

# Tenofovir Disoproksil Fumarata Bağlı Olabilecek Nadir Bir Yan Etki: Yüksük Tırnak

## *A Rare Side Effect That May Be Due to Tenofovir Disoproxil Fumarate: Nail Pitting*

Nuran Sarı

Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Özet

Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), kronik hepatit B tedavisinde yaygın kullanılan genetik bariyeri yüksek, güvenilir, potent bir antiviral ilaçtır. TDF tedavisi, yan etki nedeniyle nadiren değiştirilmektedir. TDF'ye bağlı olarak bulantı, kusma, hipofosfatemi, kreatinin artışı, laktik asidoz ve dermatit gibi yan etkiler görülebilir. Ulaşabildiğimiz literatürde TDF kullanımına bağlı bir yan etki olarak yüksük tırnak bulunmamaktadır. Bu bildiriye TDF kullanımına bağlı bulantı ve yüksük tırnak nedeniyle altıncı ayda tedavisi değiştirilen bir kronik hepatit B olgusu sunulmuştur. *Klimik Dergisi 2018; 31(3): 241-3.*

**Anahtar Sözcükler:** Tenofovir, ilaca bağlı yan etkiler ve advers reaksiyonlar, yüksük tırnak.

### Abstract

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is widely used for chronic hepatitis B treatment and is a safe and potent antiviral drug that has high genetic barrier. The TDF therapy is rarely changed due to side effects. The side effects of TDF include nausea, vomiting, hypophosphatemia, elevated creatinine, lactic acidosis, and dermatitis. Nail pitting as a side effect due to the use of TDF has not been found in the literature which we could reach. A case of chronic hepatitis B is presented in this report in which treatment was changed due to nail pitting and nausea in the sixth month of TDF treatment. *Klimik Dergisi 2018; 31(3): 241-3.*

**Key Words:** Tenofovir, drug-related side effects and adverse reactions, nail pitting.

### Giriş

Dünyada iki milyar kişinin hepatit B virusu (HBV)'yla karşılaşmış olduğu ve 400 milyon dolaylarında kronik hepatit B hastası olduğu bildirilmektedir (1,2). HBV enfeksiyonu, tedavi edilmeyen olgularda kronikleşme, siroz ve kanser gelişimi gibi ciddi durumlara yol açabilmektedir (1-3). Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) hepatit B ve HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan nükleotid adenin analogudur. HBV DNA polimeraz aktivitesini inhibe ederek viral genom replikasyonunu engellemektedir (2). TDF güncel rehberlerde kronik hepatit B tedavisinde ilk seçenek oral antiviral olarak yer almaktadır (3,4). Genetik bariyeri yüksek, potent ve güvenilir bir ilaçtır. Uzun süreli kullanımlarda bulantı, kusma, kreatinin artışı, laktik asidoz gibi yan etkilere neden olabilmektedir (2,4-6). Dermatolojik olarak kaşıntı, döküntü, vaskülit gibi yan etki bildirimleri de bulunmaktadır (7-9). Yüksük tırnak sıklıkla psoryaz, ekzema, lichen planus, alopecia areata,

sarkoidoz, dermatomyozit gibi dermatolojik ve otoimmün hastalıklarda görülebilmektedir (10-12). Bu bildiriye TDF tedavisinin ikinci ayında yüksük tırnak gelişen ve yüksük tırnak açısından başka bir risk faktörü saptanmayan bir kronik hepatit B olgusu sunulmuştur.

### Olgu

Kronik hepatit B tanısıyla takip edilen 65 yaşında kadın hastanın serolojik tetkiklerinde, HBsAg pozitif, anti-HBe pozitif, HBeAg negatif, anti-HBc IgG pozitif, anti-delta negatif, anti-HBs negatifti. Hemogram, karaciğer fonksiyon testleri,  $\alpha$ -fetoprotein, kanama parametreleri normal sınırlarda, serum HBV DNA  $1.8 \times 10^5$  kopya/ml saptandı. Karaciğer ultrasonografisinde derece 1-2 hepatosteatoz mevcuttu. Yapılan karaciğer iğne aspirasyon biyopsisinde histolojik aktivite indeksinin 7, fibroz skorunun 2 olduğu görüldü. Hastaya TDF tedavisi başlandı. Tedavinin birinci ayında HBV DNA negatifleşti. Üçüncü ay kontrolü

**Cite this article as:** Sarı N. [A possible rare side effect due to tenofovir disoproxil fumarate: nail pitting]. *Klimik Derg.* 2018; 31(3): 241-3. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Nuran Sarı, Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta/E-mail: nuran\_sari2003@yahoo.com

(Geliş / Received: 7 Haziran / June 2018; Kabul / Accepted: 5 Eylül / September 2018)

DOI: 10.5152/kd.2018.58



sırasında hasta sağ el 2., 3. ve 5. parmak tırnaklarında bir aydır nokta tarzında çukurlaşmalardan yakınlıkla baş vurdu (Resim 1).

Anamnezde kronik bir hastalık, ilaç kullanımı ve farklı bir travmaya maruz kalma öyküsü olmayan hastanın serum kalsiyum, demir, çinko, albümin, protein, vitamin D değerleri normal sınırlardaydı. Dermatoloji konsültasyonunda hastanın deterjan temasından kaçınması, protein ve kalsiyumdan zengin beslenmesi, nemlendirici kullanması, lezyonların kullanmakta olduğu ilaca bağlı olabileceği göz önünde bulundurularak, tedavinin mümkünse değiştirilmesi önerildi. Türkiye farmakovijilans merkezine, yan etki bildirimini yaptı. Tedavi değişikliği açısından hastayla görüşüldü ancak tedaviye yanıt alınmış olması ve ciddi rahatsızlık vermemesi nedeniyle tedavi değiştirilmedi. Farklı bir TDF ticari preparatına geçilerek üç aylık aralarla kontrole çağrıldı. Altıncı ay kontrolünde lezyonlarda değişiklik olmaması, şişkinlik ve bulantı şikayetlerinin eklenmesi üzerine hastanın isteğiyle TDF tedavisi kesilerek entekavir 0.5 mg/gün tedavisine geçildi. Entekavir tedavisinin üçüncü ayında 5. parmak tırnağındaki noktasal çukurlaşmalarda belirgin, 2. ve 3. parmak tırnaklarındakilerde kısmi düzelme görüldü (Resim 2).

### İrdeleme

TDF, kronik hepatit B tedavisinde 10 yıldır kullanılmaktadır. Tedavinin en büyük avantajı son yıllarda kullanım sıklığının artmış olmasına rağmen henüz ilaç direncinin tanımlanmamış olmasıdır. Gebelik kategorisi B olup, güncel rehberlerde yüksek viremili gebelerde anneden bebeğe geçişi önlemek için son trimesterde kullanılması önerilmektedir (3,15). HBsAg-



**Resim 1.** Tenofovir diproksil fumarat tedavisinin 3. ayında sağ el 2., 4., 5. parmakta yüksük tırnak.



**Resim 2.** Entekavir tedavisinin 3. ayında tırnakların görünümü.

pozitif, viral yükü yüksek 45 gebenin değerlendirildiği retrospektif bir incelemede, anneden bebeğe geçişi önlemede etkili bulunmuş ve bebek izlemlerinde anlamlı bir yan etkiye rastlanmamıştır (16). Kalp, karaciğer, böbrek nakli yapılan hastalarda da TDF tedavisi etkili ve güvenli bulunmuştur (17).

Tüm hasta gruplarında güvenli, potent, yüksek genetik bariyerli bir ilaç olmasına rağmen yan etki nedeniyle tedavi kesilmesi veya değiştirilmesi gerekebilmektedir. Yan etkileri diğer oral antiviral ajanlarla karşılaştırıldığında daha azdır (5). En önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Kronik hastalıklar ve HIV enfeksiyonu gibi eşlik eden durumlarda nefrotoksisite sıklığı artmaktadır. Mitokondriyal toksisite, proksimal tubuler hasar ve apoptozun nefrotoksisitede etken olabileceği bildirilmektedir. Kronik hastalıklar ve HIV enfeksiyonunun eşlik ettiği durumlarda nefrotoksisite daha sık görülmektedir. Doz azaltılması veya ilacın kesilmesi durumunda nefrotoksisite geri dönüşümlüdür (18).

Diğer yan etkiler arasında meteorizm, dispepsi, karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı, baş dönmesi, nötropeni, alerjik reaksiyonlar, hipofosfate mi ve laktik asidoz yer almaktadır (3,13). TDF tedavisi başlanan ve bir yıl süreyle üç aylık periyodlarla izlenen 411 naif kronik hepatit B olgusundan sadece üçünde gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tedavinin kesildiği, bunun dışında ciddi bir yan etki saptanmadığı bildirilmiştir (2). TDF tedavisi alan 440 olgulu bir seride ise olguların %6'sında yan etki gözlenmiş olup %1'inde depresyon, kilo kaybı, görsel bozukluklar, kas ağrıları gibi yan etkiler nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştır (14).

Literatürde alerji, kaşıntı ve döküntü gibi yan etkiler nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı bildirilen olgular mevcuttur (9,19,20). Osteomalasi yapma etkisi ise HIV ile enfekte hastalarda daha sık görülmektedir. HBV enfeksiyonunda TDF'yle ilişkili patolojik kırık bildirilmemiştir (21).

Literatür taramalarında TDF kullanımına bağlı yan etkiler arasında tırnak bulgularına rastlanmamıştır. Tırnak plağında terzi yüksüğü şeklinde çukurluklar görülmesi yüksük tırnak (çukurlu tırnak) olarak tanımlanmaktadır. Tırnak plağı yüzeyinde noktasal depresyonlar oluşur. Bunlar, proksimal tırnak kıvrımından dışarıya doğru hareket eden tırnak plağının yüzeyinde zayıf yapışma gösteren parakeratozik adacıkların deskvamasyonu sonucu oluşurlar. Lezyon sayısı bir tek tırnak üzerindeki birkaç çukurdan, bütün tırnaklardaki yaygın çukurlaşmaya kadar değişebilir. Çukurcuklar genellikle çok küçük olup, yaklaşık olarak toplu iğne başı büyüklüğündedir. Değişik boy, derinlik ve biçimde olan bu çukurcuklar özellikle tırnak psoryazının en sık rastlanan şeklidir. Proksimal tırnak matriks keratinizasyonunu etkileyen hastalıklarda ve %5 oranında da normal kişilerde görülebilmektedir. Lokal ve tek olanların önemi yoktur. Fakat beş tırnaktan daha fazla ya da bütün tırnakların tutulumunda etyoloji araştırılmalıdır. Hastamızda üç tırnaktan daha fazla ya da bütün tırnakta bulgular mevcuttu. En sık görüldüğü hastalıklar, psoryaz, alopecia areata, ekzema, dishidro, parakeratosis pustulosa, pityriasis rosea, lichen planus, sarkoidoz ve travmalardır. Psoryaza bağlı olgularda tedavide lezyon içine steroid, salisilik asid, D vitamini, retinoid uygulamalarının yanı sıra floroürasil ve siklosporin gibi ajanlar kullanılabilir. Ağır olgularda cerrahi denemştir. Travmadan kaçınılması, tırnakların kısa tutulması, eldiven kullanılması da tedavi önerileri arasındadır (11,12,22).

Sunulan olguda TDF tedavisinin ikinci ayında tırnak bulgularının gelişmesi, etyoloji araştırıldığında eşlik eden komorbidite, travma, elektrolit bozukluğu, dermatolojik veya romatizmal bir hastalık gibi başka sebep bulunamaması nedeniyle sorumlu etken olarak TDF düşünülmüştür. TDF tedavisi kesilip entekavir tedavisine geçilmesinden üç ay sonra 5. parmak tırnağında belirgin, 2. ve 4. parmak tırnağında kısmi düzelme olduğu görülmüştür. Bu nedenle tırnak bulgularının TDF'yle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ulaşabildiğimiz literatürde TDF'ye bağlı bir yan etki olarak yüksek tırnağın bildirildiği bir yayına rastlanmamıştır. Her ne kadar hayatı tehdit eden bir bulgu olmasa da TDF kullanan hastalarda yüksek tırnak görüldüğünde bu ilişki akılda bulundurulmalı, gereğinde hastayla birlikte karar verilerek tedavi değiştirilmelidir.

#### Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

- Tosun S. Dünyada ve Türkiye'de viral hepatit B epidemiyolojisi. *In: Güner R, Tabak F, eds. Viral Hepatit 2018*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri, 2018: 13-32.
- Ahn SS, Chon YE, Kim BK, et al. Tenofovir disoproskil fumarate monotherapy for nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B patients in Korea: data from the clinical practice setting in a single-center cohort. *Clin Mol Hepatol*. 2014; 20(3): 261-6.
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2): 370-98.
- Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, et al. Kronik hepatit B virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klimik Derg*. 2014; 27(Suppl. 1): 2-18.
- Kayaaslan B, Güner R. Adverse effect of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B. *World J Hepatol*. 2017; 9(5): 227-41.
- Marcellin P, Zoulim F, Hézode C, et al. Effectiveness and safety of tenofovir disoproskil fumarate in chronic hepatitis B: a 3-year, prospective, real-world study in France. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(10): 3072-83.
- Jain P. A case of cutaneous reaction with tenofovir disoproskil fumarate. *J Clin Exp Hepatol*. 2013; 3(3): 254-5.
- Lockhart SM, Rathbun RC, Stephens JR, et al. Cutaneous reactions with tenofovir disoproskil fumarate: a report of nine cases. *AIDS*. 2007; 21(10): 1370-3.
- Aşçı Z, Tünay H, Demirtürk N. Tenofovir disoproskil fumarata bağlı nadir bir yan etki: kaşıntı. *Klimik Derg*. 2015; 28(3): 126-8.
- Singh SK. Finger nail pitting in psoriasis and its relation with different variables. *Indian J Dermatol*. 2013; 58(4): 310-2.
- Butani VR. 10-year history of pitted nails. *Am Fam Physician*. 2015; 92(7): 627-8.
- Kulluk P, Utaş S. Psoriatik tırnak tanısı ve tedavisi. *Türk Dermatol Derg*. 2009; 3(4): 83-8.
- Öncül O. Kronik hepatit tedavisinde yan etki yönetimi. *In: Güner R, Tabak F, eds. Viral Hepatit 2018*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri, 2018: 231-51.
- Ridruėjo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7169-80.
- Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016; 10(1): 1-98.
- Celen MK, Mert D, Ay M, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproskil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(48): 9377-82.
- Daudé M, Rostaing L, Sauné K. Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2011; 91(8): 916-20.
- Abraham P, Ramamoorthy H, Isaac B. Depletion of the cellular antioxidant system contributes to tenofovir disoproskil fumarate-induced mitochondrial damage and increased oxido-nitrosative stress in the kidney. *J Biomed Sci*. 2013; 19: 20-61.
- Jain P. A case of cutaneous reaction with tenofovir disoproskil fumarate. *J Clin Exp Hepatol*. 2013; 3(3): 254-5.
- Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *J Infect Dis*. 2015; 211(3): 374-82.
- Gómez Martínez MV, Gallardo FG, Pirogova T, García-Samaniego J. Bone scintigraphy and secondary osteomalacia due to nephrotoxicity in a chronic hepatitis B patient treated with tenofovir. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014; 33(2): 103-5.
- Palmou N, Marzo-Ortega H, Ash Z, et al. Linear pitting and splinter haemorrhages are more commonly seen in the nails of patients with established psoriasis in comparison to psoriatic arthritis. *Dermatology*. 2011; 223(4): 370-3.