uyuşukluk, keçelenme, baş dönmesi, baş ağrısı, ishal, bulantı, kusma, kreatin kinaz artışı, alerjik reaksiyonlar, hiperglisemi, hipertrigliserilemi, AST/ALT artışı, GGT artışı nadiren görülebilir (71).

Tenovofir kullanan hastalarda yan etkilerin erken dönemde fark edilmesi, tedavi başarısının etkilenmemesi için ve yan etkilerle mücadelede önemlidir. Bu nedenle hastaların periyodik olarak takip edilmeleri ve bazı parametrelerin izlenmesi gerekir. Bunlar serum kreatinin düzeyleri, serum fosfat düzeyleri ve idrar analizleridir. Serum kreatinin düzeylerindeki artış, serum fosfat düzeylerinde azalma ve idrar analizinde protein kaybı önemli bir nefrotoksik yan etki göstergesi olabilir. Üstelik bu testlerin henüz renal fonksiyonların kompanzasyon safhasında olduğu bir dönemde bozulmaya başlaması, yan etkilerin erken dönemde fark edilmesi ve daha kolay mücadele edilmesine katkı sağlar. Tenofovir kullanan hastalarda ayrıca kemik

dansitometre ölçümü, Ca ve D vitamin düzeyleri ölçümü yapılmalıdır ve gerektiğinde replasman tedavisi gibi yaklaşımlar uygulanmalıdır (72).

1.9. Kemik Mineral Dansitesi ve İlaça Bağlı Osteoporoz

Osteoporozun uluslararası kabul görmüş tanımı; “Düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artış ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığıdır” şeklindedir. Ancak son yıllarda osteoporoz tanımında ‘kemik kalitesi’ kavramı gündeme gelmiştir. Kemik yoğunluğu ve kemik kalitesi, kemik gücünü belirleyen en önemli parametrelerdir. Günümüzde; osteoporoz, kemik gücünde azalma sonucunda kırıklara yatkınlığın arttığı sistemik bir iskelet sistemi hastalığı, olarak tanımlanmıştır (81).

Osteoporoz dünya çapında yaygın, yüksek morbidite ile seyreden bir patolojidir. Etyolojisine göre primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmaktadır.

1. Primer Osteoporoz

A. İdyopatik osteoporoz

- I. Çocuklarda büyüme atakları sırasında gelişen Juvenil Osteoporoz
- II. Erişkinlerde gözlenen Adult Osteoporoz

B. İnvolyusyonel osteoporoz

- Tip I- Postmenopozal osteoporoz
- Tip II- Senil osteoporoz

2. Sekonder Osteoporoz

Primer osteoporozda sebep tam olarak bilinmemektedir. Sekonder osteoporoz nedenleri; endokrin nedenler, maligniteye bağlı nedenler, ilaç kullanımına bağlı gelişen nedenler, kollajen doku hastalıklarına bağlı gelişen nedenler, kronik karaciğer ve böbrek hastalığına bağlı gelişen nedenler olarak sıralanabilir (82-84).

Osteoporoz tanısı, femur ve lomber kemik mineral dansitesinin (KMD) “Dual-energy X-ray absorptiometry” (DEXA) ile ölçümüne dayanır.

Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA): DEXA radyoizotop olarak X ışınlarını kullanan bir ölçüm tekniği olup, osteoporozun değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Tüm DEXA sistemlerinde X-ray kaynağı ve X-ray detektörü bulunur. DEXA ile vertebra, femur, ön kol ve tüm vücut kemik mineral

yoğunluğu ölçümleri yapılabilir. Omurgada standart olarak L1-L4 arası vertebralar seçilir. Femurda ise femur boynu, trokanter majus, intertrokanterik alan ve Wards üçgeni ayrı ayrı değerlendirilir. Skolyoz, dejeneratif değişiklikler ve aorta kalsifikasyonu KMD değerini artırarak osteoporozlu kişilerde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (85, 86).

Lomber omurga KMD ölçümleri, tedavinin takibinde, proksimal femur KMY ölçümleri ise kırık riskinin belirlenmesinde önemlidir.

Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometrinin avantajları; doğruluk oranının yüksek olması, kısa sürede ölçüm yapılması ve düşük doz X-ışını kullanılmasıdır. Dezavantajları ise; kortikal ve trabeküler kemik ayrımını yapamaması ve ileri yaştaki hastalarda dejeneratif değişikliklerin artmış prevalansı nedeniyle lomber omurga ölçümündeki zorluklardır. Referans değerler ülkelere göre değişiklik gösterebilir. Farklı markalar altında üretilen cihazlar arasında yeterli standardizasyon yoktur (85, 87).

Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri kullanılarak yapılan ölçümlerde KMD değerlendirilmesi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri esas alınarak T skoruna göre yapılmaktadır.

Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri ile taranan kemik alanına düşen mineral yoğunluğu (KMD) ölçülmektedir (g/cm^2). Fakat DEXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken KMD değil, T ve Z skorları kullanılır. T skoru, hastanın KMD ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMD ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu ifadesidir. Z skoru ise hastanın KMD ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMD ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu ifadesidir (85-87).

$$T\text{-skor} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMD değeri} - \text{Genç erişkin ortalama KMD}}{\text{Standart sapma (Genç Normal)}}$$

$$Z\text{-skor} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMD değeri} - \text{Kendi yaş grubu ortalama KMD}}{\text{Standart sapma (Kendi Yaş Grubu)}}$$

Dünya sağlık örgütü (WHO) T skoru -2,5'in altını osteoporoz olarak kabul etmektedir (88). Dünya sağlık örgütü postmenopoz kadınların, patolojik kırık hikâyesi olanların ve bir veya daha fazla risk faktörü olanların taranmasını ve tedavi edilmesini önermektedir (88). Osteoporoz için WHO tarafından önerilen ve

İnternasyonal Osteoporoz Fonu (IOF) tarafından gözden geçirilen DEXA ile osteoporoz değerlendirilmesi;

- a- Normal (-1'den büyük t skoru)
- b- Osteopeni (-1 ile -2,5 arası t skoru)
- c- Osteoporoz (-2,5'un altı t skoru)
- d- Ciddi osteoporoz (osteoporoz ile beraber geçirilmiş 1 veya daha fazla patolojik kırık mevcudiyeti).

Tablo 1. WHO'nun KMD'ye göre tanı sınıflaması

| Tanım | T-skoru |
|------------------|---|
| Normal | T-skoru > -1 |
| Osteopeni | -1 > T-skoru > -2.5 |
| Osteoporoz | T-skoru < -2.5 |
| Ciddi osteoporoz | osteoporoz ile beraber geçirilmiş bir veya daha fazla patolojik kırık mevcudiyeti |

T skorunun post menapozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılması önerilmektedir. Premenapozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda osteoporoz tanısı için Z skoru değerlendirilir. Buna göre Z skoru -2SD ve altı ise 'kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi', -2'nin üstünde ise 'kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi' olarak değerlendirilir (82-84).

Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri ile takip süreleri: Postmenopozal kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde 1-2 yılda bir, bisfosfonat tedavisi alanlarda yılda bir, ilaca sekonder (steroid, antiretroviral tedavi, antiepileptikler vb.) osteoporozu olanlarda 6 ay ile yılda bir şeklindedir. Osteoporoz riskini artıran ilaç kullananlarda yaş sınırı aranmaksızın DEXA ile kemik dansitometre ölçümü yapılmalıdır (82).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hastalar

Çalışmamızla ilgili kurul onayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nın 17.02.2011 -04 tarih ve karar numarası ile alınmıştır.

Ocak 2010 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilimdalı'na kronik hepatit B enfeksiyonu tanısıyla başvuran; karaciğer biyopsisinde HAI \geq 6 veya fibrozis \geq 2, HBV DNA $>10^7$ kopya/ml olan ve daha önce herhangi bir antiviral tedavi almamış kronik hepatit B hastaları ve tenofovir tedavisi başlanan 30 hasta çalışmaya alındı. Tedavi başlangıcında osteopeni ve osteoporoz saptanan hastalara, hergün belirli bir süre ile güneşte kalmaları tavsiye edildi. Kemik dansitometre ölçümü için herhangi bir sistemik hastalık öyküsü olmayan, hasta grubu ile aynı cinsiyet ve yaşta olan 60 kişilik kontrol grubu oluşturuldu.

2.2. Verilerin toplanması

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, serum ALT, AST, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, parathormon, vitamin D, PTZ-INR düzeyleri, AFP, CEA, tam kan sayımı, HBeAg ve anti HBe durumu, HBV DNA düzeyi, USG bulguları kaydedildi. Bu tetkikler tedavi öncesinde ve tedavinin 1., 2. ve 3. yıllarında tekrarlandı. Tüm biyokimyasal, hematolojik, serolojik testler ve HBV DNA düzeyleri, F.Ü Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Kan biyokimyasal testleri, ADVIA 2400 cihazında, tam kan sayımı Horiba ABX Pentra DX 120 cihazıyla, PTZ-INR düzeyi Siemens BCS XP cihazıyla, HBeAg ve anti-HBe düzeyleri Abbotti 1000 SR cihazında makroelisa ile HBV DNA düzeyleri QIAGEN QIA SYMPHONY cihazı ile, vitamin D SHIMADZU HPC cihazı ile çalışıldı.

Hastaların, kemik dansitometre ölçümleri Fırat Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilimdalı'nda gerçekleştirildi. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yapıldı, kaydedildi. Sisteme hastaların yaş ile cinsiyet bilgileri de yüklendi. Kemik dansitometre ölçümleri Hologic Discovery QDR 4500W Elite serisi cihazla gerçekleştirildi. Kemik ölçümleri tedavi öncesinde ve tedavinin 1. , 2. ve 3. yıllarında tekrarlandı.



Şekil 3. Hologic Discovery QDR

Kullanılan dual enerji 100/140 Kv, 40 mA düzeyindeydi. Cihazın günlük kalibrasyonu dört lomber vertebra'nın kemik mineral içeriğini yansıtacak miktarda kalsiyum hidroksiapatit kristalleri içeren fantom (lomber vertebra QC Phantom) kullanarak yapıldı. Kemik mineral dansite ölçümleri görüntü alanına girebilecek her türlü metalik eşya dışlanarak, AP (anterior-posterior) pozisyonda L1, L2, L3, L4, L1-L4, L2-L4 lomber vertebra'lar, femur seviyesinde; femur boynu, büyük trokanter, intertrokanterik alan, ward's üçgeni gerçekleştirildi. Görüntüleme ve değerlerin ölçümü sırasında hastanın ideal pozisyonda olmasına dikkat edildi. Çekim süresi ortalama 45 saniye olmakla beraber; hastanın yatırılması, lomber vertebra ve femur incelemeleri için pozisyon değiştirilmesi ve verilerin bilgisayara girilmesi ve yazıcıdan çıktı alınması her olgu için ortalama 15 dakika olarak belirlenmiştir. Z skoru hastaların KMD ölçümlerinin aynı cinsiyet ve aynı yaştaki KMD ölçümlerinin kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu ifade eder. Bu nedenle tedavi öncesi hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu L1-L4 ve L2-L4 bölgelerinin Z skoruna göre karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda ise tedavi süresince, L1-L4 ve L2-L4 lomber bölgelerinin T ve Z skorları karşılaştırılmıştır.

| DXA Results Summary: | | | | | | |
|----------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|-------------|------------|------------|
| Region | Area (cm ²) | BMC (g) | BMD (g/cm ³) | T-score | Z-score | AM (%) |
| Neck | 5.74 | 5.57 | 0.970 | 0.3 | 1.2 | 121 |
| Troch | 15.80 | 12.17 | 0.770 | -0.1 | 0.3 | 104 |
| Inter | 17.44 | 19.79 | 1.134 | -0.3 | 0.0 | 100 |
| Total | 38.99 | 37.53 | 0.963 | -0.5 | 0.0 | 100 |
| Ward's | 1.28 | 1.03 | 0.804 | 0.1 | 1.7 | 144 |

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.045, BCF = 1.011, TH = 6.799
 WHO Classification: Normal
 Fracture Risk: Not Increased

| DXA Results Summary: | | | | | |
|----------------------|-------------------------|---------|--------------------------|---------|---------|
| Region | Area (cm ²) | BMC (g) | BMD (g/cm ³) | T-score | Z-score |
| L1 | 17.12 | 16.00 | 0.935 | -1.3 | -1.3 |
| L2 | 16.52 | 16.90 | 1.023 | -0.6 | -0.6 |
| L3 | 19.70 | 20.82 | 1.057 | -0.4 | -0.4 |
| L4 | 19.81 | 19.82 | 1.000 | -0.8 | -0.8 |
| L1-L2 | 33.64 | 32.90 | 0.978 | -0.7 | -0.7 |
| L1-L3 | 36.81 | 36.81 | 1.000 | -0.5 | -0.5 |
| L1-L4 | 36.93 | 35.82 | 0.970 | -1.0 | -1.0 |
| L2-L3 | 36.22 | 37.71 | 1.041 | -0.5 | -0.5 |
| L2-L4 | 36.33 | 36.71 | 1.011 | -1.0 | -1.0 |
| L3-L4 | 39.51 | 40.63 | 1.029 | -0.9 | -0.9 |
| L1-L3 | 53.34 | 53.71 | 1.007 | -0.6 | -0.6 |
| L1-L2-L4 | 53.45 | 52.71 | 0.986 | -0.9 | -0.9 |
| L1-L3-L4 | 56.63 | 56.63 | 1.000 | -0.8 | -0.8 |
| L2-L4 | 56.03 | 57.53 | 1.027 | -0.8 | -0.8 |
| L1-L4 | 73.15 | 73.53 | 1.005 | -0.8 | -0.7 |

Total BMD CV 1.0%

Şekil 4. Dexa Ölçüm Sonuçları

2.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 18.0 paket programında değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Kalmagorov-Smivnov testi uygulandı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Normal dağılım göstermeyen ve alt-üst sınırı geniş aralıkta olan veriler ortanca ve (alt sınır-üst sınır) olarak gösterildi. Gruplar arası verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi ve ikili gruplar için Mann-Whitney U testi uygulandı. Parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ise Spearman korelasyon analizi uygulandı, $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, tenofovir tedavisi başlanan 30 hasta çalışmaya alındı. Kemik dansitometre ölçümünde 60 sağlıklı birey kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş ortalaması; 41 ± 12 olarak saptanmıştır. Erkek hasta sayısı 22, kadın hasta sayısı 8 olarak saptanmıştır. Hastaların demografik özellikleri tablo halinde verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri

| Demografik Özellikler | Hastalar |
|-----------------------|------------|
| Yaş | |
| Minimum | 20 |
| Maksimum | 67 |
| Ortalama | 41 ± 12 |
| Cinsiyet | |
| Kadın | 8 |
| Erkek | 22 |

Sağlıklı kontrol grubu 44 erkek, 16 kadın olmak üzere 60 kişi olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda yaş ortalaması 41 ± 12 olarak saptanmıştır. Veriler tablo halinde sunulmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

| Demografik Özellikler | Hastalar |
|-----------------------|------------|
| Yaş | |
| Minimum | 20 |
| Maksimum | 67 |
| Ortalama | 41 ± 12 |
| Cinsiyet | |
| Kadın | 16 |
| Erkek | 44 |

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi AST düzeyi 10 hastada normal, 20 hastada yüksek olarak tespit edilmiştir. Ortalama AST düzeyi 94 ± 18 IU/ml olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi ALT düzeyi 7 hastada normal, 23 hastada ise ALT

düzeiyi yüksek olarak tespit edilmiştir. Ortalama ALT düzeyi; 162±39 IU/ml olarak saptanmıştır. Tedavinin 3. yılında AST düzeyi 28 hastada normal, 2 hastada yüksek, ALT düzeyi ise 24 hastada normal, 6 hastada yüksek olarak tespit edilmiştir. Tedavinin 3. yılında ortalama AST düzeyi 26±9, ortalama ALT düzeyi 31±16 olarak saptanmıştır. Hastaların laboratuvar verileri tablo halinde sunulmuştur (Tablo 4). ALT normalizasyonu tedavinin 3. yılında %80 olarak saptanmıştır.

Tablo 4. Hastaların AST, ALT düzeyleri

| | Tedavi öncesi (n) | Tedavinin 3.Yılı (n) | % |
|---------------------|----------------------|-------------------------|------|
| AST | | | |
| Normal | 10 | 28 | 93.3 |
| Yüksek | 20 | 2 | |
| Ortalama (IU/ml) | 94 ±18 | 26± 9 | |
| ALT | | | |
| Normal | 6 | 24 | |
| Yüksek | 24 | 6 | |
| Ortalama (IU/ml) | 162 ± 39 | 31± 16 | |

Çalışmaya alınan 14 hastada HBeAg pozitif, 16 hastada ise Anti HBe pozitif olarak saptanmıştır (Tablo 5). Tedavinin 3. yılında herhangi bir hastada HBeAg serokonversiyon gelişmemiştir, HBsAg kaybı gözlenmemiştir.

Tablo 5. Hastaların HBeAg AntiHBe pozitiflik durumu

| HBeAg Durumu | Hasta Sayısı |
|--------------|--------------|
| HBeAg | 14 |
| AntiHBe | 16 |

Tedavinin 3.yılında HBV DNA düzeyleri: 4 hastada HBV DNA düzeyi 10² kopya/ml, 4 hastada ise HBV DNA düzeyi < 20 kopya/ml olarak saptanmıştır. 22 hastada HBV DNA düzeyi negatif olarak tespit edilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Tedavinin 3. yılında HBV DNA düzeyleri (kopya/ml)

| HBV DNA Düzeyleri | Hasta Sayısı | % |
|--------------------------|--------------|------|
| 10 ² Kopya/ml | 4 | |
| < 20 Kopya/ml | 4 | 13.3 |
| (-) Kopya/ml | 22 | 73.3 |

HBeAg pozitif hastalarda tedavinin 1. yılında ALT normalizasyonu (9/14) %64.2, HBeAg negatif hastalarda ise (13/16) %81.2 olarak saptanırken,

tedavinin 3. yılında ALT normalizasyonu HBeAg pozitif hastalarda (9/14) %64.2, HBeAg negatif hastalarda (15/16) %93.7 olarak saptanmıştır (Tablo 7). HBeAg pozitif 14 hastadan; tedavinin 1 yılında 4 hastada (%28.5) HBV DNA (-) olarak saptanırken, tedavinin 3. yılında 9 hastada HBV DNA (-), 1 hastada HBV DNA<20 kopya/ml olmak üzere toplam 10 hastada (%71.4) HBV DNA saptanamayacak seviyede bulunmuştur. HBeAg negatif 16 hastadan; tedavinin 1. yılında 8 hastada HBV DNA (-), 6 hastada HBV DNA<20 kopya/ml olmak üzere toplam 14 hastada (%93.7), tedavinin 3. yılında ise 13 hastada HBV DNA (-), 3 hastada <20 kopya/ml olmak üzere toplam 16 hastada (%100) HBV DNA ölçülemeyecek düzeyde bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. ALT normalizasyonu ve HBV DNA negatifleşme oranları

| | ALT < 40 IU/ml | HBV DNA (-) ve < 20 kopya/ml |
|---------|----------------|------------------------------|
| HBeAg | | |
| 1.yıl | %64.2 | %28.5 |
| 3.yıl | %64.2 | %71.4 |
| AntiHBe | | |
| 1.yıl | %81.2 | %93.7 |
| 3.yıl | %93.7 | %100 |

Yapılan istatistiksel analizle ALT yüksekliği ile HBV DNA yüksekliği arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 8).

Tablo 8. HBV DNA ve ALT ilişkisi

| Tedavi | HBV DNA* | ALT* |
|--------|--|----------|
| 0.yıl | 3, 8x10 ⁸ ±8, 5x10 ⁷ | 162 ± 39 |
| 3.yıl | 52±20 | 31± 16 |

* ortalama ± standart sapma verilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi yapılan ultrasonografik karaciğer incelenmelerinde; 22 hastanın karaciğerinin normal görünümde olduğu gözlenmiştir. 3 hastada hepatosteatoz, 5 hastada karaciğerde heterojen ve granüle görünüm saptanmıştır. Tedavinin 3. yılında yapılan ultrasonografik incelemede ise; 25 hastada normal, 3 hastada hepatosteatoz, 2 hastada karaciğerde heterojen ve granüle görünüm saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların ultrason bulguları

| USG | Tedavi öncesi | | 3.yıl | |
|---------------------------|---------------|------|--------------|------|
| | Hasta Sayısı | (%) | Hasta Sayısı | (%) |
| NORMAL | 22 | 73.3 | 25 | 83.3 |
| HEPATOSTEATOZ | 3 | 10 | 3 | 10 |
| HETEROJEN, GRANÜLE | 5 | 16.7 | 2 | 6.7 |

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi değerlendirilen fosfor düzeylerinde 4 hastada hipofosfatemi saptanmıştır. Tedavinin 3. yılında ise 5 hastada hipofosfatemi saptanmıştır. Tedavi öncesi ve tedavinin 3. yılında değerlendirilen PTH düzeyleri 22 hastada normal, 8 hastada yüksek saptanmıştır. Vitamin D düzeyi tedavi öncesi 6 hastada normal, 24 hastada düşük; tedavinin 3. yılında 8 hastada normal, 22 hastada düşük seviyede saptanmıştır (Tablo 10). Tedavi öncesinde ve tedavinin 3. yılında bakılan fosfor, PTH, vit D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Tedavinin 3. yılında 1 hastada hipofosfatemi ortaya çıkmıştır.

Tablo 10. Fosfor (P), PTH, Vitamin D düzeyleri

| | | Tedavi öncesi (Hasta Sayısı) | Tedavinin 3. Yılı (Hasta Sayısı) |
|--------------------|----------|------------------------------|----------------------------------|
| P (mg/dL) | | | |
| (2.6-4.5) | Normal | 26 | 25 |
| | Düşük | 4 | 5 |
| | Ortalama | 3,2 ±0,6 mg/dL | 3,1 ± 0,6 mg/dL |
| PTH (pg/mL) | | | |
| (12-65) | Normal | 22 | 22 |
| | Yüksek | 8 | 8 |
| | Ortalama | 64,1 ±37 pg/mL | 64,9 ± 37,4 pg/mL |
| VİT D (microgr/ L) | | | |
| (10-150) | Normal | 6 | 8 |
| | Düşük | 24 | 22 |
| | Ortalama | 15,8±9,2 microgr/L | 16,6 ± 9,4 microgr/L |

Çalışılan diğer biyokimyasal testlerden üre-kreatinin düzeyleri, kalsiyum düzeyleri, PTZ-INR ve AFP-CEA düzeyleri ile tam kan sayımı testleri tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 3. yılında normal sınırlarda saptanmıştır.

Kontrol grubunda çalışmaya alınan 60 sağlıklı bireyin lomber bölgesinden kemik dansitometre ölçümü yapılmıştır ve Z skorları değerlendirilmiştir. Lomber bölge kemik dansitometre ölçümlerinde kontrol grubundaki 44 sağlıklı erkek bireyin ortalama Z skoru -0.7 ± 0.6 , 16 sağlıklı kadın bireyin ortalama Z skoru -0.5 ± 0.7 olarak saptanmıştır. Hasta grubunda tedavi öncesi lomber bölge Z skor değerleri erkek

hastalarda ortalama -1.1 ± 0.8 , kadın hastalarda ortalama -0.2 ± 0.9 olarak saptanmıştır (Tablo 11). Yapılan istatistiksel analizde, hasta grubunda tedavi öncesi ölçülen lomber bölge Z skorları ile sağlıklı kontrol grubunda ölçülen lomber bölge Z skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Lomber bölge Z skoru değerleri, sağlıklı kontrol grubu ile hasta grubu arasında cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesi değerlendirilen lomber bölge ortalama Z skoru kadın hastalarda -0.2 ± 0.9 , erkek hastalarda -1.1 ± 0.8 olarak saptanmış olup, erkeklerde ortalama Z skorunun daha düşük olduğu gözlenmiştir ve istatistiksel olarak değerlendirildiğinde bu ilişki anlamlı olarak bulunmamıştır ($p = 0.05$).

Tablo 11. Kontrol grubunun ve tedavi öncesi hasta grubunun Z skor değerleri

| | Z skoru* (Kontrol grubu) | Z skoru* (Hasta grubu) |
|--------------|--------------------------|------------------------|
| Kadın | -0.5 ± 0.7 | -0.2 ± 0.9 |
| Erkek | -0.7 ± 0.6 | -1.1 ± 0.8 |

* ortalama \pm standart sapma verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların kemik dansitometre ölçümleri T skoruna göre (L2-L4) değerlendirildiğinde; tedavi öncesi 12 hastada normal kemik yoğunluğu ölçümü, 16 hastada osteopeni, 2 hastada osteoporoz saptanmıştır. Tedavinin 3. yılında değerlendirilen T skoruna göre (L2-L4); 13 hastada normal kemik yoğunluğu ölçümü, 14 hastada osteopeni, 3 hastada osteoporoz saptanmıştır (Tablo 12). Osteoporoz tespit edilen 3 hastanın da erkek olduğu saptanmıştır.

Tablo 12. Kemik dansitometre ölçümlerinin (L2-L4) T skoruna göre sonucu

| Tskoru | Hasta sayısı (0.yıl) | Hasta sayısı (3. yıl) |
|------------|-----------------------|------------------------|
| Normal | 12 | 13 |
| Osteopeni | 16 | 14 |
| Osteoporoz | 2 | 3 |

Kemik dansitometre ölçümleri (L1-L4) Z skoruna göre değerlendirildiğinde, tedavi öncesi 27 hastada normal kemik kitlesi, 3 hastada düşük kemik kitlesi saptanmıştır. Tedavinin 3. yılında ise 25 hastada normal kemik kitlesi, 5 hastada düşük kemik kitlesi saptanmıştır (Tablo 13). Düşük kemik kitlesine sahip 5 hastanın da erkek olduğu saptanmıştır.

Tablo 13. Kemik dansitometre ölçümlerinin (L2-L4) Z skoruna göre sonucu

| T-skoru | Hasta sayısı (0.yıl) | Hasta sayısı (3. yıl) |
|----------------------|-----------------------|------------------------|
| Normal kemik kitlesi | 27 | 25 |
| Düşük kemik kitlesi | 3 | 5 |

Hastaların T skoru ve Z skoru ortalamaları yıllara göre tablo 14’te verilmiştir. L2-L4 bölgesinde tedavi öncesi ölçülen T skoru ortalama $-1,2\pm 0,8$, tedavinin 3. yılında ölçülen T skoru ortalama $-1,2\pm 0,9$ olarak hesaplanmıştır ve yapılan istatistiksel incelemede aralarında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.02$). L1-L4 bölgesinde tedavi öncesi ölçülen Z skoru ortalama $-0,8\pm 0,9$, tedavinin 3. yılında ölçülen Z skoru ise ortalama $-0,9\pm 1$ olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.04$). Tedavi öncesiyle tedavinin 1. ve 2. yılları arasında hem T, hem Z skoruna göre anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 14. L2-L4 bölgesinin T- Skoru ve L1-L4 bölgesinin Z skoru değerleri

| Tedavi | T-skor (L2-L4) * | Z –skor (L1-L4) * |
|--------|------------------|-------------------|
| 0.yıl | $-1,2 \pm 0,8$ | $-0,8 \pm 0,9$ |
| 1.yıl | $-1,2 \pm 0,8$ | $-0,9 \pm 0,9$ |
| 2.yıl | $-1,2 \pm 0,9$ | $-0,9 \pm 0,9$ |
| 3.yıl | $-1,2 \pm 0,9$ | $-0,9 \pm 1,0$ |

* ortalama \pm standart sapma verilmiştir.

Tedavi öncesi yapılan kemik ölçümündeki T skor (L2-L4) ile tedavi öncesi bakılan PTH ve vitamin D arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.8$, $p=0.4$). Tedavi öncesi yapılan kemik dansitometre ölçümündeki Z skor (L1-L4) ile yine tedavi öncesi bakılan PTH ve vitamin D arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.9$, $p=0.6$). Tedavi öncesi ortalama T skoru $-1,2\pm 0,8$ saptanırken tedavinin 3. yılı ortalama $-1,2\pm 0,9$ olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi ortalama vitamin D düzeyi $15.8\pm 9,2$ olarak saptanırken, tedavinin 3. yılı ortalama $16.6\pm 9,4$ olarak saptanmıştır. İstatistiksel analizde tedavinin 3. yılında yapılan kemik dansitometre ölçümündeki T skor (L2-L4) ile tedavinin 3. yılında çalışılan vitamin D düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$). Diğer bir ifadeyle T skoru değerleri düşerken vitamin D değerlerinde hafif bir artış tespit edilmiştir. Tedavinin 3. yılında yapılan kemik dansitometre ölçümündeki Z skor (L1-L4) ile tedavinin 3. yılında bakılan vitamin D düzeyi arasında da negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi öncesi ve tedavinin 3. yılında T ve Z skorunun, vit D ve PTH ile ilişkisi

| | VitD* (mikrog/L) | PTH (pg/ml)* | T skor (L2-L4) * | Z skor (L1L4) * |
|-------|------------------|--------------|------------------|-----------------|
| 0.yıl | 15.8± 9,2 | 64,1± 37,0 | -1,2 ± 0, 8 | -0,8 ± 0,9 |
| 3.yıl | 16.6± 9,4 | 64,9± 37,4 | -1,2 ± 0, 9 | -0,9 ± 1,0 |

* ortalama ± standart sapma verilmiştir.

4. TARTIŞMA

Dünya genelinde yaklaşık 300 milyon kronik hepatit B enfeksiyonlu hasta bulunmakta ve bu hastaların %10'u HBV ile ilişkili kronik hastalık nedeniyle kaybedilmektedir. Dünya genelinde %8'den fazla olan yüksek prevelanslı (Afrika, Asya ve Batı Pasifik) bölgeler yanında, %2'den daha düşük prevelanslı (Batı Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya) bölgeler de bulunmaktadır (89). Ülkemiz ise; Güney ve Doğu Avrupa ülkeleri ile birlikte %2-7 prevelans oranı ile orta prevelanslı alanlar içerisinde yer almaktadır.

Hepatit B virüsü kan dolaşımına katıldıktan sonra karaciğere yerleşip çoğalmaktadır. Enfekte hepatositlere karşı gelişen immün saldırı sonucu, hepatositlerin hasarı ve bunun sonucunda da transaminaz seviyelerinde yükselmeler gözlenmektedir. Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda ise etkin ve yeterli immün yanıt oluşmamaktadır. Ancak bu hastalarda aralıklı olarak gözlenen viral replikasyonlarla, immün sistem aktive olmakta ve transaminaz değerleri yükselmektedir. Her immün saldırı ile birlikte fibröz bantlarda artış olmakta ve siroz, HCC riski artmaktadır (89).

Kronik hepatit B enfeksiyonu tedavisinde onay almış nükleoz(t)id analogları; lamivudin, adefovir dipivoksil, entekavir, telbivudin ve tenofovir disoproksil fumarat olmak üzere 5 tanedir.

Nükleotid analoglarından olan tenofovir, günümüzde kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde düşük genotipik direnç oranı ve yüksek antiviral etkinliği nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. HIV/HBV koenfekte hastalarda ve lamivudine dirençli olgularda tenofovir tedavisine yanıt ve viral supresyon açısından karşılaştırmalı çalışmalar mevcut iken sadece KHB enfeksiyonlu olgularda, tenofovirin yanıt açısından karşılaştırıldığı gözlem çalışmaları sınırlı sayıdadır. HIV hastalarında tenofovir kullanımına bağlı kemik dansitesinde azalma ile ilgili çalışmalar mevcut iken KHB enfeksiyonlu olgularda kemik dansitesindeki değişikliklerle ilgili kesin bilgi veren çalışma vardır. Bu çalışmada, TDF 245 mg/gün tedavisi kullanan kronik HBV enfeksiyonlu olguların 3 yıllık tedavi takiplerinde virolojik ve biyokimyasal sonuç parametrelerini ve tenofovirin kemik mineralizasyonu üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Tedavide hedef; HBV replikasyonunu durdurmak ya da belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetmezliği ve HSK gelişimini önlemektir. Kronik HBV enfeksiyonu tedavisinde virolojik yanıt hedefi anti-HBs serokonversiyonu ise de HBsAg kaybı, anti-HBe serokonversiyonu hatta HBV DNA baskılanması da ön hedefler arasındadır. HBeAg pozitif hastalarda, özellikle antiviral tedavinin sonlandırılması kararında HBeAg'nin negatifleşmesi önemli bir noktadır (90).

Marcellin ve ark.'nın (69) çalışmasında TDF 245 mg/gün tedavisi başlanan hastaların 4 hafta ara ile 48 hafta boyunca HBV DNA düzeyleri değerlendirilmiştir. Hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif hasta gruplarında HBV DNA düzeylerinde haftalar ilerledikçe belirgin azalmalar tespit edilmiştir. HBeAg negatif hastaların tedavinin 24. haftasında %85 oranında, 48. haftasında %93 oranında HBV DNA düzeyleri 400 kopya/ ml altında saptanırken, HBeAg pozitif hasta grubunda bu oranlar 24. haftada %49, 48. haftada %76 olarak saptanmıştır. TDF 245 mg/gün tedavisinin 48. haftasında HBeAg negatif 250 hastanın 180'inde (%76) ALT normalleşmesi saptanmış ve ortanca ALT düzeyleri 33,7±15,22 IU/ml olarak tespit edilmiştir. HBeAg pozitif hasta grubunda ise 176 hastanın 115'inde (%68) ALT normalleşmesi ve ortanca ALT düzeyleri 36,4±23,34 IU/ml olarak saptanmıştır. Bu çalışmada 48 hafta tenofovir tedavisi alan hastalardan, HBeAg pozitif 153 hastanın 32'sinde (%21) HBeAg serokonversiyonu saptanmıştır. HBeAg pozitif 158 hastanın 5'inde (%3,2) HBsAg kaybı görülürken, HBeAg negatif hastalardan HBsAg kaybı olan hasta saptanmamıştır.

Tenofovir tedavisi verilen, 102 (HBeAg-hastalar) ve 103 (HBeAg + hastalar) çalışmalarının, 3.yıl sonuçlarına bakıldığında HBV DNA <400 kopya/ml oranı HBeAg (-) olan hastalarda (206/238) %87, HBeAg (+) olan hastalarda (118/165) %72 oranında bulunmuştur. ALT normalizasyonu; 3. yılda, HBeAg (-) hastalarda %81, HBeAg (+) hastalarda %74 bulunmuştur. Tedavinin 3. yılında HBeAg (+) olan hastalarda HBeAg kaybı %34 oranında saptanmıştır. Tenofovir ilaç direncine rastlanılmamıştır. Tüm gruplarda, başlangıca göre kreatinin değerinde ortalama 0.02 mg/dl değişiklik saptanmıştır. HBeAg(+) hastaların %8'inde kümülatif olarak HBsAg kaybı görülmüştür (91).

Marcellin ve ark.'nın (92) yaptığı diğer bir araştırmada, tenofovir tedavisinin 5. Yıl sonuçlarına bakıldığında; HBeAg kaybı %50, HBeAg serokonversiyonu %40

olarak saptanmıştır. HBeAg (-) hastaların hiçbirinde HBsAg kaybı veya serokonversiyonu görülmemiş, ancak HBeAg (+) hastalarda %11 oranında HBsAg kaybı, %8 oranında HBsAg serokonversiyonu görülmüştür.

Marcellin ve ark.'nın (93) yaptığı çalışmanın ise 6. yıl verilerinde %50 oranında HBeAg kaybı, %37 oranında HBeAg serokonversiyonu saptanmıştır, HBeAg negatif 1 hastada HBsAg kaybı gelişirken, HBeAg pozitif 24 hastada (%11) HBsAg kaybı gelişmiştir.

Liaw ve ark.'nın (94) yaptığı çalışmada ise, TDF 245 mg/ gün tedavisiyle HBV DNA<400 kopya/ml saptama oranı; 12. haftada %51.2, 48. haftada %70.5 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada TDF 245 mg/gün tedavisi alan 45 hastadan tedavi başlangıcında ALT seviyeleri normalin üst sınırından yüksek olan 26 hastanın 12'sinde (%46.2), tedavinin 48. haftasında ALT düzeyleri normal seviyelere ulaşmıştır. Kırksekiz haftalık TDF tedavisi alan 45 hastanın 14'ü HBeAg pozitif olarak saptanmıştır. Bu hastalardan 3 tanesinde HBeAg kaybı ve anti-HBe serokonversiyonu saptanmıştır. Bu çalışmada hiçbir hastada HBsAg kaybı olmamıştır.

Bizim çalışmamızda ALT normalizasyonu; tedavinin 1. yılında HBeAg (+) hastalarda %64.2, HBeAg (-) hastalarda %81.2, tedavinin 3. yılında ise HBeAg (+) hastalarda %64.2, HBeAg (-) hastalarda %93.7 olarak saptanmıştır. Tedavinin 3. yılında ALT normalizasyonu sağlanamayan 5 HBeAg pozitif hastanın 3'ünde karaciğerde hepatosteatoz bulunduğu, 2 hastanın da HBV DNA düzeylerinin 100 kopya/ml civarında bulunan hastalar olduğu tespit edilmiştir. Tedavinin 3. yılında HBeAg negatif grupta ise 1 hastada ALT normalizasyonu sağlanamamıştır ve bu hastada ise HBV DNA (-) olarak saptanmış ve ultrasonda hepatosteatoz saptanmamış olup ALT yüksekliği açıklanamamıştır.

Tedavi ile ALT değerlerinin normale gelmesi ve ALT normalizasyonunun HBeAg negatif hastalarda daha yüksek oranda bulunması literatürdeki çalışmalarda karşılaştırıldığında bizim çalışma ile benzer bulunmuştur. HBV DNA düzeyleri azaldıkça ALT değerlerinin de normal düzeylere gelmesi beklenir. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda tedavinin 3. yılında saptanamayacak düzeyde bulunan HBV DNA oranı %86.6 iken, ALT normalizasyon oranı %80 ile daha düşük bulunmuştur. Bu durumun hastaların beslenme alışkanlıkları ilişkili olabileceği

düşünülmüştür ve hastaların tedaviye uyumuyla beraber beslenme alışkanlıklarına dikkat etmesiyle ALT normalizasyon oranlarının artacağı kanaatine ulaşılmıştır.

Lampertico ve ark.'nın (95) yaptığı 19 avrupa merkezinde yürütülen çok merkezli bir kohort çalışmasında; tenofovir tedavisi alan tüm hastalardaki virolojik yanıt 1. yılda %84, 3.yılda %95 oranında, biyokimyasal yanıt 1.yılda %77, 3.yıl %83 oranında saptanmıştır. Bu çalışmada HBeAg pozitif hastalarda virolojik yanıt 1.yıl %66, 3.yıl %86, HBeAg negatif hastalardaki virolojik yanıt ise sırasıyla %74 ve %98 olarak saptanmıştır. Hastaların 3 yıllık takibinde HBeAg serokonversiyonu %36, HBsAg kaybı %13 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da hem HBeAg pozitif hem de HBeAg negatif hasta gruplarında HBV DNA düzeylerinde haftalar ilerledikçe belirgin azalma tespit edilmiştir ($p<0.05$). HBeAg pozitif hastalarda tedavinin 1. ve 3. yılında ölçülemeyecek düzeyde bulunan HBV DNA oranları sırasıyla %28.5 ve %71.4 olarak saptanmıştır. HBeAg negatif hastalarda ise tedavinin 1. ve 3. yılında ölçülemeyecek düzeyde bulunan HBV DNA oranları sırasıyla %93.7 ve %100 olarak saptanmıştır. Saptanmayacak düzeyde bulunan HBV DNA oranları HBeAg negatif hastalarda daha yüksek oranda saptanmış ve bu literatürdeki veriler ile benzer olarak bulunmuştur. Tedavinin 3. yılında, 4 HBeAg pozitif hastada HBV DNA 10^2 olarak tespit edilmiştir. Bu 4 hastaların tedavi başlangıcındaki HBV DNA düzeyleri incelendiğinde; 2 hastada HBV DNA düzeyleri $>170.000.000$ IU/ml, 1 hastada 10^9 , 1 hastada 10^8 ile oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir. Uluslararası kabul gören HBV DNA düzeyi <400 kopya/ml olarak değerlendirilirse, bu 4 hastanın HBV DNA düzeyleri de kabul edilebilecek sınırlarda değerlendirilmiştir.

Ülkemizde Demir ve ark.'nın (96) yaptığı çalışmada HBeAg pozitif ve negatif hastalarda 48 haftalık TDF 245 mg/gün kullanımı esnasında 4., 12., 24. ve 48. haftalarda yapılan tetkiklerde HBV DNA düzeylerinde bir önceki kontrole göre belirgin olarak azalma tespit edilmiştir ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HBV DNA düzeylerinin 400 kopya/ml'nin altında saptanma oranları tedavinin 24. haftasında HBeAg pozitif hastalarda %57 ve HBeAg negatif hastalarda %69.5; tedavinin 48 haftasında ise HBeAg pozitif hastalarda %81.3, HBeAg negatif hastalarda %89 olarak saptanmıştır. ALT normalizasyonu TDF 245 mg/gün tedavisinin 24. haftasında HBeAg pozitif hastalarda %64.4 ve HBeAg

negatif hastalarda %67.3; tedavinin 48 haftasında ise HBeAg pozitif hastalarda %83, HBeAg negatif hastalarda %79 oranında saptanmıştır. 3 yıl sonunda HBeAg pozitif 88 hastadan 1 tanesinde anti-HBe olduğu gözlenirken, hiçbir hastada HBsAg kaybı saptanmamıştır.

Köse ve ark.'nın (97) İzmir'de yaptıkları çalışmada 48 hafta süreyle tenofovir tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada, 48. haftada virolojik yanıt HBeAg pozitif hastalarda %64.7, HBeAg negatif hastalarda %85.7 olarak bulunmuştur. 48. haftada biyokimyasal yanıt HBeAg pozitif hastalarda %88.2, HBeAg negatif hastalarda %100 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 48 hafta süreyle tenofovir tedavisi alan 45 hastanın hiçbirinde HBeAg konversiyonu ve HBsAg kaybı gelişmemiştir.

Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında entekavir ve tenofovir tedavisi alan 2 grup 48 ay boyunca takip edilmiştir. Bu çalışmada tenofovir tedavisi alan 49 hastada izlem süresince HBV DNA'nın aylara göre, tedavi altında saptanamaz düzeye gelme (HBV DNA<20 IU/ml) oranları 3. ayda %29.7, 6. ayda %61, 1. yılda %71.1, 2. yılda %86.2, 3. yılda %85.7, 4.yılda ise %100 bulundu. ALT normalizasyonu 1. yılda %74.4, 2. yılda %80, 3. yılda %66.7, 4. yılda %100 olarak saptanmıştır. Tenofovir tedavisinin 1. yılında HBe negatifleşmesi %8.3 olarak saptanmıştır ve takip eden sürelerde bu oran değişmemiştir (98).

Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmada da tedavi ile HBV DNA ve ALT düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Saptanamayacak HBV DNA düzeyi ve ALT normalizasyon oranları HBeAg negatif hastalarda daha yüksek oranda bulunmuştur. Tenofovir tedavisi alan 30 hastanın, 3 yıllık takiplerinde hiçbir hastada HBeAg serokonversiyonu veya HBsAg kaybı gerçekleşmemiştir. Literatürdeki 3 yıllık çalışmalardan HBeAg ve HBsAg kaybı saptanan çalışmaların çok merkezli ve daha çok hasta ile çalışıldığı gözlenmiştir. Daha çok vaka ve daha uzun süre takip ile bölgemizde de HBsAg kaybı ve HBeAg serokonversiyonu gözlenebileceği düşünülmüştür.

Nükleotid analoglarından olan tenofovir, günümüzde KHB enfeksiyonu tedavisinde düşük genotipik direnç oranı ve yüksek antiviral etkinliği nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar tenofovirin etkinliğini ortaya

koymuştur. Bizim çalışmamızda da biyokimyasal ve virolojik yanıtları dikkate alınırsa ülkemiz içinde tenofovirin etkili bir antiviral tedavi olduğu söylenebilir.

Tenofovir tedavisi alan HIV pozitif hastalarda ortalama %4 oranında tenofovirle bağlı nefrotoksisite geliştiği bildirilmektedir. Yine HIV pozitif hastalarda tenofovir kullanımına bağlı, Fanconi Sendromu olarak bilinen proksimal tübül hasarı ile karakterize metabolik asidoz, hipofosfatemi ve glikozüri bildirilmiştir (99, 100).

Proksimal tübülde glikoz, küçük proteinler, fosfor absorbe edilir. TDF proksimal tübülde birikir. MRP4, TDF’i aktif olarak proksimal tübüle taşır. MRP4 doyunca TDF intraselüler ortamda birikir ve tübül zarara yol açabilir. Proksimal tübül fonksiyon bozukluğunu gösteren erken göstergeler; mikroalbuminüri, diyabetsiz glikozüri, fosfatüri, fraksiyonel fosfat atılımıdır. Proksimal tübül fonksiyon bozukluğunu gösteren geç göstergeler ise; GFR düşüşü, proteinüri, hipofosfatemi, kemik hastalığı, osteomalazidir. Erken göstergelerin iki ya da daha fazlası varsa klinik açıdan anlamlı tübül zararı tanımlar (100). HIV hastalarında tenofovir tedavisine bağlı %4 oranında osteomalazi ve kemik mineral dansitesinde azalma bildirilmiştir. Kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda tenofovir 7 yıldır kullanılmakta iken HIV ile enfekte hastalarda tenofovir uzun zamandır kullanılmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonunda 7 yıllık tenofovir kullanımına göre bu yan etkiler önemli düzeyde görülmemektedir ancak kronik HBV hastalarında yan etkilerle ilgili uzun süreli ve daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı; kronik hepatit B hastalarında tenofovir kullanımının kemik mineralizasyonu üzerine olan etkisini ve nefrotoksik yan etkilerini incelemektir.

Marcellin ve ark.’nın (69) TDF 245 mg/gün kullanan 426 hasta içeren çalışmasında tedavinin 48. haftasında hiçbir hastada renal toksisite görülmemiştir.

Marcelin ve ark.’nın (93) yaptığı diğer bir çalışmada, tenofovir tedavisi alan 389 hastanın takip edildiği 6 yıllık bir çalışmada; 5 hastada (%1.3) serum kreatinin değerinin bazale göre 0.5 mg/dl artış gösterdiği, 5 hastada (%1.3) serum fosfor seviyesinin 2 mg/dl altına düştüğü, 3 hastada (%0.8) kreatinin klerensinin <50 ml/dk’nın altına düştüğü saptanmıştır.

Liaw ve ark.’nın (94) yaptığı çalışmada TDF 245 mg/gün tedavisi alan 45 hasta, 48 hafta süreyle takip edilmiştir. Dört hastada (%8.9) serum kreatinin

değerinde bazal değere göre 0, 5 mg/dl artış, 1 hastada (%2.2) serum fosfor düzeyinin 2 mg/dl altına düştüğü saptanmıştır.

Lampertico ve ark.'nın (95) 3 yıl süresince TDF 245 mg/gün tedavisi alan 302 hastada yaptıkları çalışmada ortalama serum kreatinin değeri tedavi öncesinde 0.9 mg/dl, tedavinin 3. yılı 0.92 mg/dl olarak saptanmıştır. Tedavinin 3. yılında serum kreatinin değerinde bazale göre 0.5 mg/dl artış, yaklaşık %2 olarak saptanmıştır. Ortalama fosfor değeri tedavi öncesi 3.3 mg/dl, tedavinin 3. yılında 3.1 mg/dl olarak hesaplanmıştır.

Demir ve ark.'nın (96) yaptığı çalışmada 48 haftalık TDF 245 mg/gün tedavisi alan hastalarda tenofovirin yan etkilerini değerlendirebilmek için serum kreatinin, P, kalsiyum ve ALP değerleri araştırılmış ve takip süresince anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında 4 yıllık tenofovir tedavisi sonrası hiçbir hastada kreatinin yüksekliği ve hipofosfatemi saptanmamıştır. Başlangıç kreatinin değeri 0.87 ± 0.18 mg/dl bulunmuş ve başlangıç kreatinin değerlerine göre, tedavi süresince bazal kreatinin değerlerine göre 0.5 mg/dl artış izlenmemiştir (98).

Bizim çalışmamızda ilaç yan etkisini takip etmek için tedavi öncesi ve tedavinin 1., 2. ve 3. yıllarında kalsiyum, fosfor, PTH, vit D, üre ve kreatinin düzeyleri incelenmiştir. Tedavi öncesi ve tedavinin 3. yılında bakılan bu parametrelerde farklılık bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Üre, kreatinin, kalsiyum değerleri bütün hastalarda tedavi öncesi ve tedavinin 3. yılında normal olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi 4 hastada hipofosfatemi, tedavinin 3. yılında 5 hastada hipofosfatemi tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tenofovir kullanımı sonrası hem HIV virüsünün etkisiyle, hem diğer antiretrovirallerle kombinasyon nedeniyle HIV hastalarında kemik mineral dansitelerinde azalma tespit edilmiştir.

Mateo ve ark.'nın (78) yaptıkları çalışmada; 2010 ve 2014 yılları arasında bir üniversite hastanesinin romatoloji hizmetine kaydedilen hipofosfatemik osteomalazili 5 olgu sunulmuştur. Beş yıldan fazladır tenofovir kullanan bu 5 hastada kemik ağrısı, çoklu kırık ve bu nedenle başkasının yardımıyla yürüyebildiği belirtilmiştir. Bu hastalarda hipofosfatemi, kalsiüri, vit D düşüklüğü ve multiple

fraktürleri tespit edilmiştir. Bu hastaların tenofovir tedavileri kesilip, hastalara vitamin D, kalsiyum, fosfor, rocatrol desteği sağlanmıştır. Öncelikli olarak kemik ağrıları azalan hastalar sonrasında başkalarının yardımı olmadan hareket etmeye başladıkları tespit edilmiştir.

Das ve ark.'nın (101) yaptığı çalışmada; HIV hastalarında vit D, parathormon, kemik mineral dansitesi, kırık ve antiretroviral tedavi ilişkisi araştırılmıştır. Üç yüzelli yedi hastanın katıldığı çalışmada 94 (%66) hastada anormal KMD (kalça veya omurgada $T < 1,0$), 177 (%64.8) hastada PTH yüksekliği, 297 (%78.7) hastada vit D düşüklüğü tespit edilmiştir. On üç hastada (%3.2) olası kemik kırılabilirliği saptanmıştır. Tenofovir kullanan hastalarda PTH yüksekliği, kalça ve omurgada KMD düşüklüğü tespit edilirken, efavirenz kullanan hastalarda vit D düşüklüğü tespit edilmiştir. Çok değişkenli analiz incelemesi sonucunda kadın cinsiyet, 40 yaş üstü olmak ve tenofovir kullanmak anormal kalça KMD ile ilişkili bulunmuştur (101).

De socia ve ark.'nın (102) yaptığı bir olgu sunumunda tenofovir ilişkili proksimal renal tübülopatinin reversibl olduğu vurgulanmıştır. Kronik HIV enfeksiyonu olan ve kişilik bozukluğu olan 45 yaşındaki hastada tenofovir tedavisinden 12 ay sonra yorgunluk, yaygın kemik ağrısı ve yürüme güçlüğü şikayeti ortaya çıkmıştır. Hastada yüksek alkalin fosfataz, hipofosfatem ve uygunsuz fosfatüri olduğu belirtilmiştir. Yapılan DEXA ölçümünde lomber bölge için Z skoru -3.3, femur boynu Z skoru -2.1 olarak saptanmıştır. Bütün vücut (99m) Tc-metilen difosfanat kemik taramasında sakroiliak ve kalça eklemlerinde birden fazla alanda artmış fokal aktivite tespit edilmiştir. Tenofovir tedavisi kesildikten sonra vitamin D ve fosfor desteğinin 2. ayında osteomalazi ile ilgili semptomlar kaybolmuştur. On bir ay sonra yapılan KMD normal olarak saptanmış ve kemik sintigrafisinde patoloji tespit edilmemiştir.

Marcellin ve ark.'nın (93) yaptığı çalışmada tenofovir tedavisi alan kronik HBV hastaları, tedavinin 4. yılı ve 6. yılı kemik mineral dansitesi yönünden değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tedavinin 4. yılından 6. yılına kadar yapılan DEXA T skoru (omurga bölgesi) ölçümlerine göre; KMD'si normal olan 10 hastada osteopeni, osteopenisi olan 11 hastada normal KMD, osteopenisi olan 3 hastada osteoporoz, osteoporozu olan 5 hastada osteopeni saptanmıştır. Bu çalışmada 4.

yıldan 6. yıla kadar olan kalça ve omurga KMD ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bununla birlikte tenofovir tedavisi alan HBV hastalarının periyodik olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Ridruejo ve ark. (103)'nın yaptığı çalışmada HBV hastalarında kemik mineral kaybının tenofovir tedavisiyle ilgili değil de vit D eksikliğiyle ilgili olabileceğini öne sürülmüştür.

Osteoporoz ve osteopeni kronik karaciğer hastalığının bilinen bir komplikasyonudur (104). Kronik karaciğer hastalığında osteoporoz riski, sağlıklı populasyona göre iki kat daha fazladır ve fraktür riski artmıştır (105). Primer bilier sirozun osteoporoz yaptığı iyi bilinmekle beraber, diğer kronik karaciğer hastalıkları da (primer sklerozan kolanjit, kronik otoimmün ve viral hepatit, hemokromatoz, alkol nedenli karaciğer hastalığı) osteoporozu yol açabilmektedir (104, 106-108).

Kronik karaciğer hastalığındaki artmış kemik kaybının muhtemel sebepleri arasında azalmış kemik döngüsü ve yapımı olabileceği belirtilmiştir (109). Diğer bir çalışmada, kronik karaciğer hastalıklarında %10 ile %60 oranında osteoporoz görüldüğü vurgulanmıştır (107). Gallego Jojo FJ ve ark. (110) gerçekleştirdikleri bir çalışmada kronik hepatit B ve C'ye bağlı karaciğer sirozlu hastalarda osteoporoz sıklığını yaklaşık %50 olarak saptanmıştır.

Farmakolojik ve genetik çalışmalarla, reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand/osteoprotegerin (RANKL/OPG) kemik resorpsiyonu ve osteoklast aktivitesi üzerinde kritik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar diğer hormonlar ve sitokinler bir şekilde osteoklast aktivitesini etkiliyor olsa da osteoklastik aktivite varlığı için OPG/RANKL/RANK yolağı önemlidir. Birçok durumda artmış RANKL ve azalmış OPG oranı kemik resorpsiyonunu uyarır. Birçok kemik ve kemik dıőı hastalık durumunda RANKL ve OPG protein ve mRNA düzeylerinde değişiklikler izlenmektedir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda transforming growth factor beta (TGF-1)düzeyinin arttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. TGF-1 kronik hepatit B enfeksiyonunda fibrozisin artışından da sorumlu tutulmaktadır. TGF-1'in RANKL düzeyini azaltırken, OPG düzeyini artırdığı bilinmektedir (111).

Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında; siroz olmayan kronik hepatit B tanılı hastalar ile sağlıklı bireylerde kemik mineral dansite, kemik yapım ve yıkım parametreleri ve serum RANKL ve OPG düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu

çalışmada her iki grubun ortalama KMD değerleri normal sınırlar içinde bulunmuştur. Kemik rezorpsiyonunun: artmış RANKL, azalmış OPG durumunda uyarıldığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada RANKL düzeyi azalmış, OPG seviyesi artmış olarak saptanmıştır. Hepatit B grubunda OPG düzeyindeki artışa karaciğerdeki enflamasyona bağlı ortaya çıkan TGF-1, IL-6, IL-13 ve TNF alfa gibi sitokinlerin yol açtığı düşünülmüştür. RANKL düzeyindeki azalma kronik inflamatuvar süreç sonucu ortaya çıkan sitokinlerin osteoblast ve/veya T lenfositlerin RANKL üretimi üzerine etkisine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, OPG ve RANKL düzeyleri ile KMD, kemik yapım ve yıkım parametreleri arasında korelasyon olmaması başka bir açıdan bakıldığında kemik metabolizmasındaki değişiklikten ziyade, karaciğerde izlenen inflamasyonun OPG ve RANKL düzeyindeki değişikliklere neden olduğu yorumlanmıştır (111).

Çalışmamızda, hasta grubunun tedavi öncesi KMD değerleri ile sağlıklı kontrol grubunun KMD değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Hasta grubunda tedavi öncesi değerlendirilen ortalama Z skoru değerlerinin erkeklerde kadınlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu farkın, kadın hastaların premenapozal dönemde olması ve östrojen hormonunun osteoblastik aktiviteyi arttırması ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, kronik HBV hastalarında tenofovir kullanımının kemik mineralizasyonu üzerine olan etkisi araştırıldığında; tedavi başlangıcı ile tedavinin 3. yılında T ve Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$). Tedavi öncesi hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında KMD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması ve tedavinin 3. yılında KMD değerlerinde anlamlı bir azalmanın tespit edilmesi; tenofovirin kemik mineralizasyonu üzerine olumsuz bir etkisinin olduğunu göstermiştir. Vitamin D değeri arttığında kemik dansitometresinin normal değerlere gelmesi veya vitamin D değeri azaldığında kemik dansitometresinde azalma olması beklenir. Ancak bizim çalışmamızda kemik dansitometre değerleri düşerken vitamin D düzeylerinde hafif bir artış tespit edilmiştir. Bu sonuç literatür taramasında bulunan sonuçlarla uyuşmamaktadır. Bu durumun SUT'a göre KMD ölçümlerinin yılda bir kez yapılabilmesi nedeniyle vitamin D değerlerinin de yılda bir kez yapılması ve bu ölçümlerin yaz mevsimine denk gelmesiyle, ayrıca osteopeni gözlenen hastaların

güneşte durmalarının öğütlenmesi sonucu olabileceği düşünülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların çoğunluğunda tedavi öncesi vitamin D eksikliği tespit edilmiştir ve vitamin D replasmanın yapılmasının kemik metabolizması üzerine olan olumlu etkileri düşünüldüğünde, eksiklik saptanan hastalara vitamin D replasmanı yapılması kanaatine ulaşılmıştır. Daha fazla hasta sayısı ile ve yapılan kemik dansitometre ölçümlerinin daha sık aralıklarla yapılması ile daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilir.

Sonuç olarak; tenofovir tedavisi kronik HBV enfeksiyonunda etkin bir tedavidir. HIV hastalarında görülen ve tenofovire bağlı gelişen nefrotoksite, kemik mineral dansitesinde azalma gibi yan etkiler kronik HBV hastalarında da görülebilmektedir. Dolayısıyla kronik hepatit B hastalarında, tenofovir tedavisi alan hastaların da nefrotoksisite ve kemik mineralizasyonu üzerine olan yan etkisi nedeniyle periyodik olarak takip edilmesi gerekmektedir. Vitamin D eksikliği olan hastalara gerekli replasman tedavileri yapılmalıdır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda bu yan etkiler kronik HBV hastalarında görülmekle beraber, HIV hastalarında görülenden daha az oranda görülmekte ve ilaç kesmeyi gerektirecek düzeyde ciddi olmadığı saptanmıştır. Ancak, daha fazla hasta sayısı ve uzun vadede yapılacak hasta takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Lee WM. Hepatitis B virüs infection. *N Engl J Med* 1997; 337:1733-1745.
2. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virüs infection natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129.
3. Lavanchy D. HepatitisB virüs epidemiology, disease burden, treatment and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
4. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin LiverDis* 2005; 25: 40-47.
5. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 84-92.
6. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-2094.
7. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroentrol* 2004; 38: 158-168.
8. Sarı N, Günal Ö, Dizbay M, Hızal K, Aktaş F. Bir üniversite hastanesinde temizlikten sorumlu şirket elemanlarında ve sözleşmeli hemşirelerde HBsAg ve Anti-HCV sıklığının araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2006; 11: 126-131.
9. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 196-204.
10. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662.
11. EASL clinical practise guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185.
12. Risting MB, Crippin J, Aberg JA, Powderly WG, Lisker-Melman M, Kessels L, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis* 2002; 186: 1844-1847.

13. Kalim S, Szczech LA, Wyatt CM. Acute kidney injury in HIV-infected patients. *Semin Nephrol* 2008; 28: 556-562.
14. Atta MG, Deray G, Lucas GM. Antiretroviral nephrotoxicities. *Semin Nephrol* 2008; 28: 563-575.
15. Hayden GF. Antiviral drugs (Other than antiretrovirals). Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (editors). *Principles and Practice of Diseases*. New York: Elsevier, Churchill Livingstone, 2005: 514-551.
16. Kıyan M. Viroloji. HBV enfeksiyonu. Kılıçturgay K (editörler). *Viral Hepatit* 98, 1998; 66-94.
17. Özdemir D, Kurt H (Ed). *Hepatit B virüsü epidemiyolojisi*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 108-117.
18. Steinberg SC, Alter HJ, Leventhal BG. The risk of hepatitis transmission to family contacts of leukemia patients. *J Pediatr* 1975; 87: 753-756.
19. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit* 2003: 121-128.
20. Tozun N, Ozdogan OC, Cakaloğlu Y. A nation wide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. *Hepatology Supplement* 2010; 52: 697.
21. Akbulut A, Kılıç SS, Felek S, Kalkan A, Papila Ç. Elazığ ili ve yöresinde Hepatit B prevalansının araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 1995; 1: 29-33.
22. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B Virus Biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51-68.
23. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. *Virus Res* 2004; 106: 199-209.
24. Kıyan M. Hepatit B virüsü. Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit* 2003. 1. Baskı, Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, 2003: 86-118.
25. Ni YH, Chang MH, Wang KJ, Hsu HY, Chen HL, Kao JH, et al. Clinical relevance of hepatitis B virus genotype in children with chronic hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 1733-1738.

26. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virüsünün moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Editör). Viral Hepatit 2007. 1. Baskı, İstanbul: Ohan Matbaası, 2007: 96-107.
27. Lok AS. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. J Hepatol 2000; 32: 89-97.
28. Guidotti LG, Rochford R, Chung J. Viral clearance with out desruction of infected cells during acute HBV infection. Science 1999; 284: 825-829.
29. Ferrari C, Penna A, Giuberti T, Tong MJ, Ribera E, Fiaccadori F, Chisari FV. Intrahepatic, nucleocapsid antigen-specific T cells in chronic active hepatitis B. J Immunol 1987; 139: 2050-2058.
30. Jung M, Pape G. Immunology of hepatitis B infection. Lancet Infect Dis 2002; 2: 43-50.
31. Taşyaran MA. Hepatit B virüs enfeksiyonunda klinik. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). Viral Hepatit 2007. 1. Baskı, İstanbul: Ohan Matbaası, 2007: 118-122.
32. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüsü mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. Usluer G (editör). A'dan Z'ye Akut viral hepatitler. Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları, 2002: 16-23.
33. Ryder S. Viral Hepatitis. Cohen J, Powderly WG (editors). Infectious Diseases, 2nd Ed. Mosby, 2004: 529-45.
34. De'ny P, Zoulim F. Hepatitis B virus: From diagnosis to treatment. Pathol Biol 2010; 58: 245-253.
35. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of Chronic Hepatitis B. J Hepatol 2012; 57: 167-185.
36. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. Hepatology 2009; 49: 1859-1867.

37. Chen Y-C, Huang S-F, Chu C-M, Liaw Y-F. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2012; 19: 138-146.
38. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham B-N, Ollivier S. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002; 36: 543-548.
39. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2008; 15: 434-441.
40. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Ed). *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı, İstanbul: Ohan Matbaası, 2007: 124-134.
41. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors). *Principles and practise of infectious Disease*, 5th Ed, New York: Churchill Livingstone, 2000:1652-1685.
42. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D viruses. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC (editors). *Manuel of Clinical Microbiology*, 8th Ed, Washington, DC. ASM Pres, 2003: 1464-1479.
43. Wolk DM, Jones MF, Rosenblatt JE. Laboratory diagnosis of viral hepatitis, *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 1109-1126.
44. Pas SD, Niesters HG. Detection of HBV DNA using real time analysis, *J Clin Virol* 2002; 25: 93-94.
45. Badur S. Viral hepatitiler (HAV, HBV, HDV). Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (editörler). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 175-202.
46. Hadzakis A, Magiorkinis E, Haida C. HBV virological assesment, *J Hepatol* 2006; 44: 71-76.
47. Köksal İ. Kronik Hepatit B’de genel tedavi yaklaşımı. Tabak F, Tosun S (Ed). *Viral hepatit 2013*. 1. Baskı, İstanbul: Express Matbaası, 2013: 257-259.

48. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1610-1614.
49. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology International* 2012; 6: 531-561.
50. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterology Hepatol* 2008; 6: 1315-1341.
51. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Afliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 167-177.
52. Anna SF, Brian J. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
53. ACT-HBV Asian-Pacific Steering Committee members. Chronic hepatitis B: Treatment alert. *Liver Int* 2006; 26: 47-58.
54. Janssen HLA, Zonnevald M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-129.
55. Chan HLY, Leung NWY, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon- α 2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 240-250.
56. Kaymakoglu S, Soyer Ö. Kronik Hepatit B'de interferon tedavisi. Tabak F, Tosun S (Ed). *Viral hepatit 2013*. 1. Baskı, İstanbul: Express Matbaası, 2013: 267-279.
57. Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: a review. *Hepatology* 2011; 54: 1-9.
58. Xu XW, Chen YG. Current therapy with nucleoside/nucleotide analogs for patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 350-359.

59. Akuta N, Tsubota A, Suzuki F, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, et al. Long-term prognosis by lamivudine monotherapy for severe acute exacerbation in chronic hepatitis B infection: emergence of YMDD motif mutant and risk of breakthrough hepatitis – an open- cohort study. *J Hepatol* 2003; 38: 91-97.
60. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
61. Fournier C, Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 869-892.
62. Liaw YF. The current management of HBV drug resistance. *J Clin Virol* 2005; 34: 143-146.
63. Suzuki F, Suzuki Y, Tsubota A, Akuta N , Someya T, Kobayashi M, et al. Mutations of polymerase, precore and core promoter gene in hepatitis B virus during 5-year lamivudine therapy. *J Hepatol* 2002; 37: 824-830.
64. Yamanaka G, Wilson T, Innaimo S, Bisacchi GS, Egli P, Rinehart JK, et al. Metabolic studies on BMS-200475, a new antiviral compound active against hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 190-193.
65. 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: 486-495.
66. Balık İ, Yüksel Ö. Kronik Hepatit B Tedavisinde Kullanıma Yeni Giren Ve Girecek Olan Antiviraller. Tabak F, Balık İ (Ed). *Viral Hepatit 2009*. 1. Baskı, İstanbul: Express Matbaası 2009: 117-123.
67. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. Update 2009, American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology* 2009; 3: 661-662.
68. Eroğlu C. Hepatit B Virüsünde Antiviral Direnç (Tanımlar, mekanizmalar, sıklık) Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler). *Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp 2009: 134-150.
69. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-2455.

70. Sheldon J, Camino N, Rodés B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir, *Antiviral Therapy* 2005; 10: 727-734.
71. Öncül O. Yan Etki Yönetimi. Tabak F, Tosun S (Ed). *Viral Hepatit* 2013. 1. Baskı, İstanbul: Express Matbaası, 2013: 483-497.
72. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy of chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2003; 124: 1711-1719.
73. Gutmann H, Fricker G, Drewe J, Toeroek M, Miller DS. Interactions of HIV protease inhibitors with ATP-dependent drug export proteins. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 383-389.
74. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvallé C, Dominguez S, Ghosn J, et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *Journal Infect Disease* 2006; 194: 1481-491.
75. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: Three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1070-1073.
76. Szczech LA. Renal dysfunction and tenofovir toxicity in HIV-infected patients. *Top HIV Med* 2008; 16: 122-126.
77. Lacy MQ, Gertz MA. Acquired Fanconi's syndrome associated with monoclonal gammopathies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1273-1280.
78. Mateo L, Holgado S, Mrinosa ML, Perz-Andres R, Bonjoch A, Rome J, Olive A. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV- infected patients. *Clin Rheumatol* 2014. (Baskıda).
79. Gutierrez F, Masia M. The Role of HIV and Antiretroviral Therapy in Bone Disease. *AIDS Review* 2011; 13: 109-118.
80. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001; 22: 477-501.

81. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785-795.
82. Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, Ferrar L, McKiernan F, Roux C, Binkley N. Vertebral fracture assessment: the 2007 ISCD official positions. J Clin Densitom 2008; 11: 92-108.
83. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2010.
84. AACE Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis Endocrine Practice 2010: 16.
85. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. Braddom RL (Editor). Physical Medicine and Rehabilitation, Philadelphia: Saunders, 2000: 894-912.
86. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Osteoporos Int 2000; 11: 192-202.
87. Sindel D. Osteoporozda Tanı Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 2002; 2: 17-27.
88. WHO assessment of fracture risk and its application to screening for Postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843, Switzerland: Geneva, 1994.
89. Maddrey WC. Hepatitis B an important public health issue. Clin Lab 2001; 47: 51-55.
90. Usluer G. HBeAg Pozitif Hastalarda Tedavi, Köksal İ, Leblebicioğlu H (editörler). Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Ankara: Bilimsel Tıp 2009: 104-116.
91. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. Gastroenterology, 2011; 1: 132-143.
92. Marcellin P, Buti M, Gane EJ. Five years of treatment with tenofovir DF for chronic hepatitis B infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. 62nd Annual meeting of the American Association for the study liver diseases 2011: 1375.

93. Marcellin P, Buti M, Gane E, Tsai N, Sievert W, Jacobson IM, Germanidis G. Six years of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical and serological responses with no detectable resistance. *Hepatology* 2012; 56: 374.
94. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Emtricitabine/TDF, and Entecavir in Patients with Decompensated Chronic Hepatitis B Liver Disease. *Hepatology* 2011; 53: 62-73.
95. Lampeertico P, Soffredini R, Facchetti F, Invernizzi F, Colombo M, Vigan M, Yurdaydin C. Tenofovir monotherapy suppressed viral suppression in most field practice, treatment of patients with chronic hepatitis B followed for 3 years in a multicenter European study. *Hepatology* 2012; 56: 401.
96. Demir NA, Kölgelir S, Demir LS, Sümer Ş, Dikici N, Özçimen S, İnkaya AÇ. Naif kronik hepatit hastalarının 1 yıllık 245 mg/gün tenofovir disoproksil fumarate tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Nobel Med* 2013; 9: 57-62.
97. Köse Ş, Ersan G, Senger SS, Akıncıoğlu Gülsün Ulusoy M, Akkoçlu G. Tenofovir therapy in chronic hepatitis B infection: 48 week results from Izmir Province, Turkey. *J Microbiol Infec Dis* 2012; 2: 87-92.
98. Meral CE. Kronik Hepatit B tedavisinde Entekavir ve tenofovir kullanımının uzun dönem sonuçlarının retrospektif karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Ankara: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, 2012.
99. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 185-195.
100. Gitman MD, Hirschwerk D, Baskin CH, Singhal PC. Tenofovir-induced kidney injury. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 155-164.
101. Das S, Bopitya S, Taha H, David L. Relationship between Vitamin D, Paratyroid Hormone, Bone mineral density, Fracture and Antiretroviral Therapy. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2014 (Baskıda).

102. De socia GV, Fabbriani G, Massarotti M, Messina S, Cecchini E, Marasini B. Hypophosphatemic osteomalacia associated with tenofovir: a multidisciplinary approach is required. *Mediterr J Hematol Infect Disease* 2012; 4: 2012.
103. Ridruejo E, Silva MO. Safety of long-term nucleos (t)ide treatment in chronic hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 357-360.
104. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50: 11-19
105. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82–87.
106. Wolfhagen FH, van Buuren HR, Vleggaar FP, Schalm SW. Management of osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 629-641.
107. Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K, Hersh T, Galambos JT, Henderson JM, et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12: 273-280.
108. Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H, Brahm H, Loof L. Low body mass index and use of corticosteroids, but not cholestasis, are risk factors for osteoporosis in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1999; 31: 84-90.
109. Guanabens N, Pares A, Marinosa L, Brancos MA, Piera C, Serrano S, et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1356-1362.
110. Gallego-Rojo FJ, Gonzales Calvin JL, Munoz-Torres. Bone mineral density, serum insulin like growth factor-1, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-699.
111. Dikbaş O. Kronik Hepatit B Tanılı Hastalarda Kemik Metabolizma Parametrelerinin Bazılarının Sağlıklı Bireylerle Karşılaştırılması. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, 2006.

ÖZGEÇMİŞ

2 Şubat 1983 yılında Silifke’de doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimimi Silifke’de tamamladıktan sonra 2001 yılında Çukurova Tıp Fakültesi’nde eğitime başladım. 2007 yılında Tıp fakültesinden mezun oldum. 2009 Nisan ayında Tıpta uzmanlık sınavını kazanarak 7 Eylül 2009’da Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji asistanlığına başladım. Halen bu görevimi devam ettirmekteyim. Evli, bir çocuk annesiyim.