



## **AİDS Tedavisinde Tenofovir Disoproksil Fumarat Tenofovir Disoproxil Fumarate in the Treatment of AIDS**

Kübra Kurt<sup>1</sup>, Lale Dönbak<sup>1</sup>, Ahmet Kayraldız<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kahramanmaraş/Turkey

### **ABSTRACT**

Tenofovir disoproxil fumarate is an antiviral drug used against HIV (Human Immunodeficiency Virus) and hepatitis B (HBV) viruses in adults. It is an acyclic nucleoside phosphonate diester analogue of adenosine monophosphate. Tenofovir is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor and it shows activity by preventing enzymes (reverse transcriptase of HIV, DNA polymerase of hepatitis B) required for viruses in reproducing themselves. Following the oral administration, tenofovir disoproxil fumarate is rapidly absorbed and converted to tenofovir. It reaches a maximum concentration within two hours. Tenofovir disoproxil fumarate has an intracellular half-life of approximately 17 hours and it is eliminated by a combination of glomerular filtration and active tubular secretion. Due to low rate of genotypic resistance and high antiviral activity, tenofovir disoproxil fumarate has become a preferred drug for both monotherapy and combination therapy.

**Key words:** Tenofovir Disoproxil Fumarate, Nucleotide reverse transcriptase inhibitors, HIV, HBV

### **ÖZET**

Tenofovir disoproksil fumarat, yetişkinlerde HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) ve hepatit B (HBV) virüslerine karşı kullanılan antiviral bir ilaçtır. Adenozin monofosfatın asiklik nükleosid fosfonat diester analogudur. Tenofovir bir nükleotid revers transkriptaz inhibitörüdür ve virüslerin kendilerini yeniden üretmesi için esas olan enzimlerin (hepatit B'de DNA polimeraz, HIV'de revers transkriptaz) normal çalışmasını engelleyerek aktivite gösterir. Tenofovir disoproksil fumarat alımını takiben hızla emilerek tenofovire dönüştürülür ve iki saat içinde maksimum konsantrasyona ulaşır. Tenofovir disoproksil fumaratın hücre içi yarı ömrü yaklaşık olarak 17 saat olup glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon kombinasyonu ile elimine edilir. Tenofovir, düşük genotipik direnç oranı ve yüksek antiviral



etkinliği ile monoterapi ve kombine ilaç tedavileri için tercih edilen bir ilaç haline gelmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Tenofovir Disoproksil Fumarat, Nükleotid revers transkriptaz inhibitörü,, HIV, HBV

## Giriş

Dünyada çocuk, adolesan ve yetişkin ölümlerine neden olan faktörlerden birisi de enfeksiyon hastalıklarıdır. Enfeksiyon hastalıklarına bakteri, mantar, virüs ve parazit gibi patojenik mikroorganizmalar neden olmaktadır. Bu hastalıklar direk ve indirek yollarla bir insandan diğerine bulaşabilme özelliğine sahiptir. Bir yılda gözlenen ölümlerin %16'sı enfeksiyon hastalıklarından kaynaklanmaktadır. Bu ölümler, diyare, alt solunum enfeksiyonları, HIV/AIDS (Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome), tüberküloz ve malarya gibi önlenbilir ya da tedavi edilebilir hastalıklardan kaynaklanmaktadır<sup>1,2</sup>.

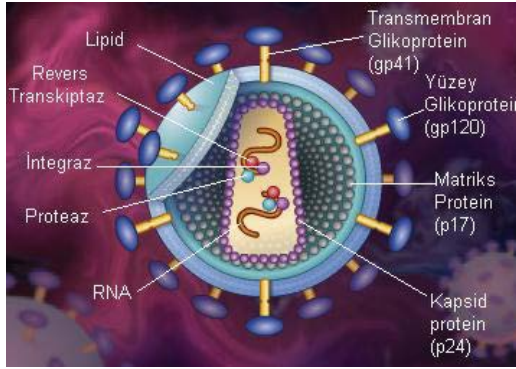
Bu çalışmada; AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) hastalığına neden olan virüs (HIV; Human Immunodeficiency Virus) hakkında bilgi verilmiş ve virüsün bulaşma yollarına ve tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçlara değinilmiştir. Ayrıca; AIDS tedavisinde yaygın olarak kullanılan tenofovir disoproksil fumarat etken maddesinin kimyasal yapısı, farmakokinetik özellikleri, metabolizması, yan etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşimi, toksikolojik ve genotoksik özellikleri aktarılmıştır.

## HIV/AIDS (Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immune Deficiency Syndrome)

Enfeksiyon hastalıkları arasında dünyada yaygın olarak görülen AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome-Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu) önemli bir sağlık sorunudur. AIDS, bağışıklık sisteminin etkisiz hale gelmesi ile fırsatçı enfeksiyonların hastalık tablosuna eklendiği bir enfeksiyon hastalığıdır. AIDS'in etiyolojik ajanı olan HIV (Human Immunodeficiency Virus-İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü) virüsü, insan vücudunun hastalıklara karşı direncini sağlayan bağışıklık sistemine saldırmaktadır<sup>3</sup>. HIV, bağışıklık sistemine ait CD4 hücrelerini enfekte ederek zamanla CD4 sayısının giderek azalmasına ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olur. Sonuçta bağışıklık sisteminin hastalıklarla mücadele edemeyecek kadar zayıf düşmesi nedeniyle AIDS denilen durum ortaya çıkar. Böylece HIV ile enfekte olmuş bireylerde basit bir enfeksiyon bile ölüme sebep olabilmektedir<sup>4-7</sup>.

HIV, Retrovirüsler ailesinin lentivirüs alt ailesine ait bir virüs tipidir. 1982 yılında tespit edilen AIDS virüsü, 1986 yılında Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından "İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)" olarak adlandırılmıştır<sup>8</sup>. Bu tür virüs enfeksiyonlarında kişinin enfekte olması ile ciddi semptomların ortaya çıkışı arasında uzun bir zaman vardır. Retrovirüslerin, genetik materyal olarak DNA taşıyan normal virüslerin aksine yapılarında RNA bulunmaktadır<sup>9-11</sup>.

HIV, 100-120 nm çapında sferik yapıda bir virüsdür (Şekil 1). Virüsde, herbir ipliği virüs genlerinin kopyasını taşıyan iki adet tek iplikli RNA bulunmaktadır. RNA genomunu yer aldığı koni şeklindeki nükleokapsid bir lipid membran ile çevrelenmiştir. Kapsid içerisinde ayrıca iki adet HIV revers transkriptaz enzimi bulunmaktadır. Revers transkriptaz enzimi RNA genomunu çift iplikli DNA haline dönüştürdükten sonra bu DNA enfekte olmuş hücrenin kromozomuna entegre edilir ve 'provirüs' adını alır. Virüs bu safhaya ulaşırsa enfeksiyon kalıcı olur ve provirüs bu şekilde yıllarca sessiz kalabilir veya aktif olarak yeni virüsler oluşturabilir<sup>12</sup>.

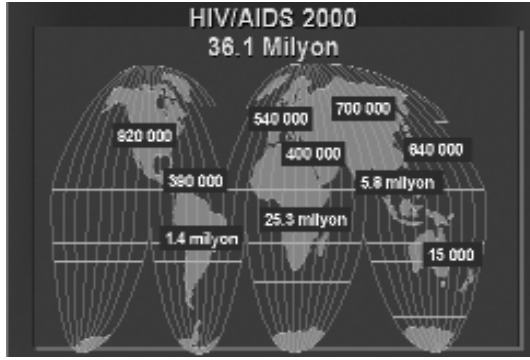


**Şekil 1. HIV virüsü genetik yapısı.**

HIV, genetik ve serolojik özelliklerine göre HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki tiptir. Bu iki virüs tipi birbirinden nispeten farklı olmakla birlikte nükleik asit dizilimleri %40 oranında benzerlik gösterir<sup>12</sup>. Dünyadaki AIDS vakalarının yaklaşık %98'inden HIV-1 sorumludur. Prevalansı daha düşük olan HIV-2, HIV-1'e göre daha zayıf bir virüs olup hastalığın oluşma süresi daha uzundur ve klinik bulgular daha geç ortaya çıkmaktadır. HIV-2 ile enfeksiyondan kaynaklanan mortalite oranı da HIV-1'e nazaran daha düşüktür<sup>13</sup>.

HIV, kan ve kan ürünleri, organ nakilleri, meni, vajinal ve anal sekresyonlar (cinsel ilişki) aracılığı ile bulaşır. Ayrıca plasenta ya da süt yoluyla da anneden bebeğine bulaşabilir. HIV'in bulaşması için HIV enfekte bir sıvının virüsün dış koşullarda bozulmayacağı kadar kısa bir süre içinde enfekte kişiden enfekte olmamış kişiye transferi gerekir. Enfekte olmayan kişinin derisindeki kesi veya yara yolu ile veya anüs, rektum ve genital bölge gibi mukoz membranlar yolu ile HIV bulaşmaktadır<sup>14-16</sup>.

Temel korunma yöntemleriyle büyük oranda önlenabilir bir hastalık olmasına karşın, dikkatsizlik nedeniyle her yıl milyonlarca insanın enfekte olmasına ve ölümüne sebep olmaktadır<sup>14</sup>. Dünya üzerinde yaklaşık 35,3 milyon HIV taşıyıcısı bulunmaktadır. Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı UNAIDS 2013 yılı raporuna göre; dünyada 2012 yılı içinde yaklaşık 2,3 milyon kişi HIV'e yakalanmıştır ve 1,6 milyon kişi ise AIDS nedeniyle yaşamını kaybetmiştir<sup>8</sup> (Şekil 2). Her gün 13.500 kişiye HIV bulaşmaktadır. HIV salgınından en fazla etkilenen bölge Afrika olup Asya, HIV taşıyan insan sayısı bakımından ikinci sırayı almaktadır. Asya kıtasındaki HIV, HIV (+) bireylerin yaklaşık %50'si Hindistan'da yaşamaktadır. Ülkemizde ise; Sağlık Bakanlığı'na 1985'den 2013 yılı Kasım ayına kadar toplam 7050 HIV (+) kişi bildirimi yapılmıştır. Vakaların %70'ini erkekler oluşturmaktadır<sup>6</sup>.



Şekil 2. HIV/AIDS olgularının coğrafik dağılımı.

## Antiretroviral ilaçlar

HIV virüsü ile ilgili yapılan çalışmalar esnasında AIDS hastalığının tedavisinde antiretroviral ilaçların kullanılabileceği keşfedilmiştir. Antiretroviral özelliği saptanan ilk ilaç idoxuridindir. 1959 yılında Dr. Bill Prusoff anti-neoplastik ilaç çalışmaları sırasında idoxuridinin DNA

virüslerine karşı spesifik inhibitör bir etki gösterdiğini saptamıştır<sup>17</sup>. Bu ilaçlar virüsü eradike etmediğinden hastaların viral replikasyonu baskılamak amacıyla ilaçları ömür boyu kullanmaları gerekmektedir. Bu ilaçların hedefleri, viral yükü maksimum olarak ve uzun süreli baskılamak, immunolojik fonksiyonları korumak, iyileştirmek, HIV'e bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır.

HIV'in çoğalmasını engelleyen antiretroviral ilaçlar yedi gruptur:

1. Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTİ): HIV virüsünde bulunan revers transkriptaz enziminin katalitik bölgesi ile etkileşen ilaçlardır. Bu grup ilaçlar, 2',3'-dideoksinükleozid (ddN) analoglarına sahiptir ve bu ilaçların etki mekanizmaları birbirine benzer. Zidovudin (AZT), didanozin (ddl), zalcitabin (ddC), stavudin (d4T), lamivudin (3TC), abakavir (ABC) ve emtrisitabin ((-) FTC) bu grupta yer alan ilaçlardır<sup>18,19</sup>.
2. Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NtRTİ): NtRTİ'ler nükleotid analoglarıdır. NRTİ'ler gibi HIV virüsündeki revers transkriptaz enziminin katalitik bölgesi ile etkileşen ilaçlardır. Bu grupta yer alan tenofovir disoproksil fumarat (TDF) HIV enfeksiyonlarının tedavisinde sıkça kullanılan ilaçlardan biridir. TDF, 2008'den itibaren kronik hepatit B enfeksiyonlarının tedavisi için de onaylanmıştır<sup>20</sup>.
3. Non-Nükleozid Revers Transkriptaz Enzim İnhibitörleri (NNRTİ): Bu grup ilaçlar HIV-1'in spesifik inhibitörleridir. Bu bileşikler HIV-1 revers transkriptazın allosterik yöresiyle etkileşmektedir. Nevirapin, delavirdin, efavirenz, etravirin ve rilpivirin gibi farklı ve etkili NNRTİ grubu ilaçların geliştirilmiştir<sup>21,22</sup>.
4. Proteaz İnhibitörleri (PI): Bu grup ilaçlar HIV proteazın normal fonksiyonunu yerine getirmesini önler. Böylece prekürsör viral proteinlerin olgun viral proteinlere dönüşümü engellenir. HIV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri; saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir ve darunavirdir<sup>23,24</sup>.
5. Füzyon İnhibitörleri (Fİ): Son yıllarda HIV'in normal hücre ile füzyonunu engellemek için yapılan çalışmalar sonucu enfuvirtit geliştirilmiştir. Enfuvirtit, 36 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir ve virüsün dış hücre membranı ile füzyonunu bloke eder. Enfuvirtit, ilaç kombinasyon rejimlerinin bir parçası olarak kullanılır<sup>25</sup>.

6. Ko-reseptör İnhibitörleri (CRI): Ko-reseptör inhibitörleri, hedef hücrelere girmek için HIV virüslerince kullanılan ko-reseptörler CCR5 veya CXCR4 ile etkileşirler. Bu etkileşim dış hücre membran füzyonunun engellenmesini sağlar. Şu anda klinik kullanılan tek CRI ilaç CCR5 antagonisti olan maraviroktur<sup>26,27</sup>.
7. İntegraz İnhibitörleri (İNİ): Lisanslı ilk integras inhibitörü olan raltegravir, 2007 yılında onaylanmıştır. Raltegravir HIV'in iplik transfer reaksiyonunu hedeflemektedir. Benzer etkiyi gösteren elvitegravir halen klinik araştırma safhasında olan bir ilaçtır<sup>28-30</sup>.

İlk olarak 1996 yılında uygulanmaya başlanan Highly Active Anti-Retroviral Therapy (Yüksek Aktiviteli AntiRetroviral Tedavi, HAART), bugün HIV enfeksiyonu için standart tedavi haline gelmiştir. HAART, viral yükte belirgin azalmaya ve CD4 hücre sayısının artmasına neden olur<sup>31</sup>.

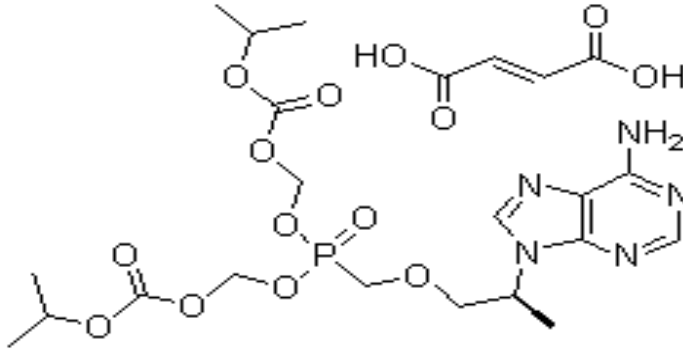
Farklı etki mekanizmalarına sahip anti-HIV ilaçların kullanıma girmesiyle birlikte, 1996 yılında en az üç ilacın kombinasyonundan oluşan Yüksek Aktiviteli AntiRetroviral Tedavi uygulanmaya başlanmıştır. Bu tedavi ile günlük kullanılan ilaç sayısını azaltmak mümkün olmuş ve böylece toksik yan etkilerin oranı da azalmıştır. Böylece AIDS'den kaynaklanan ölüm oranı azalmış ve hastaların yaşam kalitesi artmıştır<sup>32-34</sup>.

### **Tenofovir Disoproksil Fumarat (TDF)**

Tenofovir Çek Cumhuriyeti Bilimler Akademisi Organik Kimya ve Biyokimya Enstitüsü'nde görev alan uzman kimyacı Antonin Holy tarafından 1976 senesinde yapılan çalışmalar sonucu ilk defa sentezlenmiştir. 1976'dan itibaren tenofovirin gelişmesine katkıda bulunan Holy bu ilacın basit enfeksiyonların tedavisinde kullanımı için patentini 1985 yılında almıştır. 1993 yılında Belçikalı doktor ve biyolog olan Erik De Clercq ve diğer araştırmacılar, hücre kültüründe tenofovirin HIV'e karşı aktivitesini incelemişler ve Gilead Sciences şirketi ile ortak olarak yaptıkları çalışmada HIV ile enfekte olmuş hastalarda tenofovirin tedavi potansiyelini araştırmışlardır. 1997 yılında ise Gilead Sciences şirketi ile Kaliforniya Üniversitesi'nde konu ile ilgili uzmanlar tenofoviri insanlara enjeksiyon yoluyla vererek etki mekanizmalarını belirlemişlerdir. Tenofovir disoproksil fumarat HIV tedavisi için 26 Ekim 2001, kronik hepatit B tedavisi için ise 11 Ağustos 2008 tarihinde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanarak, ilaç sektöründeki yerini almıştır<sup>35</sup>.

Tenofovir disoproksil fumarat bir prodrug olup tenofovirin ester türevi olan bis-izoproksikarboniloksimetil fumarik tuzudur<sup>36</sup>. Tenofovir disoproksil fumaratın kimyasal adı;

9(R)2 [[bis [[(izopropoksikarbonil) oksi] metoksi]fosfonil] metoksi] propil] adenin fumarat (1:1)'dir. Kimyasal formülü ise; C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>P•C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> şeklinde (Şekil 3) olup moleküler ağırlığı 635,52'dir<sup>36</sup>.



**Şekil 3. Tenofovir disoproksil fumaratın molekül yapısı.**

İn vivo koşullarda tenofovir disoproksil fumarat, adenozin 5' monofosfat analogu olan bir asiklik nükleosit fosfata yani tenofovire dönüştürülür. Tenofovir HIV-1 ters transkriptazına karşı etki gösterir. Tenofovir disoproksil fumarat güçlü bir nükleotid revers transkriptaz inhibitörü olup ağızdan günde tek bir doz kullanım şekli ile yapılan tedavi denemelerinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır<sup>37</sup>.

Etken maddesi tenofovir disoproksil fumarat olan, 1987'den 2004 yılına kadar piyasaya sürülmüş antiretroviral ilaçların isimleri ve doz miktarları Tablo 1'de verilmiştir<sup>38</sup>.

### **Farmakokinetik Özellikleri**

**Emilim:** HIV ile enfekte hastalarda tenofovir disoproksil fumaratın alımını takiben TDF hızla emilir ve tenofovire dönüştürülür. Maksimum tenofovir konsantrasyonları, aç karnına doz verildikten sonra veya yiyecek ile alındığında iki saat içinde gözlenmiştir. Çok yağlı yemekler ile uygulandığında (100 kcal ve %50 yağ) biyoyararlanımı yaklaşık %40'dan yüksek, düşük yağlı yemeklerde (373 kcal ve %20 yağ) kayda değer bir etkiye rastlanılmamış ve açlık halindeki hastalarda ise yaklaşık %25 olarak ölçülmüştür. Tenofovir disoproksil fumaratta yemeklere bakılmaksızın dozlanmaktadır<sup>39</sup>.

**Dağılım:** İntravenöz uygulama sonrasında, tenofovirin kararlı durum dağılım hacminin yaklaşık 800 ml/kg olduğu tahmin edilmiştir. Tenofovir disoproksil fumaratın oral uygulanmasından sonra tenofovir; böbrek, karaciğer ve bağırsak gibi birçok dokuya en yüksek konsantrasyonlarda dağılmaktadır. Tenofovir disoproksil fumaratın hücre içi yarı ömrü yaklaşık olarak 17 saat veya 10-50 saat arasında değişmektedir<sup>40</sup>.

<b>Tablo 1. Etken maddesi tenofovir disoproksil olan ilaçlar.</b>	
VİREAD	245 Mg 30 FİLM KAPLI TABLET
TRUVADA	245 Mg+ 200 MG 30 FİLM TABLET
RETOREX	245 Mg 30 FİLM KAPLI TABLET
RETOREX	245 Mg 30 FİLM KAPLI TABLET
DORO	245 Mg 30 FİLM KAPLI TABLET
ZENTOVİR	245 Mg 30 FİLM KAPLI TABLET
DORO	245 Mg 90 FİLM KAPLI TABLET
HEPSYL	245 Mg 30 FİLM KAPLI TABLET
HİVİRO	245 Mg 30 FİLM KAPLI TABLET
SOTOCAR	245 Mg 30 FİLM KAPLI TABLET
SOTOCAR	245 Mg 90 FİLM KAPLI TABLET
STRİBİLD	150Mg/200Mg/245 Mg FİLM KAPLI TABLET

**Eliminasyon:** Tenofovir glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon kombinasyonu ile elimine edilmektedir. Toplam klerensin yaklaşık 230 ml/saat/kg (yaklaşık 300 ml/dk) olduğu tahmin edilmektedir. Renal klerensin ise yaklaşık 160 ml/saat/kg (yaklaşık 210 ml/dk) olduğu tahmin edilmektedir. Bu da etkin tübüler sekresyonun tenofovir eliminasyonunun önemli bir parçası olduğunu göstermektedir. Günde bir kez 300 mg tenofovir oral doz sonrasında %32'si



10-24 saat içerisinde idrarla geri atılmaktadır. Tenofovirin dördüncü uygulamasından sonra 72 saat içinde yaklaşık %70-80 idrar içinde geri kazanılmaktadır<sup>38,41</sup>.

### Metabolizması

TDF adenozin monofosfatın bir asiklik nükleosit fosfonat diester analogudur. TDF diester bağlarının hidrolizi ile tenofovire dönüşür. Oluşan tenofovir hücrel enzimler tarafından fosforile edilerek tenofovir difosfat oluşturulur. Tenofovir difosfat virüs DNA2'sı ile birleştikten sonra DNA zincir terminasyonu yolu ile HIV-1 trifosfat aktivitesini inhibe eder. Tenofovir difosfat memeli alfa ve beta DNA polimerazları ve mitokondriyel gama DNA polimerazları için zayıf bir inhibitör etkiye sahiptir<sup>42</sup>.

### Yan Etkileri

Günümüzde insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun etkin bir şekilde tedavisi üç ya da dördü antiretroviral ilaç kombinasyonları ile olmaktadır. Bu tedavilerde en sık rastlanan problemler ise ilaç yan etkileri olmuştur. Yan etkilere bağlı olarak tedavide uyum güçleşmekte bu da tedavinin yetersizliği, ilaç gelişimi ve gelecekteki tedavi seçeneklerinin tükenmesi ile sonuçlanmaktadır. Yan etkilerin yöntemi tedaviye ara vermek veya terapötik ilaç düzeylerinin izlenimi ile gerçekleştirilebileceği gibi en yaygın kullanılan yöntem farklı bir ilaç ya da ilaç grubuna geçiştir. Antiretroviral tedaviye bağlı gelişen yan etkilerin tanısı, tedavisi ve önlenmesi zor olmakla birlikte başarılı bir tedavinin ayrılmaz parçasıdır.

Tenofovir disoprosil fumaratın yan etkileri; baş ağrısı, bulantı-kusma, karın ağrısı, diyare, ALT yüksekliği, uyusukluk, deri döküntüsü, böbrek yetmezliği, kaslarda güçsüzlük gibi yan etkilere sebep olmaktadır<sup>43</sup>. Tenofovir disoprosil fumarat ciddi yan etkilere de sebep olabilmektedir. Laktik asidoz (kanda asit birikmesi) ve şiddetli karaciğer sorunları da bunların başında gelmektedir. Laktik asidoz genel olarak tedaviden birkaç ay sonra ortaya çıkmaktadır. Birçok hastalıkta laktat birikimine bağlı olarak laktik asidoz ortaya çıkmaktadır. Yüksek anyon açığı olan asidozun en sık rastlanan sebebidir. Belirgin asidozu olan ağır bir diabetik hastada keton cisimleri saptanamazsa veya düşük seviyede saptanırsa özellikle üremi gibi diğer asidoz sebebi yoksa, laktik asidoz akla gelmeli ve plazma laktat düzeyi ölçülmelidir. Kan laktat düzeyi > 5 mEq/L pH<7.35 ise laktik asidoz vardır<sup>44</sup>.

Nükleozid analoglarının kullanımı ile genellikle hepatosteatoz ile ilişkili laktik asidoz rapor edilmiştir. Klinik öncesi ve klinik veriler, nükleozid analoglarının bir sınıf etkisi olan laktik

asidozun görülme riskinin tenofovir disoproksil fumarat için düşük olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber tenofovir, nükleozid analogları ile yapısal olarak ilişkili olduğu için göz ardı edilmemektedir. Laktik asidozun mortalitesi yüksek olduğundan pankreatit, karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliği ile ilişkili olabileceği de unutulmamalıdır<sup>30</sup>.

### **Böbrek Fonksiyonuna Etkisi**

Klinik uygulamada tenofovir disoproksil fumarat kullanımıyla böbrek yetmezliği, yüksek kreatinin, hipofosfatem ve proksimal tübülöpati (Fanconi sendromu) gibi hastalıklar rapor edilmiştir. Kreatinin klerensinin tenofovir disoproksil fumarat tedavisi başlatılmadan önce tüm hastalarda hesaplanması ve böbrek fonksiyonunun da ilk yılda her dört haftada bir ve ardından her üç ayda bir izlenilmesi gerekmektedir. Böbrek yetmezliği riski olan hastalarda, böbrek fonksiyonunun daha sık izlenilmesi gerekmektedir. Günlük dozlarda tenofovir disoproksil fumarat alan, orta veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klerensi <50 ml/dak. olup, tenofovir maruziyetinin artma olasılığı olduğu için bu hastalarda doz aralığı ayarlanması gerekmektedir.

Tenofovir disoproksil fumarat tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği orta veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda belirlenemediğinden dolayı TDF tedavisinin renal toksisite riskine karşı olası faydası değerlendirilmelidir. Tenofovir disoproksil fumarat alan herhangi bir hastada serum fosfat düzeyi < 1.5 mg/dl veya kreatinin klerensi < 50 ml/dak. olur ise, kan şekeri, kanda potasyum, idrarda şeker konsantrasyonları ölçümleri ve böbrek fonksiyonları bir hafta içinde değerlendirilmelidir. Kreatinin klerensi < 50 ml/dak. olur ise tenofovir disoproksil fumaratın doz aralığı ayarlanmalıdır. Kreatinin klerensi 50 ml/dak.'nın veya serum fosfat düzeyi 1.0 mg/dl'nin altına düşen hastalarda tenofovir disoproksil ile yapılan tedaviye ara verilmesi gerekmektedir<sup>45,46</sup>.

### **Kemik Etkileri**

HIV ile enfekte hastalarda, lamivudin ve efavirenzle kombinasyon halinde stavudin ile tenofovir disoproksil fumaratın karşılaştırıldığı daha önce antiretroviral tedavi görmemiş hastalardaki 144 haftalık kontrollü bir klinik çalışmada, her iki tedavi grubunda da kalça ve omurganın kemik mineral yoğunluğunda küçük azalmalar olduğu gözlenmiştir. Omurganın kemik mineral dansitesindeki azalmalar ve başlangıca göre kemik biyo markerlerindeki

değişimler, 144. haftada tenofovir disoproksil fumarat tedavi grubunda daha büyük olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte 144. haftadan sonra klinik olarak kemik anormallikleri açısından kırık riski arttığı için kemik anormalliği olan hastalarda uygun konsültasyon yapılmalıdır<sup>39,46</sup>.

### **Diğer İlaçlarla Etkileşimi**

Nefrotoksik ajanlarla birlikte alındığında ve tenofovir düzeyini artıran ilaçlarla (ör: asiklovir, gansiklovir gibi antivirallerle) kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Atazanavir ile birlikte kullanımında atazanavirin düzeyini azaltacağından veya direnç gelişimine sebep olabileceğinden ötürü yanıtızlığına neden olabilmektedir. Atazanavir/ritonavirin tenofovirle birlikte uygulanması tenofovir maruziyetinde artışla sonuçlanmıştır. Tenofovir disoproksil fumaratın didanozin ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Tenofovir disoproksil fumaratın didanozin ile birlikte uygulanması sonucunda pankreatit, laktik asidoz riski artmaktadır. Proteaz inhibitörleri tenofovir düzeyini artırarak nefrotoksisteye yol açabilmektedir<sup>47-49</sup>. Emtrisitabin, lamivudin, entekavir, indinavir ve efavirenzinin tenofovir disoproksil fumarat ile birlikte uygulandığında herhangi bir etkileşime yol açmamıştır<sup>34,38,49</sup>.

İn vitro çalışmalar, ne tenofovir disoproksilin nede tenofovirin CYP450 enziminin substratı olmadığını göstermiştir. İn vivo çalışmalar tenofovirin CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 ve CYP2E1 CYP450 izoformları tarafından gerçekleştirilen ilaç metabolizmasını inhibe etmediğini göstermiştir.

### **Kanserojenite, Mutajenite, Fertilité Üzerine Etkisi**

Fare ve sıçanlar kullanılarak TDF'nin kanserojenite potansiyelini araştıran uzun süreli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda insanda belirlenen teröpotik dozdan 16 kat fazlasına fareler, 5 kat fazlasına ise sıçanlar maruz bırakılmıştır. Yüksek doza maruz kalan dişi farelerde karaciğer adenomlarının arttığı gözlenmiştir. Sıçanlarda ise herhangi bir kanserojenik bulguya rastlanılmamıştır. İn vitro fare lenfoma testinde TDF'nin mutajenik olduğu gözlenmiştir. Buna karşın in vitro bakteriyal mutajenite testinde (Ames test) TDF negatif sonuç vermiştir. Erkek fareler kullanılarak yapılan in vivo mikronükleus testinde TDF'nin mikronükleus oluşumunu indüklediği gözlenmiştir.

Erkek ve dişi sıçanlara insanda belirlenen dozun 10 kat fazlası verilerek yapılan deneylerde tenofovir disoproksil fumaratın fertilité, çiftleşme performansı ve erken embriyonik gelişim üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Bununla birlikte dişi sıçanlarda östrous siklusunda

değişiklik olduğu gözlenmiştir. İnsanda belirlenen dozun 14 ve 19 kat fazlası verilerek sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmalarında da tenofovirin fertilitiyi etkilemediği ve fetusa herhangi bir zararının olmadığı gözlenmiştir. Ancak hamile kadınlarda yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır<sup>37</sup>.

### **Toksisitesi**

İnsanda belirlenen dozun 6 kat fazlası olacak şekilde tenofovir ve TDF verilen sıçan, köpek ve maymunlarla yapılan toksisite çalışmalarında kemik toksisitesi gözlenmemiştir. Maymunlardaki kemik toksisitesi osteomalazi (kemikte kalsiyum eksikliği) olarak tanımlanmıştır. Maymunlarda saptanan bu osteomalazinin doz azalmasıyla ya da ilacın kesilmesiyle reversible olduğu gözlenmiştir. Sıçan ve köpeklerde ise kemik toksisitesi kemik mineral yoğunluğundaki azalma şeklinde saptanmıştır. Kemik toksisitesine yol açan mekanizma bilinmemektedir.

4 ayrı hayvan türü ile yapılan çalışmalardan böbrek toksisitesini gösteren deliller elde edilmiştir. Serum kreatinin BUN glikozüri, proteinoüri ve fosfatüri ve kalsiüri düzeylerinde artış saptanırken serum fosfat düzeyinde değişik derecelerde azalma olduğu gözlenmiştir. Bu toksik etkiler insandakinden 2-20 kat fazla maruziyet düzeyinde gözlenmiştir<sup>50</sup>.

### **Sonuç**

Tenofovir disoproksil fumarat günde tek bir doz alınarak AIDS ve hepatit B tedavisinde kullanılan önemli bir antiretroviral ilaçtır. Tenofovir disoproksil fumarat bir nükleozid monofosfat analogudur ve nükleotid revers transkriptaz inhibitörüdür. Vücuda alındıktan sonra TDF, diester bağlarının hidrolizi ile tenofovire dönüştürülür. Oluşan tenofovir hücrel enzimler tarafından fosforile edilerek tenofovir difosfat oluşturulur. Tenofovir difosfat virüs DNA'sı ile birleştikten sonra DNA zincir terminasyonu yolu ile HIV-1 trifosfat aktivitesini inhibe eder.

HIV, vücuda girdiğinde asla vücuttan dışarı atılmayan bir virüs olduğundan tedavide yapılması gereken, vücuttaki HIV'in çoğalmasını engellemektir. Tenofovir, düşük genotipik direnç oranı ve yüksek antiviral etkinliği ile monoterapi ve kombine ilaç tedavileri için tercih edilen bir ilaç haline gelmiştir. Tenofovir disoproksil fumaratın kullanıma girmesiyle birlikte HIV enfeksiyonu artık sonu beklemekle geçirilen çaresiz bir hastalık değil, kronik bir rahatsızlık olarak kabul edilmektedir.

## Kaynaklar

1. Badur S. AIDS: Nereden nereye geldik? *Ankem Dergisi*. 2007;21:1-6.
2. Punar M., Uzel S., Cemil EH. HIV enfeksiyonu: 44 vakanın analizi. *Klimik Dergisi*. 2000;13:94-7.
3. Açıoğlu S., Ünal S. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıkların Epidemiyolojisi. Ankara, Bilim Tıp Yayınevi, 2001.
4. Taşdelen-Fışgın N, Tanyel E, Sarıkaya-Genç H, Tülek N. HIV/AIDS olgularının değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi*. 2009;22:18-20.
5. Hammer SM, Eron JJ Jr., Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008;300:555-70.
6. Çetinkaya Y, Ünal S., HIV Enfeksiyonunda Antiretroviral Tedavi'nin Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998.
7. De Clercq, E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int J Antimicrob Agent*, 2009;33:307-20.
8. Elmi Ş. HIV/AIDS, HBV, HCV, sifiliz ve genital herpes'in toplumda ve riskli davranış modeli gösteren seks işçilerinde karşılaştırılması (Tıpta uzmanlık tezi). İstanbul, Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 2007.
9. Sulukan EE, Küçüköğlü K, Gül Hİ. AIDS ve tedavisinde kullanılan ilaçlar. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2009;38:47-78.
10. Özbal Y. HIV-1 enfeksiyon Patogenezi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2007;29:228-34.
11. Ustaçelebi Ş. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsleri HIV-1 ve HIV-2. Ankara, Güneş Kitabevi. 1999.
12. Rubbert A, Behrens G, Ostrowski M. Pathogenesis of HIV-1 infection. *HIV Medicine*. 2006;6:1-86.
13. Özbal Y. HIV-1 enfeksiyon patogenezi. *Erciyes Tıp Dergisi*. 2007;29:228-34.
14. Kaya S, Yılmaz G, Erensoy Ş, Arslan M, Koksall İ. HIV/AIDS'li 36 olgunun retrospektif analizi. *Klimik Dergisi*. 2011;24:11-6.
15. Tümer A, Ünal S. HIV/AIDS epidemiyolojisi ve korunma. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. 2001;10:446-9.
16. Taşdelen-Fışgın N, Tanyel E, Sarıkaya-Genç H, Tülek N. HIV/AIDS olgularının değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi*. 2009;22:18-20.
17. İnan A. HIV enfeksiyonu ve tedavisi ile ilişkili metabolik sorunlar. *HIV/AIDS Dergisi*. 2006;9:104-9.
18. Furman PA, Fyfe JA, St Clair MH, Weinhold K, Rideout JL, Freeman GA et al. Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83:8333-83.
19. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St Clair MH, Lehrman SN, Gallo RC et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine: an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-

- lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82:7096-7100.
20. Balzarini J, Holy A, Jindrich J, Naesens L, Snoeck R, Schols D et al. Differential antiherpesvirus and antiretrovirus effects of the (S) and (R) enantiomers of acyclic nucleoside phosphonates: potent and selective in vitro and in vivo antiretrovirus activities of (R)-9-(2-phosphonomethoxypropyl)-2,6-diaminopurine. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:332-8.
  21. Pauwels R, Andries K, Desmyter J, Schols D, Kukla MJ, Breslin HJ et al. Potent and selective inhibition of HIV-1 replication in vitro by a novel series of TIBO derivatives. *Nature*. 1990;343:470-4.
  22. De Clercq E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): past, present, and future. *Chem Biodivers*. 2004;1:44-64.
  23. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patient in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2007;370:29-38.
  24. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2007;370:39-48.
  25. Matthews T, Salgo M, Greenberg M, Chung J, DeMasi R, Bolognesi D. Enfuvirtide: the first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes. *Drug Discov*. 2004;3:215-25.
  26. Westby M, van der Ryst E. CCR5 antagonists: host-targeted antivirals for the treatment of HIV infection. *Antivir Chem Chemother*. 2005;16:339-54.
  27. Perros M. CCR5 antagonists for the treatment of HIV infection and AIDS. *Adv Antiviral Drug Des*. 2007;5:185-212.
  28. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1261-9.
  29. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:339-54.
  30. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:355-65.
  31. Hammer SM, Eron JJ Jr., Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008;300:555-70.
  32. Örmən B, Türker N. Antiretroviral ilaçların yan etkileri. *İnfeksiyon Dergisi*. 2006;20:219-26.

33. Buggisch P, Erhardt A, Huppe D, Stein K, Trojan J, Sarrazin C et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*. 2010;51:73-80.
34. Kuzu F, Müderrisoğlu C, Ceylan B, Fincancı M, Eren G, Soysal F. Adefovir ve tenofovir kullanan kronik hepatit B'li olgularda tedaviye yanıtı belirleyen değişkenlerin incelenmesi. *İstanbul Tıp Dergisi*. 2011;12:11-8.
35. Demirtürk N, Demirdal T. Yüksek genetik bariyerli antivirallerle tedavi edilen kronik hepatit B hastalarında gözlenen yan etkiler. *Yeni Tıp Dergisi*. 2011;28:146-9.
36. Hazra R, Balis FM, Tullio AN, DeCarlo E, Worrell C.J, Steinberg SM et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:124-9.
37. Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproksil fumarate. *Reviews of anti-infective agents*. *California Clin Infect Dis*. 2003;37:944-50.
38. Gilead Sciences. Tenofovir Disoproksil Fumarat Viread Package Insert. Foster City, CA: Gilead Sciences, 2003.
39. Barditch-Crovo PS, Deeks G, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller Met al.. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2733-9.
40. Antoniou T, Park-Wyllie LY, Tseng AL. Tenofovir: a nucleotide analog for the management of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2003;23:29-43.
41. Buchacz K, Brooks JT, Tong T, Moorman AC, Baker RK, Holmberg SD et al. Evaluation of hypophosphataemia in tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-exposed and TDF-unexposed HIV-infected out-patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2006;7:451-6.
42. 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;359:2442-55.
43. Demir NA, Körgelir S, Demir LS, Sümer Ş, Dikici N, Özçimen S et al. Naif kronik hepatit B hastalarının bir yıllık 245 mg/gün tenofovir disoproksil fumarat tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Nobel Medicus*. 2013;9:57-62.
44. Kavaklı B, Sargın M, Gümüş M. Diabetes mellitus'un akut metabolik komplikasyonları-III: laktik asidoz. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri*. 1998; IX:718-9.
45. Hall AM. Update on tenofovir toxicity in the kidney. *Pediatra Nephrol*. 2013;28:1011-23.
46. Woodward CLN, Hall AM, William IG, Madge S, Copas A, Nair D et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med*. 2009;10:482-7.
47. Balık İ, Yüksel Ö. Kronik hepatit B tedavisinde kullanıma yeni giren ve girecek olan antiviraller. *Hatam Dergisi*. 2011;10:117-22.

48. Blanchard JN, Wohlfeiler M, Canas A, King K, Lonergan T. Pancreatitis treated with didanosine and tenofovir disoproksil fumarate. Clin Infect Dis. 2003;37:57-62.
49. Nu'nez M, Puoti M, Camino N, Soriano V. Treatment of chronic hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: present and future. Clin Infect Dis. 2003;37:1678-85.
50. Murphy MD, O'Hearn M, Chous S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. Clin Infect Dis. 2003;36:1082-5.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Lale Dönbak  
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fen Edebiyat Fakültesi  
Biyoloji Bölümü  
Kahramanmaraş, Turkey  
e-mail: lale@ksu.edu.tr